



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

ISSN: 1851-6114

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Argentina

Vidal Novoa, Alexis de Jesús; Mancini-Filho, Jorge;
Carrillo Farnés, Olimpia; Zaldivar Muñoz, Claudina

**Propiedades hepatoprotectoras de las algas marinas: estrés
oxidativo en modelos animales intoxicados con xenobióticos**

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 55, núm. 3, 2021, Julio-Septiembre, pp. 289-302

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53569803003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Propiedades hepatoprotectoras de las algas marinas: estrés oxidativo en modelos animales intoxicados con xenobióticos

► Alexis de Jesús Vidal Novoa^{1a*}, Jorge Mancini-Filho^{2b}, Olimpia Carrillo Farnés^{3a}, Claudina Zaldivar Muñoz^{4a}

¹ Bioquímico, Dr. en Ciencias Farmacéuticas, Profesor consultante de la Universidad de La Habana (Cuba).

² Farmacéutico, Dr. en Ciencias Farmacéuticas, Profesor consultante de la Universidad de Sao Paulo, Sao Paulo (Brasil).

³ Química, Dra. en Ciencias Biológicas, Profesora de Mérito de la Universidad de La Habana (Cuba).

⁴ Química, Dra. en Química, Profesora de Mérito de la Universidad de La Habana (Cuba).

^a Departamento de Bioquímica, Facultad de Biología, Universidad de La Habana, Calle 25 # 455 e/ J e I, Vedado, CP 14 000, La Habana, Cuba.

^b Departamento de Alimentos e Nutrição Experimental, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Av. Professor Lineu Prestes # 580, Bloco 14, Cidade Universitária, São Paulo - SP CEP 05508-000, Brasil.

* Autor para correspondencia.

Resumen

Desde épocas ancestrales, las algas marinas han sido empleadas con fines medicinales. En la actualidad, las algas han atraído la atención como fuentes de compuestos bioactivos, debido a su alto contenido en metabolitos secundarios. En numerosos estudios epidemiológicos e investigaciones experimentales se han demostrado diferentes propiedades terapéuticas. Diversos autores han demostrado actividades antioxidantes en especies de algas marinas y su relación con las propiedades hepatoprotectoras, explicadas en la mayoría de los casos por su composición polifenólica. Por otra parte, existen pocos fármacos disponibles que estimulen la función hepática, ofrezcan protección al hígado de posibles daños y/o ayuden a regenerar las células hepáticas. Por este motivo resulta interesante buscar fármacos alternativos para el tratamiento de enfermedades hepáticas. Durante dos décadas, el Grupo de Farmacología y Toxicología de la Universidad de La Habana (UH), en coordinación con el Laboratorio de Lípidos de la Facultad de Ciencias Farmacéuticas (FCF-USP) de la Universidad de San Pablo, Brasil, han investigado varias especies de algas marinas como fuentes de sustancias neuro y hepatoprotectoras con resultados alentadores. En la presente revisión se analizó un conjunto de investigaciones de extractos y moléculas de algas marinas como posibles agentes hepatoprotectores y su relación con la actividad antioxidante. Se presentan diferentes metodologías con varios modelos animales, inductores de daño hepático y variables experimentales. A partir de estas consideraciones, el objetivo de este artículo de revisión fue resumir el estado de la ciencia hasta la fecha acerca del papel de las algas marinas como fuentes naturales de hepatoprotectores y su relación con las propiedades antioxidantes.

Palabras clave: Algas marinas; Hepatoprotectores; Antioxidantes

Hepato-protective properties of seaweeds: oxidative stress in animal models intoxicated with xenobiotics

Abstract

Since ancient times, seaweed has been used for medicinal purposes. At present, seaweeds have attracted attention as sources of bioactive compounds, due to their high content of secondary metabolites. In numerous epidemiological studies and experimental investigations, different therapeutic properties

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

have been shown. Several authors have demonstrated antioxidant activities in seaweeds species and their relationship with hepato-protective properties, explained in most cases by their polyphenolic composition. On the other hand, there are few drugs available that stimulate liver function, offer protection to the liver from possible damage and/or help to regenerate liver cells, so it is interesting to look for alternative drugs for the treatment of liver diseases. For two decades, the Pharmacology and Toxicology Group of University of Havana (UH) in coordination with the Lipids Laboratory, School of Pharmaceutical Sciences of the University of Sao Paulo (FCF-USP) (Brazil) have investigated various species of seaweeds as sources of neuro- and hepato-protectors with encouraging results. In this review a set of investigations of extracts and molecules of seaweed is analysed as possible hepato-protective agents and their relationship with antioxidant activity. Different methodologies are presented with various animal models, liver damage inducers and experimental variables. Based on these considerations, the objective of this review article was to summarise the state of science to date about the role of seaweeds as natural sources of hepato-protectors and their relationship with antioxidant properties.

Keywords: Seaweed; Hepato-protectors; Antioxidants

Propriedades hepato-protetoras de algas marinhas: estresse oxidativo em modelos animais intoxicados com xenobióticos

Resumo

Desde épocas ancestrais, as algas marinhas são utilizadas para fins medicinais. Atualmente, as algas têm chamado a atenção como fontes de compostos bioativos, devido ao alto teor de metabólitos secundários. Em muitos estudos epidemiológicos e investigações experimentais, diferentes propriedades terapêuticas foram demonstradas. Vários autores têm demonstrado atividades antioxidantes em espécies de algas marinhas e sua relação com propriedades hepato-protetoras, explicadas na maioria dos casos por sua composição polifenólica. Por outro lado, existem poucos medicamentos disponíveis que estimulem a função hepática, ofereçam proteção ao fígado de possíveis danos e/ou ajudem a regenerar as células hepáticas, por isso é interessante procurar medicamentos alternativos para o tratamento de doenças hepáticas. Há duas décadas, o Grupo de Farmacologia e Toxicologia de la Universidade de la Habana (UH) em coordenação com o Laboratório de Lipídios da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF-USP) da Universidade de São Paulo, Brasil tem investigado várias espécies de algas marinhas como fontes de neuro- e hepato-protetores com resultados animadores. Nesta revisão foi analisado um conjunto de investigações de extratos e moléculas de algas marinhas como possíveis agentes hepato-protetores e sua relação com a atividade antioxidante. Diferentes metodologias são apresentadas com vários modelos animais, indutores de dano hepático e variáveis experimentais. Com base nessas considerações, o objetivo deste artigo de revisão era resumir o estado da ciência até o momento sobre o papel das algas marinhas como fontes naturais de hepatoprotetores e sua relação com propriedades antioxidantes.

Palavras-chave: Algas marinhas; Hepatoprotetores; Antioxidantes

Introducción

La hepatotoxicidad se refiere a la disfunción o daño hepático que se asocia con una sobrecarga de fármacos o xenobióticos y es un fenómeno complejo que implica diferentes causas, entre las que se encuentran aspectos farmacocinéticos, la presencia y localización de enzimas de activación/desactivación y la capacidad del tejido para reparar un daño originado por el xenobiótico (1) (2) (3). Muchos de estos compuestos son detoxificados y eliminados por el hígado, la mayoría como conjugados, algunos se excretan sin ser modificados y otros son bioactivados a intermediarios reactivos que pueden llevar a un daño en el hígado u otros desórdenes, que incluyen el cáncer (4) (5).

Resulta pertinente señalar que el hígado es uno de los órganos más afectados por las especies radicalarias del oxígeno (ROS) (6) (7). Diferentes moléculas están involucradas en el desarrollo del daño hepático experimental en función de un mecanismo de estrés oxidativo, hecho evidente en la degeneración grasa, la fibrosis, la muerte hepatocelular y la carcinogenicidad (8) (9) (10) (11) (12).

En la actualidad existen pocos fármacos eficaces disponibles que estimulen la función hepática, ofrezcan protección al hígado de posibles daños y/o ayuden a regenerar las células hepáticas. Entonces, resulta interesante buscar fármacos alternativos para el tratamiento de enfermedades hepáticas (13). Por otra parte, las plantas medicinales juegan un papel clave en el cuida-

do de la salud humana. Aproximadamente el 80% de la población mundial depende del uso de medicina tradicional, que se basa predominantemente en material vegetal (14) (15). Las investigaciones sobre los beneficios medicinales de las plantas y las adaptaciones de la medicina tradicional se denominan Medicina Complementaria o Alternativa (16).

Los modelos animales representan una herramienta importante en las investigaciones biomédicas e implican la complejidad del animal, aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y efectos toxicológicos (17) (18) (19).

En los modelos animales de estrés oxidativo existe un grupo numeroso de moléculas inductoras de daño hepático, aunque quizás los más utilizados son el acetaminofen y el CCl_4 . Solamente el modelo animal de estrés oxidativo inducido por CCl_4 ha sido empleado en más de 50 000 investigaciones (17) (18) (20) (21).

Los modelos de daño hepático inducido por xenobióticos presentan algunos inconvenientes. En ocasiones, el compuesto se metaboliza en el hígado y en otros órganos, especialmente en los pulmones y riñones (17) (22). Otro inconveniente importante de estos modelos es que en algunas ocasiones no se evidencia el daño hepático por los procedimientos moleculares mientras que los resultados histopatológicos lo demuestran, en cierta medida debido a que la recuperación de los parámetros bioquímicos es más rápida que la recuperación de la funcionalidad y arquitectura del hepatocito (23) (24) (25).

El estrés oxidativo y su relación con el uso de antioxidantes procedentes de algas marinas ha sido estudiado en diferentes procedimientos experimentales como modelos animales y cultivos de células, con resultados satisfactorios (26) (27).

