الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة وهران 1 أحمد بن بلة
Université Oran 1
كلية علوم الطبيعة و الحياة
Faculté des sciences de la nature et de la vie
قسم البيولوجيا
Département de Biologie

# THÈSE

Présentée par

**BERZOU Sadia**

Pour l'obtention du diplôme de

**DOCTORAT**

**En Sciences Biologiques**

**Spécialité : Nutrition Clinique et Métabolique**

## Effets des graines de lin sur les chiffres tensionnels, la dyslipidémie et le statut redox, chez des rats rendus hypertendus

*Soutenue le 04/03/2021 devant le jury :*

| Qualité | Nom et Prénom | Grade | Etablissement d'origine |
|---|---|---|---|
| **Président** | BOUKORTT Farida | Pr | Université Oran1 ABB |
| **Examinateur** | MERZOUK Hafida | Pr | Université de Tlemcen |
| **Examinateur** | BEREKSI-REGUIG Karima | Pr | Université de Sidi Bel Abbes |
| **Examinateur** | BOUDEROUA Kaddour | Pr | ESA Mostaganem |
| **Directeur de thèse** | KROUF Djamil | Pr | Université Oran1 ABB |
| **Co-directeur** | DIDA-TALEB Nawal | MCA | Université Oran1 ABB |

***Année Universitaire***
*2020-2021*

*«Challenges are what make life interesting and overcoming them is what makes life meaningful»*

*Joshua J. Marine*

## REMERCIEMENTS

**L**e travail qui fait l'objet de cette thèse de Doctorat a été réalisé au Laboratoire de Nutrition Clinique et Métabolique, Département de Biologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Oran 1 Ahmed Benbella.

*Je tiens à adresser mes remerciements les plus particuliers à **Mr KROUF Djamil**, Professeur à l'Université Oran 1 Ahmed Ben Bella et Directeur de ma thèse. Je voudrais témoigner de sa grande contribution incommensurable pour le déroulement de ce travail dans d'excellentes conditions scientifiques et également pour sa rigueur scientifique, sa disponibilité et ses encouragements, en me faisant partager son expérience et ses connaissances scientifiques, sans oublier surtout sa grande simplicité et sa générosité.*

*Je voudrais également exprimer ma profonde gratitude et mes remerciements les plus chaleureux et sincères à **Mme DIDA-TALEB Nawal**, Maître de conférences à l'Université Oran 1 Ahmed Ben Bella, Co-Directeur de ma thèse, pour sa rigueur scientifique, ses précieux conseils dans la réalisation de cette thèse et plus particulièrement, pour sa qualité humaine.*

*J'exprime mes respectueux remerciements aux membres du jury, pour le grand honneur qu'ils mon fait en acceptant de juger ce travail :*

*A Madame **BOUKORTT Farida**, Professeur à l'Université Oran 1 Ahmed Benbella, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de présider ce jury.*

*A Madame **MERZOUK Hafida**, Professeur à l'Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, pour son honorable présence et pour avoir accepté de poser un regard critique sur cette thèse.*

*A Madame **BEREKSI-REGUIG Karima**, Professeur à l'Université Sidi Bel Abbes, pour son honorable présence et pour avoir accepté d'évaluer ce travail.*

*A Monsieur **BOUDEROUA Kaddour**, Professeur à l'École supérieur d'agronomie de Mostaganem, pour son honorable présence dans ce jury et d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Je remercie chaleureusement tous les membres du LNCM et tous mes collègues de la promotion et plus particulièrement, sans citer de nom à celles qui m'ont accompagnées mais elles se reconnaîtront ici, pour les bons moments et l'ambiance agréable qui régnaient dans le laboratoire pendant la réalisation de ce travail et de m'avoir prodigué de bons encouragements durant les moments les plus difficiles.*

*Mais vifs et chaleureux remerciements vont à ma famille, tout particulièrement à mes Parents, pour leur éternel soutien et leur aide au quotidien et je tiens aussi à adresser mes remerciements à mes sœurs, mon frère et mes beaux frères qui ont tant attendu cette consécration. Merci d'avoir toujours cru en moi.*

*Je remercie aussi du fond du cœur mes amies de longue date pour leur soutien constant et spécialement à mon ami **LOUALICH Hamid Arslan**, pour ses valeureux et inestimables encouragements.*

## PUBLICATIONS & COMMUNICATIONS

### Publications

-**Berzou S.,** Krouf D., Guenzet A and Dida N., **(2019).** Flaxseeds (*Linum usitatissimum*) attenuates blood pressure, acetylcholinesterase activity and oxidative stress in ouabain-induced hypertension in normal Wistar rats, *Nutrition and Food Science*, Vol. 50 No. 4, pp. 725-737.

-Mir, H., Krouf, D., Taleb-Dida, N.**, Berzou, S.,** Guenzet, A. and Khelladi, H. **(2019),** "Effects of citrus latifolia extract on dyslipidemia and tissues redox status in rats fed a high-cholesterol diet", *Nutrition & Food Science*. 49 (6) : 989-999.

-Guenzet A., Krouf D., Dida N. & **Berzou S**. **(2018)**. Comparative study of antihypertensive and antioxidant effects of clove and metformin on renal dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Pharma Nutrition*. **6(1)**: 37-44.

-Guenzet A., Krouf D & **Berzou S**. **(2017)**. *Portulaca oleracea* leaf aqueous lyophilized extract reduces hyperglycemia and improves antioxidant status of red blood cells and liver in streptozotocin-induced diabetic wistar rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. **5**: 139-148.

-Guenzet A., **Berzou S** & Krouf D. **(2016)**. Effets antidiabétique et antioxydant d'un extrait aqueux lyophilisé de *Zygophyllum gaetulum* chez le rat rendu diabétique par injection de streptozotocine. *Revue Médicale Int Maghrébine*. **239**: 5-14.

-**Berzou S.,** Krouf D., Dida N., Taleb-Senouci D. & Guenzet A. **(2016)**. Effects of *Zygophyllum gaetulum* aqueous extract on erythrocytes lipid peroxidation and paraoxonase 1 activity in hypercholesterolemic rats. *Int J Pharmacognosy and Phytochem Res*. **8(10)**: 1689- 1694.

-Guenzet A., Krouf D., Zennaki S. & **Berzou S**. **(2014)**. *Zygophyllum gaetulum* protects against diabetic dyslipidemia and attenuates liver and kidney oxidative damage. *Int J of Pharma Sciences and Research*. **5(11)**: 4709-4717.

-Guenzet A., Krouf D. & **Berzou S.** **(2014)**. *Portulaca oleracea* extract increases lecithin:cholesterol acyltransferase and paraoxonase 1 activities and enhances reverse cholesterol transport in streptozotocin-induced diabetic rat. *Pharmacognosy Journal*. **6(3)**:1-9.

-**Berzou S.**, Taleb-Senouci D., **Guenzet A**. & Krouf D. **(2014)**. *Zygophyllum gaetulum* attenuates hypercholesterolemia and protects against oxidative stress in rats fed a highcholesterol diet. *J Exp Integr Med*. **4(4)**: 255-260.

## Communications

**-38es Journées de l'Hypertension Artérielle - 12th International Meeting of the French Society of Hypertension, ténues à la Cité Universitaire (CIUP) le 13 et 14 Décembre 2018**

**-Berzou S.**, Krouf D., Dida N., Guenzet A. Effets des graines de lin (*Linum usitatissimum*) sur les chiffres tensionnels, l'activité de l'acétylcholine estérase et les marqueurs de stress oxydant, chez des rats rendus hypertendus.

-Khelladi HM., Krouf D., Dida N., **Berzou S.,** Guenzet A. La consommation du zest de citron combiné à la protéine de sardine améliore la glycémie, les chiffres tensionnels et le statut redox, chez le rat Wistar rendus diabétique et hypertendu.

-Mir, H., Krouf, D., Taleb-Dida, N., **Berzou, S.**, "Effets bénéfique de l'extrait lyophilisé de l'écorce de citron sur la dyslipidémie, la peroxydation lipidique et l'activité de la catalase érythrocytaire ,hépatique et cardiaque, chez des rats rendus hypercholestérolémique".

**-Journées Francophones de Nutrition, JFN-2018, Nice (France), 28-30 novembre 2018**

**-Berzou S.**, Krouf D., Dida N., Guenzet A. Effet des graines de lin (*Linum usitatissimum*) sur les chiffres tensionnels, le statut redox et l'activité de la paraoxonase (PON1), chez des rats rendus hypertendus par l'ouabaïne.

**-3ème congrès international de la SAN, Ci-SAN 2017, Constantine (Algérie), 28-30 novembre 2017**

**-Berzou S.**, Krouf D., Dida N., Guenzet A., Labbaci FZ. Effets des graines de lin (*Linum usitatissimum*) sur les chiffres tensionnels, la peroxidation lipidique et l'activité des enzymes antioxydantes, chez des rats rendus hypertendus par l'Ouabaïne.

**-Berzou S.,** Dida N., Mellouk Z., Krouf D. Evaluation de l'activité antioxydantede l'huile comparée à celle de différents extraits des graines de Lin.

| | |
|---|---|
| **ALAT** | Alanine aminotransférase |
| **AA** | Acide arachidonique |
| **AChE** | Acétylcholinestérase |
| **AL** | Acide linoléique (ω-6) |
| **ALA** | Acide α-linolénique (ω-3) |
| **ASAT** | Aspartate amino-transférase |
| **AVC** | Accident cardio-vasculaire |
| **CAT** | Catalase |
| **CL** | Cholestérol libre |
| **CML** | Cellule musculaire lisse |
| **CT** | Cholestérol total |
| **DHA** | Acide docosahexaénoïque |
| **DOCA** | Deoxycorticostérone acétate |
| **DT2** | Diabète de type 2 |
| **EC** | Esters de cholestérol |
| **ECA** | Enzyme de conversion de l'angiotensine I |
| **FHDE** | Facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium |
| **EDTA** | Ethylène diamine tétraacétique |
| **EPA** | Acide eicosapentaénoïque |
| **ERO** | Espèces réactives de l'oxygène |
| **GCs** | Guanylate cyclase soluble |
| **GMP cyclique** | Guanosine monophosphate cyclique |
| **GSH** | Glutathion réduit |
| **GSH-Px** | Glutathion peroxydase |
| **GSSH-Red** | Glutathion réductase |
| **GST** | Glutathion transférase |
| **$H_2S$** | Sulfure d'hydrogène |
| **HDL** | Lipoprotéine de haute densité |
| **HTA** | Hypertension artérielle |
| **IMC** | Indice de masse corporelle |
| **$K^+$** | Potassium |
| **LDL** | Lipoprotéine de faible densité |
| **L-NAME** | $N^{\omega}$-nitro-L-arginine-méthyl ester |
| ***Lu*** | *Linum usitatissimum* |
| **MCV** | Maladies cardiovasculaires |
| **MDA** | Malondialdéhyde |
| **$Na^+$** | Sodium |
| **$Na^+$/ $K^+$-ATPase** | Pompe sodium potassium ATPase |
| **NO** | Oxyde nitrique |

| | |
|---|---|
| **NOSe** | Oxyde nitrique synthétase endothéliale |
| **$ONOO^-$** | Peroxynitrite |
| **PAD** | Pression artérielle diastolique |
| **PAM** | Pression artérielle moyenne |
| **PAS** | Pression artérielle systolique |
| **PKG** | Protéine kinase G |
| **PL** | Phospholipides |
| **PON1** | Paraoxonase I |
| **RSNO** | Protéines *S*-nitrosylées (*S*-nitrosothiol) |
| **SDG** | Secoisolariciresinol diglucoside |
| **SHR** | Rats spontanément hypertendus |
| **SOD** | Superoxyde dismutase |
| **SRAA** | Système rénine angiotensine-Aldostérone |
| **TBA** | Acide thiobarbiturique |
| **TBARS** | Substances réactives à l'acide thiobarbiturique |
| **TG** | Triglycérides |

## LISTE DES TABLEAUX


| | | |
|---|---|---|
| **Tableau I.** | Classification européenne de la pression artérielle chez l'adulte…….. | **7** |
| **Tableau II.** | Classification américaine de la pression artérielle chez l'adulte…… | **7** |
| **Tableau III.** | Molécules produites et sécrétées par les cellules endothéliales…..…….... | **13** |
| **Tableau IV.** | Composition nutritionnelle des quatre formes courantes de graines de lin | **35** |
| **Tableau V.** | Composition des régimes……...…..… | **40** |
| **Tableau VI.** | Valeurs absolues et poids relatifs des organes……..…..... | **51** |
| **Tableau VII.** | Teneurs plasmatiques en urée et créatinine……. …….. | **55** |
| **Tableau VIII.** | Teneurs plasmatiques en albumine, acide urique et activité des transaminases ……..……...……. | **55** |
| **Tableau IX.** | Teneurs en sodium $Na^+$ et potassium $K^+$ plasmatiques et urinaires..... | **56** |
| **Tableau X.** | Teneurs en cholestérol total du plasma et des lipoprotéines et indice d'athérogénicité……..……..……..…… | **58** |
| **Tableau XI.** | Teneurs en TBARS plasmatiques et érythrocytaires……..…..…. | **59** |
| **Tableau XII.** | Teneurs des TBARS au niveau tissulaires……...….... | **59** |
| **Tableau XIII.** | Activité des enzymes antioxydantes tissulaires SOD, CAT et GSH-Px…. | **62** |
| **Tableau XIV.** | Activité des enzymes antioxydantes érythrocytaires…….. | **63** |
| **Tableau XV.** | Concentration en glutathion réduit (GSH) au niveau tissulaire et érythrocytaire…….. | **63** |
| **Tableau XVI.** | Teneurs des thiols protéiques au niveau des tissus et des érythrocytes….. | **65** |
| **Tableau XVII.** | Activité de la paraoxonase PON1 plasmatique……...… | **66** |
| **Tableau XVIII.** | Croissance pondérale des animaux et la nourriture ingérée……... | **118** |
| **Tableau XIX.** | Enregistrements des pressions artérielles systoliques (PAS) et diastoliques (PAD……..…….... | **118** |
| **Tableau XX.** | Enregistrements des pressions artérielles moyennes (PAM) et les fréquences cardiaques (FC)…… | **119** |
| **Tableau XXI.** | Teneurs en lipides plasmatiques et hépatiques……... | **120** |
| **Tableau XXII.** | Teneurs plasmatiques et tissulaire en carbonyles……... | **120** |
| **Tableau XXIII.** | Teneurs en monoxyde d'azote plasmatique et tissulaires……..... | **121** |
| **Tableau XXIV.** | Valeurs de l'activité en acétylcholinestérase tissulaire……... | **121** |

## LISTE DES FIGURES


| | | |
|---|---|---|
| **Figure 1.** | Structure de la paroi artérielle ……..……..... | **11** |
| **Figure 2.** | Activités fonctionnelles des cellules endothéliales…… | **12** |
| **Figure 3.** | Voie d'activation de la NOSe dépendante ou indépendante du calcium... | **15** |
| **Figure 4.** | Rôle du monoxyde nitrique synthase (NOSs)…….. | **16** |
| **Figure 5.** | Stress oxydatif et la dysfonction endothéliale…….. | **19** |
| **Figure 6.** | Production des ERO dans les cellules des mammifères…… | **20** |
| **Figure 7.** | Modèle d'un PlasmERosome au cours d'une hypertension artérielle dépendante du sel et de l'ouabaïne…… | **25** |
| **Figure 8.** | Fleur bleue et Capsules des graines de *Linum usitatissimum* ……... | **33** |
| **Figure 9.** | Graines dorées et brunes de *Linum usitatissimum* …… | **34** |
| **Figure 10.** | Préparation de la poudre de la graine de lin *Linum usitatissimum* L……. | **38** |
| **Figure 11.** | Dispositif d'enregistrement de la pression artérielle…..…….. | **39** |
| **Figure 12.** | Poids corporel et nourriture ingérée…….. | **50** |
| **Figure 13.** | Évolution de la pression artérielle systolique (PAS)……. | **52** |
| **Figure 14.** | Evolution de la pression artérielle diastolique (PAD)…..... | **52** |
| **Figure 15.** | Enregistrement de la pression artérielle moyenne (PAM)…… | **53** |
| **Figure 16.** | Fréquence cardiaque chez les rats expérimentaux……. | **54** |
| **Figure 17.** | Teneurs en lipides du plasma et du foie chez les rats expérimentaux……. | **57** |
| **Figure 18.** | Teneurs des carbonyles plasmatiques…… | **60** |
| **Figure 19.** | Taux tissulaires des carbonyles chez les rats expérimentaux..... | **61** |
| **Figure 20.** | Teneurs plasmatiques du monoxyde d'azote (NO)……..... | **64** |
| **Figure 21.** | Concentrations du NO tissulaire…… | **64** |
| **Figure 22.** | Activité enzymatique de l'acétylcholinestérase tissulaire……..... | **66** |

## SOMMAIRE


***Introduction*** …… **1**

***Revue bibliographique*** ……..... **5**

**1.** Hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires …….. **5**

**2.** Définition de l'hypertension artérielle …… **5**

**2.1.** Hypertension artérielle essentielle…… **5**

**2.2.** Hypertension artérielle secondaire……... **6**

**3.** Classification de l'hypertension artérielle ……... **7**

**4.** Epidémiologie de l'hypertension artérielle……... **8**

**5.** Hypertension artérielle et la fonction endothéliale…….. **9**

**5.1.** Structure et la fonction de l'endothélium……..... **10**

**5.2.** Endothélium et régulation du tonus vasculaire……..…. **11**

**5.2.1.** Facteurs vasodilatateurs…… **12**

**5.2.1.1.** Monoxyde d'azote (NO)……. **12**

**5.2.1.2.** Facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium ou (EDHF)…. **15**

**5.2.1.3.** Prostacycline ($PGI_2$)……. **15**

**5.2.1.4.** Acétylcholine……... **16**

**5.2.2.** Facteurs vasoconstricteurs dérivés de l'endothélium (EDCFs)…… **16**

**5.2.2.1.** Prostaglandine $H_2$……. **17**

**5.2.2.2.** Endothélines 1……. **17**

**5.2.2.3.** L'angiotensine I et l'angiotensine II (AT-II)……..…….. **17**

**5.2.2.4.** Thromboxane A2……..... **17**

**6**. Dysfonction endothéliale et le stress oxydant…….…. **18**

**6.1.** Espèces réactives de l'oxygène (ERO)……... **18**

**6.1.1.** Génération vasculaire des ERO dans l'hypertension artérielle……. **20**

**6.1.1.1.** NADPH oxydase principale source de production des ER0…... **20**

**6.1.1.2.** Xanthine Oxydase…… **21**

**6.1.1.3.** Découplage de la NO synthase endothéliale (NOSe)…….. **21**

**7.** Relation entre le stress oxydant, l'angiotensine II et l'hypertension artérielle…...……. **22**

**8.** Hypertension artérielle et dyslipidémie ……... **23**

**9.** Ouabaïne & hypertension artérielle……..…… **23**

**10.** Différents modèles d'hypertension expérimentale ……...……. **25**

**10.1.** Modèles animaux d'hypertension primaire……... **26**

**10.1.1.** Modèles génétiques de l'hypertension…….. **26**

**10.1.2.** Modèles animaux d'hypertension secondaire……. **27**

**10.1.2.1.** Modèle d'hypertension chirurgicale…… **27**

**10.1.2.2.** Modèle d'hypertension dépendante de l'angiotensine II (Ang II)…… **27**

**10.1.2.3.** Modèle d'hypertensions d'origine endocrinienne ……..…. **28**

**10.1.2.4.** Modèle d'hypertensions d'origine pharmacologique ……. **28**

**10.1.2.5.** Modèle d'hypertension d'origine nutritionnelle…….. **28**

**11.** Importance de la nutrition dans l'hypertension artérielle……..…… **29**

**11.1.** Effets des plantes médicinales sur l'hypertension artérielle…….…… **30**

**11.2.** Effets des plantes médicinales sur l'hypertension artérielle, le stress oxydatif et le pouvoir antioxydant…….. **32**
**12.** Le lin (*Linum usitatissimum*)…….. **33**
**12.1.** Description et morphologie des graines de lin ……..... **33**
**12.2.** Compositions nutritionnelles et phytochimique des graines de lin…….. **34**
**13.** Effets des graines de lin sur les risques de maladies cardiovasculaires, le cancer et le transit intestinal……. **36**
***Matériels & méthodes***……..……..... **38**
**1.** Préparation de la poudre de la graine de lin (*Linum usitatissimum)*…… **38**
**2.** Animaux et régimes ……. **38**
**3.** Mesure des chiffres tensionnels des animaux……... **39**
**4.** Prélèvement du sang et des organes ……..... **41**
**5.** Analyses biochimiques ……..... **41**
**5.1.** Détermination des teneurs plasmatiques en créatinine et en urée et acide urique ... **41**
**5.1.1.** Dosage de la créatinine ……..… **41**
**5.1.2.** Dosage de l'urée…….……..... **41**
**5.1.3.** Dosage de l'acide urique……..... **41**
**5.2** Détermination de l'activité des transaminases plasmatiques …….. **42**
**5.3.** Dosage du sodium $Na^+$ et potassium $K^+$ au niveau plasmatique et urinaire……. **42**
**5.3.1.** Dosage du sodium $Na^+$……. **42**
**5.3.2.** Dosage du potassium $K^+$ …….……..... **42**
**5.4**. Dosage de l'albumine…….…….. **42**
**5.5.** Détermination des teneurs en protéines totales ……...…… **43**
**5.6**. Dosage des différents lipides du plasma et du foie…….. **43**
**5.6.1.** Extraction des lipides totaux hépatiques…… **43**
**5.6.2.** Dosage du cholestérol total, libre et esters de cholestérol……. **43**
**4.6.3.** Dosage des triglycérides …… **44**
**5.6.4.** Dosage des phospholipides ……..……. **44**
**5.6.5.** Dosage de cholestérol des HDL et LDL ……... **44**
**5.7**. Evaluation de certains paramètres du statut redox……... **45**
**5.7.1.** Détermination de la peroxydation lipidique par le dosage des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) ……..……..….. **45**
**5.7.1.1.** Au niveau plasmatique……... **45**
**5.7.1.2.** Au niveau érythrocytaire…… **45**
**5.7.1.3.** Au niveau tissulaire……... **45**
**5.7.2.** Dosage des dérivés carbonylés plasmatiques et tissulaires……... **46**
**5.7.3.** Détermination de l'activité des enzymes antioxydantes érythrocytaires et tissulaire…….. **46**
**5.7.3.1.** Superoxyde dismutase (SOD, EC 1.15.1.1)……... **46**
**5.7.3.2.** Glutathion peroxydase (GSH-Px, EC 1.11.1.9)…… **46**
**5.7.3.3.** Catalase (CAT, EC 1.11.1.6)……. **47**
**5.7.4.** Dosage du glutathion réduit (GSH) au niveau des tissus et des érythrocytes…… **47**
**5.7.5.** Détermination du monoxyde d'azote (NO) plasmatique et tissulaire…..... **47**

