

## **Efecto antitoxicológico del tocosh de papa (*Solanum tuberosum*) frente al sulfametoxazol-trimetropina en raíces de cebolla (*Allium cepa*)**

Antitoxicological effect of potato tocosh (*Solanum tuberosum*) against sulfamethoxazole-trimethopine in onion roots (*Allium cepa*)

Luis Felipe Gonzales-Llontop<sup>1</sup>; Mariel del Rocío Chotón Calvo<sup>1</sup>; Julio Chico-Ruiz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas (UNTRM), Chachapoyas, Perú.

<sup>2</sup> Laboratorio de Cultivos Celulares. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional de Trujillo. Trujillo, Perú.

\* Autor correspondiente: [luis.gonzales@untrm.edu.pe](mailto:luis.gonzales@untrm.edu.pe) (L. F. Gonzales-LLontop).

ORCID de los autores:

L. F. Gonzales-Llontop: <https://orcid.org/0000-0001-7944-2642>

M. del R. Chotón-Calvo: <https://orcid.org/0000-0001-6870-9268>

J. Chico-Ruiz: <http://orcid.org/0000-0002-7287-321X>

### RESUMEN

Varios fármacos de venta libre son ofrecidos a pacientes y no les alcanzan información de los efectos secundarios por su consumo frecuente. Ello estimuló a valorar el efecto antitoxicológico del tocosh de papa (*Solanum tuberosum*) frente al sulfametoxazol-trimetropina en raíces de cebolla (*Allium cepa*). Se desarrollaron raicillas de 3,0 cm en 20 bulbos de cebolla, las cuales se sostuvieron en cuatro procedimientos: testigo (100 ml de agua destilada), problema 1 (20 uL de tocosh), problema 2 (sulfametoxazol-trimetropina 1%) y problema 3 (sulfametoxazol-trimetropina 1% más 20 uL de tocosh.). Se aplicó la técnica de coloración de Tjio y Levan para la observación celular. El grupo 3 presentó: anomalías cromosómicas clastogénicas: puentes (2,3%), puentes múltiples (1,2%), cromosoma en c-metafase (0,5%) y aneugénicas: cromosoma pegajoso (1,1%) y yema nuclear (1,3%) y sin aberraciones (99,6%) mientras la agrupación que recibió antibiótico más tocosh expresó falta de anomalías cromosómicas. En las condiciones de laboratorio, a una dosis de 2uL de tocosh se percibió el mejor efecto antitoxicológico en raicillas de *Allium cepa* lo cual muestra al tocosh como una alternativa antitoxicológica ante el poder tóxico de ciertos fármacos.

**Palabras clave:** Efecto antitoxicológico; tocosh; sulfametoxazol-trimetropina; anomalía cromosómica.

### ABSTRACT

Several over-the-counter drugs are offered to patients, and they do not have information on the side effects due to their frequent consumption. This stimulated us to evaluate the antitoxicological effect of potato tocosh (*Solanum tuberosum*) compared to sulfamethoxazol-trimethopine in onion roots (*Allium cepa*). Rootlets of 3.0 cm were developed in 20 onion bulbs, which were sustained in four procedures: control (100 ml of distilled water), problem 1 (20 uL of tocosh), problem 2 (sulfamethoxazol-trimethoxazol 1%) and problem 3 (sulfamethoxazol-trimethopine 1% plus 20 uL of tocosh.). The Tjio and Levan staining technique was applied for cellular observation. Group 3 presented: clastogenic chromosomal anomalies: bridges (2.3%), multiple bridges (1.2%), chromosome in c-metaphase (0.5%) and aneugenic: sticky chromosome (1.1%) and yolk nuclear (1.3%) and without aberrations (99.6%) while the group that received antibiotic plus tocosh expressed a lack of chromosomal abnormalities. Under laboratory conditions, at a dose of 2uL of tocosh, the best antitoxicological effect was perceived in roots of *Allium cepa* which shows tocosh as an antitoxicological alternative to the toxic power of certain drugs.

**Keywords:** Antitoxicological effect; tocosh; sulfamethoxazol-trimethopine; chromosomal abnormality.

Recibido: 13-02-2024.

Aceptado: 05-04-2024.



