

# EFFET PROTECTEUR DE L'ALGUE ROUGE ALSIDIUM CORALLINUM CONTRE LA NEUROTOXICITE INDUITE PAR LE BROMATE DE POTASSIUM CHEZ DES SOURIS ADULTES

## ALSIDIUM CORALLINUM ATTENUATES NEUROTOXICITY INDUCED BY POTASSIUM BROMATE IN ADULT MICE

H. BEN SAAD<sup>1,4</sup>, A. FEKI<sup>1,4</sup>, I. JABALLI<sup>1,4</sup>, KH. M. ZEGHAL<sup>1,4</sup>, T. BOUDAWARA<sup>2,4</sup>,

I. BEN AMARA<sup>3,4</sup>, A. HAKIM<sup>1,4,\*</sup>

1 : Laboratoire de Pharmacologie, Faculté de médecine de Sfax, Tunisie.

2 : Laboratoire d'anatomopathologie, hôpital Habib Bourguiba, Sfax, Tunisie.

3 : Institut Supérieur de Biotechnologie de Sfax, Tunisie.

4 : Faculté de Médecine, Université de Sfax-Tunisie

\*E-mail de l'auteur correspondant : ahmed.hakim@hotmail.fr

### Résumé

Le présent travail consiste à étudier l'impact d'un contaminant environnemental, le bromate de potassium administré dans l'eau de boisson, sur la neurotoxicité chez des souris adultes et l'allévation possible par l'algue rouge *Alsidium corallinum*. Nos résultats ont montré des perturbations provoquées par le bromate de potassium au niveau du cerveau et objectivées par une augmentation des taux en malondialdéhyde (MDA) et en protéines carbonyles (PCO) et une perturbation de la balance oxydant-antioxydant. Le traitement par l'algue rouge *Alsidium corallinum* entraîne des corrections des effets délétères induits par le bromate de potassium. Cette correction a été démontrée par son effet bénéfique sur les marqueurs du stress à savoir le MDA, le PCO, la catalase, le glutathion (GSH) et la glutathion peroxydase (GPx). Ces effets bénéfiques de l'algue rouge étudiée sont dus à sa richesse en polyphénols et en flavonoïdes.

**Mots clés :** *Alsidium corallinum* ; Bromate de potassium ; Cerveau ; Souris ; Stress oxydatif

### Abstract

The objective of the present study was to explore the neuroprotective effect of the red alga *Alsidium corallinum* (*A.corallinum*) by assessing markers of oxidative stress and antioxidant status in potassium bromate (KBrO<sub>3</sub>)-induced toxicity in adult mice. Administration of *A.corallinum* to KBrO<sub>3</sub>-treated mice showed a significant normalization of the levels of lipid peroxidation (MDA) and protein carbonyls (PCO) in KBrO<sub>3</sub>-treated mice. Furthermore, *A.corallinum* treatment revealed a significant improvement in catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx) activities with a significant decline in glutathione (GSH) levels in cerebrum of KBrO<sub>3</sub>-treated mice. Histological studies confirmed that *A.corallinum* effectively protected the cerebrum against KBrO<sub>3</sub>-mediated oxidative damage. These findings demonstrated the neuroprotective effects of *A.corallinum* by attenuating markers of oxidative stress in cerebrum of KBrO<sub>3</sub>-treated mice.

**Keywords:** *Alsidium corallinum*; Cerebrum; Potassium bromated; Oxidative stress

### ملخص

يحقق العمل الحالي في تأثير الملوث البيئي من نوع برومات البوتاسيوم في مياه الشرب، على حصول تسمم عصبي لدى الفئران الكبار والتخفيف من الممكن بواسطة الطحالب الأحمر ألسيديوم كورالينوم. وأظهرت نتائجنا الاضطرابات الناجمة عن برومات البوتاسيوم في الدماغ و ملحوظ بواسطة حصول زيادة في مالونديالدهيد ومستويات كربونيل البروتين واضطراب التوازن أكسدة-مضادات الأكسدة. يعتبر العلاج بواسطة الطحالب الحمراء ألسيديوم كورالينوم مؤديا لحصول تصحيحات للأثار الضارة الناجمة عن برومات البوتاسيوم. وقد ثبت هذا التصحيح من خلال تأثيره المفيد على مؤشرات الإجهاد و التشنج وهي م د ا، ب ك و، الكاتالاز، الجلوتاثيون والجلوتاثيون بيروكسيداز. تعتبر هته الأثار المفيدة للطحالب الحمراء هو ناجما عن ثراءها بمادة البوليفينول وفلافونويد.