**5.7.6.** Détermination des thiols totaux en utilisant du DTNB (réactif d'Ellman). **47**
**5.7.7.** Mesure de l'activité enzymatique de l'acétylcholinestérase (AChE) dans les tissus…….…… **48**
**5.7.8.** Dosage de l'activité de la paraoxonase 1 (PON1)…….. **48**
**6.** Analyse statistique…… **49**
***Résultats***……... **50**
**1.** Evolution du poids corporel et nourriture ingérée des animaux……..... **50**
**2.** Valeurs absolues et poids relatifs des organes…… **51**
**3.** Evolution des paramètres des chiffres tensionnels……... **51**
**4.** Les paramètres biochimiques……... **54**
**4.1.** Teneurs plasmatiques en créatinine et urée…….…... **54**
**4.2.** Teneurs en albumine, en acide urique plasmatiques et activités enzymatiques des transaminases plasmatiques ……..... **55**
**5.** Teneurs en sodium ($Na^+$) et potassium ($K^+$) au niveau plasmatique et urinaire…… **56**
**6.** Teneurs en lipides du plasma et du foie……..... **56**
**7.** Concentrations du cholestérol total du plasma et des lipoprotéines et indice d'athérogénicité..... **58**
**8.** Teneurs des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS.)…….. **58**
**8.1.** Teneurs en TBARS plasmatique et érythrocytaire……... **58**
**8.2.** Teneurs en TBARS au niveau tissulaire.……... **59**
**9.** Détermination de l'oxydation protéique par la mesure des composés carbonylés…….. **59**
**9.1.** Teneurs en carbonyles plasmatiques…… **59**
**9.2.** Teneurs des carbonyles tissulaires……..... **60**
**10.** Activité des enzymes antioxydantes……..... **61**
**10.1.** Au niveau tissulaire ……..……..... **61**
**10.2.** Au niveau érythrocytaire ……..... **62**
**11.** Taux du glutathion réduit (GSH) au niveau tissulaire et érythrocytaire…….. **63**
**12.** Détermination du monoxyde d'azote (NO) plasmatique et tissulaire……. **64**
**13.** Teneurs en thiols protéiques totaux (SH) au niveau des tissus et des érythrocytes…….. **65**
**14.** Mesure de l'activité enzymatique de l'acétylcholinestérase (AChE) dans les tissus….. **65**
**15.** Activité de la paraoxonase PON1 plasmatique……..... **66**
***Discussion***…… **67**
***Conclusion***……... **85**
***Références Bibliographiques***……... **88**
***Annexes***…… **118**

# *Introduction*

Les maladies non transmissibles (MNT) sont l'un des grands défis du XXIe siècle dans le domaine de la santé. Quatre pathologies en particulier les tumeurs malignes, le diabète sucré, les maladies cardio-vasculaires et respiratoires constituent la principale cause de mortalité dans le monde, et l'une des difficultés majeures pour le développement mondial. En 2015, près de 40 millions de personnes sont décédées de MNT, parmi lesquelles 15 millions de personnes de moins de 70 ans **(Shilton & Robertson, 2018).** Les maladies cardiovasculaires (MCV) occupent une place préoccupante en médecine générale malgré les progrès et la disponibilité des traitements thérapeutiques **(Torlasco *et al.*, 2017).**

L'hypertension artérielle (HTA) représente un risque majeur des maladies cardiovasculaires ainsi que des accidents vasculaires cérébraux, de maladie coronaire, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale et de troubles cognitifs **(Lee *et al.,* 2016 ; Petersen & Benzeval, 2016 ; Polak-Iwaniuk *et al.*, 2019)**. Par ailleurs, l'HTA touche 26% de la population mondiale et pourrait atteindre 29% soit plus de 1,5 milliard d'individus d'ici 2025 **(Tabrizi *et al.,* 2016)**. De plus, l'hypertension artérielle essentielle affecte 20 à 30% de la population mondiale **(Majzunova *et al.*, 2013).**

En Algérie, la transition épidémiologique qu'a connue le pays se traduit par un poids de plus en plus lourd des maladies non transmissibles (MNT) en particulier les maladies cardiovasculaires et l'impact de l'HTA sur le système de santé au niveau national**.** Les résultats d'une enquête nationale lancée en 2016 sur les facteurs de risque des MNT réalisée selon l'approche STEPwise de l'OMS révèlent une prévalence de 35% de l'HTA, ainsi que l'expansion d'autres MNT, notamment le diabète avec une prévalence qui avoisine la barre des 15%, l'obésité et le surpoids qui dépassent les 50% chez la population âgée de 18 à 69 ans **(STEPwise OMS/Algérie, 2018).**

La dyslipidémie et l'hypertension sont des facteurs de risque de MCV qui entrainent un dysfonctionnement de l'endothélium. La prévalence de la coexistence d'une l'hypertension et d'une dyslipidémie est en constante augmentation et elle est de l'ordre de 15 à 30%. Cependant, la dyslipidémie a des effets préjudiciables sur l'endothélium vasculaire et entraîne une athérosclérose accrue conduisant à la survenue des MCV **(Hurtubise *et al.*, 2016).**

Il est bien admis que le stress oxydant intervient dans l'apparition et le développement de l'HTA **(Guzik & Touyz, 2017 ; Touyz *et al.,* 2020)**. La forte production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) entraîne un dysfonctionnement de l'endothélium associé à des lésions vasculaires est souvent assimilée à une altération du système de défense antioxydant

enzymatique et à une diminution de la biodisponibilité endothéliale en monoxyde d'azote (NO) par conséquence conduisant à une vasoconstriction **(Aguado *et al.*, 2015 ; Münzel & Daiber, 2017)**. En effet, l'endothélium joue un rôle crucial dans la modulation du tonus du muscle lisse vasculaire en synthétisant l'oxyde nitrique (NO) et induit une hyperpolarisation dépendante de l'endothélium (HDE) grâce aux NO synthétases endothéliales (Système NOS) qui sont essentielles au maintien de l'homéostasie vasculaire **(Schulz *et al.*, 2011 ; Godo & Shimokawa, 2017a).**

Pour une meilleure amélioration de la prise en charge de l'HTA, plusieurs recommandations Européennes et Américaines, dont the American Heart Association (AHA), proposent d'autres modalités et des approches alternatives pouvant œuvrer à diminuer la pression artérielle. Parmi lesquelles, les thérapies comportementales, dont la méditation transcendantale, l'activité physique régulière et le yoga **(Brook *et al.*, 2013 ; Steichen & Plouin, 2014 ; Steichen & Plouin, 2014)**. De même, l'approche diététique DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) est également largement conseillée pour les personnes souffrant d'hypertension artérielle pour atténuer les chiffres tentionnels **(Kim & Andrade, 2016 ; Juraschekn *et al.,* 2016 ; Maddock *et al.,* 2018 ; Juraschekn *et al.,* 2020).**

Actuellement, de nombreux pays développés et en voie de développement ont manifesté un intérêt croissant à la préparation des médicaments à base de plantes notamment, une grande attention a été accordée aux composés bioactifs naturels en tant que médicaments potentiels pour le traitement des maladies cardiovasculaires et particulièrement leurs effets antihypertenseurs **(Imenshahidi *et al.*, 2017 ; Gbadamosi & Kalejaye, 2017 ; Paredes *et al.,* 2018).**

La graine de lin *Linum usitatissimum.* L (*Lu*) appartient à la famille des Linaceae et elle est connue au Maghreb, sous le nom de «Zeriât el Kettan». La graine de lin est un important aliment fonctionnel en raison de sa richesse en molécules bioactives. Plusieurs études récentes on mit l'accent sur son effet bénéfique sur la santé en particulier, sur son effet hypolipémiant **(Zanwar *et al.*, 2014 ; Dali *et al.*, 2018)** et antiathérogène **(Francis *et al.*, 2013),** contribuant ainsi à prévenir les plaques d'athérosclérose. De plus, la graine de lin a une activité anti-inflammatoire **(Kaithwas & Majumdar, 2013)** et atténue les arythmies ventriculaires **(Ghule *et al.*, 2012)**. Sa riche composition en acide α- linoléique **(Herchi *et al.*, 2012 ; Girma *et al.*, 2013 ; Derbali *et al.*, 2015 ; Sharma *et al.*, 2019)** et en antioxydant en particulier, en lignane connu sous le nom de secoisolariciresinol diglucoside (SDG) **(Kajla *et***

***al.*, 2015 ; Umer *et al.*, 2017 ; Parikh *et al.*, 2018)** ainsi que sa teneur élevée en fibres ont été principalement impliquées dans de multiples effets prophylactiques et bénéfiques pour amortir plusieurs pathologies (**Cardoso-Carraro *et al.*, 2011 ; Zanwar *et al.*, 2011 ; Zanwar *et al.*, 2013 ; Alphonse & Aluko, 2015).**

En outre, la graine de lin est également riche en d'autres substances telles que les protéines (**Arslanoglu & Aytac, 2020**), les cyclolinopeptides et les glycosides cyanogènes (**Waszkowiak *et al.*, 2015**). Cet ensemble de substances que recèle la graine de lin *Linum usitatissimum* pourrait par conséquent être responsable d'un effet antidiabétique **(Kapuriya *et al.*, 2018 ; Alachaher *et al.*, 2018)** qui est bénéfique pour la santé et qui permet ainsi la réduction des maladies cardiovasculaires **(Tirgar & Kalpesh, 2017 ; Parikh *et al.*, 2018)**. De plus, plusieurs travaux ont bien démontré les effets antihypertenseurs de la graine de lin **(Rodriguez-Leyva *et al.*, 2013 ; Caligiuri *et al.*, 2014a ; Caligiuri *et al.*, 2014b ; Ursoniu *et al.*, 2015 ; Caligiuri *et al.*, 2016).**

En conséquence, l'objectif de notre recherche est de montrer les effets des graines de lin *Linum usitatissimum* sur les chiffres tensionnels, la dyslipidémie, le statut redox et l'activité de l'enzyme acétylcholinestérase (AChE), chez le rat rendu hypertendu par l'ouabaïne.

Le modèle expérimental utilisé dans cette étude est le rat rendu hypertendu par une injection sous-cutanée d'une solution saline d'ouabaïne. En effet, l'ouabaïne est un stéroïde cardiotonique (SCT) connu pour son effet inhibiteur sur la pompe $Na^+/K^+$-ATPase et son administration à de faibles doses entraîne une hypertension artérielle.

Au cours de cette thèse, nous nous sommes fixés trois objectifs :

**Le premier objectif** est de voir l'effet d'une supplémentation des graines de lin (*Linum usitatissimum*) dans le régime sur les variations des chiffres tensionnels dont la pression artérielle systolique (PAS), diastolique (PAD) et moyenne (PAM), la fréquence cardiaque et sur les teneurs de certains paramètres biochimiques.

**Le deuxième objectif** est l'évaluation du statut redox et de mettre en évidence l'effet protecteur ou non de la graine de lin *vis*-à-*vis* de l'attaque radicalaire.

**Le troisième objectif** est la détermination de l'effet de la graine de lin sur l'activité de l'enzyme acétylcholinestérase (AChE) et sur les teneurs en monoxyde d'azote (NO).

Avant de présenter nos résultats, un rappel bibliographique succinct est réalisé sur l'HTA et sa relation avec les MCV et le stress oxydant, d'une part et sur les effets des plantes médicinales sur l'HTA et sur le stress oxydant au cours de l'HTA, d'autre part. Les caractéristiques concernant la graine de lin (*Linum usitatissimum*) sont également présentées.

# *Revue Bibliographique*

## 1. Hypertension artérielle et maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont aujourd'hui en forte progression dans certains pays en voie de développement, où elles deviennent la cause majeure de morbi-mortalité **(Torlasco *et al.*, 2017)**. En effet, la mortalité cardiovasculaire double pour chaque augmentation de 20/10 mm de Hg de la pression artérielle (PA) systolique/diastolique **(Rapsomaniki *et al.,* 2014)**. L'hypertension artérielle (HTA) est le principal facteur de risque des maladies cardiovasculaires (MCV) **(Padwal *et al.*, 2016 ; Woodham *et al.*, 2018)**. Actuellement, l'HTA est devenue un réel problème de santé publique par l'augmentation constante de sa prévalence dans les pays occidentaux que dans les pays en voie de développement où son taux augmente non seulement dans les zones urbaines, mais également dans les zones rurales où les conditions socio-économiques sont défavorables **(Singh *et al.*, 2017 ; Hasan *et al.,* 2018 ; Pyakurel *et al.,* 2019)**. De plus, elle touche un large éventail de la population, en particulier les adultes âgés de plus de cinquante ans et son incidence ne cesse d'augmenter chez les adolescents notamment dans les pays industrialisés **(Midha *et al.,* 2012).** L'HTA est considérée comme un facteur de risque majeur de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'insuffisance rénale et provoque l'aggravation et la progression des lésions athéromateuses **(Mozaffarian *et al.*, 2016).**

Par ailleurs, plusieurs facteurs sont incriminés dans l'émergence de la pathologie de l'HTA, dont l'urbanisation rapide, le vieillissement de la population, les changements des habitudes alimentaires, la sédentarité et le stress social **(Ibrahim & Damasceno, 2012 ; Whelton *et al.,* 2018)**.

## 2. Définition de l'hypertension artérielle

La définition de l'HTA est basée sur deux paramètres tensionnels mesurés en position couchée ou assise: la pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140mmHg et/ou la pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90mmHg, selon les recommandations européennes de 2018 **(Kumar *et al.,* 2017a ; Williams *et al.*, 2018).** Cette augmentation des chiffres tensionnels peut être d'origine essentielle c'est-à-dire sans aucune cause identifiée, ou être secondaire à une pathologie rénale ou endocrine **(Poulter *et al.,* 2015)**.

### 2.1 Hypertension artérielle essentielle

Dans plus de 90 % des cas, l'HTA est essentielle. Des facteurs génétiques (hérédité), environnementaux (habitudes alimentaires, activité etc.), l'âge, le poids, un apport sodé élevé, un apport potassique alimentaire faible et les antécédents familiaux pourraient être impliqués.

Dans près de 10% des cas, il existe une cause identifiable de l'HTA qu'il faut rechercher pour la traiter **(Lee *et al.*, 2016)**. Par conséquence, l'hypertension entraîne une rigidité de la paroi des artères et un vieillissement artériel prématuré du fait d'une pression mécanique permanente exercée sur cette dernières **(Vallée *et al.*, 2018)**.

### 2.2 Hypertension artérielle secondaire

Les hypertensions artérielles secondaires sont définies par leur étiologie particulière et tient son origine à un dysfonctionnement endocrinien **(Bouznad *et al.*, 2016)**, sa prévalence globale n´excède pas 4% des hypertendus **(Amar *et al.*, 2014)**. Les causes d'HTA secondaire sont multiples, regroupant des pathologies endocriniennes, rénales, vasculaires, respiratoires, tumorales, toxiques et génétiques. Parmi celles-ci, les HTA d'origine surrénalienne correspondent à environ, 3% des HTA avérées. Elles sont liées à une sécrétion excessive, par la glande surrénale, d'hormones provenant des zones corticales ou médullaires de la surrénale. En effet, un excès de la production de stéroïdes hormonaux corticosurrénales (gluco ou minéralocorticoïdes) ou médullosurrénales (adrénaline, noradrénaline) peut induire une élévation des chiffres tensionnels et mener à une véritable HTA. Les deux principales étiologies surrénaliennes de l'HTA sont dues à l'hyper-aldostéronisme primaire ou au syndrome de Conn, lié à une hyperproduction d'aldostérone d'origine cortico-surrénalienne, et à un phéochromocytome, associé à un excès d'hormones traditionnellement sécrétées par la médullosurrénale **(Amar, 2010 ; Amar *et al.*, 2014)**.

## 3. Classification de l'hypertension artérielle

L'hypertension est une pathologie multifactorielle. La compréhension de la physiopathologie et le risque associés à l'hypertension a considérablement progressé et il est bien établi qu'une baisse de la pression artérielle contribue considérablement à réduire les taux de morbi-mortalité prématurés. Néanmoins, son diagnostic et son traitement demeurent un problème majeur dans le monde **(Emdin *et al.*, 2015)**. En 2003, puis à nouveau en 2007 et en 2013, la Société Européenne d'Hypertension (SEH) et la Société Européenne de Cardiologie (SEC), qui ont repris la classification proposée en 1999 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et celle de la Société Internationale d'hypertension (SIH) ont préparé conjointement des recommandations portant sur la classification et le diagnostic de l'hypertension **(tableau I) (SEH/SEC, 2003 ; Mancia, 2007 ; Mancia *et al.*, 2013)**. Ces recommandations ont été actualisées par les Sociétés SEH/SEC en 2018. Cette approche est

utile aux cliniciens pour le bon suivi médical des patients adultes hypertendus, âgés au moins de 18 ans **(Lurbe *et al.*, 2016 ; Williams *et al.*, 2018)**.

Par ailleurs, les recommandations américaines du Joint national commutée JNC 7 publiées en 2003, ont rapporté une autre classification plus simplifiée de la tension artérielle chez l'adulte. Cette classification présentée dans le **Tableau II** est basée sur la moyenne à chaque visite d'au moins deux lectures à l'occasion de deux visites distinctes après le premier screening. La valeur la plus élevée de la PAS ou de la PAD détermine la classe de la pression artérielle du patient **(JNC 7, 2003)**.

**Tableau I.** Classification européenne de la pression artérielle chez l'adulte*

| **Appréciation** | **PAS (mm Hg)** | **PAD (mm Hg)** |
|---|---|---|
| **Optimale** | < 120 | < 80 |
| **Normale*** | 120-129 | 80-84 |
| **Normale haute*** | 130-139 | 85-89 |
| **HTA grade 1 (légère)** | 140-159 | 90-99 |
| **HTA grade 2 (modérée)** | 160-179 | 100-109 |
| **HTA grade 3 (sévère)** | ≥ 180 | ≥ 110 |
| **≥ 110 HTA systolique isolée** | > 140 | < 90 |

**Source : Mancia ESH/ESC Guidelines, 2013*

**Tableau II.** Classification américaine de la pression artérielle chez l'adulte (JNC 7, 2003)

| | **Systolique (mm Hg)** | | **Diastolique (mm Hg)** |
|---|---|---|---|
| **Normale** | < 120 | et | < 80 |
| **Pré-hypertension** | 120–139 | ou | 80–89 |
| **Hypertension de stade 1** | 140–159 | ou | 90–99 |
| **Hypertension de stade 2** | ≥ 160 | ou | ≥ 100 |

## 4. Epidémiologie de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est une maladie chronique et elle semble anodine car elle est généralement silencieuse, asymptomatique et insidieuse, son incidence augmente d'une façon considérable et elle touche aussi bien le jeune adulte que le sujet âgé **(Johnson *et al.*, 2018)**.

Le rapport de l'organisation mondiale de la santé **(OMS, 2014)** a révélé qu'une personne sur trois souffre d'hypertension artérielle. Dans le monde, sa prévalence est en expansion alarmante, elle est estimée à 1,13 milliard en 2015 **(NCD Risk Factor Collaboration., 2017)** et plus de 150 millions d'hypertendus sont enregistrés en Europe centrale et orientale. Les adultes sont les plus affectés et souffrent de cette pathologie et sa prévalence est estimée à environ 30 à 45% et elle est fréquente à 60% chez les personnes âgées de plus de 60 ans **(Chow *et al.*, 2013)**. En 2015, sa prévalence était de l'ordre de 24 et 20% chez les hommes et les femmes, respectivement **(NCD Risk Factor Collaboration., 2017)**. Selon les prévisions de l'OMS, 1,5 milliard de la population mondiale sera atteinte d'HTA d'ici 2025 et elle sera responsable de 16,5% de décès et d''ici 2030, le nombre de décès annuels sera estimé à 23,5 millions de personnes **(Mills *et al.,* 2016).**

À l'instar de plusieurs pays en voie de développement, l'Algérie est en phase de transition épidémiologique révélée par les statistiques sanitaires du pays qui a montré que la prévalence de l'HTA a atteint des niveaux inquiétants et elle a tendance à augmenter d'une année à une autre. L'approche STEPwise réalisée en 2003 par le Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH) en contribution avec l'OMS estime que la prévalence de l'HTA en Algérie est de 26,3% chez la tranche d'âge comprise entre 25 à 64 ans. De plus, l'enquête SAHA 2004 a montré que l'HTA représente 3/4 des maladies cardiovasculaires et 35,2% de la population étudiée souffrent d'hypertension artérielle **(Benkhedda *et al.*, 2005)**. De même, les résultats du projet TAHINA de 2005 réalisé par l'Institut National de Santé Publique (INSP) a révélé que l'HTA est présente à 24,93%chez les personnes âgées de 35 à 70 ans **(Atek *et al.*, 2007).**

Cependant, dans une autre étude réalisée dans l'Ouest algérien (Tlemcen) sur un échantillon aléatoire de 805 personnes âgées de 20 ans et plus, a montré une prévalence de 32,7% de l'HTA et elle est plus importante chez les femmes (27,9%) par rapport aux hommes **(Boukli Hacène & Meguenni, 2007)**. L'incidence de l'HTA a également augmenté chez les adolescents algériens dont la prévalence de la pré-hypertension et l'hypertension artérielle est de 19,7 % et 16,1%, respectivement chez des jeunes obèses âgés de 12 à 19 ans **(Benmohammed *et al.*, 2011)**. En 2010, chez la population de l'oasis du sud Algérien (El-

Menia) la prévalence de l'HTA était de 50% chez les femmes et 51,3% chez les hommes. Parmi les hypertendus, 41% prenaient un traitement antihypertenseur et 20 % des sujets traités étaient correctement contrôlés **(Hamida *et al.,* 2013).**

Une autre étude transversale réalisée dans la ville d'Oran sur un échantillon de 620 personnes âgées de 18 à 74 ans, a révélé une prévalence d'HTA de 51,6%, dont les femmes sont les plus touchées (73,33%) par rapport aux hommes (31,25%) **(Amrani *et al.,* 2013)**. En 2014, une autre enquête réalisée sur une population des oasis du Sahara algérien, a révélé que l'incidence de HTA est de 50%. Les principales complications constatées sont : l'accident vasculaire cérébral dans 3,8%, l'insuffisance cardiaque dans 3,1%, l'infarctus du myocarde dans 1,7%. Les hospitalisations, liées aux complications cardiovasculaires sont de l'ordre de 4,4 % et la mortalité a atteint 5,4 % **(Bachir-Cherif *et al*., 2014)**.

Par ailleurs, les travaux de **Rayane, (2014)** ont mis l'accent sur des lacunes observées dans le domaine médical suite à des insuffisances réelles dans la prise en charge de l'hypertension artérielle chez des enfants scolarisés et chez les femmes enceintes hypertendues. De plus, des effets préjudiciables sur la progression de la prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale ne sont pas négligeables **(Hamida *et al.,* 2013)**.

Selon les résultats publiés par le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH) d'une enquête nationale transversale réalisée de 2016 à 2017 sur la mesure du poids et des facteurs de risque des maladies non transmissibles selon l'approche STEPwise en collaboration avec l'OMS ont révélé une prévalence de 35% de l'HTA. Cette enquête a montré que la consommation de sucre, de sel et de graisses prend des proportions alarmantes et près de 24% des personnes interviewées affirment avoir ajouté du sel à leur plat sans y avoir goûté **(STEPwise Algérie, OMS, 2018)**.