Esta obra está publicada bajo la licencia [CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

## INTRODUCCIÓN

El tema de la globalización involucra a la industrialización y al desarrollo indetenible de las obras relacionadas al área agrícola y a los negocios, originando efectos indeseables para la salud y ambiente. Actualmente hay un incremento preocupante por las consecuencias que los fármacos, radiaciones ionizantes, plaguicidas, preservantes de alimentos usados por el ser humano estaría afectando considerablemente y forma alarmante las mutaciones en su ADN originando enfermedades incurables y a la vez coadyuvando a la gravedad de otras dolencias humanas (Bath et al., 2018; Valentín et al., 2019; Ibañez & Angulo, 2022).

Varias de las medicinas farmacológicas son de venta libre como son los antibióticos y varios antiinflamatorios no esteroideos ofrecidos al ciudadano común con un marketing atractivo que influye para su consumo en forma desmesurada. El consumidor ignora las consecuencias secundarias que producen en su organismo. Esta situación es preocupante y se debe a que no se informan antes de consumir un medicamento (Ortiz de García et al., 2017; Huamancayo & Perales, 2018).

Las sustancias químicas que deben ser estudiadas y analizadas por su consumo frecuente y excesivo destacan los AINES (fármacos químicos de origen no esteroideo) que son corticosteroides artificiales con actividades parecidas a las hormonas esteroideas que son producidas por los órganos suprarrenales. Poseen funciones antiinflamatorias e inmunosupresoras; su actividad es inhibir la producción del ácido araquidónico (Katzung & Trevor, 2016). Dentro de los grupos de los

antibióticos está el sulfametoxazol trimetropina que es un biocida de alto margen, matando microorganismos patógenos y a la vez células sanas como hematíes y otras células de forma irreversible (Rang et al., 2016).

Las evidencias toxicológicas sobre los efectos de estas sustancias químicas aún se desconocen e ignoran por falta de indagación científica, por lo que, se pasa desapercibido sus consecuencias graves los cuales requirieran atención por parte de las autoridades internacionales (Verma et al., 2017).

Los ensayos comprobados en prototipos de animales buscando examinar su poder y suficiencia toxicológica abarcan demasiada duración y economía. Existe una opción a esta clase de experimentos, y son las raicillas de ciertos vegetales las cuales en horas o días dan resultados similares a lo que sucedería en animales (Gonzales et al., 2020).

Existen algunos vegetales cuyas raicillas son muy perceptibles a los grados de toxicología de una sustancia química específica, sus réplicas son inmediatas y se puede visualizar las transformaciones ocasionadas a nivel cromosómico. Aquí se perfila *Allium cepa* L. "cebolla", como ingrediente vivo y muy económico acondicionándose a un ambiente de investigación cuyas radículas son sencillas de manejar (Gonzales & Díaz, 2016; García et al., 2021).

Ante este problema nos propusimos estimar el efecto antitoxicológico del tocosh de papa (*Solanum tuberosum*) frente al sulfametoxazol-trimetropina en raíces de cebolla (*Allium cepa*).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizaron 20 bulbos de *Allium cepa* y fueron puestos en agua sucesivamente trastocada con aireación, en oscuridad y a temperatura de  $21 \pm 22$  °C. A los de 3 días se separaron bulbos con raíces de longitud mayor a 3 cm a fin de lograr un ciclo reproductivo perenne (Ulloa et al., 2015).

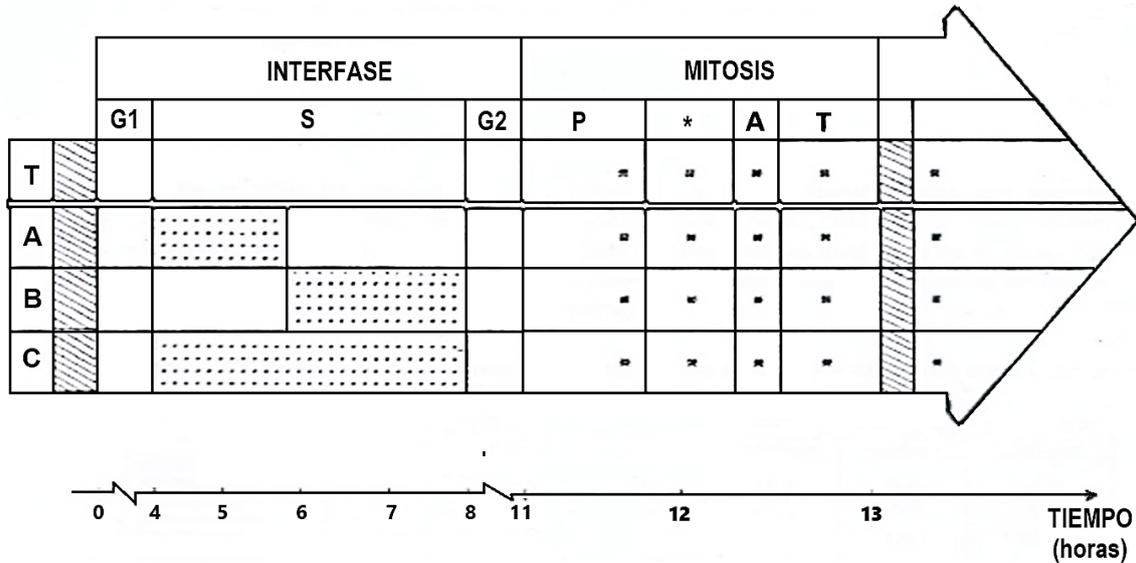
Para estimar los registros interfásico y mitótico se optó por medir el tiempo de la onda celular nuclear de *Allium cepa* aplicándose cafeína 0,1% (1, 3, 7 - trimetilxantina). El grupo celular dañado se detectó por un trastorno en su morfología cromosómica (Gonzales, 2021).