Las algas marinas desde épocas ancestrales han sido empleadas como fitofármacos contra diferentes patologías (28) (29). Estudios *in vitro*, en modelos animales y en investigaciones epidemiológicas, han evidenciado una relación directa e inversa entre el consumo de algas y la incidencia de algunas enfermedades y síndromes, incluido el estrés oxidativo (30) (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37). En diferentes revisiones se señalaron las propiedades hepatoprotectoras de las algas marinas (38) (39) (40).

Diversos autores han demostrado actividades antioxidantes en especies de algas marinas, explicadas en muchos casos por su composición de polifenoles y de polisacáridos como los fucoidanos, aunque se debe señalar que existen otras moléculas que podrían definir estas propiedades como son los carotenoides, los terpenoides, las ficobilinas y las vitaminas. Adicionalmente es importante señalar que la actividad antioxidante a su vez se relaciona con las propiedades hepatoprotectoras (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51).

Desde el año 1997 el Grupo de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Biología de la Universidad de La Habana en coordinación con el Laboratorio de

Lípidos de la FCF-USP (Brasil) realiza investigaciones acerca de las algas marinas como fuentes naturales de antioxidantes y su relación con la neuro y hepatoprotección, explicadas a partir de su composición en polifenoles, con especial hincapié en los ácidos fenólicos.

A partir de estas consideraciones, el objetivo de este artículo de revisión fue resumir el estado de la ciencia hasta la fecha acerca del papel de los extractos y moléculas aisladas de las algas marinas como fuentes naturales de hepatoprotectores y su relación con las propiedades antioxidantes.

Las algas como fuentes de bioactivos antioxidantes

Desde épocas ancestrales, el reino vegetal tiene una extraordinaria importancia como fuente de fitofármacos. De acuerdo con Adewusi y Afolayan (13), existen más de cien plantas con 58 compuestos químicos con actividad hepatoprotectora; muchas de ellas se deben a sus propiedades antioxidantes; a modo de ejemplo, se podrían citar la silimarina y el resveratrol (52).

Durante los últimos años se ha incrementado el interés por su estudio debido principalmente a sus propiedades terapéuticas, incluida la actividad antioxidante y, en general, como fuentes de compuestos bioactivos (53).

Las algas poseen una amplia diversidad de compuestos antioxidantes entre los que se podría citar a los polisacáridos, carotenoides y a los compuestos fenólicos (49) (54). Cotas *et al.* (37) realizaron una amplia revisión acerca de los compuestos polifenólicos de las algas marinas y consideraron como los más importantes a los ácidos fenólicos, los florotaninos, las micosporinas, los terpenoides fenólicos, los flavonoides y los bromofenoles. Por otra parte, diferentes autores señalaron una relación directa entre el contenido de compuestos polifenólicos de las algas y las propiedades antioxidantes (43) (46).

Dentro del grupo de compuestos polifenólicos con actividad antioxidante, los subgrupos más interesantes son los ácidos fenólicos, los flavonoides y los florotaninos, lo que se explica por su amplia presencia en muchas especies y por su connotación como antioxidantes (55).

Diferentes autores han encontrado cantidades significativas de ácidos fenólicos en las algas. En las algas pardas *Ascophyllum nodosum*, *Bifurcaria bifurcata* y *Fucus vesiculosus* se han encontrado como los principales compuestos polifenólicos a los florotaninos y a los derivados de los ácidos fenólicos rosmarínico, hidroxibenzoico, quínico, p-coumárico y ferúlico así como a los flavonoides (56). Sin embargo, Generalic Mekinik *et al.* (57) en una amplia revisión sobre polifenoles de las algas pardas (*Pheophyceae*) señalaron como los más abundantes a los ácidos fenólicos gálico, 4-hidroxibenzoico, vanílico, protocatéquico, siríngico, cafeico, ferúlico y cloro-

génico. Rengasamy *et al.* (58) mediante la técnica de UHPLC-MS han identificado los ácidos protocatequínico y p- y m-hidroxibenzoico en 4 algas verdes y 4 algas rojas. Souza *et al.* (59) identificaron apigenina y ácido gálico en algas del género *Gracilaria* mediante la técnica de LC-MS. También Belda *et al.* (60) identificaron y cuantificaron 11 compuestos, de los cuales el más abundante era el ácido gálico. Yoshie *et al.* (61) han identificado ácido cafeico y otros compuestos polifenólicos en algas verdes del género *Halimeda*.

El grupo de investigación de Toxicología y Nutrición de la Universidad de La Habana tiene experiencia en el estudio de los ácidos fenólicos como fuentes de hepatoprotectores. Vidal *et al.* (62) identificaron los ácidos t-cinámico, p-coumárico y ferúlico en extractos acuosos del alga roja *Bryothamnion triquetrum* y sugirieron que estos compuestos estaban relacionados con sus propiedades antioxidantes. Posteriormente Vidal *et al.* (63) investigando las propiedades hepatoprotectoras y antioxidantes de *B. triquetrum* observaron en los animales tratados con el alga y con CCl_4 , la sobreexpresión de la enzima catalasa, incrementos en los niveles de GSH y la disminución de marcadores de daño hepático y peroxidativo, lo que evidencia las propiedades hepatoprotectoras de esta alga.

En algunas especies de algas verdes se han demostrado propiedades antioxidantes, relacionadas con la presencia de polifenoles. El alga *Halimeda incrassata* tiene un alto contenido de compuestos fenólicos; más de la mitad (63%) corresponden a ácidos fenólicos libres y el 37% son ésteres solubles de ácidos fenólicos (PASE). En la fracción de ácidos fenólicos libres, alrededor del 32% corresponde al ácido salicílico y una pequeña fracción se asoció al ácido ferúlico. En la fracción PASE, el componente mayoritario es el ácido salicílico (27%) (64). En *Halimeda opuntia* y *Halimeda monile*, una tercera parte de los polifenoles totales corresponden a ácidos fenólicos y el compuesto mayoritario es el ácido salicílico y, además, se encontraron los ácidos fenólicos cinámico, p-coumárico, gálico, pirogálico, ferúlico, cafeico y sináptico. En el alga *H. opuntia* el 44,6% corresponde a ácidos fenólicos libres y el 55,4% restante a los ésteres solubles e insolubles de ácidos fenólicos. En cambio, en el alga *H. monile* el 33% corresponden a ácidos fenólicos libres y el 66% son ésteres solubles e insolubles de ácidos fenólicos (65). Las propiedades antioxidantes y hepatoprotectoras de una fracción de ácidos fenólicos de *H. incrassata* se investigaron en ratas con lesiones hepáticas inducidas por CCl_4 . El pretratamiento con *H. incrassata* condujo a una reducción de aproximadamente el 50% en los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en el hígado y a una sobreexpresión génica de la enzima catalasa estudiada mediante la técnica RT-PCR (del inglés: *reverse transcription polymerase chain reaction*). Estos resultados evidencian el potencial antioxidante y hepatoprotector de esta alga para su aplicación en condiciones asociadas al estrés oxidativo (66).

Marcadores de daño hepático

En las algas marinas la protección al daño hepático podría ser explicada por varios mecanismos moleculares: a) la capacidad atrapadora de radicales libres (*B. triquetrum*), b) la inducción de enzimas antioxidantes hepáticas (*H. monile*, *H. incrassata* y *B. triquetrum*), c) el equilibrio de la velocidad de síntesis y liberación de triglicéridos (*Sargassum polycystum* y *Ulva lactuca*), d) la prevención del estrés oxidativo sobre el metabolismo del colesterol en el hígado (*U. lactuca*), e) el incremento de la excreción y disminución de la absorción y acumulación en el organismo de toxinas lipofílicas (*Undaria pinnatifida*), f) la protección a la necrosis y al daño del ADN (*U. lactuca*) y g) protección al funcionamiento de organelas como las mitocondrias (*U. lactuca*) (62) (63) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72).

El daño hepático inducido por xenobióticos está asociado con la severidad de la peroxidación lipídica y esto conlleva al daño de las membranas celulares y organelas del hepatocito, que a su vez implica una sensible afectación de la función de transporte de los hepatocitos y la consiguiente salida de metabolitos y enzimas hepáticas a través de la membrana plasmática, con incrementos de determinadas enzimas y metabolitos en el suero (8) (21) (73) (74) (75).

En el daño hepático se observan aumentos drásticos de las actividades de las enzimas alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP) y gamma-glutamyltranspeptidasa (γ -GT) y de analitos como urea y bilirrubina en suero, adicionalmente acompañados de una disminución significativa en el total de proteínas y grupos sulfhidrilos no proteicos (NP-SH) en hígado y riñón, lo que indica la alteración extensa de la estructura y función del hígado (17) (73). También aumentan los niveles en suero de lípidos totales, triglicéridos, colesterol total y LDL (76) (77).

La relación de las enzimas transaminasas ALT/ALP juega un papel importante en definir el tipo de daño producido por las hepatotoxinas. La relación es mayor o igual a cinco durante el daño hepatocelular. La determinación de la relación ALT y AST y/o la combinación con bilirrubina total se recomienda principalmente para la evaluación de la lesión hepatocelular en estudios preclínicos. La evaluación de la enzima ALT se considera un método más específico y sensible para indicar el daño hepatocelular que la AST (73). La estimación de bilirrubina sérica, bilirrubina urinaria y urobilinógeno ayuda a conocer la capacidad del hígado para transportar aniones orgánicos y para metabolizar fármacos o xenobióticos.