**الكلمات المفاتيح:** ألسيديوم كورالينوم ; برومات البوتاسيوم ; الدماغ ; الفئر ; التشنج المؤكسد

## 1. INTRODUCTION

Les êtres humains sont exposés aux xénobiotiques, directement ou indirectement, par la consommation de l'eau ou de la nourriture contaminées. Divers xénobiotiques induisent un stress oxydatif, responsable de la modification de l'activité antioxydante endogène et de la génération des radicaux libres [1].

Le cerveau est particulièrement vulnérable aux dommages causés par les xénobiotiques en raison de la capacité limitée de régénération des neurones impliqués dans diverses fonctions spécialisées du tissu nerveux. Les caractéristiques des cellules endothéliales capillaires entourant les vaisseaux sanguins cérébraux confèrent une certaine protection au cerveau en empêchant l'entrée de plusieurs types de molécules circulantes. Cependant, certains xénobiotiques peuvent diffuser à travers ces cellules endothéliales et pénétrer dans les cellules neuronales. Ainsi, la toxicité de ces composés au niveau cellulaire peut avoir des conséquences graves en provoquant des perturbations de la fonction neuronale.

Parmi les xénobiotiques, nous pouvons citer le bromate de potassium ( $\text{KBrO}_3$ ) qui est utilisé comme additif alimentaire. Le  $\text{KBrO}_3$  peut induire des perturbations dans plusieurs organes : il est capable de provoquer une tumorigenèse rénale chez le rat [2] et possède des effets néfastes sur la fonction auditive chez les êtres humains et les animaux [3,4]. Le traitement avec cet halogène peut provoquer aussi des anomalies sévères au niveau des neurones [5,6].

Étant donné que l'exposition aux xénobiotiques peut provoquer des effets néfastes, de nombreux produits naturels capables d'empêcher la formation de radicaux libres ont été testés. Un certain nombre de composés naturels possèdent des propriétés protectrices contre le stress oxydatif [7]. Les macro-algues sont particulièrement connues comme des antioxydants puissants [8]. Ces dernières possèdent aussi des propriétés nutritionnelles intéressantes [9]. L'étude de leur composition chimique renseigne sur un contenu très riche en protéines. Elles représentent aussi une source intéressante de fibres alimentaires, de minéraux et de vitamines [10]. Nos études antérieures ont démontré également que cette algue est riche en polyphénols, flavonoïdes à savoir le kaempférol, l'apigénine, l'éther catechin triméthyl, la flavone, la quercétine et la lutéoline [7,11]. Plusieurs études montrent l'importance de l'algue rouge *Alsidium corallinum* (*A. corallinum*) comme

une plante médicinale ayant des effets biologiques importants à savoir l'activité antioxydante, antivirale et antibactérienne [12]. En effet, le test trolox équivalent à la capacité antioxydante (TEAC), qui a été de plus en plus utilisé pour le criblage de la capacité antioxydante des produits alimentaires et des extraits des plantes, a confirmé l'activité antioxydante d'*A. corallinum* [7].

L'objectif de notre étude consiste à étudier la toxicité induite par le  $\text{KBrO}_3$  chez des souris adultes au niveau du cerveau et l'alleviation possible de cette toxicité par l'algue rouge *A. corallinum*.