En el conjunto testigo se expusieron las raicillas por 14 horas en agua pura. En los grupos problemas 1 y 2, las radículas de cebolla fueron ejecutadas empezando por cuatro horas con el tocosh (juntando las subetapas temprana y terminal de la fase replicativa "S") y también con el sulfametoxazol-trimetropina 1%. Luego por dos horas se mantuvieron en agua destilada para su renovación. En el grupo problema 4 se enfrentaron las 2 sustancias en ensayo. Terminada la experiencia del ciclo celular (14 horas), los lotes fueron sometidos en agua pura (Gonzalez, 1997; Beltrán, 2015).

El efecto toxicológico del sulfametoxazol-trimetropina 1% se calculó en dos partes: primero la citotoxicidad valorando el Indicador Mitótico (IM) y la longitud de las raicillas afectadas y segundo, se valoró la genotoxicidad, evaluándose el grado y el tanto por ciento de aberraciones cromosómicas (Beltrán & Gonza, 2016). Se cotejó el lote testigo y el lote problema (que recibieron agua pura y sulfametoxazol-trimetropina 1%).

Repeticiones: Se ejecutó con 5 bulbos de cebolla por cada uno de los tratamientos. En la Figura 1 el diseño experimental aplicado en este estudio (Hernández et al., 2018).

Para elaborar el estudio estadístico se optó por los datos de las raicillas de *Allium cepa* a través de un cuadro de observación, luego se aplicó el sulfametoxazol-trimetropina para luego calcular su acción por 2,000 campos microscópicos. Obtenida la información genuina se aplicó el test de ANVA, usándose el arquetipo estadístico SPSS versión 27,0. Ulteriormente se valuó las dimensiones de tendencia central (media) y de dispersión (varianza, desviación estándar) anticipada transformación arco sen de las proporciones reales.



**Figura 1.** Diseño Experimental usado para la inducción toxicológica en *A. cepa*.  
 T: Testigo; A, B y C = Sistemas experimentales; ☐ = Tratamiento con cafeína 0.1%; Sistema A: sulfametoxazol-trimetropina 1%; Sistema B: *Solanum tuberosum* (tocosh); Sistema C: *Solanum tuberosum* (tocosh) + sulfametoxazol-trimetropina 1%; \* = fijación o sujeción de raicillas.

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

En la Tabla 1 se manifiestan las medias porcentuales del indicador mitótico (IM) y de los indicadores de etapa (IP = indicador profásico; IMe = indicador metafásico; IA = indicador anafásico; IT = indicador telofásico) de la comunidad celular de *Allium cepa* en los cuatro tratamientos ensayados. Las estimaciones del proceso del grupo testigo señalan a los indicadores de la agrupación meristemática usadas como contrastación para realizar el cotejo con los procedimientos siguientes. La agrupación celular testigo exhibe un indicador mitótico (IM) de 10,4% ± 0,31 y un indicador interfásico de 89,6%. Luego el grupo celular meristemático expone un indicador profásico (IP) de 77,9%; indicador metafásico (IMe) de 8,3%; indicador anafásico (IA) de 6,6 e

indicador telofásico (IT) de 7,2%. Los valores de los indicadores de la mitosis e indicadores de fases encontrados en el grupo testigo son similares a los evaluados por otros estudiosos (Beltrán & Beltrán, 2016; Gonzales & Chico, 2021). En la Tabla 2 se muestran la divergencia de medias de longitud de las raicillas de *Allium cepa* L. considerando el antes (A) y después (D) del procesamiento de los grupos. En la Tabla 2 (G1) se detectó un notable crecimiento en longitud de las raicillas con lo cual afirmamos que los fitocomponentes del tocosh 1% serían los principales responsables de la intensa proliferación mitótica celular promoviendo una alta capacidad estimulante del ciclo celular (Gonzales & Chotón, 2022).