La medición de las enzimas hepáticas sorbitol deshidrogenasa (SDH), glutamato deshidrogenasa (GLUD) y lactato deshidrogenasa (LDH) en la sangre resultan útiles para conocer el funcionamiento normal del hígado. Otros parámetros hepáticos medibles podrían ser

la concentración de albúmina, las proteínas totales y el tiempo de protrombina, que son marcadores de la capacidad biosintética del hígado (18).

La mayoría de los trabajos demostraron el daño oxidativo por xenobióticos y la posterior recuperación de los animales tratados con algas marinas a través de las actividades de las enzimas ALT y AST. Diferentes autores han demostrado las propiedades hepatoprotectoras y antioxidantes en extractos de las algas *Hypnea muciformis*, *Gracilaria birdiae*, *B. triquetrum*, *Chaetomorpha linum*, *Myagropsis myagroides*, *Laminaria japonica*, *Ulva reticulata*, *Gracilaria crassa* y *Sargassum* spp. (63) (69) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87), en fracciones ricas en polifenoles de las algas *H. opuntia* y *H. monile* (38) (88) (89) y con moléculas aisladas de algas como polisacáridos, florotaninos y ficoesteroles (81) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (96). En estos trabajos se ha encontrado una relación directa entre la actividad antioxidante y las propiedades hepatoprotectoras, evidenciada en la recuperación del animal a nivel molecular con valores normales de enzimas marcadoras y analitos.

Los análisis histopatológicos confirman la hepatotoxicidad por xenobióticos. Resulta interesante señalar que existe una concordancia entre los resultados de los exámenes microscópicos y los procedimientos moleculares para definir el daño hepático, por lo que se obtendría un diagnóstico más seguro (63) (97).

Según los resultados de la histopatología, la hepatotoxicidad se puede caracterizar en dos grupos principales, cada uno con un mecanismo de lesión diferente: hepatocelular y colestásico (1). La lesión hepatocelular o citolítica implica predominantemente elevaciones de los niveles de aminotransferasas séricas, generalmente antes de los aumentos en los niveles de bilirrubina total y de los aumentos moderados de la fosfatasa alcalina (1) (2) (73).

La mayoría de los autores que investigaron las propiedades hepatoprotectoras de las algas marinas han empleado ambos procedimientos, marcadores moleculares y estudios histopatológicos, lo que evidentemente resulta ideal pues se abarcan los daños moleculares y los que ocurren a nivel del tejido hepático (7) (80) (83) (84) (86) (93) (94).

En determinadas ocasiones la evaluación de las propiedades hepatoprotectoras de los extractos de las algas marinas se definen solamente a partir de los resultados de los análisis histopatológicos y no se determina el daño hepático con los marcadores moleculares AST y ALT. Por supuesto, la administración de un xenobiótico como el CCl_4 conlleva un daño oxidativo agudo en el animal, y por tanto un daño en el tejido hepático, de manera que ambos están estrechamente relacionados (67) (82) (85) (88).

En la Tabla I se presenta un resumen de las variables del daño hepático provocado por los inductores y la recuperación por el tratamiento con algas marinas.

La lesión hepática secundaria tras la administración

de xenobióticos como el CCl_4 se debe a la inducción de procesos inflamatorios mediados por células de Kupffer y macrófagos que liberan algunas citoquinas, incluido el factor de necrosis tumoral (α -TNF) (98) (99) (100). El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y el antígeno nuclear de células proliferantes (PCNA) se inducen en la etapa temprana (6 y 36 h, respectivamente) mientras que el factor ERK2 se activa a las 3 h de tratamiento con CCl_4 . Estas observaciones sugieren que el CCl_4 induce concomitantemente ambos procesos, la lesión aguda y la regeneración del hígado (100). Esto explica, al menos en parte, por qué en algunas ocasiones, mientras los animales tratados con CCl_4 presentan un daño hepático inmediato (6 a 12 h); a su vez se observa una rápida recuperación de los animales (48 h), referidos a los parámetros bioquímicos, no así en los resultados histopatológicos, lo que podría resultar un inconveniente de este modelo. Por otra parte, este hecho resalta la importancia de los estudios histopatológicos en este modelo (100) (101) (102).

Marcadores de daño oxidativo

La peroxidación lipídica es el proceso referido a la degradación oxidativa de los lípidos que conforman las biomembranas, en particular los ácidos grasos poliinsaturados y molecularmente ocurre a partir de la producción de varios tipos de especies reactivas de oxígeno (ROS), formando radicales alcoxi- y peroxilo, para producir posteriormente peróxidos de lípidos, los que dañan la membrana celular (8) (103). De esta manera, el daño hepático oxidativo se identifica a través de la determinación de moléculas obtenidas a partir de la lipoperoxidación.

La lipoperoxidación produce como metabolito final al malondialdehído (MDA), de manera que el aumento de los niveles de MDA en suero y tejido hepático es indicativo de peroxidación de lípidos y, a su vez, indicador de daño y alteraciones de biomembranas, estructuras y funciones celulares (104). La mayoría de los autores consideran al MDA como TBARS (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, siglas en inglés) en alusión a su determinación.

En trabajos referidos a investigar la capacidad antioxidante y hepatoprotectora de extractos y moléculas de algas marinas se han observado incrementos significativos de los niveles de MDA, con valores de 1,5 a 4,5 veces con respecto a los valores normales en suero y tejido hepático, lo que confirma una inducción exitosa del daño oxidativo. En estos trabajos, los animales se trataron con las algas marinas *H. opuntia*, *H. monile*, *S. polycystum*, *Hypnea muciformis* y *Chaetomorpha linum* con una reducción significativa de los niveles hepáticos y séricos de TBARS (67) (79) (82) (88) (94) (105).

De acuerdo con Vidal *et al.* (63) los animales tratados con CCl_4 incrementaron significativamente los niveles de

Tabla I. Resumen de resultados de las variables con valores normales referidos al daño hepático después del tratamiento con algas marinas en los experimentos de estrés oxidativo de modelos animales intoxicados con xenobióticos.

Modelo animal	Animales tratados con el inductor de daño + alga	Especie de alga	Referencias
Ratas CCl ₄	AST, ALT, H.R.	<i>M. myagroides</i> , <i>Sargassum</i> spp.	78
Ratas; AAF	AST, ALT, ALP, LDH, Bil.T., creatinina, H.R.	<i>S. polycystum</i>	79
Ratas; CCl ₄	AST, ALT	Agaro-oligosacáridos	105
Ratas; gal-NH ₂	Lipidograma	Polisacáridos / <i>U. lactuca</i>	69
Ratas; ciclosp. A	AST, ALT, ALP, LDH, H.R.	Polisacáridos / <i>S. wightii</i>	124
Ratas; CCl ₄	H.R.	<i>H. monile</i>	67
Ratas; CCl ₄	AST, ALT, ALP, LDH y Bil.T., urea, triglicéridos	<i>H. muciformis</i>	81
Ratas; CCl ₄	AST, ALT, ALP, Bil.T., H.R.	<i>S. dentifolium</i>	80
Ratas; CCl ₄	AST, ALT	<i>H. opuntia</i>	88
Ratas; Rifam.	AST, ALT, ALP, Bil.T.	<i>G. crassa</i> , <i>T. ornata</i> , <i>L. papillosa</i>	90
Ratas; gal-NH ₂	H.R.	Polisacáridos / <i>U. lactuca</i>	71
Ratones; CCl ₄	AST, ALT, ALP, Bil.T. H.R.	<i>P. tetrastromatica</i>	111
Ratones; CCl ₄	AST, ALT, GGT, Bil.T., H.R.	Galactofucano / <i>L. variegata</i>	45
Ratas; CCl ₄ ; AAF	AST, ALT, ALP, LDH, Bil.T., urea, glucosa, triglicéridos	<i>S. tenerimum</i> , <i>S. variegatum</i> , <i>S. binderi</i>	83
Ratones; AOM	AST, ALT Bil.T., albúmina, H.R	<i>T. ornata</i> , <i>P. Pavonia</i>	123
Ratas; CCl ₄	AST, ALT, ALP, Bil. T.	Fucoidanos / <i>Laminaria</i>	93
Ratas; CCl ₄ ; AAF	AST, ALT, ALP, LDH, Bil.T., urea, glucosa, triglicéridos	<i>S. ilicifolium</i> , <i>S. lanceolatum</i> , <i>S. swartzii</i>	84
Ratones; AAF	AST, ALT, H.R.	Fucoidanos	110
Ratones; CCl ₄	H.R.	<i>G. birdiae</i>	85
Ratones; CCl ₄	H.R.	Eckol / <i>Ecklonia</i> spp.	94
Ratones CCl ₄ ; AAF	AST, ALT, ALP, albúmina, H.R.	<i>S. fluitans</i>	86
Ratas; CCl ₄	AST, ALT	<i>B. triquetrum</i>	63
Ratas; DENA	AST, ALT	<i>S. muticum</i>	125
Ratas; AAF	AST, ALT, LDH, ALP, Bil.T., triglicéridos	Polisacáridos / <i>S. swartzii</i>	95
Ratas; CCl ₄	AST, ALT; H.R.	<i>L. japonica</i> , <i>Sargassum</i> sp.	87
Ratones; AAF	AST, ALT, ALP, H.R.	<i>S. swartzii</i>	92
Ratas; AAF	AST, ALT, LDH, ALP, triglicéridos	<i>S. ilicifolium</i> , <i>H. porphyroides</i>	122

Abreviaturas: acetaminofen: AAF; galactosamina: gal-NH₂; ciclosporina A: ciclosp. A; rifampicina: Rifam; dietilnitrosamina: DENA; azoximetano: AOM; bilirrubina total: Bil. T; alanina aminotransferasa: ALT; aspartato aminotransferasa: AST; γ -glutamyltranspeptidasa: γ -GT; fosfatasa alcalina: ALP; lactato deshidrogenasa: LDH; histopatología recuperada: H.R.