## 5. Hypertension artérielle et la fonction endothéliale

L'endothélium vasculaire n'est plus seulement considéré comme une barrière anatomique et mécanique entre le sang circulant et les cellules musculaires lisses vasculaires. En effet, il est bien admis actuellement que l'endothélium vasculaire maintient le tonus vasculaire et est considéré comme un tissu régulateur par la synthèse et libération de divers facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs et du facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF, *endothelium-derived hyperpolarizing factor*) **(Konukoglu & Uzun, 2017)**. Le dysfonctionnement endothélial correspond classiquement à une diminution de la biodisponibilité de ces facteurs relaxants **(Godo & Shimokawa, 2017b ; Wynne *et al.,* 2018)** et par conséquence, entraîne l'apparition de nombreuses maladies cardiovasculaires telles que

l'athérosclérose, l'hypertension artérielle systémique, l'hypertension artérielle pulmonaire et les cardiomyopathies **(Konukoglu & Uzun, 2017 ; Zuchi *et al.*, 2020)**.

Par ailleurs, plusieurs études expérimentale sont bien montré qu'un dysfonctionnement endothélial lors de l'hypertension artérielle est associé à l'absence des facteurs de relaxation de l'endothélium-dépendante due particulièrement à la réduction de la biodisponibilité du monoxyde d'azote et/ou de la forte sécrétion de divers facteurs de constriction dérivés de l'endothélium **(Bernatova, 2014 ; Zuchi *et al.*, 2020)**.

## 5.1. Structure et la fonction de l'endothélium

L'endothélium est une barrière physique, métabolique et pharmacologique liée aux jonctions serrées qui relient les cellules endothéliales entre elles. De la périphérie à la lumière, la paroi artérielle est constituée de trois couches individualisées : l'adventice, la média et l'intima **(Fig. 1)**.

L'adventice est la couche la plus externe riche en terminaisons nerveuses et possède un tissu adipeux périvasculaire (TAPV), un tissu conjonctif riche en fibroblastes et en collagène qui assure un rôle important dans le développement et le remodelage vasculaire. Du fait de la présence de capillaires permettant la migration et l'accumulation des monocytes-macrophages et des lymphocytes, l'adventice est le principal site des réponses immuno-inflammatoires en pathologie vasculaire **(Vestweber, 2012)**.

La deuxième couche, la média est constituée essentiellement de cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV). Ces cellules sont indispensables à la relaxation et à la contraction des vaisseaux sanguins. Les stimuli mécaniques tels que le stress et la pression de cisaillement, ou les stimuli pharmacologiques activent la contraction des CMLV en augmentant la concentration du calcium intracellulaire **(Vestweber, 2012)**.

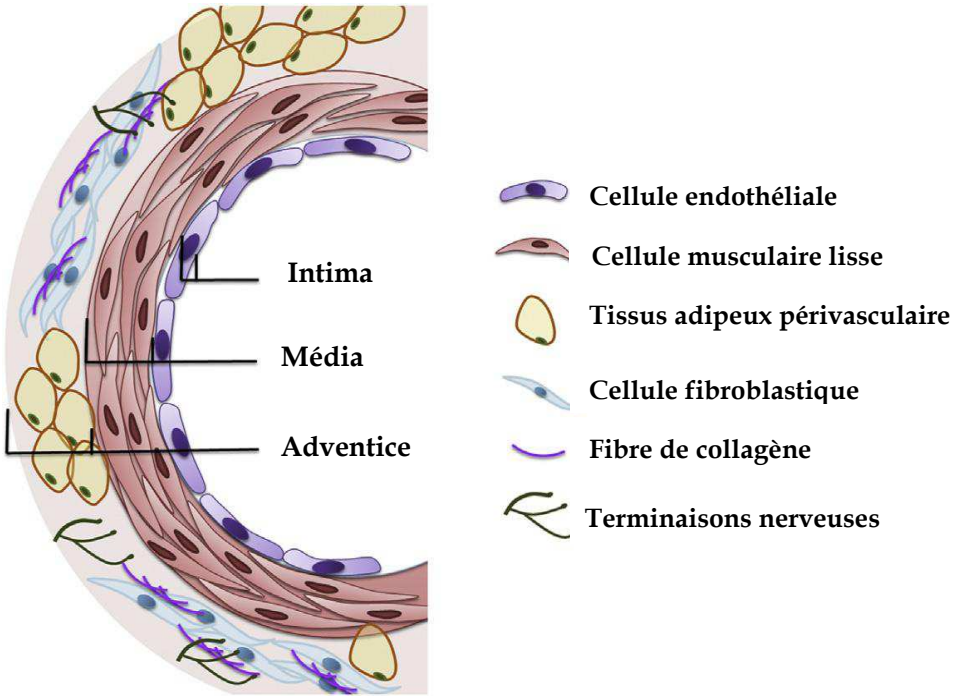



**Fig. 1**. Structure de la paroi artérielle (**Zhao *et al.*, 2015**).

L'intima, la couche la plus interne de la paroi artérielle vasculaire, est constituée de monocouches de cellules endothéliales (CE) et du tissu conjonctif situé au-dessous de ces cellules (**Vestweber, 2012**).

## 5.2. Endothélium et régulation du tonus vasculaire

L'endothélium est actuellement considéré comme un organe endocrinien, mais aussi comme un intégrateur des processus tissulaires sous-jacents. Il remplit localement de nombreuses fonctions paracrines en produisant et en sécrétant des molécules vasodilatatrices, vasoconstrictrices, inflammatoires, vasculoprotectrices, angiogéniques, thrombotiques et antithrombotiques (**Segers *et al.*, 2018**) (**Tableau III**). L'endothélium joue un rôle capital dans la régulation du tonus vasculaire et dans le contrôle de l'hémostasie ainsi que dans la pathogenèse de l'hypertension artérielle. Il module le tonus et la vasomotricité des cellules musculaires lisses sous-jacentes grâce à sa capacité de libérer des substances vasoactives, notamment le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline (propriété vasodilatatrice) ainsi que de l'endothéline et de la thromboxane $A_2$ (propriété vasoconstrictrice) (**Fig. 2**). Le NO est libéré en réponse aux forces de cisaillement de l'endothélium, par exemple lors de l'étirement pariétal survenant pendant la systole. Par ailleurs, il atténue la réponse contractile des différentes substances vasodilatatrices comme la noradrénaline, l'angiotensine II et l'endothéline 1 (**Daiber *et al.*, 2019**).

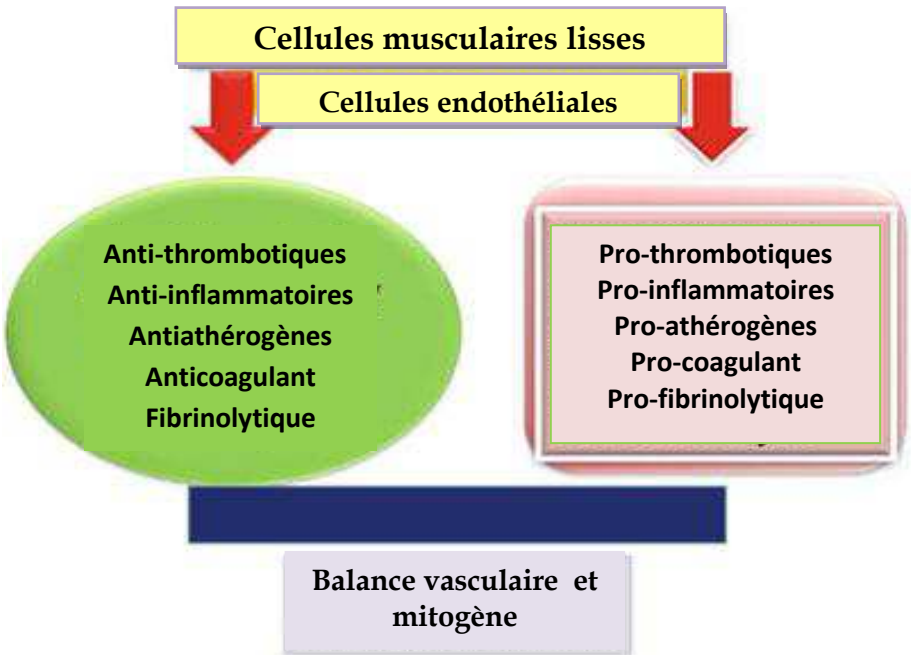



**Fig. 2**. Activités fonctionnelles des cellules endothéliales **(Konukoglu & Uzun, 2017).**

### 5.2.1. Facteurs vasodilatateurs

Il existe plusieurs facteurs susceptibles d'induire une vasodilatation artérielle. Ces facteurs vasodilatateurs sont le NO (monoxyde d'azote, facteur relaxant de l'endothélium ou EDRF), les prostaglandines $PGI_2$ (prostacyclines) et $PGE_2$ et le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF, non encore caractérisé sur le plan biochimique et responsable d'une action vasodilatatrice locale). D'autres molécules exercent leurs actions vasodilatatrices de façon indirecte *via* une réponse endothéliale avec sécrétion de NO : l'acétylcholine, la substance P, la bradykinine et l'adénosine **(Brandes, 2014 ; Goto *et al.*, 2018)**.

#### 5.2.1.1. Monoxyde d'azote (NO)

Le monoxyde d'azote (NO) est synthétisé dans les cellules endothéliales à partir de la L-arginine sous l'action de la NO synthèse (NOs), catalysée par la NADPH (nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate), donneur d'électrons, qui est transmis *via* le couple FAD (flavine-adénine-dinucléotide) et FMN (flavine-mononucléotide) au fer de l'hème en présence de tétrahydrobioptérine ($BH_4$) et d'oxygène qui est converti en NO et L-citrulline **(Forstermann & Sessa, 2012).**

**Tableau III.** Molécules produites et sécrétées par les cellules endothéliales **(Konukoglu & Uzun, 2017)**

| | |
|---|---|
| **Régulation de la tonicité vasculaire** | |
| **Vasodilatation** | Monoxyde d'azote |
| | Prost-cycline |
| | Facteurs hyperpolarisants dérivés de l'endothélium |
| | Adénosine |
| **Vasoconstriction** | Endothéline-1 |
| | Angiotensine II |
| | Thromboxane $A_2$ |
| | Espèces réactives de l'oxygène |
| **Équilibrage de la fluidité sanguine et de la thrombose** | |
| **Coagulation** | Héparine cofacteur 2 |
| | Facteur V |
| | Protéine S |
| | Protéine C |
| | Thrombomoduline |
| | Facteurs tissulaires |
| | Facteur VanWillebrand |
| **Fibrinolyse** | Activateur tissulaire du plasminogène |
| | Prostaglandines |
| | Inhibiteur de l'activateur du plasminogène type 1 |
| | Urokinase |
| **Contrôle des processus inflammatoires et immunologiques vasculaires** | |
| **Cytokines** | Interleukine -1 |
| | Interleukine-6 |
| | Interleukine-8 |
| | Protéine chimio-attractrice des monocytes-1 |
| **Molécules d'adhésion** | Transformer le facteur de croissance |
| | Facteur de nécrose tumoral |
| | Protéine d'adhésion aux cellules vasculaires 1 |
| | Molécule d'adhésion intercellulaire 1 |
| **Facteurs de croissances** | Facteur de croissance des fibroblastes |
| | Facteur de croissance semblable à l'insuline |
| | Facteur de croissance dérivé des plaquettes |
| | Facteur de croissance transformant |

Il existe au moins trois isoformes de la NO synthase codées par des gènes distincts : la NO synthase neuronale (NOSn I), la NO synthase inductible macrophagique (NOSi II) et la NO synthase endothéliale (NOSe III) **(Khan *et al.*, 2015)**. Une grande proportion du NO produit au niveau des parois vasculaires saines est d'origine endothéliale **(Zhao *et al.*, 2015 ; Shimokawa & Godo, 2016)**. L'activation de la NOSe est stimulée par certains agonistes comme l'ACh, la bradykinine et/ou d'autres stimuli mécaniques comme le «shear-stress». La liaison de ces substances ou du shear stress à leurs entités réceptrices va entraîner une augmentation de la libération du $Ca^{2+}$ intracellulaire, puis sa liaison à la calmoduline. Ce complexe entre en compétition avec la cavéoline liée à la NOSe. Le complexe $Ca^{2+}$ calmoduline-NOSe va entraîner une modification de la configuration de la NOSe qui sera activée et conduira à la synthèse du NO **(Li & Forstermann, 2013 ; Fadel *et al.*, 2017) (Fig. 3).**

Le NO régule le degré de la contraction des cellules musculaires lisses vasculaires principalement en stimulant la guanylyl-cyclase soluble (sGC) pour produire de la guanosine mono-phosphate cyclique (cGMP). L'augmentation de la concentration du GMPc active les protéines kinases G (PKG) de type I qui contrôlent directement ou indirectement la contractilité des cellules du muscle lisse vasculaire **(Fig. 4)**. Dans la paroi des vaisseaux sanguins, le NO est produit principalement à partir de la L-arginine par l'enzyme endothéliale oxyde nitrique synthèse (NOSe), mais il peut également être libéré de manière non enzymatique à partir du S-trosothiols ou de nitrate/nitrite. L'altération dans la biodisponibilité du NO induit un dysfonctionnement qui est associé à l'apparition de plusieurs maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension et l'athérosclérose **(Thoonen *et al.*, 2013 ; Zhao *et al.*, 2015)** ainsi que les maladies rénales **(Hsu & Tain, 2019)**. De ce fait, une évaluation précoce des paramètres liés au NO peut prévenir contre les complications liées à l'hypertension chez les adolescents **(Hsu *et al.*, 2019).**

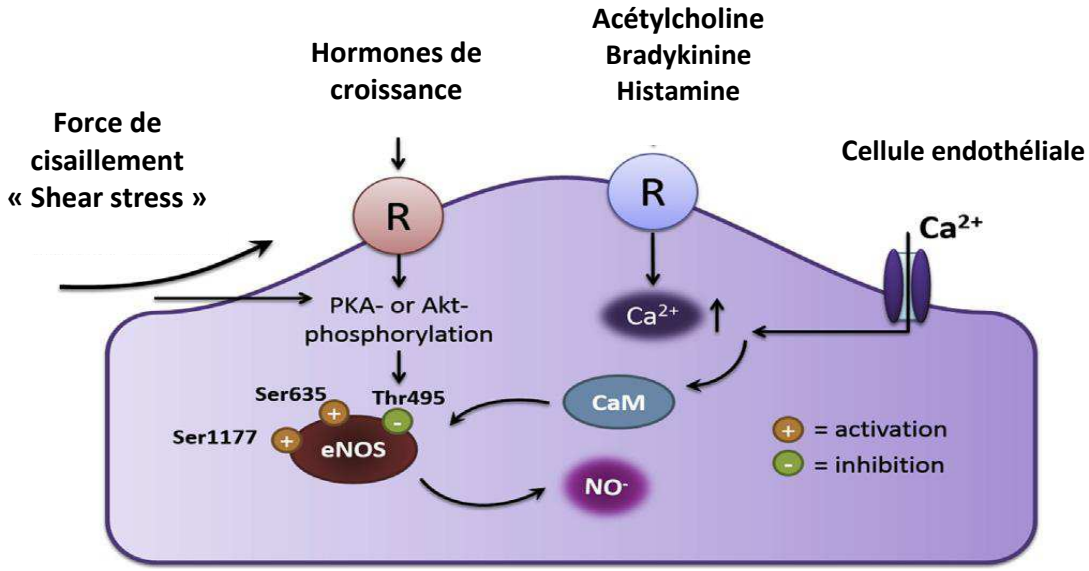



**Fig. 3**. Voie d'activation de la NOSe dépendante ou indépendante du calcium **(Zao *et al.*, 2015).**

***R***= *Récepteur,* ***CaM****=Calmoduline,* $Ca^{2+}$*=Calcium.*

### 5.2.1.2. Facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium ou (FHDE)

La régulation de la contractilité des cellules musculaires lisses vasculaires est induite par la génération d'une hyperpolarisation dépendante de l'endothélium (FHDE), celui-ci stimule l'ouverture des canaux potassiques calcium-dépendants de faible et de moyenne conductance ($SK_{Ca}$ et $IK_{Ca}$) des cellules musculaires lisses provoquant ainsi une hyperpolarisation et une relaxation de ces cellules (**Fig. 4**). De nombreuses molécules telles que l'acide arachidonique, l'acide époxyeicosatriénoïque, le peroxyde d'hydrogène ($H_2O_2$) et le cytochrome P450 pourraient fonctionner comme l'EDHF dans certains lits vasculaires **(Garland & Dora, 2017 ; Goto *et al.*, 2018)**. Les effets de l'EDHF sont importants sur les petites artères pour réguler le débit sanguin des organes, de la résistance vasculaire périphérique et de la pression artérielle, en particulier lorsque la production de NO est déprimée **(Goto *et al.*, 2018)**.

### 5.2.1.3. Prostacycline ($PGI_2$)

La prostacyclineou $PGI_2$ est un métabolite de l'acide arachidonique qui est synthétisé par l'action de l'enzyme la prostacycline synthétase (PGIS) *via* la cyclooxygénase. La prostacycline induit la contraction des cellules musculaires lisses par son action sur les récepteurs IP (prostaglandine $I_2$ receptor), stimulant par la suite l'adényl cyclase et entraînant ainsi l'élévation du taux intracellulaire en AMP cyclique (AMPc) conduisant par la suite,

l'activation de la protéine kinase A (PKA) **(Dorris & Peebles, 2012)**. La $PGI_2$ facilite la libération endothéliale de NO **(Siti *et al.*, 2015)**.

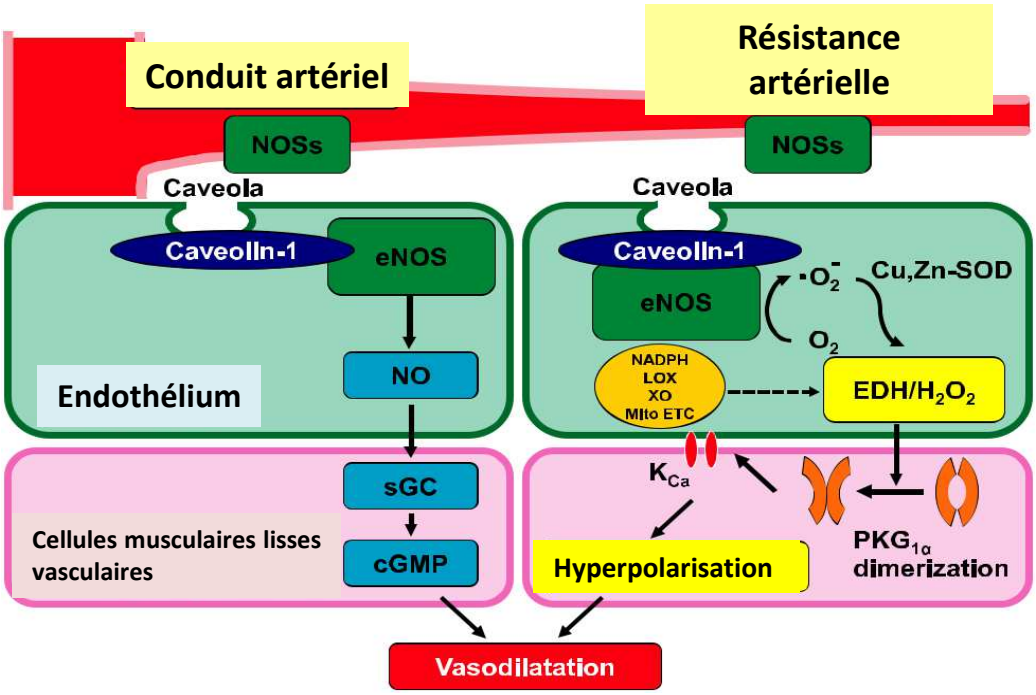



**Fig. 4.** Rôle du monoxyde nitrique synthase (NOSs) **(Shimokawa & Godo, 2016).**

**NOSe:** Oxyde nitrique synthases endothéliale, **NO:** Monoxyde d'azote, **GCs:** Guanylatecyclase soluble, **GMPc:**Guanosinemonophosphate cyclique**, PKG1:**Protéine kinase 1 dépendante du GMPc, **$H_2O_2$:** Peroxyde d'hydrogène, **SOD-Zn-,Cu:**Superoxyde discutasse zinc-cuivre, **$K_{Ca}$:** Canal potassique activé par le calcium, **LOX** : Lipoxygénase, **Mito ETC:** chaîne de transport d'électrons mitochondriaux, **NADPH:** Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase réduite, **$ONOO^-$:** Peroxynitrite, **PKG1α:** Sous-unité 1α-de la protéine kinase G, **XO**: Xanthine oxydase.

### 5.2.1.4. Acétylcholine

La vasodilatation dépendante de l'endothélium par l'acétylcholine (ACh) dans les vaisseaux vasculaires se produit principalement *via* la production de NO. Le NO se diffuse rapidement vers les CMLV sous-jacentes, induisant ainsi à une relaxation dans ces cellules **(Intachai *et al.*, 2018).**

## 5.2.2. Facteurs vasoconstricteurs dérivés de l'endothélium (EDCFs)

Les facteurs vasoconstricteurs sont principalement composés de la prostaglandine $H_2$, de l'endothéline-1, de l'angiotensine II, du thromboxane $A_2$ et des anions superoxydes **(Zhao *et al.*, 2008).**

#### 5.2.2.1. Prostaglandine $H_2$

La prostaglandine $H_2$ est un prostanoïde issu du métabolisme de l'acide arachidonique (AA), sous l'action couplée d'une cyclo-oxygénase (COX) et de l'enzyme prostaglandine $H_2$ synthase. La vasoconstriction endothélium-dépendante résulte de la libération de substances telles que la prostaglandine $H_2$, les radicaux libres dérivés de l'oxygène, l'angiotensine II, la thromboxane $A_2$ ($TXA_2$) et l'endothéline-1. L'endothéline-1 augmente l'action d'autres substances vasoactives telles que l'angiotensine II, la norépinephrine, la sérotonine, et participent à l'activation des leucocytes et des plaquettes **(Smith *et al.*, 2011)**.

#### 5.2.2.2. Endothélines-1

Les endothélines (ET) sont de puissantes molécules vasoconstrictrices ayant un rôle clé dans l'homéostasie vasculaire. Bien qu'il existe trois types d'ETs (ET1-3), les cellules endothéliales vasculaires ne produisent que l'Endothéline-1 (ET-1). La forme active de l'endothéline constituée de 21 acides aminés est obtenue par le clivage d'une proendothéline par l'enzyme de conversion de l'endothéline1 (ECE-1) localisée sur les membranes des cellules endothéliales. En effet, l'ET1 possède deux récepteurs $ET_A$ et $ET_B$ présents au niveau des cellules musculaires lisses possédant des effets antagonistes. L'$ET_A$ intervient dans la contraction vasoconstrictrice *via* l'activation de la NADPH oxydase, de la xanthine oxydase, de la lipoxygénase, de la NO synthèse non couplée et des enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale. L'$ET_B$ induit une relaxation des cellules endothéliales **(Barton, 2011 ; Barton & Yanagisawa, 2019)**.