## 2. MATERIEL ET METHODES

### 2.1 Traitement des animaux

Les animaux utilisés sont des souris de souche SWISS, provenant d'un élevage de la Pharmacie Centrale de Tunis. Leurs poids sont compris entre 40 et 45 g. L'élevage a été réalisé dans une animalerie à une température de  $22 \pm 3^\circ\text{C}$ . Les animaux ont été nourris d'une alimentation solide et l'eau de boisson étant l'eau de robinet.

Les souris ont été réparties en fonction de leurs traitements en 4 groupes de 12 :

- Un groupe de souris témoins
- Un groupe de souris traitées au bromate de potassium  $\text{KBrO}_3$  (0,5g/L)
- Un groupe de souris traitées par l'algue rouge (7% de la poudre d'algue administrée dans l'alimentation solide) et le  $\text{KBrO}_3$  (0,5g/L).
- Un groupe de souris traitées seulement par l'algue rouge (7% de la poudre d'algue administrée dans l'alimentation solide).

La dose de  $\text{KBrO}_3$  (0,5g/L), choisie selon la littérature, provoque une toxicité sans causer une mortalité chez les souris traitées [13].

### 2.2 Sacrifice des animaux et prélèvement du cerveau

Après 15 jours de traitement, le sacrifice des souris a été réalisé sous anesthésie, à l'aide d'une solution d'hydrate de chloral. Des échantillons de cerveaux ont été prélevés, pesés et immédiatement broyés dans le Tris HCl à une température de  $4^\circ\text{C}$ . Les surnageants ont été conservés à  $-80^\circ\text{C}$  pour servir à des dosages biochimiques. D'autres échantillons de cerveaux ont été fixés dans une solution tamponnée de formol (10%) pour servir à des études histologiques.

### 2.3 Détermination de la concentration en protéines

Les taux de protéines au niveau des échantillons de cerveaux ont été déterminés par la méthode de Lowry et al. [14].

### 2.4 Dosage du malondialdéhyde (MDA)

La détection du MDA constitue une méthode très sensible pour déterminer la lipopéroxidation. Cette détection se base sur une réaction au cours de laquelle, une molécule de MDA réagit avec deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA) et entraînent la formation d'un chromogène rouge. Ce chromogène peut être mesuré par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 532 nm. La technique utilisée est celle de Draper and Hadley [15].

### 2.5 Mesure des taux de protéines carbonyles (PCO)

Le dosage du taux de PCO a été réalisé selon la méthode Reznick et Packer [16]. Les groupements carbonyles sont des produits de l'oxydation des protéines, ils réagissent avec la 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) pour former un composé jaune-orange appelé hydrazone qui absorbe à une longueur d'onde de 370 nm. Les résultats sont exprimés en nmoles de protéines carbonyles par mg de protéines.

### 2.6 Détermination de l'activité catalase

Le dosage de l'activité de la catalase a été effectué selon la technique décrite par Aebi [17]. Cette activité a été mesurée à 240 nm à l'aide d'un spectrophotomètre par les variations de la densité optique consécutives à la dismutation du peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). La DO a été mesurée toutes les 15 secondes et ceci pendant 120 secondes. L'activité de la catalase est exprimée en  $\mu$ moles de  $H_2O_2$  détruites/min/mg de protéines.

### 2.7 Détermination de l'activité glutathion peroxydase (GPx)

La GPx est une enzyme formée de quatre sous-unités contenant chacune un atome de sélénium incorporé dans une molécule de sélélocystéine. Elle assure la transformation du composé peroxyde toxique ( $H_2O_2$ ) généré par le stress oxydatif. L'activité de la GPx a été déterminée en utilisant la

technique de Flohe et Gunzler [18]. L'activité de la GPx a été calculée par la diminution du taux de GSH réduit par rapport à la réaction non enzymatique. Le mélange de la réaction a été mesuré à 420 nm. L'activité de la GPx est exprimée en  $\mu$ moles de GSH consommé/ min / mg de protéines.

### 2.8 Dosage du glutathion (GSH)

Le GSH a été déterminé par la méthode décrite par Ellman [19] et modifiée par Jollow et al. [20]. Cette méthode est basée sur l'apparition de la couleur jaune suite à la réaction de l'acide 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoïque (DTNB). L'absorbance a été mesurée à 412 nm après 10 min. La quantité de GSH totale est exprimée en  $\mu$ g GSH/mg de protéines.