**Tabla 1**  
 Grados de citotoxicidad del sulfametoxazol trimetropina probados con el promedio de los Indicadores interfásico (I.I.) y mitótico (I.M.) e Indicadores de etapas de *Allium cepa* L. "cebolla"

GRUPO	I.I.	I.M.	I.P.	I. Me	I.A.	I.T.
TESTIGO	89,6	10,4±0,31 <sup>a</sup>	77,9	8,3	6,6	7,2
TOCOSH (P1)	87,3	11,7±0,28 <sup>b</sup>	78,1	8,1	6,4	7,4
SMT (P2)	92,6	7,1±0,18 <sup>a</sup>	85,4	7,6	6,2	4,8
SMT + TOCOSH (P3)	91,1	8,9±0,17	80,6	8,1	6,9	4,4

a, b p < 0,05 respecto al testigo.  
 I= indicador interfásico. IM= indicador mitótico, IP= indicador profásico, IMe= indicador metafásico. IA= indicador anafásico, IT= indicador telofásico.  
 Los indicadores se enuncian en tanto por ciento (%). Se evaluaron 2000 células de *A. cepa* L. en cada proceso.

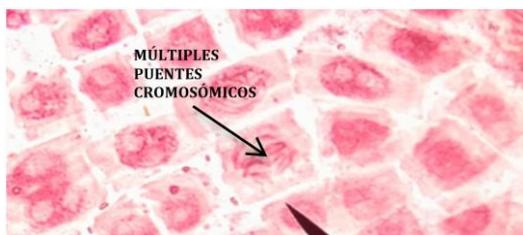
**Tabla 2**  
 Divergencia de medias de longitud de raicillas de *Allium cepa* L. antes y después de los procedimientos

GRUPOS	T1		T2		T3		T4		T5	
	A	D	A	D	A	D	A	D	A	D
TESTIGO (T)	3,5	3,7	3,1	3,7	3,6	4,2	2,6	3,1	2,5	3,1
TOCOSH (P1)	3,8	3,9	3,6	3,9	3,7	4,3	4,2	4,7	3,7	4,3
SMT (P2)	1,1	1,2	1,4	1,4	1,6	1,7	3,4	3,4	2,3	2,4
SMT + TOCOSH (P3)	2,8	3,0	2,4	2,7	3,2	3,5	2,6	2,7	2,5	2,7

\* T1, T2, T3, T4 y T5 indican los tratamientos ejecutados.  
 Leyenda: T (grupo testigo), P1 (grupo problema 1), P2 (grupo problema 2) y P3 (grupo problema 3); SMT (sulfametoxazol trimetropina), tocosh (*Solanum tuberosum* L.).

En la comunidad embrionaria testigo, se percibió todo el ciclo celular completo y todas sus etapas, lo cual se demuestra con las células meristemáticas vigorosas en etapa de interfase probándose que los cocientes celulares del ciclo reproductivo (CR) y el enérgico movimiento de dicho ciclo ejecutados en este análisis son apropiados. En P2, referente a la comunidad meristemática supeditada al efecto del tocosh 1% (*Solanum tuberosum*), se analizó que las células muestran un indicador mitótico (IM) de  $11,7\% \pm 0,28$ ; lo que nos manifiesta que el tocosh estimula parcialmente el ciclo celular al producir un crecimiento del 20% de la comunidad celular a nivel de la mitosis, con respecto a la comunidad celular testigo.