#### 5.2.2.3. Angiotensine I (AT-I) et angiotensine II (AT-II)

L'AT-I et l'AT-II provoquent des changements structurels et une vasoconstriction dans la paroi artérielle en affectant de nombreux événements cellulaires et intracellulaires dans le muscle lisse. Deux types de récepteurs AT-II ont été déterminés. Le récepteur AT-II de type 1 est particulièrement impliqué dans la contraction des cellules musculaires lisses vasculaires. Les bloqueurs des récepteurs AT-II type 1 augmentent la libération du NO et des prostaglandines tandis que les récepteurs AT II type 2 assurent l'activation de la relaxation endothéliale **(Masuyer *et al.*, 2014 ; Jiang *et al.*, 2014)**.

#### 5.2.2.4. Thromboxane $A_2$

La Thromboxane (TX) $A_2$ est un membre de la famille des lipides eicosanoïdes, dérivé de la prostaglandine $H_2$ sous l'action de la thromboxane-A synthase. La $TXA_2$ agit en se liant aux récepteurs de thromboxane couplés à la protéine G. La thromboxane est un

vasoconstricteur qui facilite l'agrégation plaquettaire. L'activité accrue de la $TXA_2$ joue un rôle prépondérant dans la pathogenèse de l'infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux, de l'athérosclérose et de l'asthme bronchique **(Bauer *et al.*, 2014 ; Korbecki *et al.*, 2014)**.

## 6. Dysfonction endothéliale et le stress oxydant

La dysfonction endothéliale est définie comme étant une altération partielle ou complète de l'équilibre entre les facteurs vasodilatateurs et constricteurs, pro- et anti-inflammatoire, pro- et antiagrégants plaquettaires et pro- et antiprolifératif **(Higashi *et al.*, 2009)**. De ce fait, le dysfonctionnement endothélial est le plus souvent assimilé à une détérioration de la relaxation indépendante de l'endothélium *via* une réduction de la biodisponibilité du NO, une altération de la réponse du muscle lisse vasculaire aux vasodilatateurs, une sensibilité élevée des EC contre les vasoconstricteurs, une forte production des substances vasoconstricteurs ou une augmentation de force de cisaillement «Shear stress» et d'un stress oxydatif **(González *et al.*, 2014 ; Brandes, 2014 ; Zhao *et al.*, 2015) (Fig. 5)**.

Le stress oxydatif est considérée comme le mécanisme majeur impliqué dans la pathogenèse de la dysfonction endothéliale et joue un rôle important dans la pathogenèse et le développement de l'hypertension artérielle **(Montezano *et al.*, 2014 ; Togliatto *et al.*, 2017)**. Cependant, un déséquilibre entre la non disponibilité du NO ou une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène, principalement de l'anion superoxyde, peut favoriser un dysfonctionnement endothélial **(Higashi *et al.*, 2009)** par l'augmentation des enzymes la NADPH oxydase, la xanthine oxydase et la NO synthase endothéliale non couplée et de la chaîne respiratoire mitochondriale **(Schulz *et al.*, 2011) (Fig. 6)**. De plus, plusieurs études ont bien montré l'implication du stress oxydatif dans le dysfonctionnement endothélial qui entraîne une rigidité et un remodelage vasculaire *via* la surproduction de la NADPH oxydase au cours de l'hypertension artérielle chez des rats spontanément hypertendus **(Montezano *et al.*, 2015 ; Camargo *et al.*, 2018)** ainsi que chez les patients hypertendus **(Naregal *et al.*, 2017).**

### 6.1. Espèces réactives à l'oxygène (ERO)

Les ERO jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'hypertension. Il est bien établi que, dans différents modèles expérimentaux de rats hypertendus, il existe une forte production des ERO et une déficience en biodisponibilité du NO associée à l'altération du

système de défense enzymatique telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase ($GP_X$) et des substances antioxydantes non enzymatiques comme la réduction du glutathion (GSH) **(Simplicio *et al.*, 2017 ; Yuliandra *et al.*, 2017 ; Bilanda *et al.*, 2018).**

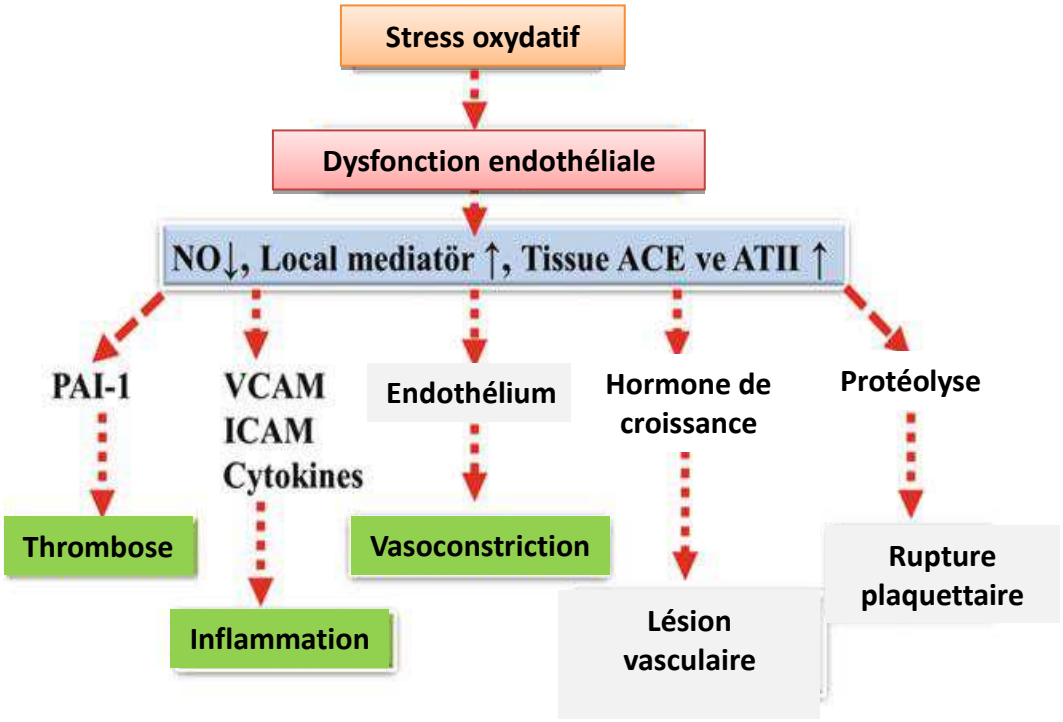



**Fig. 5.** Stress oxydatif et la dysfonction endothéliale **(Konukoglu & Uzun, 2017).**

De nombreux mécanismes ont été impliqués dans les processus sous-jacents à l'hypertension induite par le stress oxydatif. Parmi les nombreux systèmes impliqués, la stimulation du système nerveux sympathique, le remodelage cardiovasculaire et une dysfonction rénale, particulièrement **(Harrison & Gongora, 2009 ; Chan & Chan, 2017)**. C'est au niveau du système vasculaire, que les ERO influencent principalement la régulation de la pression artérielle. Physiologiquement, les ERO agissent comme des molécules de signalisation et influencent la fonction cellulaire par une transduction du signal hautement régulée et sensible à l'oxydoréduction. Dans l'hypertension, le stress oxydatif entraîne une diminution de la relaxation endothélium-dépendante conséquence, d'une réduction de la biodisponibilité en NO et d'une forte production du $O^-_2$ et de l'épuisement de la tétrahydrobioptérine (un cofacteur clé de la NO synthase). De plus, une élévation de la peroxydation lipidique favorise ainsi la synthèse des substances vasoconstricteurs (par exemple, les F2- isoprostanes), l'inflammation, la fibrose et la lésion des organes **(Moens *et al.*, 2008 ; Hulsmans & Holvoet, 2009 ; Touyz *et al.*, 2020)**. Tous ces processus induisent

une augmentation du calcium intracellulaire, l'activation de la croissance et des voies de signalisation inflammatoires (y compris les protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK), les protéines tyrosine phosphatases (PTP), les tyrosines kinases, les facteurs de transcription, les phosphoinositides3-kinases (PI3K) et RhoA / ROCK) et une augmentation du dépôt dans la matrice extracellulaire, entraînant ainsi un dysfonctionnement endothélial, une réactivité accrue des muscles lisses vasculaires et un remodelage vasculaire **(Li *et al.*, 2017)**.

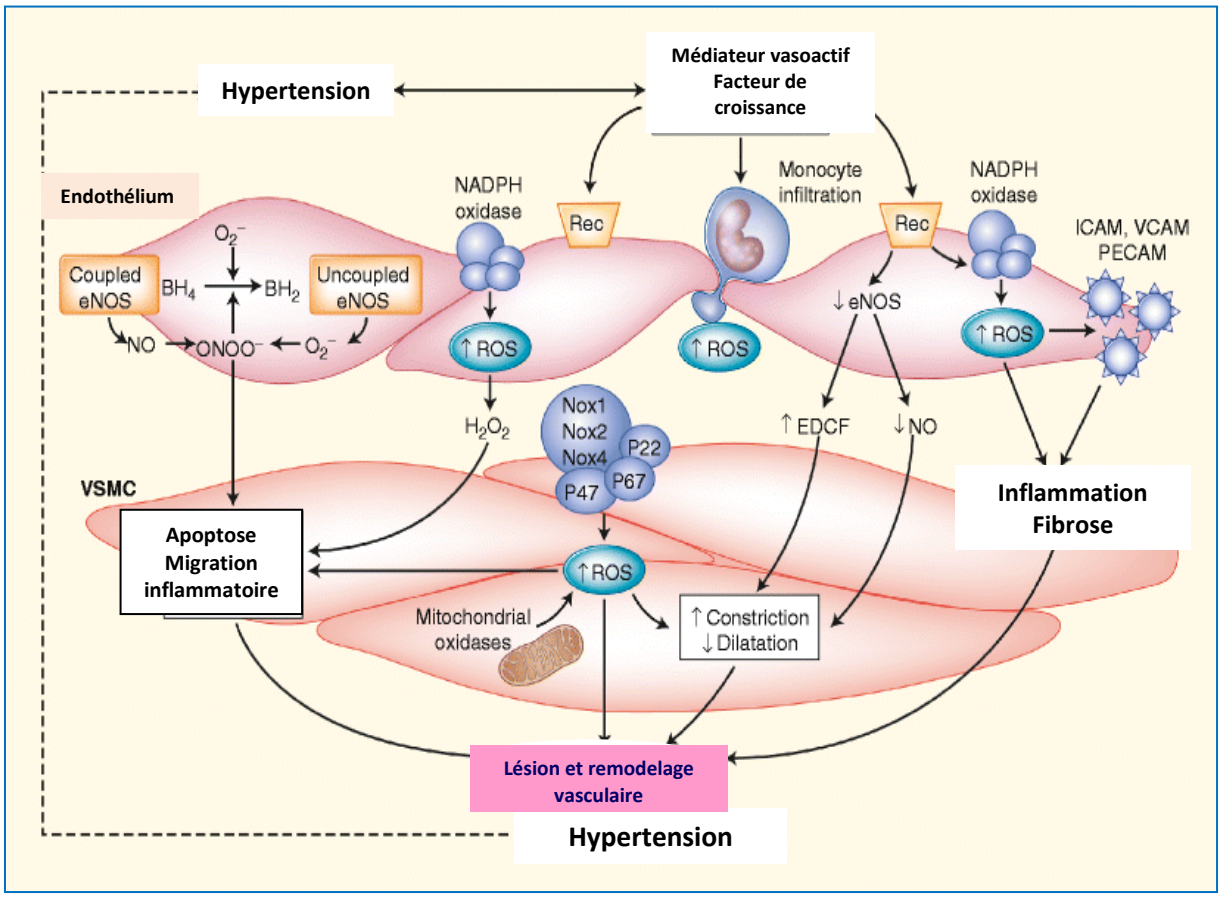



**Fig. 6.** Production des ERO dans les cellules de mammifères **(Briones & Touyz, 2010).**

**ERO:** Espèces réactives de l'oxygène, **VCMS:** Cellules musculaires lisses endothéliales et vasculaires, **NADPH oxydase :** Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase réduite, **BH4:**Tétrahydrobioptérine, **EDCF:** Facteur constricteur dérivé de l'endothélium, **ICAM:** Molécule d'adhésion intercellulaire; **$ONOO^-$:** Peroxynitrite; **PECAM**: Molécule d'adhésion plaquette/cellule endothéliale; **Rec:** Récepteur; **VCAM:** Molécule d'adhésion aux cellules vasculaires.

### 6.1.1. Génération vasculaire des ERO dans l'hypertension artérielle

#### 6.1.1.1. NADPH oxydase principale source de production des ERO

La principale source de la production des ERO dans l'endothélium et dans les cellules musculaires lisses vasculaire CMLV est l'enzyme nicotinamide adénine dinucléotide

phosphate (NADPH) oxydase **(Montezano & Touyz, 2014).** La NADPH oxydase est un complexe enzymatique composé de différentes sous-unités qui catalysent la production d'$O^-_2$ par réduction d'$O_2$ en utilisant le NADPH ou le NADH comme donneurs d'électrons. La famille Nox des NADPH oxydases comprend sept membres : Nox 1, 2, 3, 4 ,5 et Duox 1 et Duox 2. Chez les rongeurs, les sous-unités catalytiques Nox 1, Nox 2 et Nox 4 sont exprimées dans les tissus cardiovasculaires **(Rodiño-Janeiro *et al.,* 2013)**. Ces sous-unités sont d'importants régulateurs des fonctions vasculaires normales, mais elles jouent également un rôle dans le développement des maladies cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle **(Montezano & Touyz, 2014)**. Plusieurs travaux ont mis en évidence chez des rats rendus hypertendus, que l'administration orale d'éthanol (20% v/v) entraîne un dysfonctionnement endothélial et provoque une forte libération des ERO dérivés de la NAD(P) H oxydase et induit notamment, une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes **(Marchi *et al.*, 2016 ; Simplicio *et al.*, 2017).**

#### 6.1.1.2. Xanthine oxydase

L'activité accrue de la xanthine oxydase entraîne une hyperuricémie et l'augmentation de la génération d'$O_2$, impliquée dans la dysfonction endothéliale au cours de l'hypertension artérielle. Plusieurs études ont mis en évidence chez des rats spontanément hypertendus de souche SHR, une élévation de l'activité de la xanthine oxydase dans la microcirculation mésentérique, concomitante avec l'augmentation du tonus artériolaire **(Viel *et al.*, 2008)**. Une activité accrue de la xanthine oxydase a également été impliquée dans l'hypertension humaine. L'inhibition de la xanthine oxydase avec l'allopurinol est associée à une diminution de la pression artérielle, non seulement chez les patients souffrant d'hypertension mais également chez les adolescents souffrant d'hypertension nouvellement diagnostiquée **(Kanbay *et al.,* 2007 ; Feig *et al.*, 2008)**.

#### 6.1.1.3. Découplage de la NO synthase endothéliale (NOSe)

L'enzyme oxyde nitrique synthase endothéliale NOSe produit généralement du NO pour induire une vasodilatation. Dans les conditions physiologiques normales, le NOSe en présence du cofacteur tétrahydrobioptérine ($BH_4$), utilise le NADPH et génère du NO et de la L-citrulline à partir de la L-arginine et de l'$O_2$. Dans des conditions pathologiques du stress oxydatif ou nitrosatif, ou lorsque la $BH_4$ ou la L-arginine sont déficientes, le NOSe devient structurellement instable, entraînant une production d'$O^-_2$ plutôt que du NO (NOS non couplé) **(Vásquez-Vivar, 2009)**. Pour le NOS endothélial (NOSe), ce processus est déclenché lorsque les niveaux de cofacteurs L-arginine et $BH_4$ sont réduits **(Gao *et al.*, 2007)**. Le découplage

NOSe et le stress oxydatif induisent un dysfonctionnement cardiaque chez les souris déficientes en $BH_4$, cependant, un effet inverse est noté après traitement avec du $BH_4$ **(Ceylan-Isik *et al.*, 2009)**. De plus, les travaux de **Tobias *et al.*, (2015)** ont bien mis en évidence que le traitement par dexaméthasone réduit les niveaux de $BH_4$ dans les cellules endothéliales et diminue la synthèse du NOSe, chez des rats rendus hypertendus.

## 7. Relation entre le stress oxydant, l'angiotensine II et l'hypertension artérielle

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle. Ce système est composé d'une cascade enzymatique aboutissant à la synthèse de l'angiotensine II **(Damy *et al.*, 2007)**. De nombreuses études ont montré qu'il existe, en plus du SRAA plasmatique, un SRAA tissulaire. Le SRAA tissulaire exerce des fonctions autocrines et paracrines, contrôlant ainsi le tonus vasculaire, l'hypertrophie, l'hémodynamique rénale et la contractilité cardiaque. La plupart de ces effets sont imputés au récepteur AT-1 de l'angiotensine II. L'activation du SRAA est responsable ou associée à de nombreuses pathologies cardiovasculaires. C'est pourquoi l'inhibition du SRAA s'est révélée aussi efficace dans le traitement des maladies cardiovasculaires **(Damy *et al.*, 2007).**

L'élévation du taux d'angiotensine II constitue l'un des facteurs majeurs d'aggravation de la dysfonction endothéliale. De ce fait, l'augmentation du système rénine angiotensine-aldostérone (SRAA), l'activation du système nerveux sympathique et la signalisation perturbée des récepteurs couplés aux protéines G, ont été mises en cause dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle **(Chrissobolis *et al.*, 2012 ; Chrissobolis *et al.*, 2016)**. En effet, les travaux de **Gonzalez *et al.*, (2019)** et **Gallardo-Ortíz *et al.*, (2015)** ont montré qu'une administration chronique d'Angiotensine II *via* des mini-pompes implantées dans le dos des rats et diffusant des doses de 200 mg/kg/min et à 0,28 mg/kg/min Ang II, respectivement, entraîne une augmentation de la pression artérielle systolique et une génération accrue de la superoxyde, une inflammation et élévation du ratio d'expression des récepteurs AT1/AT2. Toutes ces manifestations induisent ainsi, une vasoconstriction au niveau des vaisseaux sanguins. De plus, les travaux de **Naregal *et al.*, (2017)** ont mis en évidence qu'une augmentation du SRAA serait l'activateur majeur de la NADPH oxydase et de la formation des ERO chez les hypertendus. Le dysfonctionnement endothélial observé est caractérisé par une augmentation de l'expression de la NADPH oxydase associée à un fort stress oxydant au niveau de l'aorte, induisant ainsi une diminution de la biodisponibilité du

NO, une réduction de l'expression de la cyclooxygénase-2 (COX-2) et l'inhibition de l'effet vasodilatateur de l'acétylcholine **(Nitiéma *et al.*, 2019)**.

## 8. Hypertension artérielle et dyslipidémie

L'hypertension artérielle est associée à une morbidité et une mortalité cardiovasculaire importantes. La prévalence de la coexistence entre l'hypertension et la dyslipidémie est en forte progression. En effet, 61 à 64% des hypertendus souffrant d'une dyslipidémie sont hypercholestérolémiques **(Kamel & Abdelkader, 2016)**. En outre, des études récentes ont bien montré le rôle délétère d'une concentration élevée du cholestérol LDL associée à une augmentation de la pression artérielle systolique dans la survenue d'épisodes cardiovasculaires **(Václavík, 2017)**. Par ailleurs, les travaux de **Otsuka *et al.*, (2016)** ont mis en évidence que des teneurs élevées en cholestérol total (CT), cholestérol-LDL (C-LDL) et du non-HDL-cholestérol (non HDL-C) et inversement, une réduction des teneurs en HDL-C sont associées à un risque accru d'atteinte d'une hypertension artérielle. Cependant, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle ont des effets préjudiciables sur l'endothélium vasculaire, déclenchant une prolifération cellulaire, un remodelage vasculaire, une oxydation des LDL (LDLox) et un effet pro-inflammatoire dans l'intima du système vasculaire, où les monocytes se différencient en macrophages absorbant les LDL oxydés de manière incontrôlable pour former des cellules spumeuses entraînant une athérosclérose accrue et conduisant ainsi à la survenue des MCV **(Ouwened & Van Eck, 2016 ; Hurtubise *et al.*, 2016).**

## 9. Ouabaïne & hypertension artérielle

L'ouabaïne est un glycoside cardiotonique synthétisé de manière endogène chez les mammifères au niveau de la glande surrénale et de l'hypothalamus et est présente à des concentrations nano-molaires dans le plasma **(Schoner & Scheiner-Bobis, 2007 ; Padilha *et al.*, 2011 ; Miles *et al.*, 2013)**. L'ouabaïne joue un rôle physiologique imminent dans le contrôle de la pression artérielle et de l'équilibre sodique. Néanmoins, des teneurs élevées en ouabaïne endogène contribuent à augmenter la pression artérielle essentielle, particulièrement sensible au sel **(Ghadhanfar *et al.*, 2014 ; Khundmiri *et al.*, 2014)** et participe également à l'apparition d'autres pathologies, telles que l'insuffisance cardiaque et rénale **(Simonini *et al.*, 2018 ; Fürstenwerth, 2019)** et la cardiomyopathie dilatée **(Fürstenwerth, 2019)**. De plus, l'ouabaïne concourt dans d'autres voies métaboliques telles la prolifération et l'hypertrophie cellulaires, l'apoptose, l'adhésion et la migration cellulaire **(Venugopal & Blanco, 2017)**.

Cependant, plusieurs travaux ont bien mis en exergue que l'administration intra-péritonéale de faibles doses d'ouabaïne chez le rat entraîne une vasoconstriction des artères en association avec une augmentation du tonus vasculaire, concomitante avec une élévation de la pression artérielle systolique et diastolique **(Meira *et al.*, 2015)**.

Par ailleurs, l'ouabaïne est un inhibiteur spécifique de la pompe $Na^+/K^+$-ATPase **(Rossoni *et al.*, 2006 ; De Vasconcelos *et al.*, 2011 ; Baecher *et al.*, 2014 ; Blaustein, 2017)**. Chez le rat, l'injection intra-cérébro-ventriculaire (ICV) d'ouabaïne entraîne l'inhibition de la pompe $Na^+/K^+$-ATPase, un dysfonctionnement endothélium et un changement du comportement **(Yu *et al.*, 2010)**.