TBARS sérico y hepático mientras que el pretratamiento con el alga *B. triquetrum* condujo a una reducción significativa de TBARS (aproximadamente 1,93).

En diferentes investigaciones de este grupo se demostraron las propiedades antioxidantes y hepatoprotectoras de las algas verdes del género *Halimeda* (*H. opuntia*, *H. monile* y *H. incrassata*). En estas investigaciones se pudieron apreciar incrementos en los niveles de TBARS en los grupos tratados con CCl₄, lo que confir-

ma la inducción del daño oxidativo. Al administrar los extractos de las algas se pudo observar que los niveles de TBARS se redujeron aproximadamente al 50% en el hígado y en el suero (66) (67) (88) (89). Un estudio previo de este laboratorio de estrés oxidativo inducido por metilmercurio en ratas Wistar mostró que un extracto acuoso de *H. incrassata* fue eficaz al reducir significativamente los niveles de TBARS en suero e hígado y los síntomas clínicos neurológicos (106).

El 4-hidroxinonenal (HNE) ha sido empleado con resultados satisfactorios para estudiar el daño oxidativo a biomembranas debido a que es un producto de degradación de los ácidos grasos. Se une fácilmente a grupos funcionales de proteínas e inhibe importantes actividades enzimáticas (107). Bupesh *et al.* (81) investigaron las propiedades hepatoprotectoras de un extracto del alga *H. muciformis* y observaron que los valores de hidropéroxidos en los animales tratados con CCl_4 se encontraban duplicados con respecto a los controles, mientras que en los tratados con el alga retornaban a valores normales. También Kim *et al.* (108) observaron incrementos en los niveles de hidropéroxidos séricos en animales tratados con CCl_4 , mientras que los valores de los ratones alimentados con Saengshik®, un alimento que contiene vegetales y algas, disminuían significativamente.

Un resumen de las variables del daño oxidativo provocadas por los inductores y la recuperación por el tratamiento con algas marinas se muestra en la Tabla II.

Defensas antioxidantes

Las defensas antioxidantes incluyen a las enzimas antioxidantes y determinados metabolitos como vitaminas (vitamina C y E) y el glutatión (GSH).

El GSH actúa en la inactivación de radicales libres, como los metabolitos tóxicos del CCl_4 y el acetaminofen, de manera que existe una relación directa entre la disminución en las reservas de GSH y el daño oxidativo (109).

Diferentes investigadores (93) (94) (110), estudiando moléculas aisladas de algas como fucoidanos y eckol (florotanino aislado de *Ecklonia* spp.) encontraron una disminución de GSH en los animales tratados con CCl_4 mientras que el tratamiento con esas moléculas restituyó los valores normales. Algunos autores al investigar extractos de las algas marinas *H. muciformis*, *Padina tetrastromatica*, *H. monile* y *Chaetomorpha linum* observaron un comportamiento similar en los niveles de GSH de animales tratados con CCl_4 y su posterior recuperación

Tabla II. Resumen de resultados de los parámetros indicadores del daño oxidativo disminuido después del tratamiento con algas marinas en los experimentos de estrés oxidativo en modelos animales intoxicados con xenobióticos.

Modelo animal	Animales tratados con el inductor de daño + alga	Especie de alga	Referencias
Ratas; AAF	TBARS	<i>S. polycystum</i>	79
Ratas; CCl_4	TBARS	Agaro-oligosacáridos	105
Ratas; ciclosp. A	LPO, TBARS, 8-OH-2-deoxiguanosina, carbonilos proteicos	Polisacáridos / <i>S. wightii</i>	124
Ratas; gal- NH_2	LPO	Polisacáridos / <i>U. lactuca</i>	69
Ratas; CCl_4	TBARS	<i>H. monile</i>	67
Ratas; CCl_4	TBARS	<i>Padina boergesenii</i>	115
Ratas; CCl_4	TBARS	<i>H. opuntia</i>	88
Ratas; CCl_4	TBARS	<i>H. monile</i>	89
Ratas; CCl_4	Hidropéroxidos	<i>H. muciformis</i>	81
Ratones; CCl_4	TBARS	<i>P. tetrastromatica</i>	111
Ratas; gal- NH_2	TBARS, daño al DNA	Polisacáridos / <i>U. lactuca</i>	71
Ratones; AOM	TBARS	<i>T. ornata</i> , <i>P. pavonia</i>	123
Ratas; CCl_4	TBARS	<i>C. linum</i>	82
Ratas; CCl_4	TBARS	Fucoidanos / <i>Laminaria</i>	93
Ratas; CCl_4	TBARS	<i>H. incrassata</i>	66
Ratones; AAF	TBARS	Fucoidanos	110
Ratones; CCl_4	TBARS	Eckol / <i>Ecklonia</i> spp.	94
Ratas; CCl_4	TBARS	<i>L. japonica</i> , <i>Sargassum</i> sp.	84
Ratas; DENA	Daño al ADN	<i>S. muticum</i>	125
Ratas; CCl_4	TBARS	<i>B. triquetrum</i>	63
Ratas; AAF	TBARS	Polisacáridos / <i>S. swartzii</i>	95

Abreviaturas: acetaminofen: AAF; galactosamina: gal- NH_2 ; ciclosporina A: ciclosp. A; dietilnitrosamina: DENA; azoximetano: AOM; sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico: TBARS; peroxidación lipídica: LPO.

por el tratamiento con el alga marina (67) (81) (82) (95) (111).

En algunos experimentos se ha observado que la administración de CCl_4 conlleva incrementos en los niveles de GSH. Vidal *et al.* (63) (66) al investigar las propiedades hepatoprotectoras de *H. incrassata* y *B. triquetrum* observaron incrementos del GSH en los animales con lesiones hepáticas, mientras que los animales tratados con el alga y administración conjunta de CCl_4 presentaban valores bajos de GSH. Esta situación podría ser explicada como una respuesta adaptativa contra el estrés oxidativo producido por el xenobiótico (109) (112).

Los antioxidantes endógenos incluyen a las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx), para-oxanasa y glutatión S-transferasa (GSTs). La actividad de estas enzimas se puede alterar durante el estrés oxidativo (113). Por otra parte, las algas marinas pueden alterar, generalmente incrementando, las actividades de estas enzimas.

Vidal *et al.* (63) observaron que la administración de CCl_4 disminuía la actividad de la CAT y al administrar el extracto de *B. triquetrum* la actividad retornaba a valores normales. También Mancini-Filho *et al.* (67) informaron incrementos en la actividad de la enzima CAT en ratas tratadas con *H. monile*. El tratamiento de dosis repetidas de extractos de *Caulerpa prolifera*, *Laurencia obtusa* y *Padina boergesenii* incrementa la actividad de esta enzima en animales con daño hepático (114) (115).

En diferentes investigaciones se han observado respuestas disímiles en las actividades de las enzimas antioxidantes en experimentos de estrés oxidativo con algas marinas. Silva *et al.* (88) no observaron variaciones en las actividades de las enzimas SOD, CAT y GPx en las ratas tratadas con CCl_4 ; sin embargo, detectaron incrementos estadísticamente significativos en los grupos de animales tratados con el extracto de *H. opuntia*. Algunos autores (111) observaron decrementos significativos en las actividades de la enzima CAT y una posterior recuperación con el tratamiento con las algas mientras que El-Boshy *et al.* (93) no notaron cambios en las actividades de la enzima CAT. Vidal *et al.* (66) observaron que la administración de CCl_4 conducía a una disminución de la enzima CAT y que con el tratamiento con *H. incrassata* los valores se encontraban entre los correspondientes al grupo control y los tratados con CCl_4 .

El-Boshy *et al.* (93) y Gnana Silva *et al.* (111) observaron una disminución de la actividad de SOD con daño hepático y un posterior incremento con la administración del alga (fucoidanos de *Laminaria* spp. y *P. tetrastromatica*) mientras que Vidal *et al.* (66) investigando el alga *B. triquetrum* no observaron variaciones estadísticas en los diferentes grupos experimentales en la actividad de esta enzima. Silva *et al.* (88) no encontraron diferencias entre el grupo control y los animales tratados con CCl_4 , pero sí detectaron incrementos en la actividad de SOD en las ratas tratadas con *H. opuntia*. Por su parte,

Mancini *et al.* (64) observaron incrementos en la actividad de SOD en ratas tratadas con *H. monile* y en los animales tratados con CCl_4 .

Silva *et al.* (88) y Batista-González *et al.* (89) investigando las propiedades hepatoprotectoras del alga *H. opuntia* no observaron diferencias en la actividad de GPx entre los grupos control y CCl_4 , pero sí incrementos en la actividad del grupo tratado con el alga. Resultados similares fueron informados por Li *et al.* (94) para esta enzima (GPx) con el florotanino eckol (*Ecklonia stolonifera*); sin embargo, El-Boshy *et al.* (93) y Gnana Silva *et al.* (111) no observaron cambios en la actividad de esta enzima investigando las algas marinas *P. tetrastromatica* y *Laminaria* spp. Se ha informado una alta actividad enzimática de SOD y GPx con la administración repetida de extractos de *Caulerpa prolifera* y *Laurencia obtusa* (114).

Estas disímiles respuestas de actividad enzimática podrían explicarse, en primer lugar, por la compleja y diferente composición de las distintas especies de algas. Otra explicación sería referida al modelo animal y su interacción con el medio ambiente, como modificaciones en la dieta, líneas de animales, variables experimentales como la vía de administración y tipo de inductor, entre otros factores (17) (18) (21).