### 2.9 Techniques histologiques

Après anesthésie des souris, des échantillons de cerveaux ont été prélevés chez des souris témoins et des souris traitées au  $KBrO_3$  associé ou non à *A.corallinum*. Ils ont été immédiatement fixés dans une solution de formaldéhyde tamponnée à 10% pendant au moins 48 heures afin d'assurer une meilleure conservation et interprétation histologique.

### 2.10 Présentations des résultats et analyse statistique

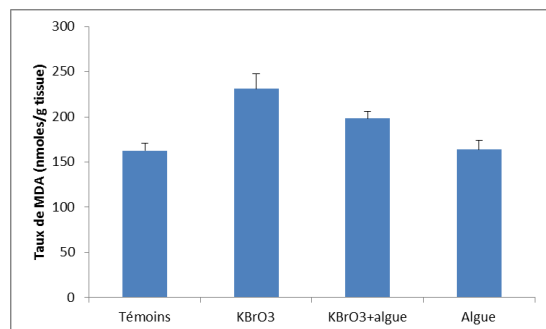
Les valeurs moyennes sont exprimées avec leurs écarts types, représentés sur les figures par un trait vertical (barre d'erreur). La comparaison des moyennes a été estimée en utilisant le test-t-de Student entre les groupes témoins et traités (excel, 2007). La différence est considérée significative pour  $p < 0,05$ .

## 3. RESULTATS

### 3.1 Taux en MDA

Le  $KBrO_3$  induit des perturbations au niveau du cerveau qui résultent probablement des effets toxiques de cet halogène. En effet, le traitement par le  $KBrO_3$  a provoqué une forte peroxydation lipidique, objectivée par une augmentation significative des taux de MDA au niveau du cerveau (figure 1). Une diminution des taux de MDA (Figure 1) chez les groupes traités par *A. corallinum*, a été notée. Ceci pourrait s'expliquer

par la capacité de l'algue à piéger les radicaux libres.

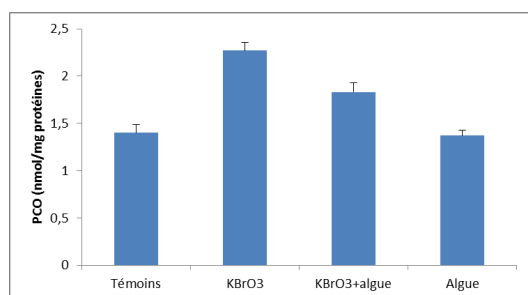


**Figure 1 :** Taux en MDA au niveau du cerveau chez des souris adultes, témoins et traitées pendant 15 jours au KBrO<sub>3</sub> (0,5g/L) associé ou non à l'*A.corallinum* (7%).

Traitées vs témoins : \*\* : p<0,01

### 3.2. Taux en PCO

Les taux en PCO ont significativement augmenté (p<0,001) suite à une exposition des souris au KBrO<sub>3</sub> (Figure 2) confirmant ainsi l'oxydation des protéines par les radicaux libres générés suite au traitement des souris au KBrO<sub>3</sub>. La co-administration de l'algue corrige ce paramètre.



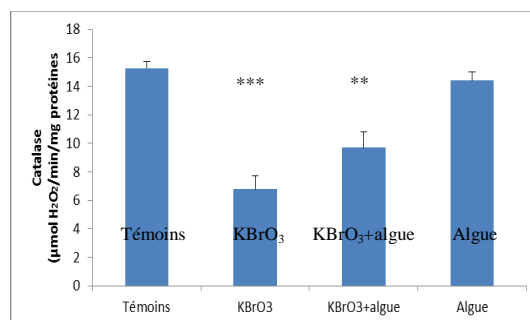
**Figure 2:** Taux en PCO au niveau du cerveau chez des souris adultes, témoins et traitées pendant 15 jours au KBrO<sub>3</sub> (0,5g/L) associé ou non à l'*A.corallinum* (7%).