L'inhibition de la pompe $Na^+/K^+$-ATPase (NKA) par l'ouabaïne augmente la concentration intracellulaire du $Na^+$, essentiellement au niveau de l'espace se situant entre la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique **(Fig.7)**, ce qui induit une réduction de l'activité de l'échange $Na^+/Ca^{2+}$ et réduit ainsi l'extrusion du $Ca^{2+}$. En conséquence, le $Ca^{2+}$ intracellulaire est réabsorbé et stocké au niveau du réticulum sarcoplasmique, disponible pour la contraction, produisant ainsi un effet inotrope positif associé à l'augmentation la pression artérielle **(Schoner & Scheiner-Bobis, 2007)**. Plusieurs travaux ont démontré que l'élévation des concentrations endogènes de l'ouabaïne sont associées à la stimulation du système nerveux sympathique **(Ren *et al.*, 2013)** induite par l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone et de l'endothéline **(Padilha *et al.*, 2011 ; Ketchem *et al.*, 2016)** et contribue à l'installation d'une hypertension artérielle associée à l'augmentation de la fréquence cardiaque **(Padilha *et al.*, 2011).**

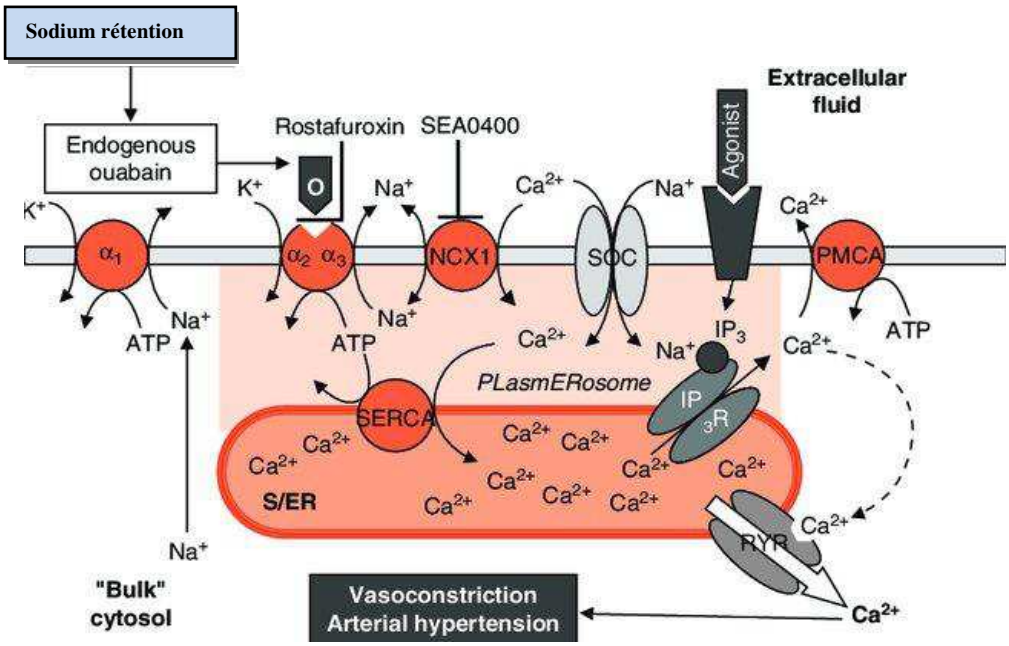



**Fig. 7.** Modèle d'un PlasmERosome au cours d'une hypertension artérielle dépendante du sel et de l'ouabaïne **(Schoner & Scheiner-Bobis, 2007)**

***PlasmERosome****: Espace qui existe entre la membrane plasmique et le réticulum sarcoplasmique (endoplasmique) (**S/ER**). L'ouabaïne **(O)** inhibe les pompes $Na^+/Ca^{+2}$et $Na^+/K^+$ et augmente ainsi la concentration des ions $Ca^{+2}$ et $Na^+$ dans le cytoplasme des cellules.*
***SERCA:*** *Pompe $Ca^{2+}$ATPase sarcoplasmique permettant l'accumulation du $[Ca^{2+}]$ à l'intérieur du S/ER.* ***Agoniste :*** *Angiotensine II et épinéphrine stimulent la libération de $Ca^{2+}$.* ***$IP_3$ :*** *Récepteur de l'inositol du tris-phosphate libère plus de $Ca^{2+}$ et stimule l'ouverture du canal ryanodine $Ca^{2+}$(RYR) et induit une forte sortie du $[Ca^{2+}]$ du S/ER vers le cytoplasme entraînant un effet vasoconstricteur. Dans le cas la $Na^+/K^+$-ATPase n'est pas inhibé le* ***NCX1 :*** *L'échangeur $Na^+/Ca^{2+}$ et la* ***PMCA****:*$Ca^{2+}$ ATPase *de la membrane plasmique* régulent la quantité de $Ca^{2+}$*dans PlasmERosome****.*** *L'inhibition du NCX1 par la rostafuroxine et le SEA0400 suppriment l'effet de l'ouabaïne endogène.*

## 10. Différents modèles d'hypertension expérimentale

L'hypertension artérielle est une maladie métabolique chronique et multifactorielle qui possède des répercussions physiopathologiques néfastes sur la santé de l'individu, mais les causes et l'origine réelle de l'apparition de cette maladie (HTA essentielle, secondaire ou, héréditaire etc.), n'ont pas encore été bien élucidées. De ce fait, plusieurs modèles expérimentaux d'animaux sont utilisés pour bien explorer cette pathologie et éventuellement pour tester de nouvelles stratégies thérapeutiques pour le traitement et la prévention contre l'hypertension artérielle. La complexité de cette pathologie exige l'utilisation de différents modèles animaux ayant subi des modifications génétiques, physiologiques ou nutritionnelles **(Polak *et al.*, 2018 ; Lerman *et al.*, 2019)**.

## 10.1. Modèles animaux d'hypertension primaire

### 10.1.1. Modèles génétiques de l'hypertension

Les études expérimentales réalisées sur des modèles génétiques de l'HTA ont pour but de s'approcher des conditions physiopathologiques de l'hypertension essentielle chez l'homme. De plus, un nombre important de ces mécanismes physiopathologiques ont été bien élucidés chez l'homme grâce à ces contributions expérimentales **(Lerman *et al.*, 2019).** Parmi ces modèles, les rats génétiquement hypertendus sont utilisés dans les études génétiques telles que les rats spontanément hypertendus (SHR), les rats Dahl sensibles au sel (DSS, Dextran Sulfate Sodium), les rats de la souche hypertensive de Milan, les rats hypertendus de Lyon, les rats hypertendus Sabra. La différence entre ces modèles réside dans le degré de l'altération génétique, cellulaire et la régulation de la pression artérielle **(Lerman *et al.,* 2019).**

Les rats spontanément hypertendus (SHR), représentent la reproduction la plus fidèle de l'hypertension essentielle chez l'homme. Cette souche SHR "stroke prone" semble être très utile dans l'étude des AVC, la fonction vasculaire, la régulation du système autonome, la fonction rénale et également dans l'évaluation de l'efficacité des nouveaux agents thérapeutiques hypotenseurs de l'hypertension primaire ou essentielle **(Nabika *et al.*, 2012).**

Par ailleurs, la modification de l'alimentation contribue au développement de l'hypertension du modèle Dahl sensible au sel. Ce modèle est très utile pour l'étude de l'effet de l'alimentation et des facteurs génétiques sur le développement de l'hypertension **(Joe, 2015).** En effet, une alimentation riche en sel (8% NaCl) contribue au développement de l'hypertension chez les rats Dahl sensibles au sel **(Imafidon & Amaechina, 2010).**

Cependant, les souches de rats hypertendus Lyonnais qui sont un modèle de rats ayant de faibles taux de rénine associés à une forte sensibilité à l'angiotensine II, ont été utilisées pour l'étude des perturbations rénales, métaboliques, cardiaques et génétiques **(Ma *et al.*, 2017)**. En outre, le modèle de rats hypertendus de Milan est caractérisé par une altération du métabolisme hydrosodé rénal **(Vincent *et al.*, 1976).** Les rats hypertendus Sabra sont utiles pour les études génétiques examinant les interactions environnementales sur la pression artérielle (PA) **(Lerman *et al.,* 2019).**

### 10.1.2. Modèles animaux d'hypertension secondaire

Plusieurs modèles de rats sont utilisés pour l'étude et l'exploration des mécanismes physiopathologique de l'hypertension artérielle secondaire. Pour cela, des méthodes chirurgicales et des substances pharmacologiques sont utilisées pour induire une HTA secondaire.

#### 10.1.2.1. Modèle d'hypertension chirurgicale

Le modèle de l'HTA chirurgicale ou modèle de Goldblatt a ouvert un nouveau chapitre dans la recherche sur l'hypertension rénovasculaire. Ce modèle consiste à induire une constriction partielle de l'une ou des deux artères rénales chez le rat **(Lerman *et al.*, 2019)**. A ce jour, il existe des variantes de la technique de Goldblatt: le modèle de rat connu sous le nom «kidney, one clip rat (1K1C)», un rein subit une ablation et l'autre subit une sténose artérielle et le deuxième modèle Goldblatt à deux reins connu sous le nom «two kidneys one clip (2K1C)», où un rein subit une sténose de l'artère gauche pour réduire chroniquement la perfusion rénale, et l'autre rein reste intact **(Herrmann & Textor, 2016 ; Ménard *et al.*, 2018)**. Une sténose des artères entraine une réduction du flux sanguin dans l'aorte surrénale ou dans les artères rénales principales avec ou sans ablation de la masse rénale. En réponse à la réduction de la perfusion glomérulaire, il y'a activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), en induisant une constriction des artérioles rénales et donc, une augmentation de la résistance artériolaire. Une rétention du sel et d'eau est notée, avec augmentation subséquente de la pression artérielle systémique ayant pour conséquence, une dysfonction endothéliale et un stress oxydatif activant ainsi, le processus inflammatoire **(Textor & Herrmann, 2017 ; Lerman *et al.*, 2019)**.

#### 10.1.2.2. Modèle d'hypertension dépendante de l'angiotensine II (Ang II)

Le SRAA joue un rôle fondamental dans l'homéostasie du sodium et de l'eau. La perfusion sous-cutanée à long terme d'Ang II chez des rats est très largement utilisée, en particulier dans les études précliniques d'hypertension secondaire **(Nitiéma *et al.*, 2019)**. Ce modèle découle en partie de sa ressemblance avec certaines formes d'hypertension humaine. Plusieurs travaux expérimentaux ont bien montré qu'une perfusion à long terme d'Ang II chez des rats entraîne une augmentation de l'HTA, du système RAA et un stress oxydatif avec une forte libération de la NADPH oxydase **(Naregal *et al.*, 2017 ; Dinh *et al.*, 2017).** En effet, la perfusion d'Ang II à long terme permet une évaluation *in vivo* des interactions entre

l'activation système sympathique et immunitaire, la vasoconstriction systémique et rénale et le transport sodique au niveau rénal **(Lerman *et al.*, 2019).**

#### 10.1.2.3. Modèle d'hypertension d'origine endocrinienne

L'administration des minéralocorticoïdes, généralement sous forme de désoxycorticostérone DOCA associés à un régime riche en sel, a été l'approche la plus largement utilisée pour induire une hypertension artérielle **(Basting & Lazartigues, 2017)**. Le DOCA est injecté par voie sous-cutanée et l'eau de boisson est remplacée par du NaCl à 1%, contribuant ainsi à induire une hypertension artérielle avec une altération de l'endothélium et une inhibition de la biodisponibilité en NO **(Matin *et al.*, 2016)**. Par ailleurs, une injection sous-cutanée de dexaméthasone (20µg/kg/jour) induit une HTA associée à un stress oxydatif **(Wigati *et al.*, 2017)**. En outre, l'administration par voie intraveineuse de l'adrénaline (5µg/kg) chez les rats normotendus provoque une augmentation de la pression artérielle **(Etou-Ossibi *et al.*, 2014).**

#### 10.1.2.4. Modèle d'hypertensions d'origine pharmacologique

L'administration par voie orale du Nω-nitro-L-argininemethyl ester (L-NAME) qui est un inhibiteur de la synthèse endothéliale du monoxyde d'azote (NO), entraîne une vasoconstriction rénale et provoque ainsi une augmentation de la PA chez des rats **(Yuliandra *et al.*, 2017)**. De même, les travaux de **Areminia *et al.*, (2019)** ont bien montré qu'un traitement avec L-NAME pendant quatorze jours chez des rats mâles Wistar-Kyoto induit une augmentation des chiffres tensionnels, de la fréquence cardiaque et une inhibition de la synthèse du NO.

#### 10.1.2.5. Modèle d'hypertension d'origine nutritionnelle

L'influence de l'alimentation sur l'hypertension artérielle est d'actualité. Les travaux menés par l'American Heart Association (AHA) ont montré une corrélation entre les apports alimentaires élevés en sodium et la progression de l'incidence de l'hypertension et des maladies cardiovasculaires (MCV) **(Chrysant, 2016 ; Lu & Crowley, 2018).**

Dans ce modèle expérimental, une importante consommation de sel entraîne une hypertension artérielle **(Gomes *et al.*, 2017)**. De plus, l'installation d'une hypertension artérielle est observée chez des rats sensibles au sel Dahl soumis un régime riche en sel (8% de NaCl) **(Takahashi *et al.*, 2017).**

Il est bien établi qu'une alimentation excessivement riche en sel et en sucres simples ingérés sous forme du fructose est impliquée dans l'altérations de la régulation de la pression

artérielle **(Dornas *et al.*, 2017 ; Komnenov *et al.*, 2019).** En effet, des apports élevés en fructose potentialisent la réabsorption du sel par le rein et augmentent l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone entraînant ainsi une élévation de la pression artérielle **(Komnenov *et al.*, 2019).** Chez le rat, l'administration par voie orale de 10% de fructose en solution pendant une semaine, entraîne une hypertension artérielle, une altération du profil lipidique et une réduction de la biodisponibilité en oxyde nitrique (NO) **(Chen *et al.*, 2019).** De même, **Wu *et al.*, (2017)** ont observé une augmentation des chiffres tensionnels et du stress oxydatif chez des rats spontanément hypertendus (SHR) soumis pendant trois semaines à un régime riche en fructose. De même, ayant administré à des rats une solution glucosée (10%) pendant trois semaines, une hypertension artérielle a été induite **(Alamgeer *et al.*, 2017).**

Par ailleurs, une consommation excessive de boissons alcoolisées est un facteur de risque de maladie cardiovasculaire (MCV) **(Zatu *et al.*, 2016)**. De plus, cette consommation d'alcool peut être mise en relation avec l'augmentation de l'incidence de la rigidité des artères chez des patients hypertendus **(Jatoi *et al.*, 2017)**. Dans certains modèles expérimentaux, l'hypertension artérielle peut être induite par l'administration orale d'éthanol (35%) avec une dose de 3g/kg/jour **(Bilanda *et al.*, 2018)**. En outre, cette hypertension artérielle serait due à l'augmentation de la sécrétion d'hormones et de neurotransmetteurs et à la stimulation du système nerveux sympathique **(Akindele *et al.*, 2014).**

## 11. Importance de la nutrition dans l'hypertension artérielle

L'HTA est la plus récurrente des maladies cardiovasculaires **(Chen *et al.*, 2018).** Plusieurs recommandations Européennes et Américaines conseillent de prendre des hypotenseurs dont, les diurétiques, les ß-bloquants, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA2), comme traitement de première intention de l'hypertension. Néanmoins, ces hypotenseurs classiques recommandés sont très controversés par le nombre d'effets secondaires quelles peuvent engendrer **(Stephan *et al.*, 2015).** A côté de la thérapie pharmacologique, les recommandations de l'ESC/ESH 2018 exhorte une modification dans le mode de vie tel que le changement de l'alimentation et la pratique d'une activité physique peuvent prévenir, retarder l'apparition de l'HTA et réduire le risque des maladies cardiovasculaires.

Cependant, d'autres recommandations préconisent l'approche diététique (DASH, Dietary Approach to Stop Hypertension) pour une meilleure prise en charge des personnes

souffrant de l'HTA. Le régime DASH se caractérise par des proportions élevées en fruits, légumes, en produits laitiers et en d'autres aliments dont la teneur en matières grasses, en graisses saturées, en sucre raffiné et en sel sont plus faibles **(Feyh *et al.,* 2016).** Plusieurs travaux ont bien souligné qu'une bonne adhésion à ce type de diète pourrait être efficace pour atténuer les effets délétères d'une hypertension artérielle **(Maddock *et al.,* 2018).** De plus, le régime DASH peut contribuer à diminuer les teneurs en acide urique chez des personnes hypertendues atteintes de la goutte **(Juraschek *et al.*, 2016 ; Rai *et al.*, 2017).** Bien que ce régime alimentaire soit efficace pour contrôler l'hypertension artérielle, les personnes souffrant de celle-ci ne semblent pas suivre les conseils préconisés par le régime DASH **(Kim & Andrade, 2016 ; Feyh *et al.,* 2016).**

Les interventions nutritionnelles sont d'actualité. Plusieurs études se sont intéressées à l'importance de l'alimentation ainsi qu'à l'utilisation des plantes médicinales et plus particulièrement, à leurs composés bioactifs qui ont des effets thérapeutiques et prophylactiques importants contre l'hypertension artérielle **(Fantin *et al.,* 2019).**

## 11.1. Effets des plantes médicinales sur l'hypertension artérielle

Les plantes médicinales constituent la principale source de soins de santé primaire dans de nombreux pays. Actuellement, il y a une forte augmentation de l'utilisation des plantes médicinales dans l'industrie pharmaceutique et cosmétique. En effet, plusieurs travaux ont bien montré les effets bénéfiques des plantes comme une alternative pour atténuer les effets d'une hypertension artérielle **(Al Disi *et al.,* 2016 ; Anwar *et al.*, 2016).**

**Safaeian *et al.,* (2015)** ont observé une réduction de la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique (PAD) chez les rats rendus hypertendus par la dexaméthasone et traités avec des extraits hydro-alcooliques de tiges de *Ferula foetida* (Bunge) (200, 400 et 800 mg/kg poids corporel).

Chez des rats rendus hypertendus suite à une injection intraveineuse de L-NAME, de l'atropine, de l'indométhacine et de l'hexaméthonium (bloqueurs des récepteurs de l'acétylcholine, AChR), un effet antihypertenseur est noté suite au traitement avec un extrait hydro-alcoolique des fruits de *Syzygium cumini* (0,5, 1, 5,10, 20 et 30 mg/kg). Cet effet antihypertenseur est notamment dû à une diminution de la résistance périphérique modulé par l'activation des récepteurs muscariniques contribuant à un effet vasodilatateur sur l'endothélium **(Herculano *et al.*, 2014).**

Chez des rats et des lapins rendus hypertendus par l'administration de L-NAME (10µM) pendant 20-30 min et de phényléphrine au niveau des anneaux aortiques isolés,

l'étude réalisée par **Salma *et al.*, (2017)** met en évidence une vasodilatation médiée par la biodisponibilité du NO suite au traitement avec un extrait brut de l'*hélice d'Hedera* (H. helix) à des doses de 1-30 mg/Kg. En effet, les composés bioactifs tels que les phénols, les flavonoïdes et l'hédéracoside semblent être responsables de l'effet antihypertenseur et vasodilatateur de l'endothélium. Des résultats similaires ont été obtenus avec les substances phénoliques, telles que les anthocyanes et les flavonoïdes et qui ont montré une protection et une amélioration de la fonction endothéliale avec une relaxation vasculaire *via* la voie NO/GMP et une inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Les polyphénols stimulent la vasodilatation dépendante de l'endothélium en diminuant la synthèse du vasoconstricteur, l'endothéline (ET-1) induisant ainsi une diminution de la pression artérielle **(Hügel *et al.*, 2016 ; Godos *et al.*, 2019).**

De même, il a été bien démontré dans les travaux de **Maneesai *et al.*, (2018)** chez des rats rendus hypertendus que l'administration du L-NAME (40 mg/kg) et traités pendant cinq semaines avec l'hespéridine (15 et 30 mg/Kg), un flavonoïde type hétéroside flavonoïque, présent dans les agrumes, réduit la pression artérielle, l'hypertrophie ventriculaire gauche et la fibrose cardiaque. De plus, une réduction du stress oxydatif suite à une augmentation de la biodisponibilité du NO et une diminution des facteurs inflammatoires TNF-α et TGF-ß, est notée.

Dans une étude clinique regroupant des sujets volontaires âgés de 40-65 ans atteints d'une hypertension légère (PAS: 135-139 mm Hg, PAD: 85-89 mm Hg) et répartis en trois groupes, traités avec 300 ml/jour par d'extraits méthanoliques des feuilles de *Mentha longifolia* (1$^{er}$ groupe), des fleurs de *Viola odorata* (2$^{ème}$ groupe) et des feuilles d'*Urtica dioica* (3$^{ème}$ groupe), pendant seize semaines, **Samaha *et al.*, (2019)** ont observé une diminution des pressions artérielles diastoliques, systoliques et moyennes, comparés au groupe témoin. De plus, dans une autre étude réalisée par **Ashraf *et al.*, (2013),** menée chez patients souffrant d'hypertension essentielle, l'administration pendant vingt-quatre semaines de capsules contenant différentes doses (300 ,600, 900, 1200 et 1500 mg/j) d'extraits aqueux d'ail *Allium sativum*, entraîne une diminution significative de la PAS. De même, comparés à des sujets témoins, les patients présentant une hypertension légère, âgés de 45±13 ans avec un IMC de 27±3 et traités avec 136 mg d'*oleuropéine* et 6 mg d'*hydroxytyrosol* pendant six semaines ont montré, une diminution des pressions artérielles, des teneurs plasmatiques en cholestérol total, cholestérol-LDL, triglycérides et des marqueurs de l'inflammation l'interleukine-8 **(Lockyer *et al.*, 2017).**

### 11.2. Effets des plantes médicinales sur l'hypertension artérielle et le stress oxydatif et le pouvoir antioxydant

Le stress oxydatif est étroitement lié au dysfonctionnement des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses vasculaires induisant ainsi, la libération des espèces réactives à l'oxygène (ERO) **(Guzik & Touyz, 2017).**

**Sulistyowati *et al.*, (2017)** ont montré que le traitement avec un extrait aqueux des feuilles de *Centella asiatica*, *Justicia gendarussa* et *Imperata cylindrica* (CJID) pendant cinq semaines, entraînent une diminution de la pression artérielle systolique (PAS), de la fréquence cardiaque et des teneurs du MDA au niveau cardiaque et inversement, stimulent l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD). De plus, ces extraits réduisent la production d'espèces réactives de l'oxygène *via* la voie dépendante de la NADPH oxydase (NOXs) et diminuent les teneurs plasmatiques du peroxyde d'hydrogène ($H_2O_2$), chez les rats spontanément hypertendus (SHR).

Les travaux de **Omóbòwálé *et al.*, (2018)** ont mis en évidence que le traitement des rats rendus hypertendus par l'administration orale de 40 mg/Kg de L-NAME pendant 21 jours avec un extrait méthanolique d'*Azadirachta indica* (100 mg/Kg), entraîne une diminution significative des pressions artérielles (PAS, PAD et PAM) et réduit les teneurs en malondialdéhyde, protéines carbonylées et augmente l'activité des enzymes antioxydantes (glutathion réductase (GSH-Pr) et glutathion-S-transférase GST et la biodisponibilité sérique du NO.