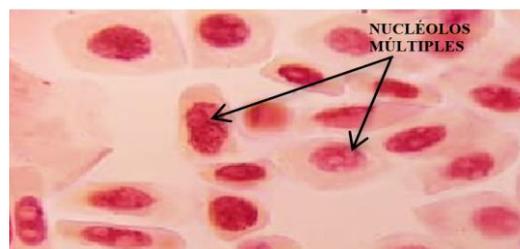
En la Figura 2 se muestra a una célula de raicillas presentando múltiples puentes cromosómicos por efecto del sulfametoxazol trimetropina 1% (SFM 1%), donde posiblemente la actividad genotóxica del SFM 1% provocó el fenómeno quebradura-conexión-enlace en el momento del ingreso celular a la mitosis (después de la replicación del ADN), en el cual un brazo cromosómico fragmentado al presentar un polo adhesivo se fusionaría con el polo de otro cromosoma fragmentado. Se percibe en etapa de anafase la forma de un “puente o canal cromosómico” conocido como: “translocación cromosómica”, infiriéndose el elevado nivel de desorden cromosómico con el que las células se metieron a la siguiente división celular (Karp, 2019; Alberts et al., 2022). Esto es contrario al estudio de Goldstein et al. (1979) quienes manifiestan que el nacimiento del puente cromosómico es una alteración temporal y fugaz que finiquita destruyéndose en telofase ante el poder de liberación que ejecutan los actores moleculares mitóticos; sin embargo en este análisis se logró evidenciar como se visualiza en la Figura 3 donde una célula presenta un puente cromosómico permanente inducido por SMT 1% enérgicamente enlazado, demostrándose que dicha alteración cromosómica podría resistir a no desconectarse y pasar molecularmente desordenada a la sucesiva onda del ciclo celular (Beltrán & Gonzales, 1995).



**Figura 2.** Célula de raicillas de *Allium cepa* presentando múltiples puentes cromosómicos inducidos por sulfametoxazol trimetropina 1% (1000X).

En la Figura 3 se demuestra que el metabolismo celular de los ácidos nucleicos se ejecutan eficientemente al encontrar células embrionarias salutíferas con más de 4 nucléolos; probando que la transcripción fue intensa debido al efecto estimulador del tocosh 1% garantizándose que casi todos los factores proteicos enzimáticos como las ciclinas y las quinasas dependientes de las ciclinas (Cdk) que participan y controlan complejamente la

cascada del ciclo celular se ejecutaron normalmente (Gadaleta et al., 2016).



**Figura 3.** Célula de *Allium cepa* mostrando múltiples nucléolos estimulados por efecto del sulfametoxazol trimetropina 1% (1000X).

Es posible que la mayoría de las células embrionarias se hallaron en esta condición porque esto probó la elevada actividad citostática del sulfametoxazol trimetropina 1% debido posiblemente a que el antibiótico impide el ingreso de las células a la siguiente etapa al influenciar sobre las moléculas que dirigen el desarrollo del ciclo celular (Beltrán & Beltrán, 2016).

Los productos expresados en las tablas 3 y 4, comprueban un efecto citotóxico y genotóxico del sulfametoxazol trimetropina 1%, semejante a lo descubierto en otros estudios (Gonzales & Díaz 2016; Gonzales et al., 2020; Gonzales et al., 2021); pero a la vez nos da posibilidad de contrarrestar esta toxicidad por parte del fármaco en estudio al aplicar el uso del tocosh como poderoso estimulante de los mecanismos de reparación celular. Los productos descubiertos en este estudio con el uso del tocosh se redujeron posiblemente porque los mecanismos de reparación celular se volvieron eficientes contraviniendo la actividad genotóxica del sulfametoxazol trimetropina 1%. Las figuras 4 y 5 presentan dos casos de alteraciones cromosómicas conocidas como c-metáfase y el cromosoma pegajoso. Estas suceden en metafase justo cuando se ha desbaratado la estructura molecular de la carioteca; mientras la polimerización y despolimerización de los microtúbulos en ambos polos, desplaza los extremos de las hebras cinetocóricas enlazándolas con los mismos entonces los cromosomas se alinean en el ecuador de la célula.



**Figura 4.** Aberración cromosómica aneugénica tipo C-metáfase inducido por sulfametoxazol trimetropina 1% (1000X).

Se valoraron 2000 células de *A. cepa* L. por proceso. Si esto se afecta entonces sucederá lo que se observa en la Figura 5, los cromosomas se encuentran espacialmente disgregados o desordenados (Silva et al., 2016; Beltrán & Gonza, 2016).

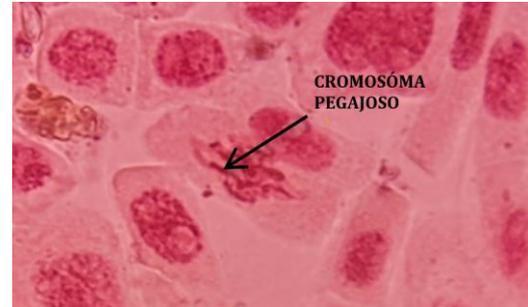
Se observa el efecto tóxico del sulfametoxazol trimetropina 1% del conjunto control (problema 2) el cual produjo un alto efecto citotóxico y genotóxico observado y corroborado en la reducción del indicador interfásico (II) (Tabla 1) y en la paralización del crecimiento en longitud de las raicillas (Tabla 2) así como también en la existencia de aberraciones cromosómicas (Tabla 3). También se constató la disminución de los mismos efectos negativos mencionados al evaluar el grupo problema 3 donde las raicillas fueron sumergidas en una solución combinatoria de tocosh más sulfametoxazol trimetropina 1% (Tabla 4).