Resulta interesante analizar el comportamiento uniforme de las enzimas antioxidantes en los estudios de las propiedades de hepatoprotección de moléculas aisladas de algas marinas. Li *et al.* (94) investigando las propiedades hepatoprotectoras del eckol, encontraron una disminución de las actividades de las enzimas SOD y GPx con la administración de CCl_4 , la que retornó a valores normales con el tratamiento del florotanino. Hong *et al.* (116) y Wang *et al.* (110), investigando fucoidanos aislados de algas pardas, obtuvieron resultados similares.

Algunos metabolitos secundarios de las algas como los polifenoles pueden funcionar indirectamente como antioxidantes a través de diferentes mecanismos; a) inhibición de los factores de transcripción redox-sensibles, como el factor nuclear- κB , b) inhibición de enzimas "pro-oxidantes", tales como óxido nítrico sintasa inducible, lipoxigenasas y ciclooxigenasas y c) inducción de enzimas antioxidantes y de la fase II (110) (117) (118).

La inducción enzimática ocurre a través de la sobreexpresión de ARN_m . Stevenson y Hurst (120) señalaron que los efectos antioxidantes de los polifenoles a través de la inducción de enzimas pueden ocurrir en concentraciones más bajas que las necesarias para la actividad atrapadora de radicales libres.

Anantachoke *et al.* (120) señalaron que los polifenoles de frutas tropicales podían ejercer el efecto antioxidante a través de la inducción de las enzimas CAT, SOD y GPx a partir de la sobreexpresión de ARN_m . Yeh y Yen (121) sugirieron que los ácidos fenólicos de vegetales modulaban las enzimas antioxidantes de fase II como la conjugación con sulfatos y parecían inducir selectivamente transcripciones de ARN_m hepático para SOD-Cu, Zn,

GPx y CAT, probablemente a través de la regulación positiva de la transcripción de genes, así como del factor de transcripción Nrf2. De acuerdo con Wang *et al.* (110), los fucoidanos de algas marinas actúan como hepatoprotectores a través de la inhibición del CYP2E1 y de incrementos significativos en las actividades de las enzimas SOD y CAT, que podrían estar relacionados con la regulación del factor Nrf2. De manera que las algas marinas pueden presentar actividad hepatoprotectora relacionada con las propiedades antioxidantes por diferentes mecanismos incluidos la sobreexpresión génica, pero a su vez en un mismo experimento se pueden observar también propiedades de protección a otros órganos (122). Otros autores han observado incrementos de la actividad de enzimas no relativas directamente con el estrés oxidativo como la Na⁺, K⁺, Ca²⁺ y Mg²⁺ - ATPasa y sobreexpresión de genes supresores de tumores con tratamientos de extractos o moléculas aisladas de algas marinas (123) (124) (125).

Silva *et al.* (88) observaron que la administración de una fracción fenólica de *H. opuntia* provocaba una sobreexpresión de las enzimas antioxidantes CAT, SOD y GPx

y esto explicaba sus propiedades hepatoprotectoras. En otras investigaciones (63) (66) (67) (89) observaron una sobreexpresión de los genes de las enzimas CAT, SOD y GPx del tejido hepático mediante la técnica de RT-PCR en las ratas tratadas con las algas marinas *B. triquetrum*, *H. incrassata* y *H. monile*. En la Tabla III se puede apreciar un resumen de los resultados de las enzimas y metabolitos antioxidantes de los experimentos de estrés oxidativo con los animales tratados con las algas marinas.

En resumen, las algas marinas presentan moléculas, como los compuestos polifenólicos, capaces de inducir la actividad de las enzimas antioxidantes en modelos animales, a su vez aportan al potencial antioxidante y, por lo tanto, coadyuvan a las propiedades hepatoprotectoras de estos organismos.

Conclusiones

La morbilidad de las enfermedades hepáticas, entre ellas algunas relacionadas con el estrés oxidativo, se con-

Tabla III. Resumen de resultados de las defensas antioxidantes (enzimas y glutatión) con valores normales después del tratamiento con algas marinas en los experimentos de estrés oxidativo de modelos animales intoxicados con xenobióticos.

Modelo animal	Animales tratados con el inductor de daño + alga	Especie de alga	Referencias
Ratas; AAF	GSH, vit C y E	<i>S. polycystum</i>	79
Ratas; CCl ₄	SOD, GPx	Agaro-oligosacáridos	105
Ratas; gal-NH ₂	GSH, vitaminas E y C	Polisacáridos / <i>U. lactuca</i>	69
Ratas; ciclosp. A	CAT, SOD, GPx, GSH, vitaminas E y C	Polisacáridos / <i>S. wightii</i>	124
Ratas; CCl ₄	SOD, CAT, GSH	<i>H. monile</i>	67
Ratas; CCl ₄	SOD, CAT, GPx	<i>P. boergesenii</i>	115
Ratas; CCl ₄	SOD, CAT	<i>H. opuntia</i>	88
Ratas; CCl ₄	CAT, SOD, GPx	<i>H. monile</i>	89
Ratas; gal-NH ₂	CAT, SOD	Polisacáridos / <i>U. lactuca</i>	71
Ratones; CCl ₄	SOD, CAT, GPx, GSH	<i>P. tetrastrumatica</i>	111
Ratones; AOM	SOD, GPx, GSH	<i>T. ornata</i> , <i>P. pavonia</i>	123
Ratas; CCl ₄	GSH	<i>C. linum</i>	82
Ratas; CCl ₄	CAT, GSH	<i>H. incrassata</i>	66
Ratas; CCl ₄	SOD, CAT, GPx, GSH	Fucoidanos / <i>Laminaria</i>	93
Ratones; CCl ₄	SOD, CAT, GPx, GSH	<i>G. birdiae</i>	85
Ratones; AAF	CAT, SOD, GSH	Fucoidanos	110
Ratones; CCl ₄	SOD, GPx, GSH	Eckol / <i>Ecklonia</i> spp.	94
Ratas; CCl ₄	CAT, GSH	<i>B. triquetrum</i>	63
Ratas; AAF	GSH	Polisacáridos / <i>S. swartzii</i>	95
Ratas; DENA	CAT, GPx	<i>S. muticum</i>	125
Ratones; etanol AAF	SOD	<i>M. veneriformis</i>	123

Abreviaturas: acetaminofen: AAF; galactosamina: gal-NH₂; ciclosporina A: ciclosp. A; dietilnitrosamina: DENA; azoximetano: AOM; superóxido dismutasa: SOD; catalasa: CAT; glutatión peroxidasa: GPx; glutatión reducido: GSH.

sidera alta a nivel mundial y, en contraposición, existen pocos fármacos disponibles para enfrentarlas (52).

Históricamente, las plantas han sido fuentes de medicamentos, desde extractos crudos a componentes activos purificados y muestran una amplia variedad de actividades terapéuticas.

Dentro del reino vegetal se encuentran las algas marinas. En la actualidad, las algas marinas han atraído la atención de muchos investigadores como fuentes de compuestos biológicamente activos; sus propiedades biológicas, la diversidad de sus moléculas, muchas con estructuras químicas complejas y novedosas que resultan difíciles de sintetizar, así como el número de moléculas con efectos similares y/o sinérgicos en un organismo determinado, son aspectos que refuerzan esta tendencia.

En algunas especies de algas se han demostrado propiedades antioxidantes, lo que ha sido relacionado con la presencia de diferentes compuestos químicos como los polifenoles. De esta manera, es posible vincular la actividad antioxidante a propiedades hepatoprotectoras en el estrés oxidativo producido por xenobióticos (38) (39) (40).

Este artículo examina el estado actual del conocimiento de las aplicaciones de extractos crudos y algunas moléculas aisladas de algas marinas en la protección del hígado. El análisis de la literatura consultada y los resultados de este grupo de investigación evidencian una relación estrecha entre las propiedades hepatoprotectoras y la actividad antioxidante. Adicionalmente en muchos casos la actividad antioxidante es explicada por su composición en compuestos polifenólicos, sobre todo ácidos fenólicos.

En resumen, en esta revisión se agregan más evidencias sobre las propiedades beneficiosas de las algas marinas como fuentes de antioxidantes y, a su vez, de hepatoprotectores, lo que refleja las potencialidades de estos organismos como fuentes de fitofármacos naturales.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo financiero de los siguientes organismos a través de los proyectos; Alma Mater 2009-2012, IFS Research Agreement F/4897-1, CNPq-CAPES/PROEX/FCF-USP 2011 y CNPq 300064/2004-7.