Le traitement des rats rendus hypertendus par l'administration de l'Ang II (0,5 mg/Kg/jour) et du NaCl (0,9%) par un extrait d'acétate d'éthyle d'écorces de tronc de *Lannea microcarpa* (LMAE) (50 mg/Kg/jour) pendant trois semaines, induit une diminution des pressions artérielles et du stress oxydatif par la diminution de l'expression des enzymes NADPH oxydase (NOX-2) et la COX-2 et l'inhibition de l'entrée de calcium. De plus, les substances antioxydantes de l'extrait de *Lannea microcarpa* parmi lesquelles les stérols, les triterpènes, les coumarines et l'anthraquinone atténuent le stress oxydatif et augmente la biodisponibilité en NO **(Nitiéma *et al.*, 2019).**

Le traitement des rats spontanément hypertendus (SHR) comparés aux rats SHR non traités avec un extrait délipidé d'*Astragalus spruneri* (EAS) à une dose de 100 mg/Kg de poids corporel pendant 14 jours, entraîne une réduction des chiffres tensionnels et une amélioration du statut redox par augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes

(catalase, superoxyde dismutase et glutathion peroxydase) et celle de la glutathion (GSH) au niveau du foie et des reins **(Simeonova *et al.*, 2018).**

Par ailleurs, chez des rats spontanément hypertendus, les résultats de **Masodsai *et al.*, (2019)** ont indiqué que le traitement par une dose de 200 mg/kg/jour d'un extrait phénolique d'acide protocatéchique (PCA) pendant douze semaines, induit une stimulation des activités enzymatiques notamment, celle de la catalase et de la superoxyde dismutase et améliore la voie $IP_3$-K-NOS-NO induisant ainsi, un effet vasodilatateur sur l'endothélium.

## 12. Le lin (*Linum usitatissimum*)

### 12.1. Description et morphologie des graines de lin

Le lin est appelé également en latin *Linum usitatissimum*, qui signifie étymologiquement que «tout est utile» dans la graine de lin. Le lin est une culture oléagineuse majeure appartenant à la famille des Lineaceae. Actuellement, elle suscite un regain d'intérêt croissant en raison de son profil nutritionnel **(Kaur *et al,* 2018 ; Sharma *et al.,* 2019)**. Le lin cultivé (*Linum usitatissimum* L.) est une espèce de plante herbacée dicotylédone annuelle et compte environ 200 espèces de lins (genre *Linum*). Elle atteint 60 à 120 cm de hauteur, ses fleurs sont petites de couleur bleue, blanche, rose ou violette possédants 5 sépales et 5 étamines. Les fruits sont capsulaires avec cinq cellules, contenant chacune deux graines. Une capsule contient donc, un maximum de 10 graines (**Fig. 8) (Umer *et al.,* 2017**). Les graines sont ovales et aplaties ayant une pointe pointue avec deux variétés de couleurs différentes brunes et dorées (**Fig. 9) (Jhala & Hall, 2010 ; Naik *et al.*, 2020**).



**Fig. 8.** Fleur bleue et Capsules des graines de *Linum usitatissimum* **(Amin & Thakur, 2014)**.

La plante de graine de lin est originaire d'Asie de l'Ouest et de la Méditerranée et elle pousse dans de nombreuses régions dans le monde telle que l'Inde, l'Argentine, l'Amérique, la Chine, le Canada, etc. Parmi ces pays, le plus grand exportateur mondial de graines de lin est

le Canada et qui représente à lui seul soit 75% du commerce mondial de graines de lin et produit aussi 40% des graines de lin du monde entier **(Benjamin *et al.*, 2017)**. Elle est largement cultivée pour ses fibres textiles et ses graines oléagineuses et elle pousse presque dans tous les types de sols **(Umer *et al.*, 2017).**



**Fig. 9.** Graines dorées et brunes de *Linum usitatissimum* **(Naik *et al.*, 2020)**.

## 12.2. Composition nutritionnelle et phytochimique des graines de lin

La graine de lin est classée comme un aliment fonctionnel en raison de ses valeurs nutritionnelles et pharmaceutiques et également pour ses propriétés préventives contre plusieurs pathologies **(Sharma *et al.*, 2019 ; Tavarini *et al.*, 2019)**. L'huile de la graine renferme une forte proportion d'acide alpha linolénique (C18 :3, ω3 ; de 35 % à 65 % des acides gras totaux). De plus, la graine oléagineuse du lin est à ce jour, la matière première végétale contenant le plus de lignanes phyto-œstrogènes (PE), le sécoisolaricirésinol sous forme de diglucoside (SDG) y est largement plus abondant comparé à toutes les autres graines comestibles. De même, la graine contient des molécules phénoliques telles que l'acide caféique, l'acide p-coumarique, l'acide férulique et les tanins **(Goyal *et al.*, 2016 ; Wang *et al.*, 2017)** et les flavonols **(Garros *et al.*, 2018).** De même, elle est riche en fibres tels les mucilages solubles **(Katare *et al.*, 2012 ; Ding *et al.*, 2018)** et en protéines qui sont relativement riches en arginine, en acide aspartique et acide glutamique et en peptides cycliques **(Silva *et al.*, 2016).**

Les quatre formes courantes de graines de lin commercialisées pour la consommation humaine comprennent les graines de lin entières, les graines de lin moulues, l'huile de lin et les farines de graines de lin partiellement dégraissées. La composition de chaque forme de graines de lin est indiquée dans le **Tableau IV**.

**Tableau IV.** Composition nutritionnelle des quatre formes courantes de graines de lin (pour 100 g) (**Bassett *et al.*, 2009**).

| | Grain entière | Graines moulues | Huile de lin | Farine de lin partiellement délipidée |
|---|---|---|---|---|
| **Lipides (g)** | 41,0 | 40,8 | 100,0 | 11,1 |
| **ALA (g)** | 22,8 | 23,1 | 57,0 | 6,0 |
| **Protéines (g)** | 20 | 20,0 | 0.0 | 38,9 |
| **CHO (g)** | 28,9 | 29,2 | 0.0 | 33,3 |
| **Fibres (mg)** | 27,8 | 27,7 | 0.0 | 33,3 |
| **Lignanes (mg)** | 82-2,6 | 82-2,6 | 0.0 | 2,50 |
| **Calories Kcal** | 464 | 564 | 900 | 388 |

**ALA**, acide linolénique; **CHO**, glucides (y compris les sucres, les amidons et les fibres alimentaires totales).

Par ailleurs, malgré ses multiples vertus, la graine de lin contient des composés bioactifs phytotoxiques tels que, l'acide phytique, les inhibiteurs de la protéase et les glycosides cyanogéniques (linustatine, néolinustatine, linamarine et lotaustraline) **(Shim *et al.*, 2014 ; Kajla *et al.*, 2017 ; Dzuvor *et al.*, 2019).** L'acide phytique interfère avec les sels minéraux et limite l'assimilation et l'absorption du calcium, du zinc, du magnésium, du cuivre et du fer **(Kajla *et al.*, 2015).** Le glycoside cyanogénique est converti par une glycosidase intestinale en cyanohydrine, qui se décompose ensuite en cyanure d'hydrogène provoquant ainsi intoxication aiguë **(Waszkowiak *et al.*, 2015 ; Cresseya & Reeve, 2019).** Cependant, aucune augmentation des concentrations plasmatiques de cyanure au-dessus de la ligne de base n'a été observée suite à la consommation de 10 à 100 g de graines de lin **(Machado *et al.*, 2015 ; Zuravski *et al.*, 2015).**

Les graines de lin ont acquis la réputation d'être un ingrédient nutritionnel polyvalent qui peut facilement être incorporé à de nombreux aliments. La graine de lin a été exploitée avec succès dans la préparation de divers produits à valeur ajoutée. Commercialement, toutes les parties de la graine de lin sont exploitées directement ou après traitement. En effet, plusieurs travaux ont mis en exergue qu'un enrichissement en graine de lin dans l'industrie alimentaire possède un effet important dans l'augmentation de la qualité nutritionnelle des aliments **(Marpalle *et al.*, 2014 ; Kumar *et al.*, 2017b ; Kaur *et al.*, 2018)**. Une étude réalisée par **Marpalle *et al.*, (2015)** a montré que l'ajout de graines de lin torréfiées dans le pain entraînait une augmentation de la teneur en calories, induit un faible indice glycémique et augmente l'activité antioxydante.

## 13. Effets des graines de lin sur les risques de maladies cardiovasculaires, le cancer et le transit intestinal

Actuellement, la consommation de la graine de lin suscite un intérêt croissant grâce à ses effets bénéfiques sur la santé et la réduction du risque des MCV **(Tirgar & Kalpesh, 2017).** En effets, plusieurs études précliniques et cliniques ont souligné que la supplémentation alimentaire en graines de lin entraîne des effets antihypertenseurs, antiathérogènes, hypocholestérolémiants, anti-inflammatoires et contribue également, à l'inhibition des arythmies cardiaques **(Naik *et al.*, 2018 ; Parikh *et al.*, 2018, 2019a).**

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI n-3) ont des effets préventifs et thérapeutiques contre la progression des plaques athéromateuses. Chez des rats souffrant d'arythmies et d'un dysfonctionnement cardiaque suite à un infarctus de myocarde (IM), la consommation d'un régime supplémenté avec 10g de graine de lin, 4,4% d'huile de lin (ALA) et 0,04% de lignanes entraîne une diminution significative de l'incidence des arythmies et réduit les fibroses du myocarde et le taux du TNF-α, comparé, aux rats témoins **(Parikh *et al.*, 2019b).**

Les graines de lin ont également un impact sur le diabète dont l'incidence ne cesse d'augmenter à travers le monde. La supplémentation en graines de lin réduit la glycémie chez les rats rendus diabétiques de type 1 **(Kapuriya *et al.*, 2018 ; Afzal *et al.*, 2020).** De même, chez l'homme, une intervention nutritionnelle réalisée chez des volontaires atteints de DT2 avec un indice de masse corporelle (IMC) de 20,5 à 48,9 Kg/m² et qui présentent une constipation, la consommation de 10 g de graines de lin deux fois par jour dans des cookies pendant 12 semaines, révèle une amélioration du profil lipidique avec une réduction des concentrations en CT, TG, LDL-C et du rapport d'athérogénicité et inversement, une augmentation des teneurs en HDL-C. De plus, une diminution des symptômes de la constipation, du poids et de la glycémie est observée comparée à des témoins volontaires qui ont reçu des cookies (placebo) **(Soltanian & Janghorbani, 2018).**

Récemment **Shafie *et al.*, (2019)** ont montré chez des rats atteints de syndrome métabolique, répartis en trois groupes et traités pendant 16 semaines avec un régime riche en sucre supplémenté avec respectivement, 5% poudre de graines de lin, 3% de graines de lin délipidées et 0,03% de SDG, une réduction de la pression artérielle systolique, de l'insulinémie et des facteurs inflammatoires. De plus, le traitement avec l'extrait de SDG induit une réduction des graisses abdominales. De même, le traitement avec la graine de lin

délipidée ou avec l'extrait SDG améliore la structure du cœur, avec une diminution des vacuoles graisseuses au niveau hépatique et une réduction des concentrations plasmatiques en leptine.

Les lignanes de la graine de lin qui ont des activités antioxydantes et anticancéreuses sont déjà largement utilisées dans les études animales pour le traitement de plusieurs types de cancers (**Calado *et al.*, 2018**). Plusieurs études ont mis en évidence l'impact des graines de lin dans la réduction de la teneur des facteurs de croissance tumorale chez les femmes atteintes d'un cancer du sein (**Mason & Thompson, 2014 ; Mali *et al.*, 2019).** Ces effets bénéfiques sont obtenus chez des femmes atteintes du cancer et traitées avec des graines de lin moulues (25g) et avec une dose de 50 mg de SDG induisant ainsi une réduction du taux plasmatique du TNF-α (**Flower *et al.*, 2014**). Par ailleurs, la supplémentation des lignanes de lin dans le régimes induit des effets antidépresseurs chez des souris soumises à un stress chronique (**Ma *et al.*, 2013).**

Les fibres de la graine de lin ont aussi un effet laxatif. Le lin raccourcit le temps de transit des aliments dans l'appareil digestif et peut-être, par conséquent, utile pour réduire la constipation et les symptômes du syndrome du côlon irritable (**Cockerell *et al.*, 2012 ; Hanif Palla & Gilani, 2015**).

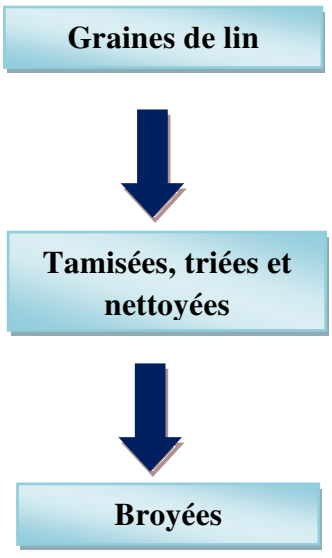
# *Matériels & Méthodes*

## 1. Préparation de la poudre de la graine de lin (*Linum usitatissimum*)

La graine de lin (*Linum usitatissimum*) appartenant à la famille des Linaceaea a été récoltée en mois de juin en 2016 dans la commune Deldoul, daïra Ougroute à Adrar (Sud d'Algérie). Ces graines ont été identifiées par le Pr BELKHODJA Moulay, spécialiste en physiologie végétale au département de Biologie de l'université Oran 1. Les graines ont été tamisées, triées, nettoyées, puis finement broyées pour obtenir la poudre de la graine de lin.



**Fleur et graines de lin**








**Poudre de la graine de lin**

**Fig. 10. Préparation de la poudre de la graine de lin *Linum usitatissimum* L.**

## 2. Animaux et régimes

Des rats mâles de souche Wistar (n=24), pesant 250±7g ont été utilisés dans cette étude. Ils sont divisés en trois groupes au nombre de huit (n=8) sont soumis à un régime semi-synthétique contenant 20% de caséine (**Tableau I**) :

-Le premier groupe de rats sont soumis à une injection sous-cutanée de 10 µg/kg/jour/rat de NaCl (0,9%) (g**roupe témoin ; T**).

-Le 2ème groupe de rats sont rendus hypertendus par une injection sous-cutanée de 10 µg/ kg/jour/rat d'ouabaïne dissoute dans du NaCl (**groupe Ouabaïne ; Ouab**).

- Le 3ème groupe rendu hypertendu est traité avec 1 % de la poudre de la graine de lin (**groupe Ouabaïne-*Lu* ; Ouab-*lu***).

Les animaux sont placés dans une animalerie où la température est maintenue à 22±1 °C, avec un rythme circadien de 12h (jour/nuit) et une hygrométrie constante de 55±5%. L'eau et la nourriture sont données *ad libitum*. Les conseils pour la protection et l'utilisation des animaux de laboratoire sont suivis **(Council of European Communities, 1987).**

Tout au long de l'expérimentation, la consommation alimentaire est mesurée quotidiennement, le poids des rats et l'évolution chronologique des chiffres tensionnels sont mesurés une fois par semaine. Du 17ème au 21ème jour de l'expérimentation, les rats sont placés dans des cages à métabolisme. Les urines de chaque groupe sont recueillies dans des tubes en verre contenant un antiseptique (thymol/isopropanol à 10%), puis conservées à +4°C.

## 3. Mesure des chiffres tensionnels des animaux

Les enregistrements des chiffres tensionnels sont effectués chaque semaine à l'aide d'un système de brassard au niveau de la queue (CODA 4, Kent Scientific Corporation, Etats-Unis). La technique consiste à réaliser un enregistrement de la pression artérielle en déterminant le volume sanguin (Volume Pressure Recording, VPR) qui traverse la queue, la méthode étant appelée Queue-coiffe. Le rat est maintenu dans un détenteur d'animaux placé sur une plaquette chauffante à une température de 32-35 °C afin d'augmenter l'afflux sanguin dans la queue. A l'aide d'une manchette d'occlusion et un capteur différentiel de mesure du volume total de sang dans la queue, ce système fournit des mesures de six (6) différents paramètres de pression artérielle : pression artérielle systolique, diastolique, fréquence cardiaque, pression artérielle moyenne, le flux sanguin et le volume sanguin de la queue. La pression artérielle est mesurée à une moyenne de trois enregistrements.




**Fig. 11.** Dispositif d'enregistrement de la pression artérielle
(CODA 4, Kent Scientific Corporation)

**Tableau V**. Composition des régimes en g/100g de régime[1]

| Ingrédients | Témoins | Ouabaïne | Ouabaïne-*Lu* |
|---|---|---|---|
| **Caséine**[2] | 20 | 20 | 20 |
| **Amidon de mais**[3] | 60 | 60 | 59 |
| **Saccharose**[4] | 4 | 4 | 4 |
| **Huile de tournesol**[5] | 5 | 5 | 5 |
| **Cellulose**[6] | 5 | 5 | 5 |
| **Mélange vitaminique**[7] | 2 | 2 | 2 |
| **Mélange minéral**[8] | 4 | 4 | 4 |
| **Graines de lin**[9] | - | - | 1 |

[1]Les régimes sont isoénergétiques (16,67 MJ/kg de régime) et donnés sous forme de poudre.

[2]Sigma-Aldrich Chemie, Germany.

[3]ONAB, Sidi Bel Abbès, Algérie.

[4]ENASUCRE, Sfisef, Algérie.

[5]Cévital, SPA, Béjaïa, Algérie.

[6]Prolabo-Paris, France.

[7]UAR 200 (Villemoisson, 91360, Epinay/S/Orge, France), mélange vitaminique (mg/kg de régime): Vit A, 39600 UI; Vit $D_3$, 5000UI, Vit $B_1$, 40; Vit $B_2$, 30; Vit $B_3$, 140; Vit $B_6$, 20; Vit $B_7$, 300; Vit $B_{12}$, 0,1; Vit C, 1600; Vit E, 340; Vit K, 3,80; Vit PP, 200; choline, 2720; Acide folique, 10; Acide para-aminobenzoïque (PAB), 180; Biotine, 0,6; cellulose, qsp, 20g.

[8]UAR 205B (Villemoisson, 1360, Epinay/S/Orge, France), mélange minéral (mg/kg de régime): $CaHPO_4$, 17200; KCl, 4000; NaCl, 4000; $MgO_2$, 420; $MgSO_4$, 2000; $Fe_2O_3$, 120; $FeSO_4$, $7H_2O$, 200; $MnSO_4$, $H_2SO_4$, $H_2O$, 98; $CuSO_4$, $5H_2O$, 20; $ZnSO_4$, 80; $CuSO_4$, 80; $CuSO_4$, $7H_2O$; KI, 0,32

[9]Préparées sous forme de poudre.

## 4. Prélèvement du sang et des organes

Après 21 jours d'expérimentation et un jeûne de 12 heures, les 3 groupes de rats sont pesés puis anesthésiés par une injection intra-péritonéale d'une solution de chloral à 10 % (0,1 mg/100g de poids corporel). Le sang est prélevé par ponction de l'aorte abdominale dans des tubes contenant de l'EDTA-$Na_2$ et centrifugé à 1000 x g pendant 20 min à 4 ºC (centrifugeuse Sigma, 4K10 Bioblock Scientific, Germany). Le plasma et le culot contenant les érythrocytes sont récupérés. Les érythrocytes sont immédiatement lavés 3 fois de suite avec du NaCl à 0,9% (P/V), puis les cellules sont lysées par de l'eau distillée glacée.

Les organes (foie, cœur, aorte et rein) sont prélevés, rincés avec une solution fraîche de NaCl à 0,9%, séchés puis pesés. Le plasma, les érythrocytes et les organes sont conservés à -70°C jusqu'à leur utilisation.

## 5. Analyses biochimiques

### 5.1. Détermination des teneurs plasmatiques en urée, en créatinine et en acide urique

#### 5.1.1. Dosage de la créatinine

Le dosage de la créatinine est réalisé par une méthode cinétique (Kit Spinreact, Espagne). En milieu alcalin, la créatinine présente dans l'échantillon réagit avec le picrate pour donner un complexe coloré. La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda$ = 492 nm.

#### 5.1.2. Dosage de l'urée

Le dosage de l'urée est effectué par une méthode enzymatique colorimétrique (Kit Spinreact, Espagne). L'urée présente dans l'échantillon donne en présence d'uréase et de nitroprussiate de sodium un indophénol coloré quantifiable par spectrophotométrie. La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda$ = 580 nm.

#### 5.1.3. Dosage de l'acide urique

L'analyse de l'acide urique est effectuée par une méthode enzymatique colorimétrique (Kit Spinreact, Espagne). L'indicateur colorimétrique de l'acide urique est la quinonéimine formé à partir du 4-amino-phénazone (4-AP) et du 2-4 dichlorophénol-sulfonique (DCPS) par le peroxyde d'hydrogène sous l'action de l'uricase. La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda$ = 520 nm.

## 5.2. Évaluation de l'activité des transaminases plasmatiques

L'alanine aminotransférase (ALT) est une transaminase connue sous le nom de glutamate-pyruvate-transaminase (TGP). L'ALT catalyse le transfert du groupe aminé de la L-alanine vers l'α-cétoglutarate pour donner du L-glutamate. La détermination de l'activité de l'ALT s'effectue par une méthode cinétique (kit Chronolab, Spain). La lecture se fait à une longueur d'onde λ = 340 nm.

L'aspartate aminotransferase (AST) est une transaminase également connue sous le nom de glutamate-oxalo-acetate-transaminase (TGO). Elle catalyse le transfert du groupe aminé du L-aspartate vers l'α-cétoglutarate pour donner du L-glutamate. La lecture se fait à une longueur d'onde λ =340 nm.

## 5.3. Dosage du sodium ($Na^+$) et potassium ($K^+$) au niveau plasmatique et urinaire

### 5.3.1. Dosage du sodium $Na^+$

La quantité du sodium est déterminée par la méthode de Mg Uranyl acetate (Kit Spinreact, Espagne). Le sodium est précipité avec de l'acétate de Mg-uranyle. Les ions uranyle restant en suspension forment un complexe jaune-brun avec l'acide thioglycolique. La différence entre le réactif à blanc (sans précipitation de sodium) et l'analyse est proportionnelle à la concentration en sodium. La lecture se fait à une longueur d'onde λ = 410 nm.

### 5.3.2 Dosage du potassium $K^+$

Le dosage des teneurs en potassium est déterminé quantitativement par la méthode de tétra-phénylborate de sodium (Kit Spinreact, Espagne). Le potassium est un ion alcalin qui se trouve à l'état libre sans être lié aux protéines et qui réagit avec le tétra-phénylboronate de sodium pour produire une suspension trouble finement dispersée de tétraphénylboronate de potassium. La lecture se fait à une longueur d'onde λ = 578 nm.

## 5.4. Dosage de l'albumine

Le dosage de l'albumine est réalisé par une méthode quantitative (Kit Biolabo, France). En milieu tamponné à pH 4,2, le vert de bromocrésol se combine à l'albumine pour former un complexe coloré dont l'absorbance mesurée à λ=630 nm est proportionnelle à la concentration en albumine dans l'échantillon.