Traitées vs témoins : \*\*\* : p<0,001.

### 3.3 Activité de la catalase

Le stress oxydatif peut résulter d'une diminution des activités de quelques antioxydants enzymatiques tels que la catalase. En effet, selon nos résultats, le KBrO<sub>3</sub> a engendré une diminution des taux de la catalase au niveau du cerveau. Cette diminution a été moins importante chez le groupe traité simultanément avec le KBrO<sub>3</sub> associé à

l'algue rouge par rapport au groupe traité uniquement par le KBrO<sub>3</sub> (figure 3).

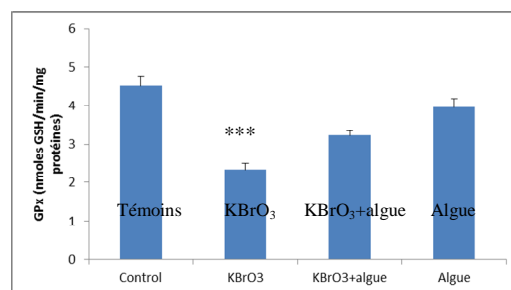


**Figure 3:** Activité enzymatique de la catalase au niveau du cerveau de souris témoins et traitées durant 15 jours au KBrO<sub>3</sub> associé ou non à l'*A.corallinum*.

Traitées vs témoins : \*\* : P<0,01 ; \*\*\* : p<0,001.

### 3.4. Activité de la GPx

L'activité enzymatique de la GPx au niveau du cerveau a diminué chez le groupe traité par le KBrO<sub>3</sub> comparativement aux témoins (Figure 4). La co-administration de l'algue rouge dans l'alimentation des souris traitées au KBrO<sub>3</sub> corrige ce paramètre (Figure 4).

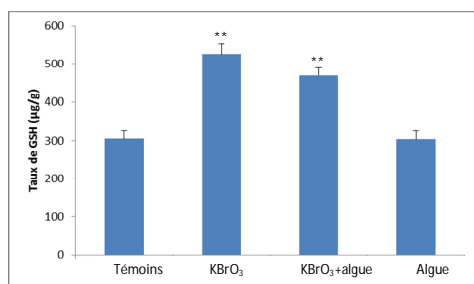


**Figure 4:** Activité enzymatique de la GPx au niveau du cerveau de souris témoins et traitées durant 15 jours au KBrO<sub>3</sub> associé ou non à l'*A.corallinum*.

Traitées vs témoins : \*\*\* : p<0,001

### 3.5 Taux en GSH

Le taux en GSH a augmenté pour le groupe traité par le KBrO<sub>3</sub> au niveau du cerveau comparativement aux témoins. La co-administration de l'*A.corallinum* dans l'alimentation des souris traitées au KBrO<sub>3</sub> atténue l'effet de cet halogène et entraîne une augmentation moins importante du taux de GSH (Figure 5).

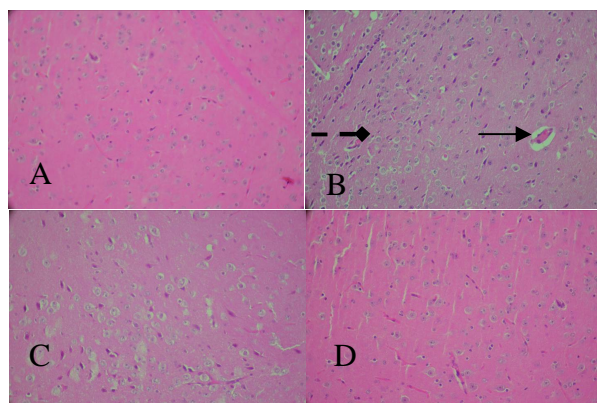


**Figure 5 :** Taux en GSH au niveau du cerveau de souris témoins et traitées durant 15 jours au KBrO<sub>3</sub> associé ou non à *L.A.corallinum*.