Este poder reductor y reparador tisular se debería a los componentes del tocosh de papa como los azúcares reductores, aminoácidos libres, etc., que potenciarían la maquinaria reparadora genética y que respondería al daño cromosómico disminuido encontrado en este estudio (Loli et al., 2016; Vidal-Núñez & Millones-Gómez, 2023).

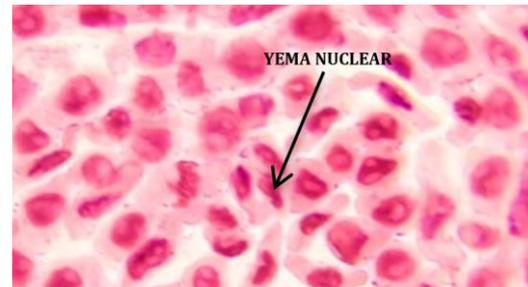
En la Figura 6 se observa el brote o yema nuclear que sale del área superficial del núcleo pues se trataría de una grave alteración cromosómica por parte del sulfametoxazol trimetropina 1% (SFM 1%) y que imposibilitó a la célula reparar dicho perjuicio genético llevándola a la muerte y/o al ulterior ciclo celular. Supuestamente las células murieron por la malformación que exhibe el citoplasma. Esta anomalía celular señalaría un nivel cruel de daño cromosómico que la célula padeció ante el fármaco ensayado y que le fue irrealizable corregirlo trasladándolo hasta el inmediato periodo celular (Fradkin & Budnik, 2016; Beltrán & Gonza, 2016). Otros fármacos como el metronidazol y atipamezol fueron aplicados en células animales no hallándose ninguna anomalía física, pero se sugirió utilizar otros grupos celulares para indagar los efectos moleculares o histopatológicos sobre el desarrollo de órganos de tiro de

estas sustancias (Cambar et al., 2023; Uslu et al., 2024).

De todo esto, en condiciones de laboratorio, a una dosis de 2uL de tocosh de papa se encontró mejor efecto antitoxicológico en raicillas de *Allium cepa* lesionadas por el sulfametoxazol trimetropina 1%, por lo que el tocosh es una alternativa antitoxicológica que contrarresta el poder tóxico de ciertos fármacos.



**Figura 5.** Aberración cromosómica aneugénica tipo cromosoma pegajoso inducido por sulfametoxazol trimetropina 1% (1000X).



**Figura 6.** Aberración cromosómica aneugénica tipo yema nuclear inducido por sulfametoxazol trimetropina 1% (1000X).

**Tabla 3**

Media de aberraciones cromosómicas inducidas por sulfametoxazol trimetropina 1% en raicillas de *Allium cepa* L.

	Anomalías cromosómicas					
	Clastogénicas			Aneugénicas		
	PCm	PCu	c-M	CP	YN	SA
CÉLULAS EN ANAFASE	*2,3	*1,2	-0,5	*1,1	-1,3	93,6
VARIANZA	0,07	0,12	0,07	0,12	0,05	0,4
ERROR STANDARD	0,02	0,04	0,08	0,7	0,06	0,1

\* porcentaje de aberración detectada en células monofásicas de *A. cepa* L.

La varianza y el error estándar nos señalan la distancia entre los valores del promedio del porcentaje de aberración cromosómica encontrada. Leyenda: PCu: puente cromosómico único o permanente, PCm: puente cromosómico múltiple, c-M: c metafase, CP: cromosoma pegajoso, YN: yema nuclear; SA: sin aberraciones.

Se valoraron 2000 células de *A. cepa* L. por proceso.

**Tabla 4**

Media aberraciones cromosómicas inducidas por sulfametoxazol trimetropina 1% más tocosh (*Solanum tuberosum* L.) en raicillas de *Allium cepa* L.

	Anomalías cromosómicas					
	Clastogénicas			Aneugénicas		
	PCm	PCu	c-M	CP	YN	SA
CÉLULAS EN ANAFASE	*0,9	*0,6	-0,0	*0,3	0,0	98,2
VARIANZA	0,05	0,05	0,00	0,04	0,00	0,3
ERROR STANDARD	0,02	0,01	0,00	0,02	0,00	0,1

\*porcentaje de aberración detectada en células monofásicas de *A. cepa* L.