### 5.5. Détermination des teneurs en protéines totales

Les concentrations en protéines totales du plasma et du foie sont déterminées par méthodes de **Lowry *et al.*, (1951),** utilisant la sérum albumine bovine comme standard (Sigma Chemical Company, St Louis, MO, USA). En milieu alcalin, le complexe formé par les ions $Cu^{2+}$ et les groupements tyrosine et tryptophane des protéines est réduit par le réactif de Folin. Il se développe une coloration bleue dont l'intensité est proportionnelle à la quantité des protéines dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde ʎ=750 nm.

### 5.6. Dosage des différents lipides du plasma et du foie

#### 5.6.1. Extraction des lipides totaux hépatiques

Les lipides du foie sont extraits par un mélange chloroforme:méthanol (4:1, V:V) selon la technique de **Delsal, (1944).** 1 g de foie est homogénéisé avec 20 ml de mélange chloroforme:méthanol (4:1, V:V) et laissé en contact pendant 2 h. Les solvants sont évaporés sous vide (Rotavapor Büchi) à 48°C. Après séchage du ballon, la quantité de lipides totaux est déterminée par différence entre le poids final et le poids initial du ballon.

Le cholestérol hépatique est mesuré par une méthode enzymatique colorimétrique (Kit, Spinreact, Espagne). Le cholestérol présent dans l'échantillon donne après hydrolyse enzymatique et oxydation un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie. L'indicateur colorimétrique est la quinonéimine formée à partir du 4-amino-antipyrine et le phénol par le peroxyde d'hydrogène sous l'action de la peroxydase. La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda$ = 500 nm.

#### 5.6.2. Dosage du cholestérol total, du cholestérol libre et des esters de cholestérol

Le cholestérol total (CT) du plasma et de l'extrait lipidique du foie est déterminé par une méthode enzymatique colorimétrique (Kit Spinreact, Espagne).

Les teneurs en cholestérol libre (CL) sont dosées par une méthode enzymatique colorimétrique (Kit CHOP-PAP, Biolabo, France). La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda$ = 500 nm. Le cholestérol estérifié (CE) est obtenu par le calcul de la différence entre les teneurs en CT et celles en CL. Les teneurs en esters de cholestérol (EC) correspondent aux teneurs en cholestérol estérifié multipliées par 1,67 (poids moléculaire moyen d'un acide gras qui estérifie le cholestérol).

### 5.6.3. Dosage des triglycérides

Les triglycérides (TG) du plasma et du foie sont déterminés par une méthode enzymatique colorimétrique (Kit Spinreact, Espagne). Les triglycérides incubés avec de la lipoprotéine lipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène ($H_2O_2$) par la GPO. Ce dernier réagit avec le 4-aminophénazone (4-AF) et du p-chlorophénol, réaction catalysée par la peroxydase (POD), ce qui donne une couleur rouge. La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda = 500$ nm.

### 5.6.4. Dosage des phospholipides

Les teneurs en phospholipides (PL) du plasma et de l'extrait lipidique hépatique sont déterminées par une méthode enzymatique colorimétrique (Kit Cypress Diagnostics, Belgium). Les phospholipides sont hydrolysés par la phospholipase D. La choline libérée est ensuite oxydée par la choline oxydase (CHO) en peroxyde d'hydrogène ($H_2O_2$). Ce dernier oxyde le phénol et le 4-amino-antipyrine grâce à la peroxydase (POD). La lecture s'effectue à une longueur d'onde $\lambda = 505$ nm.

### 5.6.5 Dosage du cholestérol des HDL et LDL

Les HDL plasmatiques sont précipitées par le phosphotungstate en présence d'ions magnésium (Kit Spinreact, Spain). Après centrifugation à 4000 x g pendant 20 min, le surnageant récupéré correspond au cholestérol des HDL et il est déterminé par une méthode enzymatique colorimétrique (Kit Spinreact, Espagne). La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda = 505$ nm.

Le cholestérol des LDL est mesuré directement à partir du plasma (Kit Spinreact, Spain) sans précipitation préalable. La détermination est réalisée en deux étapes : en premier élimination de lipoprotéines non-LDL et en deuxième étape le dosage du LDL-C. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de LDL-C présent dans l'échantillon testé. La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda$=600 nm.

Le non cholestérol HDL est déterminé par la différence entre les teneurs du CT et celles du HDL-C.

## 5.7. Evaluation de certains paramètres du statut redox

### 5.7.1. Détermination de la peroxydation lipidique par le dosage des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS)

#### *5.7.1.1. Au niveau plasmatique*

Les teneurs en TBARS plasmatiques sont déterminées par la méthode de **Quantanilha *et al.*, (1982)**. 100 µL de plasma sont dilués dans 0,9 mL de NaCl (0,9%) puis à cette solution sont ajoutés 20 µL de buthyl-hydroxy toluène (BHT) (BHT à 2% dans de l'éthanol) (Sigma-Aldrich Chemie, Germany) et 1 mL de TBA (15% de TCA et 0,375% de TBA dans du HCl 0,5N). Après incubation à 85°C pendant 30 min et refroidissement dans un bain glacé, les échantillons sont centrifugés à 2000 x g pendant 10 min à 4°C. La lecture du surnageant se fait à une longueur d'onde $\lambda = 535$ nm.

#### *5.7.1.2. Au niveau érythrocytaire*

La susceptibilité des érythrocytes à la peroxydation est déterminée sur 100 µL d'érythrocytes fraîchement lavés (3 fois) avec du tampon PBS (pH=7,4). Les érythrocytes sont dilués dans 900 µL de tampon PBS contenant 2 mmol. $L^{-1}$ d'azide de sodium et ensuite incubés avec 100 µL de $H_2O_2$ (1,15%), pendant 1 h à 37°C **(Brown *et al.*, 1997)**. Cette réaction est inhibée avec 1 mL d'acide trichloroacétique (TCA) à 20%. Après centrifugation à 4000 x g, pendant 10 min. 100 µL de BHT (2%) sont ajoutés au surnageant. La peroxydation lipidique est déterminée par la méthode de **Quantanilha *et al.*, (1982).**

#### *5.7.1.3. Au niveau tissulaire*

Les teneurs en TBARS tissulaires sont mesurées selon les méthodes de **Salih *et al.*, (1987)**; **Bostoglou *et al.*, (1994)** et modifiées par **Genot, (1996).** Pour cela, 2g de tissus sont déposés dans des tubes de 25 ml puis déposés dans de la glace pilée pour limiter l'oxydation. 100 µl de solution de BHT (1 mg/ml) dans de l'éthanol et 16 ml d'acide trichloroacétique à 5% sont ajoutés. Le mélange est homogénéisé 3 fois pendant 15 secondes à l'aide d'un Ultra-Turax à une vitesse d'environ 20000 x g. Le broyat est ensuite filtré. A 2 ml de filtrat tissulaire sont ajoutés 2 ml d'acide thiobarbiturique. Pour le blanc, 2 ml d'acide thiobarbiturique sont ajoutés à 2 ml d'acide trichloracétique (TCA). Les tubes sont incubés pendant 30 min à +70 °C puis sont placés dans un bain glacé.

### 5.7.2. Dosage des dérivés carbonylés plasmatiques et tissulaires

Le dosage des dérivés carbonylés plasmatiques se fait selon la méthode **de Levine *et al.*, (1990)** en utilisant le 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH). Dans 2 tubes contenant 1 mg de protéines (qsp 0,1 mL de sérum physiologique) sont ajoutés soit 0,5 ml d'HCl 2,5 M (blanc) soit 0,5 mL de DNPH 10 mM (échantillon). Après agitation vigoureuse, les tubes sont incubés pendant 1h à température ambiante et à l'obscurité en agitant toutes les 15 min. Dans chaque tube sont ensuite ajoutés 0,5 ml d'acide trichloracétique (TCA) à 20%. Après centrifugation à 11000 x g pendant 3 min, le surnageant est éliminé et le précipité (DNPH seulement) est lavé 3 fois avec 1 mL d'un mélange éthanol:acétate d'éthyle (1:1, V:V), puis centrifugé. Les protéines précipitées sont dissoutes dans 0,6 mL d'une solution de guanidine 6 M et incubées 15 min à 37°C. Une centrifugation à 11000 x g pendant 3 min, permet d'éliminer les débris insolubles. Un spectre d'absorption est réalisé entre 250 et 300 nm et la différence des densités optiques (DO) entre le blanc (traité avec HCl) et celle de l'échantillon est calculée. Le contenu en dérivés carbonylés est calculé en utilisant un coefficient d'absorption molaire $\varepsilon = 22000\ M^{-1}.cm^{-1}$.

### 5.7.3. Détermination de l'activité des enzymes antioxydantes érythrocytaires et tissulaires

#### 5.7.3.1 Superoxyde dismutase *(SOD, EC 1.15.1.1)*

L'activité de la superoxyde dismutase (EC. 1.15.1.1) est déterminée selon la méthode de **Marklund & Marklund, (1974).** A 15 µl d'homogénats tissulaires sont ajoutés 895 µl de tampon Tris-HCl à 50 Mm (pH=8,2), contenant 1mM EDTA-$Na_2$ puis 15 µl de pyrogallol à 12 mM préparé dans un 1 mM HCl. L'augmentation de l'absorbance est lue à une longueur d'onde $\lambda$= 325 nm pendant 5 min par spectrophotomètre. Cette activité est exprimée en U/mg de protéines, ou 1 unité représente la quantité d'enzyme capable d'inhiber 50% de l'oxydation du pyrogallol par minute.

#### 5.7.3.2. Glutathion peroxydase *(GSH-Px, EC 1.11.1.9)*

L'activité de la glutathion peroxydase (EC. 1.11.1.9) dans les tissus est déterminée selon la méthode de **Rotruck *et al.* (1973).** Le mélange réactionnel contenant 0,2 ml de tampon Tris-HCl (0,4 M/L, pH 7,0), 0,2 ml de GSH réduit (1 mmol/L), 0,1 ml d'azide de sodium (10 mmol/L) et 0,1 ml de $H_2O_2$ (1 mmol/l) sont additionnés à 0,2 ml d'homogénats tissulaires. Après incubation à 37 C° pendant 10 min, la réaction est stoppée par l'addition de 0,4 ml d'acide trichloracétique à 10%. Après une centrifugation à 2400 Trs/min pendant 10

min. 0,4 ml de surnageant sont ensuite mélangés à 0,2 ml de réactif de Ellman (0,0198 g de DTNB préparé dans 0,1% de citrate de sodium). La lecture de la densité optique est effectuée à 340 après 5 minutes d'incubation.

#### 5.7.3.3. Catalase *(CAT, EC 1.11.1.6)*

L'activité de la catalase tissulaire (CAT, EC 1.11.1.6) est mesurée par l'analyse spectrophotométrique du taux de décomposition du peroxyde d'hydrogène à 240 nm **(Aebi, 1984).** L'activité de l'enzyme est exprimée en U/mg de protéines.

### 5.7.4. Dosage du glutathion réduit (GSH) au niveau des tissus et des érythrocytes

Le dosage du GSH est basé sur une méthode colorimétrique dont le principe repose sur la réaction d'oxydation du GSH par l'acide 5, 5'- dithiobis 2-nitrobenzoïque (DTNB), libérant ainsi l'acide thionitrobenzoïque (TNB) **(Sedlak & Lindsay, 1968).** A 1 mL d'homogénat érythrocytaire ou tissulaire sont ajoutés 800 µL d'eau distillée glacée et 200 µL de TCA à 50%. Le mélange est agité pendant 10 min et centrifugé à 1200 x g pendant 15 min. 400 µL de surnageant sont ensuite mélangés avec 800 µL de tampon Tris (0,4 $mol.L^{-1}$, pH=8,9) et 20 µL de DTNB (0,01 $mol.L^{-1}$). Après 5 min d'incubation, la lecture de l'absorbance s'effectue à λ = 412 mn. Les concentrations sont déduites à partir d'une gamme étalon établie dans les mêmes conditions avec du glutathion réduit.

### 5.7.5. Détermination du monoxyde d'azote (NO) plasmatique et tissulaire

La détermination du NO se fait selon la méthode de **Cortas & Wakid, (1990)** en utilisant le réactif de Griess (sulfanilamide et *n*-naphtyléthylène diamine). Après déprotéinisation du plasma et des tissus avec une solution de sulfate de zinc, les nitrates ($NO_3$) sont réduits en nitrites ($NO_2$) en présence de cadmium, pendant une nuit, à 20°C et sous agitation. Après addition du réactif de Griess, les échantillons sont incubés pendant 20 min à température ambiante. L'absorbance est mesurée à une longueur d'onde λ=540 nm. Le nitrite de sodium ($NaNO_2$) est utilisé comme standard. La teneur en NO est exprimée en $mmol.mL^{-1}$ au niveau du plasma et en $mmol.mg^{-1}$ de protéines au niveau tissulaire.

### 5.7.6. Détermination des thiols totaux en utilisant du DTNB (réactif d'Ellman)

Les groupes sulfhydriles totaux ou les thiols totaux sont dosés selon la méthode de **Sedlak & Lindsay, (1968).** La technique de dosage des groupes thiols totaux (SH-T) est une méthode colorimétrique basée sur la réaction d'oxydation des groupes -SH avec le réactif

d'Ellman, l'acide 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoïque (DTNB, libérant ainsi de l'acide thionitrobenzoïque (TNB) de couleur jaune. Brièvement, 50 µL de surnageant des tissus et du plasma sont ajoutés à 940 µL de tampon tris-EDTA (Tris à 0,25M et EDTA à 0,02 M, pH 8,2), puis 10 µL de DTNB à 10 mM préparé dans du méthanol sont additionnés dans des cuves et incubés pendant 15 minutes à l'obscurité à une température ambiante. Des blancs échantillons sont préparés en même temps pour chaque échantillon en remplaçant le DTNB par le tampon. Après une centrifugation à 1500 x g pendant 15 min, le surnageant est mesuré à une absorbance d'une longueur d'onde λ=412 nm et un coefficient d'extinction molaire de = $14{,}22 \times 10^3$ $M^{-1}cm^{-1}$ a été utilisé pour calculer la concentration en thiol. Les taux de thiols ont été exprimés en micromoles de groupes SH par mg de protéines.

### 5.7.7. Mesure de l'activité enzymatique de l'acétylcholinestérase (AChE) dans les tissus

L'acétylcholinestérase (AChE) appartient à la famille des cholinestérases. L'activité de l'AChE dans les tissus est déterminée selon la méthode d'**Ellman *et al.* (1961)** et modifiée par **Srikumar *et al.*, (2004).** Une prise aliquote de 0,4 ml de l'homogénat et ajouté à 2,6 ml de tampon phosphate (0,1 M, pH 8,0) et 100 µL de DTNB (270 µM). Le mélange est incubé pendant 2 min à 30°C. L'activité de l'AChE commence par l'addition de 20 µL d'acétylcholine (ATC) (30 mM). L'activité est mesurée en suivant l'augmentation de l'anion jaune, le 5-thio-2-nitrobenzoate, produit à partir de la thiocholine lors de sa réaction avec le DTNB à 412 nm pendant 10 min avec un intervalle de temps de 2 min. L'activité spécifique est exprimée en µmol d'activité AChE / min/mg de tissus.

### 5.7.8. Dosage de l'activité de la paraoxonase 1 (PON1)

La paraoxonase (PON1) est une enzyme qui catalyse le clivage de l'acétate de phényle entraînant la formation de phénol. Le taux de formation de phényle est mesuré en suivant l'augmentation de l'absorbance à 270 nm à 25ºC. A 10 µl d'échantillon sont ajoutés 1mL de solution tampon 20 mM Tris/HCl, 10 mM d'acétate de phényle et 1 mM de $CaCl_2$, pH=8,0. L'activité de la PON1 est calculée par rapport au coefficient d'absorption molaire du phényle (1310 $M^{-1}$ $cm^{-1}$) selon la technique de **Kuo & La Du., (1995).** Une unité d'activité de cette enzyme est égale à 1 µmoL de phénol formée par minute et est exprimée en $U.mL^{-1}$ de sérum.

## 6. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne ± erreur standard (M±ES) de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes est effectuée par le test ANOVA post-hoc Dunnett à l'aide d'un logiciel STATISTICA (**Version 6.1**). Après analyse de variance, la comparaison des moyennes entre les différents groupes, les moyennes sont considérées comme significativement différentes à P<0,05. $^{*}$**Ouab** *vs* **T**; $^{\#}$**Ouab-*Lu*** *vs* **Ouab.**

**T**: rats témoins; **Ouab**: rats rendus hypertendus; **Ouab-*Lu***: rats hypertendus et traités avec 1% de poudre de la graine de *Linum usitatissimum.*

# *Résultats*

## 1. Evolution du poids corporel et nourriture ingérée des animaux

La croissance pondérale des trois groupes de rat est indiquée sur la figure (**Fig. 12**). Le poids corporel des rats non traités et des rats hypertendus traités avec la graine de lin comparés aux rats témoins ne montre aucune différence significative tout au long de l'expérimentation. Cependant à J21, par rapport au poids initial, une augmentation d'environ 17% du poids corporel est notée chez les groupes expérimentaux. De même, la nourriture ingérée (exprimée en g. $j^{-1}$.$rat^{-1}$) reste similaire chez les rats témoins, hypertendus non traités et traités par la graine de lin **(Fig. 12)**.

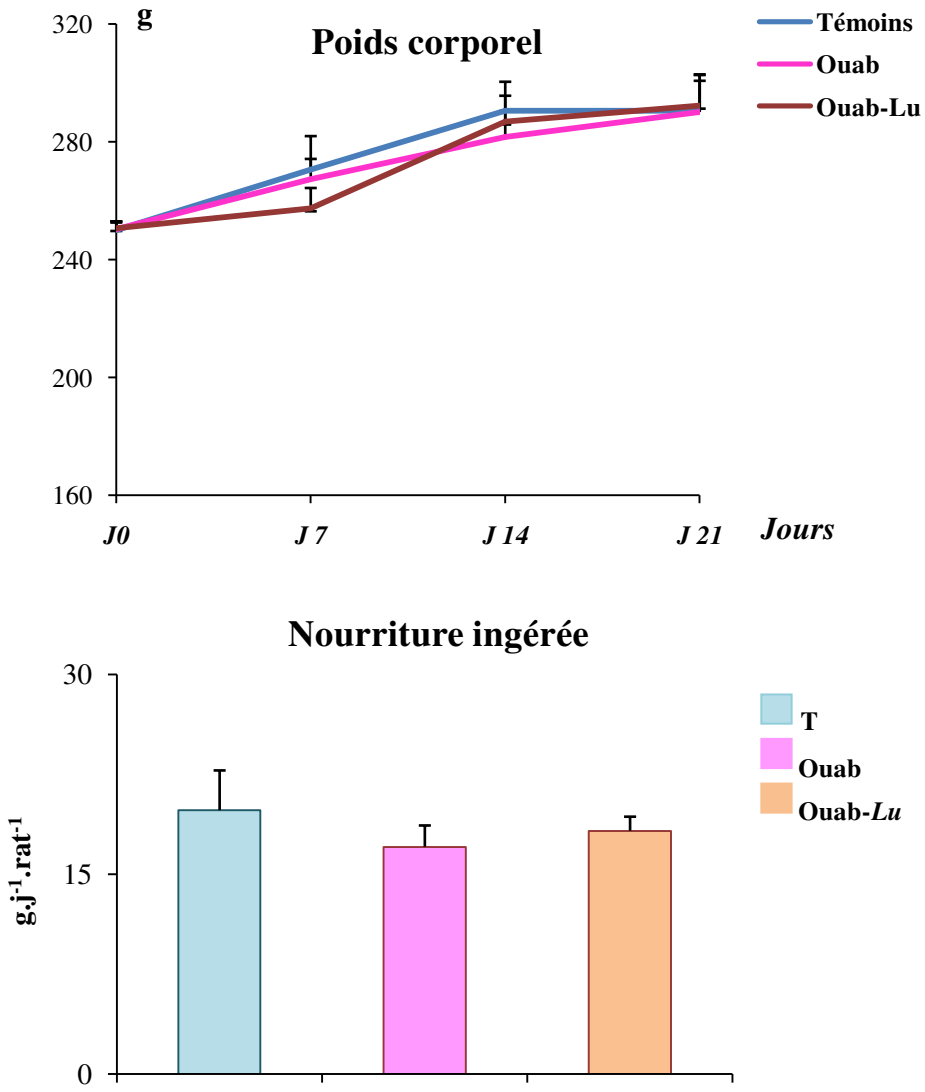



**Fig. 12. Poids corporel et nourriture ingérée.**

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T :*** *rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P* <0,05.

## 2. Valeurs absolues et poids relatifs des organes (Tableau VI)

Le poids relatif des organes (poids de l'organe/poids corporel du rat x 100) renseigne sur l'évolution de l'organe par rapport à celle de l'organisme entier. Le poids relatif du foie est diminué de 10% chez le groupe de rats hypertendus traités avec la graine de *Linum usitatissimum* comparé au groupe non traité, alors qu'aucune différence significative n'est notée au niveau du cœur, de l'aorte et du rein.

**Tableau VI. Valeurs absolues et poids relatifs des organes.**

| | T | Ouab | Ouab-*Lu* |
|---|---|---|---|
| ***Valeurs absolues*** | | | |
| **Foie** | 8,06 ± 0,42 | 7,83 ± 0,57 | 7,14 ± 0,34 |
| **Cœur** | 0,81 ± 0,08 | 0,80 ± 0,13 | 0,75 ± 0,12 |
| **Aorte** | 0,19 ± 0,10 | 0,19 ± 0,06 | 0,15 ± 0,05 |
| **Rein** | 1,78 ± 0,10 | 1,75 ± 0,12 | 1,66 ± 0,15 |
| ***Poids relatifs*** | | | |
| **Foie** | 2,78 ± 0,14 | 2,71 ± 0,16 | 2,44 ± 0,13$^{\#}$ |
| **Cœur** | 0,28 ± 0,02 | 0,28 ± 0,05 | 0,26 ± 0,04 |
| **Aorte** | 0,06 ± 0,04 | 0,09 ± 0,06 | 0,05 ± 0,02 |
| **Rein** | 0,61 ± 0,03 | 0,61 ± 0,04 | 0,57 ± 0,03 |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* $^{\#}$***Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

## 3. Evolution des paramètres des chiffres tensionnels

Les enregistrements de la pression artérielle systolique sont représentés dans la **figure 13.** Les moyennes de la pression artérielle systolique (PAS) enregistrées avant l'expérimentation sont de l'ordre de 122 ± 5 mm Hg. Après injection sous-cutanée (sc) de la solution d'Ouabaïne, une augmentation significative de la PAS (+15%) est notée chez les rats hypertendus comparés aux rats témoins. Chez les rats rendus hypertendus et traités avec la graine de *L. usitatissimum* une diminution de PAS est observée à partir du 7$^{ème}$ jour jusqu'à la fin du protocole expérimental (-12 %).