Correspondencia

Dr. ALEXIS DE J. VIDAL NOVOA
Departamento de Bioquímica, Facultad de Biología,
Universidad de La Habana, Calle 25 # 455 e/ J e I, Vedado,
CP 14 000, LA HABANA, Cuba.
Correo electrónico: alexisvidaln52@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006 Feb 16; 354 (7): 731-9.
2. Chang CY, Schaino TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1135-51.
3. Pandit A, Sachdeva T, Bafna P. Drug-induced hepatotoxicity: a review. *J Appl Pharm Sci* 2012; 2 (5): 233-43.
4. Grant DM. Detoxification pathways in the liver. *J Inher Metab Dis* 1991; 14 (4): 421-30.
5. Busardò FP, Grieco A. Editorial. Drug-induced hepatotoxicity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21 (1 Suppl): 135-7.
6. Sánchez-Valle V, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. *Curr Med Chem* 2012; 19 (28): 4850-60.
7. Li S, Tan H-Y, Wang N, Zhang Z-J, Lao L, Wong C-W, *et al.* The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 26087-124.
8. Weber LW, Boll M, Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model. *Crit Rev Toxicol* 2003; 33: 105-36.
9. Chao WW, Lin BF. Hepatoprotective diterpenoids isolated from *Andrographis paniculata*. *Chin Med* 2012; 3: 136-43.
10. Wang MY, Srinivasan M, Dasari S, Narvekar P, Samy ALP, Dontaraju VS, *et al.* Antioxidant activity of Yichun Blue Honeysuckle (YBHS) berry counteracts CCl₄-induced toxicity in liver injury model of mice. *Antioxidants* 2017; 6 (3): 50-61.
11. Wang R, Yang Z, Zhang J, Mu J, Zhou X, Zhao, X. Liver injury induced by carbon tetrachloride in mice is prevented by the antioxidant capacity of Anji white tea polyphenols. *Antioxidants* 2019; 8 (3): 64-77.
12. Félix R, Valentão P, Andrade PB, Félix C, Novais SC, Lemos MFL. Evaluating the *in vitro* potential of natural extracts to protect lipids from oxidative damage. *Antioxidants* 2020; 9 (3): 231-60.
13. Adewusi EA, Afolayan AJ. A review of natural products with hepatoprotective activity. *J Med Plants Res* 2010; 4 (13): 1318-34.
14. Popović Z, Matić R, Bojović S, Stefanović M, Vidojković V. Ethnobotany and herbal medicine in modern complementary and alternative medicine: An overview of publications in the field of I & C medicine 2001-2013. *J Ethnopharmacol* 2016; 181: 182-92.
15. Colalto C. What phytotherapy needs: evidence-based guidelines for better clinical practice. *Phytother Res* 2018; 32 (3): 413-25.
16. Weeks LC, Strudsholm T. A scoping review of research on complementary and alternative medicine (CAM) and the mass media: looking back, moving forward. *BMC Complement Altern Med* 2008; 8: 43-52.
17. Tuñón MJ, Alvarez M, Culebras JM, González-Gallego. An overview of animal models for investigating the pathogenesis and therapeutic strategies in acute hepatic

- failure. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (25): 3086-98.
18. Fortea JI, Fernández-Mena C, Puerto M, Ripoll C, Almagro J, Bañares J, *et al.* Comparison of two protocols of carbon tetrachloride-induced cirrhosis in rats improving yield and reproducibility. *Sci Rep* 2018; 8: 9163-73.
19. Robinson NB, Krieger K, Khan FM, Huffman W, Chang M, Naik A, *et al.* The current state of animal models in research: a review. *Int J Surg* 2019; 72: 9-13.
20. Marques TG, Chaib E, Hamati da Fonseca J, Rodrigues Lourenço AC, Duarte Silva F, Fontenelle Ribeiro Jr. MA, *et al.* Review of experimental models for inducing hepatic cirrhosis by bile duct ligation and carbon tetrachloride injection. *Acta Cir Bras* 2012; 27 (8): 589-93.
21. Scholten D, Trebicka J, Liedtke C, Weiskirchen R. The carbon tetrachloride model in mice. *Lab Anim* 2015; 49 (Suppl.1): 4-11.
22. Terblanche J, Hickman R. Animal models of fulminant hepatic failure. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 770-4.
23. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, *et al.* Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology* 2014; 59 (2): 661-70.
24. Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-induced liver injury. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139: 876-87.
25. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines. Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019 70; 1222-61.
26. Portari-Mancini DA, Silva AMO, Batista-González AE, Diaz-Gutierrez D, de Andrade-Wartha ER, Pinto JR, *et al.* Protective effects against FeCl₃-Induced oxidative stress in Vero cells related to the polyphenol content of the hydrophilic fractions from *Halimeda* spp. seaweed. *Rev Cub Cienc Biol* 2018; 6 (2): 1-8.
27. Pan Y, Cao M, You D, Qin G, Liu Z. Research progress on the animal models of drug-induced liver injury: current status and further perspectives. *Biomed Res Int* 2019 Apr 15; 2019: 1283824.
28. Collins KG, Fitzgerald GF, Stanton C, Ross RP. Looking beyond the terrestrial: the potential of seaweed derived bioactives to treat non-communicable diseases marine drugs. *Mar Drugs* 2016; 14: 60-91.
29. Gomez-Zavaglia A, Prieto Lage MA, Jimenez-Lopez C, Mejuto JC, Simal-Gandara J. The potential of seaweeds as a source of functional ingredients of prebiotic and antioxidant value. *Antioxidants* 2019; 8 (9): 406-36.
30. Bocanegra A, Bastida S, Benedí J, Ródenas S, Sánchez-Muniz FJ. Characteristics and nutritional and cardiovascular-health properties of seaweeds. *J Med Food* 2009; 12 (2): 236-58.
31. Rasul Suleria HA, Osborne S, Masci P, Gobe G. Marine-based nutraceuticals: an innovative trend in the food and supplement industries. *Mar Drugs* 2015; 13: 6336-51.
32. Wells ML, Potin P, Craigie JS, Ravenm JA, Merchant SS, Helliwell KE, *et al.* Algae as nutritional and functional food sources: revisiting our understanding. *J Appl Phycol* 2017; 29 (2): 949-82.
33. Roohinejada S, Koubaa M, Barba FJ, Saljoughian S, Amid M, Greiner R. Application of seaweeds to develop new food products with enhanced shelf-life, quality and health-related beneficial properties. *Food Res Int* 2017; 99 (Part 3): 1066-83.
34. Khalid S, Abbas M, Saeed F, Bader-Ul-Ain H, Rasul Suleria HA. Therapeutic potential of seaweed bioactive compounds En: Maiti S, editor. *Seaweed Biomaterials*, Intechopen, 2018. p. 7-25.
35. Ganesan AR, Tiwari U, Rajauria G. Seaweed nutraceuticals and their therapeutic role in disease prevention. *Food Science and Human Wellness* 2019; 8: 252-63.
36. Leandro A, Pereira L, Gonçalves AMM. Diverse applications of marine macroalgae. *Mar Drugs* 2019; 18 (1): 17-32.
37. Cotas J, Leandro A, Monteiro P, Pacheco D, Figueirinha A, Gonçalves AMM, *et al.* Seaweed phenolics: from extraction to applications. *Mar Drugs* 2020; 18 (8): 384-431.
38. Mancini-Filho J, Vidal-Novoa A, Silva AMO. Antioxidants properties of algal components and fractions. En: Dominguez H, editor. *Functional ingredients from algae for foods and nutraceuticals*. Oxford: Woodhead Publishing Limited; 2013. p. 255-86.
39. Raghavendran HRB, Sathivel A, Rekha S. Gastric and hepatic protective effects of algal components En: Dominguez H, editor. *Functional ingredients from algae for foods and nutraceuticals*. Oxford: Woodhead Publishing Limited; 2013. p. 416-52.
40. Nair G, Weiskirchen R, Al-Musharafi SK. The use of marine-derived bioactive compounds as potential hepatoprotective agents. *Acta Pharmacol Sin* 2015; 36: 158-70.
41. Freile-Pelegri Y, Robledo D. Bioactive phenolic compounds from algae. En: Hernandez-Ledesma B, Herrero M, editors. *Bioactive phenolic compounds from marine foods; plant and animal sources*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2013. p. 113-29.
42. Bhattacharjee S, Islam GMR. Seaweed antioxidants as novel ingredients for better health and food quality: Bangladesh prospective. *Proc Pakistan Acad Sci* 2014; 51 (3): 215-33.
43. Machu L, Misurcova L, Vavra Ambrozova J, Orsavova J, Mlcek J, Sochor J, *et al.* Phenolic content and antioxidant capacity in algal food products. *Molecules* 2015; 12; 20 (1): 1118-33.
44. Chakraborty K, Joseph D, Praveen NK. Antioxidant activities and phenolic contents of three red seaweeds (Division: Rhodophyta) harvested from the Gulf of Mannar of peninsular India. *J Food Sci Technol* 2015; 52(4): 1924-35.
45. Will Castro LSEP, Gomes Castro AJ, Nascimento Santos MS, Pinheiro TS, de Quevedo Florentin K, *et al.* Effect of galactofucan sulfate of a brown seaweed on induced hepatotoxicity in rats, sodium pentobarbital-induced sleep, and anti-inflammatory activity. *J Appl Phycol* 2016; 28: 2005-17.
46. Montero L, Sánchez-Camargo AP, Ibáñez E, Gilbert-López B. Phenolic compounds from edible algae:

- bioactivity and health benefits. *Curr Med Chem* 2018; 25 (37): 4808-26.
47. Cheong K-L, Qiu H-M, Du H, Liu Y, Khan BM. Oligosaccharides derived from red seaweed: production, properties, and potential health and cosmetic applications. *Molecules* 2018; 23: 2451-69.
 48. Gao Y, Liu W, Wang W, Zhao X, Wang F. Polyguluronate sulfate (PGS) attenuates immunological liver injury *in vitro* and *in vivo*. *Int J Biol Macromol* 2018; 114: 592-8.
 49. Jacobsen C, Sørensen A-D M, Holdt SL, Akoh CC, Hermund DB. Source, extraction, characterization, and applications of novel antioxidants from seaweed. *Ann Rev Food Sci Technol* 2019; 10: 541-68.
 50. Liu Z, Sun X. A critical review of the abilities, determinants, and possible molecular mechanisms of seaweed polysaccharides antioxidants. *Int J Mol Sci* 2020 Oct 21; 21 (20): 7774.
 51. Atya ME, El-Hawiet A, Alyeldein MA, Ghareeb DA, Abdel-Daim MM, El-Sadek MM. *In vitro* biological activities and *in vivo* hepatoprotective role of brown algae-isolated fucoidans. *Environ Sci Pollut Res Int* 2021 Apr; 28 (16): 19664-76.
 52. Farghali H, Canova NK, Kemelo MK. *In vitro* and *in vivo* experimental hepatotoxic models in liver research: applications to the assessment of potential hepatoprotective drugs. *Ely J Pharm Res* 2015; 1 (1): 90000103: 1-6.
 53. Nogueira CCR, Nunes de Palmer Paixão IC, Laneuville Teixeira V. Antioxidant activity of natural products isolated from red seaweeds. *Nat Prod Commun* 2014; 9 (7): 1031-6.
 54. Dutra Rocha F, Crespo Pereira R, Coelho Kaplan MA, Laneuville Teixeira V. Produtos naturais de algas marinhas e seu potencial antioxidante. *Rev Bras Farmacogn* 2007; 17: 631-9.
 55. Pangestuti R, Siahaan EA, Kim S-K. Photoprotective substances derived from marine algae. *Mar Drugs* 2018; 16 (11): 399-415.
 56. Agregán R, Muneakata PES, Franco D, Dominguez R, Carballo J, Lorenzo JM. Phenolic compounds from three brown seaweed species using LC-DAD-ESI-MS/MS. *Food Res Int* 2017; 99: 979-85.
 57. Generalic Mekinac I, Skroza D, Simat V, Hamed I, Cagalj M, Popovic Perkovic Z. Phenolic content of brown algae (pheophyceae) species: extraction, identification, and quantification. *Biomolecules* 2019; 9 (6): 244-69.
 58. Rengasamy KRR, Amoo SO, Aremu AO, Stirk WA, Gruz J, Šubrtová M, *et al.* Phenolic profiles, antioxidant capacity, and acetylcholinesterase inhibitory activity of eight South African seaweeds. *J Appl Phycol* 2014; 27 (4): 1599-605.
 59. Souza BWS, Cerqueira MA, Martins JT, Quintas MAC, Ferreira ACS, Teixeira JA, *et al.* Antioxidant potential of two red seaweeds from the Brazilian coasts. *J Agric Food Chem* 2011; 59: 5589-94.
 60. Belda M, Sanchez D, Bover E, Prieto B, Padrón C, Cevalbo D, *et al.* Extraction of polyphenols in *Himanthalia elongata* and determination by high performance liquid chromatography with diode array detector prior to its potential use against oxidative stress. *J Chromatogr B* 2016; 1033: 334-41.
 61. Yoshie Y, Wang W, Hsieh YP, Suzuki T. Compositional difference of phenolic compounds between two seaweeds, *Halimeda* spp. *J Tokyo Univ Fish* 2002; 88 (1): 21-4.
 62. Vidal A, Motidome M, Mancini-Filho J, Fallarero A, Midore Tanae M, Brandao Torres L, *et al.* Antioxidant activity related to phenolic acids in the aqueous extract of the marine seaweed *Bryothamnion triquetrum* (S.G.Gmelin) Howe. *Braz J Pharm Sci* 2001; 37 (3): 373-82.
 63. Vidal Novoa AJ, Silva AMO, Portari Mancini DA, Díaz Gutiérrez D, Mancini-Filho J. Hepatoprotective properties from the seaweed *Bryothamnion triquetrum* (S.G.Gmelin) M.A.Howe against CCl₄-induced oxidative damage in rats. *J Pharm Pharmacogn Res* 2019; 7 (1): 31-46.
 64. Vidal A, Silva de Andrade-Wartha ER, Fallarero A, De Oliveira AM, Vuorela P, Mancini-Filho J. Antioxidant activity and bioactive components from the seaweed *Halimeda incrassata* (Ellis) Lamouroux. *Br J Pharmacogn* 2011; 21 (1): 53-7.
 65. Vidal A, Silva De Andrade-Wartha ER, De Oliveira AM, Pavan R, Lima A, Fallarero A, *et al.* Actividad antioxidante y polifenoles de algas marinas verdes *Halimeda opuntia* y *Halimeda monile*. *Ars Pharm* 2009; 50 (1): 24-31.
 66. Vidal-Novoa A, Costa-Mugica A, Zulueta-Díaz Y, Díaz-Gutiérrez D, de Oliveira e Silva AM, Vazquez AM, *et al.* Antiatherogenic properties associated with the antioxidant activity from the hydrophilic extracts of *Halimeda incrassata* seaweed. *Afr J Agric Res* 2017; 12 (4): 208-20.
 67. Mancini-Filho J, Novoa AV, González AE, de Andrade-Wartha ER, de O e Silva AM, Pinto JR, *et al.* Free phenolic acids from the seaweed *Halimeda monile* with antioxidant effect protecting against liver injury. *Naturforsch C J Biosci* 2009; 64 (9-10): 657-63.
 68. Raghavendran HRB, Sathive AI, Devaki T. Effect of *Sargassum polycystum* (Phaeophyceae)-sulphated polysaccharide extract against acetaminophen-induced hyperlipidemia during toxic hepatitis in experimental rats. *Mol Cell Biochem* 2005; 276 (1-2): 89-96.
 69. Sathivel A, Raghavendran HRB, Srinivasan P, Devaki T. Anti-peroxidative and anti-hyperlipidemic nature of *Ulva lactuca* crude polysaccharide on D-galactosamine induced hepatitis in rats. *Food Chem Toxicol* 2008; 46 (10): 3262-7.
 70. Morita K, Nakano T. Seaweed accelerates the excretion of dioxin stored in rats. *J Agric Food Chem* 2002; 50 (4): 910-7.
 71. Sathivel A, Balavinayagamani, Hanumantha Rao BR, Devaki T. Sulfated polysaccharide isolated from *Ulva lactuca* attenuates d-galactosamine induced DNA fragmentation and necrosis during liver damage in rats. *Pharm Biol* 2013; 52 (4): 498-505.
 72. Devaki T, Sathivel A, Raghavendran HRB. Stabili-

- zation of mitochondrial and microsomal function by polysaccharide of *Ulva lactuca* on D-galactosamine induced hepatitis in rats. *Chem Biol Interact* 2009; 77 (2): 83-8.
73. Singh A, Bhat TK, Sharma OP. Clinical biochemistry of hepatotoxicity. *J Clin Toxicol* 2011; S4: 001.
 74. Liedtke C, Luedde T, Sauerbruch T, Scholten D, Streetz K, Tacke F, *et al.* Experimental liver fibrosis research: update on animal models, legal issues and translational aspects. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2013; 6: 19-43.
 75. Simeonova R, Kondeva-Burdina M, Vitcheva V, Mitcheva M. Some *in vitro* / *in vivo* chemically induced experimental models of liver oxidative stress in rats. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 706302.
 76. Elgawish RAR, Rahmanb HGA, Abdelrazekc HMA. Green tea extract attenuates CCl₄-induced hepatic injury in male hamsters via inhibition of lipid peroxidation and p53-mediated apoptosis. *Toxicol Rep* 2015; 2: 1149-56.
 77. Ullah R, Alsaid MS, Shahat AA, Naser AA, Al-Mishari AA, Adnan M, *et al.* Antioxidant and hepatoprotective effects of methanolic extracts of *Zilliosa spinosa* and *Hammada elegans* against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rat. *Open Chem* 2018; 16 (1): 133-40.
 78. Wong CK, Ooi VEC, Ang PO. Protective effects of seaweeds against liver injury caused by carbon tetrachloride in rats. *Chemosphere* 2000; 41 (1-2): 173-6.
 79. Raghavendran HRB, Sathivel A, Devaki T. Hepatoprotective nature of seaweed alcoholic extract on acetaminophen induced hepatic oxidative stress. *J Health Sci* 2004; 50 (1): 42-6.
 80. Madkour FF, Khalil WF, Dessouki AA. Protective effect of ethanol extract of *Sargassum dentifolium* (phaeophyceae) in carbon tetrachloride induced hepatitis in rats. *Int J Pharm Pharm Sci* 2012; 4 (3): 637-41.
 81. Bupesh G, Amutha C, Vasanth S, Manoharan N, Senthil Raja R, Krishnamoorthy R, *et al.* Hepatoprotective efficacy of *Hypnea muciformis* ethanolic extract on CCl₄ induced toxicity in rats. *Braz Arch Biol Technol* 2012; 55 (6): 857-63.
 82. Rautray P, Pradhan I, Samanta L. Antioxidant and hepatoprotective properties of macro-alga *Chaetomorpha linum* against experimentally induced oxidative stress. *Int J Recent Sci Res* 2016; 7 (7): 12688-91.
 83. Hira K, Sultana V, Ara J, Ehteshamul-Haquem S, Athar M. Hepatoprotective potential of three *Sargassum* species from Karachi coast against carbon tetrachloride and acetaminophen intoxication. *J Coast Life Med* 2016; 4 (1): 10-3.
 84. Hira K, Sultana V, Ara J, Ehteshamul-Haquem S. Protective role of *Sargassum* species in liver and kidney dysfunctions and associated disorders in rats intoxicated with carbon tetrachloride and acetaminophen. *Pak J Pharm Sci* 2017; 30 (3): 721-8.
 85. Costa Barros-Gomes JA, Araújo Nascimento DL, Rodrigues Silveira AC, Silva RK, Lopes Gomes D, Teodosio Melo KR, *et al.* *In vivo* evaluation of the antioxidant activity and protective action of the seaweed *Gracilaria birdiae*. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 9354296.
 86. Quintal-Novelo C, Rangel-Méndez J, Ortiz-Tello A, Graniel-Sabido M, Pérez-Cabeza de Vaca R, Moo-Puc R. A *Sargassum fluitans* Borgesen ethanol extract exhibits a hepatoprotective effect *in vivo* in acute and chronic liver damage models. *Biomed Res Int* 2018 Dec 20; 2018: 6921845.
 87. Altinok-Yipel F, Tekeli IO, Ozsoy SY, Guvenc M, Sayin S, Yipel M. Investigation of hepatoprotective effect of some algae species on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Inter J Biol Macromol* 2020; 145: 500-9.
 88. Silva AMO, Vidal-Novoa A, Batista-González AE, Pinto JR, Portari Mancini DA, Reina-Urquijo W, *et al.* Antioxidant activity and hepatoprotective properties of polyphenols *in vitro* and *in vivo* from seaweeds *Halimeda opuntia* (Linnaeus) Lamouroux. *Redox Rep* 2012; 17 (2): 47-53.
 89. Batista-Gonzalez AE, Silva AMO, Vidal-Novoa A, Pinto JR, Portari Mancini DA, Mancini-Filho J. Analysis of antioxidant properties of hydrophilic fractions from seaweed *Halimeda monile* L. and its function *in vivo*. *J Food Biochem* 2012; 36: 189-97.
 90. Senthil KA, Murugan A. Antiulcer, wound healing and hepatoprotective activities of the seaweeds *Gracilaria crassa*, *Turbinaria ornata* and *Laurencia papillosa* from the southeast coast of India. *Br J Pharm Sci* 2013; 49 (4): 669-8.
 91. Besednova NN, Zaporozhets TS, Kuznetsova TA, Kryzhanovskii SP, Kovalev NN, Zviagintseva TN. Hepatoprotective effects of extracts and polysaccharides from seaweed. *Antibiot Khimioter* 2014; 59 (3-4): 30-7.
 92. Masoudian Khouzani MR, Shushizadeh MR, Kalantari H, Ghotrami ER. Hepatoprotective effect of aqueous extract of persian gulf brown algae *Sargassum swartzii* against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Jundishapur J Nat Pharm Prod* 2019; 14 (1): e77168.
 93. El-Boshy ME, Abdelhamid F, Richab E, Ashshia A, Gaitha M, Qustya N. Attenuation of CCl₄ Induced oxidative stress, immunosuppressive, hepatorenal damage by fucoidan in rats. *J Clin Toxicol* 2017; 7 (3): 1-6.
 94. Li S, Liu J, Zhang M, Chen Y, Zhu T, Wang J. Protective effect of Eckol against acute hepatic injury induced by carbon tetrachloride in mice. *Mar Drugs* 2018; 16: 300-12.
 95. Hira K, Sultana V, Khatoon N, Ara J, Ehteshamul-Haque S. Protective effect of crude sulphated polysaccharides from *Sargassum Swartzii* (Turn.) C.Ag. against acetaminophen induced liver toxicity in rats. *Clin Phytosci* 2019; 5: 14-22.
 96. Hannan MA, Mamun Sohag AA, Dash R, Haque MN, Mohibullah M, Oktaviani DF, *et al.* Phytosterols of marine algae: Insights into the potential health benefits and molecular pharmacology. *Phytomedicine* 2020; 69: 153201.
 97. Avwioro G, Iyiola S, Aghoghovwia B. Histological and biochemical markers of the liver of Wistar rats on sub-