La varianza y el error estándar nos señalan la distancia entre los valores del promedio del porcentaje de aberración cromosómica encontrada. Leyenda: PCu: puente cromosómico único, PCm: puente cromosómico múltiple, c-M: c metafase, CP: cromosoma pegajoso, YN: yema nuclear; SA: sin aberraciones.

Se valoraron 2000 células de *A. cepa* L. por proceso.

## CONCLUSIONES

En las condiciones de laboratorio, a una dosis de 2uL de tocosh de papa se percibió el mejor efecto antitoxicológico en raicillas de *Allium cepa* lesionadas por el sulfametoxazol trimetropina 1%. El grupo problema 2 que recibió sulfametoxazol trimetropina 1% presentaron: anomalías cromosómicas clastogénicas: puentes permanentes (2,3%), puentes múltiples (1,2%), cromosoma en c-metáfase (0,5%) y aneugénicas: cromosoma pegajoso (1,1%) y yema nuclear (1,3%) y sin aberraciones (99,6%) mientras la agrupación que recibió

sulfametoxazol-trimetropina 1% más tocosh expresó falta de anomalías cromosómicas y un firme incremento radicular de *A. cepa*.

Se presenta la probabilidad que el tocosh se establezca como una alternativa antitoxicológica que contrarreste el poder tóxico de ciertos fármacos.