Traitées vs témoins : \*\* :  $p < 0,01$

### 3.6 Analyse histopathologique

Du point de vue histologique, suite à un traitement au KBrO<sub>3</sub>, des modifications dans l'histo-architecture cellulaire au niveau du cerveau ont été observées avec une forte dégénérescence neuronale (Figure 6). L'addition de l'algue rouge dans l'alimentation des souris traitées par le KBrO<sub>3</sub> a provoqué une réduction significative des lésions cérébrales (Figure 6).



**Figure 6:** Structures histologiques du cerveau de souris témoins (A) et traitées, pendant une période de 15 jours, au KBrO<sub>3</sub> (B) associé (C) ou non à l'algue rouge *A.corallinum* (D). Coloration à l'hématoxyline-éosine.

Les flèches indiquent : —→ Vacuolisation,  
- - → Nécrose.

## 4. DISCUSSION

Le tissu cérébral est vulnérable aux dommages oxydatifs à cause de la faible puissance de régénération neuronale et la protection limitée des enzymes antioxydantes par rapport à d'autres tissus [21]. Cependant, l'utilisation complémentaire d'antioxydants naturels pourrait être une approche

prometteuse pour réduire les effets négatifs et pour protéger le tissu nerveux contre l'agression endogène et/ou exogène. La présente étude a été conçue pour évaluer l'effet de l'exposition au KBrO<sub>3</sub> sur la génération du stress oxydatif au niveau du cerveau des souris adultes et l'effet protecteur possible de l'algue rouge *A.corallinum*. Dans notre étude expérimentale, le KBrO<sub>3</sub> a provoqué une augmentation des taux en MDA et en PCO au niveau du cerveau, ce qui suggère sa participation à générer les radicaux libres. Ces derniers peuvent attaquer les acides gras polyinsaturés dans la biomembrane cellulaire conduisant ainsi à son dysfonctionnement et altérant, par conséquent, les activités enzymatiques locales et détruisant l'arrangement spécial.

Selon des études antérieures [22], les antioxydants enzymatiques, à savoir la catalase et la GPx, jouent un rôle essentiel dans le processus de défense contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ces enzymes convertissent les molécules d'oxygène actif en composés moins toxiques. La catalase est une protéine qui subit une oxydation divalente alternative et une réduction de son site actif, en présence de peroxyde d'hydrogène [23]. En tant que substrat pour la GPx, le glutathion réduit peut protéger les constituants cellulaires contre les effets néfastes des peroxydes formés lors de métabolisme cellulaire et d'autres réactions des ERO. La GPx catalyse avec le glutathion réduit la réaction d'hydroperoxydation pour former le glutathion disulfure et le produit de réduction de l'hydroperoxyde [24]. Dans ce contexte, la diminution de l'activité de la catalase pourrait être attribuée à l'inhibition de la biosynthèse de l'hème ou à l'absorption réduite du fer [25]. Par conséquent, l'augmentation de l'activité de la catalase chez les souris traitées par le KBrO<sub>3</sub>+*A.corallinum* peut être considérée comme un mécanisme de compensation pour éliminer les hydroperoxydes produits lors de l'exposition au KBrO<sub>3</sub>. Ceci pourrait être attribué aux composés bioactifs présents dans cette algue, principalement les polyphénols, les flavonoïdes, les anthocyanes et les polysaccharides [7]. Au cours de ces dernières années, des polysaccharides sulfatés extraits à partir des algues marines ont été examinés pour leur activité antioxydante [26].