- chronic oral administration of green tea. *N Am J Med Sci* 2010; 2 (8): 376-80.
98. Edwards MJ, Keller BJ, Kauffman FC, Thurman RG. The involvement of Kupffer cells in carbon tetrachloride toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 119 (2): 275-9.
 99. Geier A, Kim SK, Gerloff T, Dietrich CG, Lammert F, Karpen SJ, *et al.* Hepatobiliary organic anion transporters are differentially regulated in acute toxic liver injury induced by carbon tetrachloride. *J Hepatol* 2002; 37: 198-205.
 100. Taniguchi M, Takeuchi T, Nakatsuka R, Watanabe T, Sato K. Molecular process in acute liver injury and regeneration induced by carbon tetrachloride. *Life Sci* 2004; 75: 1539-49.
 101. Ikeda T, Abe K, Kuroda N, Kida Y, Inoue H, Wake K, *et al.* The inhibition of apoptosis by glycyrrhizin in hepatic injury induced by injection of lipopolysaccharide/galactosamine in mice. *Arch Histol Cytol* 2008; 71: 163-78.
 102. Guo XL, Liang B, Wang XW, Fan FG, Jin J, Lan R, *et al.* Glycyrrhizic acid attenuates CCl₄-induced hepatocyte apoptosis in rats via a p53-mediated pathway. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (24): 3781-91.
 103. Nam T-G. Lipid peroxidation and its toxicological implications. *Toxicol Res* 2011; 27 (1): 1-6.
 104. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15 (4): 316-28.
 105. Chen H, Yan X, Zhu P, Lin J. Antioxidant activity and hepatoprotective potential of agaro-oligosaccharides *in vitro* and *in vivo*. *Nutr J* 2006; 5: 31.
 106. Linares AF, Loikkanen J, Mancini-Filho J, Barro Soria R, Vidal Novoa A. Antioxidant and neuroprotective activity of the extract from the seaweed, *Halimeda incrassata* (Ellis) Lamouroux, against *in vitro* and *in vivo* toxicity induced by methyl-mercury. *Vet Hum Toxicol* 2004; 46 (1):1-5.
 107. Csala M, Kardon T, Legeza B, Lizák B, Mandl J, Margittai E, *et al.* On the role of 4-hydroxynonenal in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 826-38.
 108. Kim H-Y, Kim J-H, Lee S-A, Chang H-E, Park M-H, Hwang S-J, *et al.* Saengshik, a formulated health food, prevents liver damage in CCl₄-induced mice and increases antioxidant activity in elderly women. *J Med Food* 2008; 11 (2): 323-30.
 109. Lu SC. Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies. *FASEB J* 1999; 13: 1169-83.
 110. Wang Y-Q, Wei J-G, Tu M-J, Gu J-G, Zhang W. Fucoidean alleviates acetaminophen-induced hepatotoxicity via oxidative stress inhibition and Nrf2 translocation. *Int J Mol Sci* 2018; 19, 4050-67.
 111. Gnana Selvi C, Panneerselvam A, Santhanam A. Hepatoprotective effects of brown algae *Padina tetrastromatica* against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity. *Int J Pharm Bio Sci* 2014; 5 (2): 66-76.
 112. Chan K, Han X-D, Wai Kan Y. An important function of Nrf2 in combating oxidative stress: detoxification of acetaminophen. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98 (8): 4611-6.
 113. Da Costa LA, Badawi A, El-Soheemy A. Nutrigenetics and modulation of oxidative stress. *Ann Nutr Metab* 2012; 60 Suppl 3: 27-36.
 114. Abdel-Wahhab MA, Ahmed HH, Hagazi MM. Prevention of aflatoxin B1-initiated hepatotoxicity in rats by marine algae extracts. *J Appl Toxicol* 2006; 26 (3): 229-38.
 115. Karthikeyan R, Somasundaram ST, Manivasagam T, Balasubramanian T, Anantharaman P. Hepato-protective activity of brown alga *Padina boergeresii* against CCl₄ induced oxidative damage in Wistar rats. *Asian Pac J Trop Med* 2010; 3 (9): 696-701.
 116. Hong S-W, Lee H-S, Hee Jung K, Lee H, Hong S-S. Protective effect of fucoidan against acetaminophen-induced liver injury. *Arch Pharm Res* 2012; 35: 1099-105.
 117. Frei B, Higdon JV. Antioxidant activity of tea polyphenols *in vivo*: evidence from animal studies. *J Nutr* 2003; 133 (10): 3275S-84S.
 118. Butt MS, Imran A, Sharif MK, Shabir Ahmad R, Xiao H, Imran M, *et al.* Polyphenols: a mechanistic treatise. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2014; 54: 1002-11.
 119. Stevenson DE, Hurst RD. Polyphenolic phytochemicals – just antioxidants or much more? *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 2900-16.
 120. Anantachoke N, Lomarat P, Praserttirachai W, Khammanit R, Mangmool S. Thai fruits exhibit antioxidant activity and induction of antioxidant enzymes in HEK-293 cells. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 6083136: 1-14.
 121. Yeh CT, Yen GC. Modulation of hepatic phase II phenol sulfotransferase and antioxidant status by phenolic acids in rats. *J Nutr Biochem* 2006; 17 (8): 561-9.
 122. Sohail N, Hira K, Tariq A, Sultana V, Ehteshamul-Haque S. Marine macro-algae attenuates nephrotoxicity and hepatotoxicity induced by cisplatin and acetaminophen in rats. *Environ Sci Pollut Res Int* 2019; 26 (24): 25301-11.
 123. Abdella EM, Mahmoud AM, El-Derby AM. Brown seaweeds protect against azoxymethane-induced hepatic repercussions through up regulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and attenuation of oxidative stress. *Pharm Biol* 2016; 54 (11): 2496-504.
 124. Josephine A, Nithya K, Amudha G, Kandaswamy Vee-na C, Preetha SP, Varalakshmi P. Role of sulphated polysaccharides from *Sargassum wightii* in cyclosporine A-induced oxidative liver injury in rats. *BMC Pharmacol* 2008; 8 (4): 1-9.
 125. Alshehri MA. Hepatoprotective impact of seaweed (*Sargassum muticum*) nanoparticles against diethylnitrosamine promoted progression of liver tumor in male rats. *J Biochem Tech* 2019; (4): 40-9.

Recibido: 7 de noviembre de 2020

Aceptado: 3 de junio de 2021