Se requiere más investigaciones sobre el efecto toxicológico del sulfametoxazol trimetropina en animales de experimentación para comprobar el nivel de toxicología de este fármaco.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2022). *Molecular Biology of the Cell*. New York, Garland Science.
- Bhat, A., Singh, J., Singh, K., & Vig, A. (2018). Genotoxicity monitoring of industrial wastes using plant bioassays and management through vermitechnology: A review. *Agriculture and Natural Resources*, 51(5), 325-337. <https://doi.org/10.1016/j.anres.2017.11.002>
- Beltrán, R., & Gonzales, L. (1995). Inducción de puentes cromosómicos permanentes en meristemos de *Allium cepa* L. *REBIOL*, 15, (1-2).
- Beltrán, R. (2015). Metodología de la Investigación Científica. Edit. CONCYTEC. Lima. Perú.
- Beltrán, R., & Gonza, K. (2016). Citotoxicidad y genotoxicidad de las aguas de los ríos Jequetepeque y Moche mediante el bioindicador ambiental *Vicia faba* L. *Scientia Agropecuaria*, 8(3), 203-213. <http://doi.org/10.17268/sci.agropecu.2017.03.03>.
- Beltrán, R., & Beltrán, P. (2016). Regulación del ciclo celular (CC) de *Vicia faba* L por el extracto alcohólico de *Annona cherimola* Mill "chirimoya". *Scientia Agropecuaria*, 7(3), 245 - 251. <http://dx.doi.org/10.17268/sci.agropecu.2016.03.12>.
- Canbar, R., Uslu, M., Arslan, MS., Kızılay, H. (2023). Determination of Embryotoxic effects of Atipamezole using in ovo model. *Revista Científica, FCV-LUZ*, 33(1),1-4. <https://doi:10.52973/rcfcv-e33230>.
- Fradkin, L., & Budnik, V. (2016). This bud's for you: mechanisms of cellular nucleocytoplasmic trafficking via nuclear envelope budding. *Current opinion in cell biology*, 41, 125-131. <https://doi: 10.1016/j.ceb.2016.05.001>
- Gadaleta, D., Manganelli, S., Manganaro, A., Porta, N., & Benfenati, E. (2016). A knowledge-based expert rule system for predicting mutagenicity (Ames test) of aromatic amines and azo compounds. *Toxicology*, 370(1), 20-30.
- García, L., Meriño, L., Morales, N., Pinto, N., Palacio, J. Angarita, A., & Vargas-Barríos, D. (2021). Obtención de clorofila a partir de cáscaras de sábila (*Aloe barbadensis*) por medio de solventes. *Revista Ingecuc*, 6(2),17 (2).
- Goldstein, A., Aronow, L. & Kalman, S. (1979). Farmacología. Edit. LIMUSA.
- González, L. (1997). Efecto citotóxico del herbicida 2,4-D sobre meristemos de *Allium cepa* y *V. faba*. *REBIOL*, 17(2), 15-21.
- Gonzales, L. & Diaz, C. (2016). Efecto citoreparador de Aloe vera L. "sábila" en tejidos embrionarios de *Allium cepa* L. "cebolla" con daño cromosómico inducido por amoxicilina. *Acc Cietna*, 2(2), 1-10.
- Gonzales, L., Chotón, M., & Chico, J. (2020). Efecto citotóxico y genotóxico de la dexametasona e ibuprofeno en radículas de *Allium cepa* L. "cebolla". *Revista Manglar*, 17(3), 227-232.
- Gonzales, L. & Chico, J. (2021). Efecto bioprotector de Croton lechleri L. "sangre de grado" frente a la toxicidad del meloxicam en *Allium cepa* L. "cebolla". *Revista Campus*, 1(6), 41-50.
- Gonzales, L., Chotón, M., & Chico, J. (2021). Efecto toxicológico del dióxido de cloro en radículas de cebolla (*Allium cepa* L.). *Revista Manglar*, 18(2), 187-191.
- Gonzales, L. & Chotón, M. (2022). Efecto antitóxico de Aloe vera L. "sábila" frente al piroxicam en *Allium cepa* L. "cebolla". Tesis de grado. Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas.
- Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, P. (2018). Metodología de la Investigación. 6ta. Edición. Edit. Mc Graw Hill Education. México.
- Huamancayo, W., & Perales, P. (2018). Efecto tóxico de AINEs en meristemos radiculares de *Allium cepa*. Tesis de licenciatura. Universidad Privada de Huancayo.
- Ibañez D. & Angulo R. (2022). Evaluación del riesgo genotóxico de aguas superficiales y sistemas de riego mediante estudios ecotoxicológicos empleando células de raíces de *Allium cepa*. *ACTA NOVA*, 10(4), 430-442.
- Karp, G. (2019). Biología Celular y Molecular. Ediciones Mc Graw S.A. México.
- Katzung, B.; Trevor, A. (2016). Farmacología Básica y Clínica. Mc Graw Hill S.A. México.
- Kir, G., Sarbay, B., & Gumus, E. (2016). Significance and outcome of nuclear anaplasia and mitotic index in prostatic adenocarcinomas. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 34(10), 430-439.
- Loli, R., Sandoval, M., Callohuari, R., & Mundaca, L. (2016). Tratamiento regenerativo de la mucosa gástrica con la mazamorra de tocosh de papa, en animales de experimentación. *Theorēma*, 3(4), 91-97.
- Ortiz de García, S., García-Encina, A., & Iruستا-Mata, R. (2017). The potential ecotoxicological impact of pharmaceutical and personal care products on humans and freshwater, based on USEtoxTM characterization factors. A Spanish case study of toxicity impact scores. *Science of the Total Environment*, 609(1), 429-445.
- Rang, H., Flower, R., Ritter, M., & Anderson, G. (2016). Farmacología. Studentconsult. Edit. Elsevier.
- Silva, N.M., Resende, M.R., Morales, D.A., Umbuzeiro, G., & Gomes, M.F. (2016). In vitro mutagenicity assay (Ames test) and phytochemical characterization of seeds oil of *Helianthus annuus* Linné (sunflower). *Toxicology Reports*, 3(1), 733-739.
- Ulloa, L., Zavala, F., & Sisniegas, M. (2015). Efecto citotóxico de tartrazina en el índice mitótico de células meristemáticas de *Allium cepa*. *REBIOL*, 35(1), 43-48.
- Uslu, M., Canbar, R., Arslan, MS., & Kızılay, H. (2024). Determinación del efecto embriotóxico del Metronidazol mediante un modelo in ovo. *Revista Científica, Ciencias Veterinarias*, 34(1), 1-4.
- Valentim, L., Veiga, D., Mário, R., & Elmec, A. (2019). Água potável e resíduos de agrotóxicos no estado de São Paulo. *BEPA*, 16(186), 43-53.
- Verma, A., Nimana, B., Olateju, B., Rahman, M. M., Radpour, S., Canter, C., Subramanyam, V., Paramashivan, D., Vaezi, M., & Kumar, A. (2017). A techno-economic assessment of bitumen and synthetic crude oil transport (SCO) in the Canadian oil sands industry: ¿Oil via rail or pipeline? *Energy*. <https://doi.org/10.1016/j.energy.2017.02.057>.
- Vidal-Núñez, F., & Millones-Gómez, P. (2023). Tocosh: penicilina natural de los Andes y sus beneficios en la salud general. *Medicina Naturista*, 17(2), 5-7.