D'autre part, le KBrO<sub>3</sub> a augmenté de façon significative les teneurs de GSH, principal antioxydant endogène au niveau du cerveau. *L.A.corallinum*, lorsqu'elle est administrée aux souris traitées par le KBrO<sub>3</sub>, peut restaurer le statut des antioxydants enzymatiques et non

enzymatiques. Ceci pourrait être expliqué par sa capacité antioxydante puissante. En effet, *L'A.corallinum* a empêché les dommages oxydatifs induits par le  $\text{KBrO}_3$  par l'amélioration des défenses antioxydantes. *L'A.corallinum* pourrait être considérée comme un composé piègeur des radicaux libres contre les conditions de stress, cette capacité pourrait être due à sa richesse en antioxydants à savoir les polyphénols, les flavonoïdes et les polysaccharides, comme l'ont démontré nos études antérieures [7,27]. Les flavonoïdes ont des effets biologiques multiples, incluant les effets antioxydants, les effets anti-inflammatoire et anti-carcinogène, la capacité à piéger les radicaux libres. Des études antérieures ont montré que ces composés (flavonoïdes et polyphénols) inhibent la formation de radicaux libres et la propagation des réactions radicalaires. Les propriétés de piégeage des radicaux libres de ces composés pourraient protéger le corps contre les maladies et réduire le risque d'inflammation [28].

Du point de vue histologique, suite à un traitement au  $\text{KBrO}_3$ , de profondes modifications ont été observées, avec une dégénérescence neuronale et une nécrose au niveau cérébral. *L'A.corallinum* a été démontrée comme un agent neuroprotecteur dans notre étude expérimentale. Ceci pourrait être attribué à ses propriétés antioxydantes importantes pouvant protéger contre les lésions cellulaires induites par les ERO au niveau des neurones.

## 5. CONCLUSION

Nos résultats ont démontré la génération d'un stress oxydatif et des altérations histopathologiques cérébrales, suite à l'administration du  $\text{KBrO}_3$  chez les souris adultes. L'algue rouge *A.corallinum*, par ses propriétés antioxydantes, est capable de piéger les radicaux libres et, par conséquent, protéger contre la neurotoxicité induite par le  $\text{KBrO}_3$ .

## 6. REFERENCES

- [1] Ben Amara I, Ben Saad H, Hamdaoui L, Karray A, Boudawara T, Ben Ali Y, Zeghal N. Maneb disturbs expression of superoxide dismutase and glutathione peroxidase, increases reactive oxygen species production, and induces genotoxicity in liver of adult mice, *Environ Sci Pollut R* ; 2015, 22, 12309-12322.
- [2] Cho DH, Hong JT, Chin K, Cho TS, Lee BM. Organotropic formation and disappearance of 8-hydroxydeoxyguanosine in the kidney of Sprague-Dawley rats exposed to adriamycin and  $\text{KBrO}_3$ , *Cancer Lett*; 1993, 74, 141-145.
- [3] Matsumoto I, Morizono T, Paparella MM. Hearing loss following potassium bromate: two case reports, *Otolaryngol Head Neck Surg*; 1980, 88, 625-629.
- [4] Muratsuka Y, Ueda H, Konishi T. Effects of sodium bromate on ionic concentrations and osmolalities of the cochlear fluids in guinea pigs, *Hearing Res*; 1989, 39, 241-250.
- [5] Ben Saad H, Kharrat N, Driss D, Gargouri M, Marrakchi R, Jammoussi K, Magné Ch, Boudawara T, Ellouz S, Zeghal KM, Hakim A, Ben Amara I. Effects of vanillin on potassium bromate-induced neurotoxicity in adult mice: Impact on behavior, oxidative stress, genes expression, inflammation and fatty acid composition, *Arch Physiol Biochem*; 2017, 123 :165-174.
- [6] Hytonen M, Leino T, Sala E, Kanerva L, Tupasela O, Malmberg H. Nasal provocation test in the diagnostics of hairdressers' occupational rhinitis, *Acta Oto-Laryngol*; 1997,117, 133-136.
- [7] Ben Saad H, Kharrat N, Krayem N, Boudawara O, Boudawara T, Zeghal N, Ben Amara I. Biological properties of *Alsidium corallinum* and its potential protective effects against damage caused by potassium bromate in the mouse liver, *Env Sci Pollut Res*; 2016, 23, 3809-3823.
- [8] Wang T, Jónsdóttir R, Ólafsdóttir G. Total phenolic compounds, radical scavenging and metal chelation of extracts from Icelandic seaweeds, *Food Chem*; 2009, 116, 240-248.
- [9] Noziah MH, Ching ChY. Nutritional composition of edible seaweed. *Gracilariachanggi*, *Food Chem*; 2000, 68, 69-76.
- [10] Darsy-Vrillon B, Nutritional aspects of the developing use of marine macroalgae for the human food industry, *Inter J Food Sci Nut*; 1998, 44, 23-35.
- [11] Ben Saad H, Gargouri M, Kallel F, Boudawara T, Magné Ch, Zeghal KM, Hakim A. A dietary flavonoid-rich extract from the red marine Alga *Alsidium corallinum* protect against potassium bromate-induced nephrotoxicity in adult mice. *Environ Toxicol*; 2016, 23, 22368.
- [12] Bouhlal R, Riadi H, Bourgougnon N. Antiviral activity of the extracts of Rhodophyceae from Morocco, *Afr J Biotech*; 2010, 9, 7968-7975.
- [13] Entezam A, Lokanga AR, Le W, Hoffman G, and Usdin. Potassium bromate, a potent DNA oxidizing agent, exacerbates germline repeat expansion in a Fragile X premutation mouse model, *Hum Mut*; 2010, 31, 611-616.
- [14] Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J Biol Chem*; 1951, 193, 265-75.
- [15] Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipiperoxidation. *Methods Enzymol*; 1990, 186, 421-431.
- [16] Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl. *Methods Enzymol*, Academic Press: New York; 1994, 17, 357-359.
- [17] Aebi H. Catalase in vitro, *Methods Enzymol*; 1984, 105, 121-126.
- [18] Flohe L, Gunzler WA. Assays of glutathione peroxidase, *Methods Enzymol*; 1984, 105, 114-121.
- [19] Ellman GL. Tissue sulfhydryl groups, *Arch Biochem Biophys*; 1959, 82, 70-77.
- [20] Jollow DJ, Mitchell JR, Zampaglione N, Gillette JR. Bromobenzene induced liver necrosis: protective role of glutathione and evidence for 3,4 bromobenzeneoxide as the hepatotoxic intermediate, *Pharmacology* ; 1974, 11, 151-169.
- [21] Chirino YI, Pedraza-Chaverri J. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity, *Exp Toxicol Pathol*; 2009, 61, 223.

- [22] Veerappan RM, Senthil S, Rao MR, Ravikumar R, Pugalendi KV. Redox status and lipid peroxidation in alcoholic hypertensive patients and alcoholic hypertensive patients with diabetes. *Clin Chim Acta*; 2004, 340, 207–212.
- [23] Deisseroth A, Dounce AL. Catalase: Physical and chemical properties, mechanism of catalysis, and physiological role, *Physiol Rev*; 1970, 50, 319-375.
- [24] Eaton JW. Catalases and peroxidases and glutathione and hydrogen peroxide: mysteries of the bestiary, *J Lab Clin Med*; 1991, 118, 3–4.
- [25] Prasanthi J, Huls A, Thomasson S, Thomsson A, Schommer E, Ghribi O. Differential effects of 24-hydroxycholesterol and 27-hydroxycholesterol on  $\beta$ -amyloid precursor protein levels and processing in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Mol Neurodegener*; 2009, 4, 1.
- [26] Qi H, Zhang Q, Zhao T, Hu R, Zhang K, Li Z. *In vitro* antioxidant activity of acetylated and benzoylated derivatives of polysaccharide extracted from *Ulva pertusa* (Chlorophyta). *Bioorg Med Chem Lett*: 2006, 16, 2441-2445.
- [27] Ben Saad H, Nasri I, Elwej A, Krayem N, Jarraya R, Kallel C, Zeghal N, Ben Amara I. A mineral and antioxidant-rich extract from the red marine Algae *Alsidium corallinum* exhibits cytoprotective effects against potassium bromate-induced erythrocyte oxidative damages in mice, *Biol Trace Elem Res*; 2014, 14, 25-30.
- [28] Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* ; 2000, 52, 673-751.