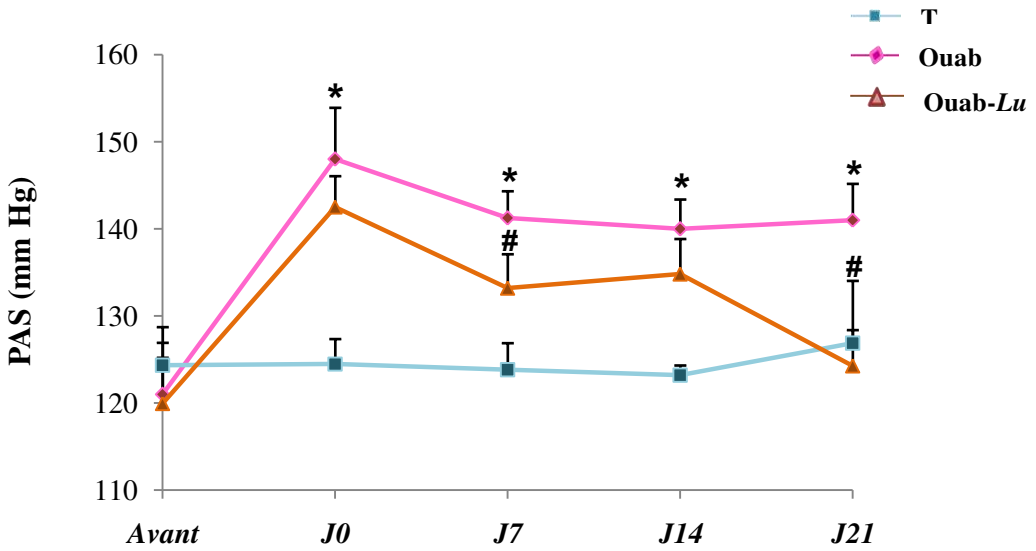



**Fig. 13. Évolution de la pression artérielle systolique (PAS).**

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T*** *;* $^{\#}$***Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

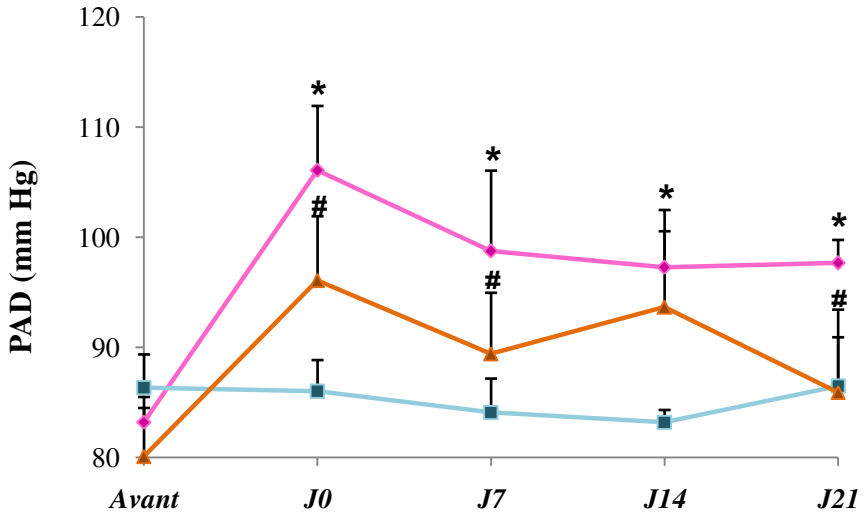



**Fig. 14. Evolution de la pression artérielle diastolique (PAD).**

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T*** *;* $^{\#}$***Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

Les chiffres de la pression artérielle diastolique (PAD) enregistrés au cours de notre protocole expérimental sont représentés dans la **figure 14.** Avant l'expérimentation, les moyennes de PAD enregistrées sont de l'ordre de 83 ± 3 mm Hg. A *J0* une augmentation significative de la PAD (+18%) est observée chez les rats rendus hypertendus par injection de la solution d'Ouabaïne comparés aux rats témoins. A *J21*, le traitement des rats hypertendus avec la graine de lin provoque une réduction de la pression artérielle diastolique (-12%) comparés aux rats non traités.

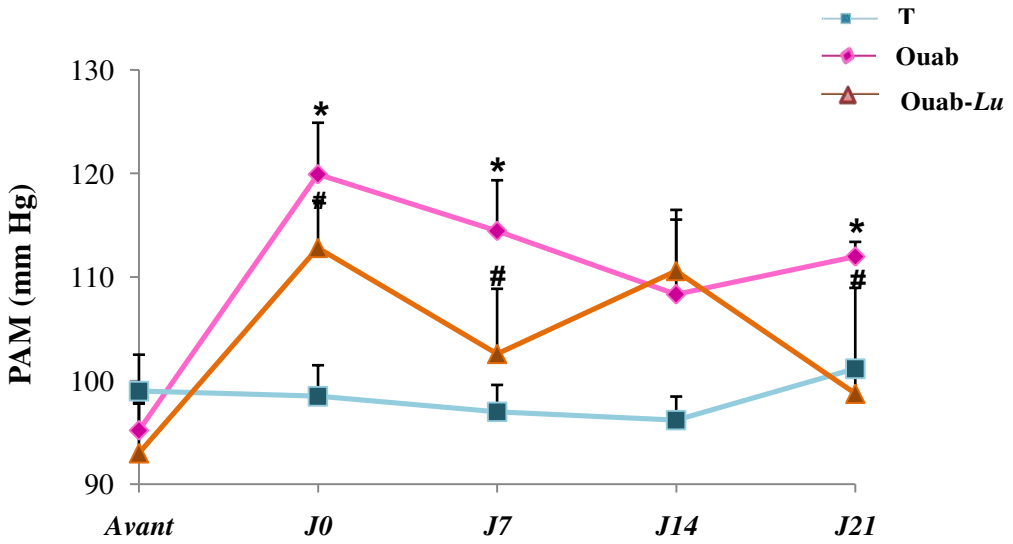



**Fig. 15. Enregistrement de la pression artérielle moyenne (PAM).**

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T*** *;* ***#Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

La **figure 15** présente le profil des enregistrements de la pression artérielle moyenne (PAM) obtenu chez les différents groupes expérimentaux. Les moyennes de la PAM enregistrées avant le protocole sont environ de 96 ± 4 mm Hg. A J0, comparés au groupe témoin, l'injection sous-cutanée d'Ouabaïne (10µg/Kg PC) induit une augmentation significative de la PAM (+17%) chez les rats hypertendus. Par ailleurs, une diminution des chiffres de la PAM est observée au 7$^{ème}$ jour (-10%) et au 21$^{ème}$ jour (-12%) chez les rats hypertendus traités avec la gaine de lin comparés aux non traités.

Les fréquences cardiaques obtenues pendant l'expérimentation sont illustrées dans la **figure 16.** Avant l'injection de solution d'Ouabaïne, les moyennes de la fréquence cardiaque varient entre 390 et 450 battements par minutes (Bts/min). A J0, aucune différence significative n'est notée chez les trois groupes expérimentaux.

Néanmoins, comparé aux rats hypertendus non traités, le traitement avec la graine de *Linum usitatissimum* entraîne une diminution significative de l'intensité de la fréquence cardiaque au 7ème jour (-23%) et au 21ème jour (-12%), respectivement.

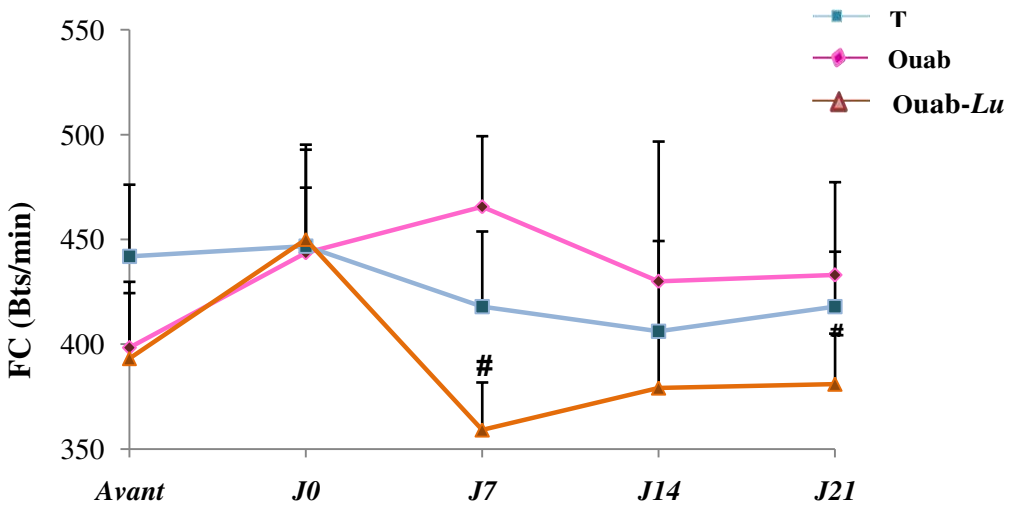



**Fig. 16. Fréquence cardiaque chez les rats expérimentaux**.

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ***#Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

## 4. Paramètres biochimiques

### 4.1. Teneurs plasmatiques en urée et créatinine (Tableau VII)

A J21, une augmentation de +29% des teneurs en urée est notée chez les rats rendus hypertendus après injection de la solution d'Ouabaïne comparés aux rats témoins. Cependant, l'administration de la graine de *Linum usitatissimum* aux rats hypertendus n'affecte pas les concentrations plasmatiques en urée ni celles en créatinine.

**Tableau VII. Teneurs plasmatiques en urée et créatinine.**

| | T | Ouab | Ouab-*Lu* |
|---|---|---|---|
| **Urée** ($g.L^{-1}$) | 0,32 ± 0,06 | 0,45 ± 0,05* | 0,38 ± 0,05 |
| **Créatinine** ($mg.L^{-1}$) | 4,50 ± 0,58 | 4,75 ± 0,50 | 4,75 ± 1,26 |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T.***

## 4.2. Teneurs plasmatiques en albumine, acide urique et évaluation de l'activité enzymatique des transaminases (Tableau VIII)

Aucune différence significative des teneurs plasmatiques en albumine n'est notée chez le groupe de rats hypertendus traités ou non traité avec la graine de lin. Par ailleurs, le taux plasmatique de l'acide urique est augmenté de +50% chez le groupe de rats hypertendus comparés à celui du groupe de rats témoins. Toutefois, la supplémentation avec 1% de graine *Linum usitatissimum* n'affecte pas les concentrations plasmatiques de l'acide urique.

Chez les rats hypertendus, une élévation de +36% de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) est observée par rapport aux rats témoins. Néanmoins, l'administration de la graine de *Linum usitatissimum,* chez le groupe hypertendu n'induit pas de variations significatives de l'activité enzymatiques de l'ALAT ni celle de l'aspartate aminotransférase (ASAT).

**Tableau VIII. Teneurs plasmatiques en albumine, acide urique et activités des transaminases**

| | T | Ouab | Ouab-*Lu* |
|---|---|---|---|
| **Albumine** ($g.L^{-1}$) | 29,80 ± 6,53 | 26,19 ± 6,28 | 22,59 ± 2,19 |
| **Acide urique** ($mg.L^{-1}$) | 6,50 ± 1,73 | 13,00 ± 4,83* | 13,00 ± 0,82 |
| **ASAT** ($UI.L^{-1}$) | 88,20 **±** 16,34 | 122,23 **±** 33,79 | 132,27 **±** 22,89 |
| **ALAT** ($UI.L^{-1}$) | 22,67 ± 2,76 | 35,70 ± 5,50* | 33,67 ± 3,85 |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T.***

## 5. Teneurs en sodium ($Na^+$) et potassium ($K^+$) plasmatiques et urinaires

Chez les rats hypertendus traités avec la graine de lin par rapport aux rats non traités, les teneurs plasmatiques en sodium et en potassium ne varient pas significativement. Au niveau urinaire, les concentrations en sodium sont similaires chez le groupe de rats hypertendus traités comparés au groupe non traité. Cependant, une augmentation de 75% des teneurs en potassium est notée chez les rats rendus hypertendus comparés aux rats témoins. Toutefois, des valeurs similaires sont notées chez le groupe hypertendu traité et non traité avec la graine de lin **(Tableau IX).**

**Tableau IX. Teneurs en sodium ($Na^+$) et potassium ($K^+$) plasmatiques et urinaires (mmol.mL$^{-1}$).**

| | T | Ouab | Ouab-*Lu* |
|---|---|---|---|
| **Plasma** | | | |
| $Na^+$ | 157,31 ± 21,17 | 145,13 ± 12,29 | 145,53 ± 15,29 |
| $K^+$ | 1,41 ± 0,66 | 2,03 ± 0,28 | 1,37 ± 0,28 |
| **Urinaire** | | | |
| $Na^+$ | 156,08 ± 4,35 | 163,96 ± 20,32 | 163,44 ± 15,37 |
| $K^+$ | 1,04 ± 0,38 | 4,01 ± 0,52* | 3,73 ± 0,59 |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T.***

## 6. Teneurs en lipides du plasma et du foie

Les concentrations plasmatiques en cholestérol libre (CL) et en esters de cholestérol (EC) sont similaires chez les trois groupes expérimentaux. De même, le traitement avec la graine *Linum usitatissimum* n'entraine aucune différence significative dans les teneurs plasmatiques en triglycérides (TG) et en phopholipides (PL) **(Fig. 17)**.

Au niveau hépatique, une diminution des teneurs plasmatiques en CL (-88%) et EC (-33%), est notée chez les rats hypertendus traités avec la graine de *Linum usitatissimum* comparés aux rats non traités. Par ailleurs, chez le groupe hypertendu, une augmentation des concentrations plasmatiques en TG (+29%) est observée comparé au groupe témoin. De plus, les valeurs des TG hépatiques restent élevées (+10%) chez le groupe de rats hypertendus traités par rapport au groupe non traité par la graine de Lin. Cependant, aucune différence significative n'est notée concernant le taux des PL chez les rats hypertendus traités et non traités avec la graine de lin.

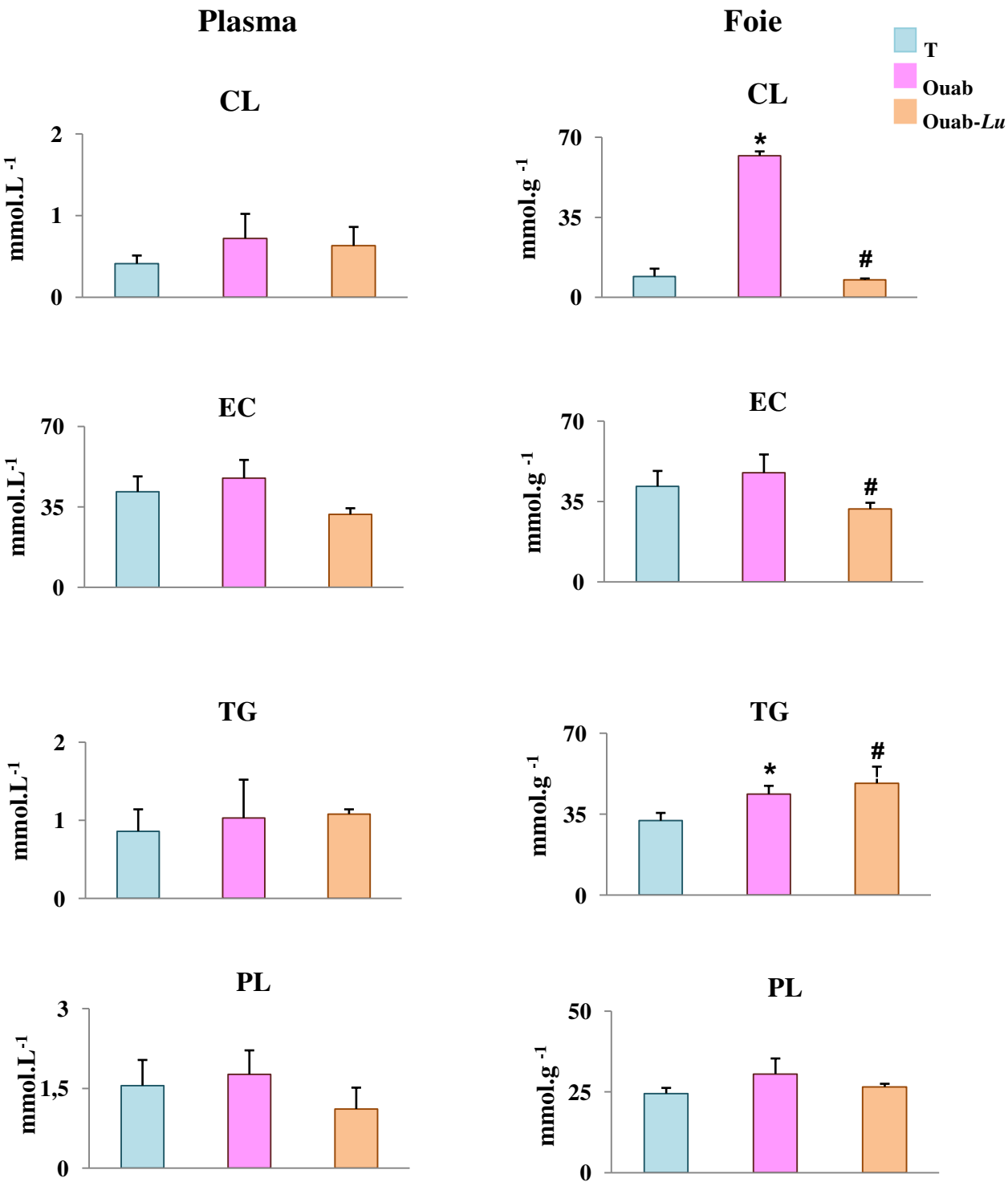



**Fig. 17. Teneurs en lipides du plasma et du foie chez les rats expérimentaux**.

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T*** *;* ***#Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

## 7. Concentrations du cholestérol total du plasma et des lipoprotéines et indice d'athérogénicité

Au niveau plasmatique, les taux du cholestérol total et du non-HDL cholestérol (non-HDL-C) sont respectivement 1,4- et 1,6-fois plus faibles chez le groupe de rats hypertendus traités avec la graine de *Linum usitatissimum* comparé au groupe non traité. Toutefois, aucune différence significative n'est notée dans les concentrations plasmatiques en cholestérol HDL **(Tableau X).** Par ailleurs, une augmentation de +11% de l'indice d'athérogénicité CT/C-HDL est observée chez les rats rendus hypertendus comparés aux rats témoins.

**Tableau X. Teneurs en cholestérol total (mmol.L$^{-1}$) du plasma et des lipoprotéines (mmol.L$^{-1}$) et indice d'athérogénicité.**

| | T | Ouab | Ouab-*lu* |
|---|---|---|---|
| CT | 1,81 ± 0,36 | 2,38 ± 0,35* | 1,75 ± 0,35$^{\#}$ |
| C-HDL | 1,47 ± 0,28 | 1,74 ± 0,19 | 1,36 ± 0,31 |
| Non-HDL-C | 0,34 ± 0,12 | 0,63 ± 0,20* | 0,39 ± 0,09$^{\#}$ |
| CT/C-HDL | 1,23 ± 0,02 | 1,36 ± 0,01* | 1,29 ± 0,05 |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T*** *;* ***$^{\#}$Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

## 8. Teneurs des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS)

### 8.1. Teneurs des TBARS plasmatiques et érythrocytaires

Au niveau plasmatique, les niveaux des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) sont diminués (-85%) chez les rats hypertendus traités avec la graine de *Linum usitatissimum* comparés aux non traités **(Tableau XI).** De même, au niveau érythrocytaire une baisse de -66% du taux des TBARS, est notée.

**Tableau XI. Teneurs en TBARS plasmatiques et érythrocytaires (µmol.mL$^{-1}$).**

| | T | Ouab | Ouab-*Lu* |
|---|---|---|---|
| **Plasma** | 3,47 ± 1,10 | 30,19 ± 5,66* | 4,40 ± 0,75$^{\#}$ |
| **Erythrocyte** | 10,44 ± 3,89 | 32,95 ± 4,26* | 11,17 ± 3,43$^{\#}$ |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T*** *;* ***$^{\#}$Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

## 8.2. Teneurs des TBARS au niveau tissulaire

Chez les rats hypertendus traités avec la graine de lin comparativement aux non traités, une réduction des teneurs en TBARS est enregistrée au niveau cardiaque et rénal. En effet, les valeurs sont 1,7-fois plus faibles **(Tableau XII)**. En revanche, aucune baisse significative n'est retrouvée au niveau hépatique et aortique.

**Tableau XII. Teneurs des TBARS au niveau tissulaires (nmol.mg$^{-1}$ de protéines).**

| | T | Ouab | Ouab-*Lu* |
|---|---|---|---|
| **Foie** | 10,43 ± 4,51 | 23,59 ± 5,53* | 13,40 ± 3,96 |
| **Cœur** | 127,37 ± 12,37 | 181,35 ± 16,20* | 104,37 ± 8,63$^{\#}$ |
| **Aorte** | 68,85 ± 16,70 | 64,75 ± 12,36 | 79,67 ± 14,27 |
| **Rein** | 10,69 ± 3,68 | 18,36 ± 0,75* | 10,96 ± 2,21$^{\#}$ |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T****: rats témoins,* ***Ouab****: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu****: rats hypertendus traité avec 1% de graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes sont considérées comme significativement différentes lorsque P<0,05 :* ***$^{*}$Ouab*** *vs* ***T****;* ***$^{\#}$Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

## 9. Détermination de l'oxydation protéique par la mesure des composés carbonylés

### 9.1. Teneurs des carbonyles plasmatiques

Les teneurs en carbonyles plasmatiques sont diminuées de -84% chez le groupe hypertendu consommant le régime supplémenté avec la graine de lin (1%) comparé au groupe hypertendu non traité **(Fig. 18).**

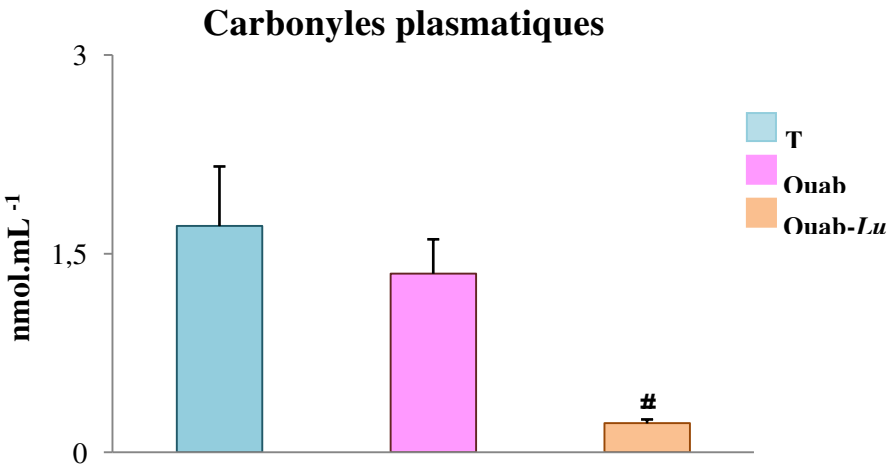



**Fig. 18. Teneurs des carbonyles plasmatiques.**

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T*** *;* ***#Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

## 9.2. Concentrations des carbonyles tissulaires

Chez le groupe hypertendu, le traitement avec la graine de lin induit une réduction de -33% des teneurs des composés carbonylés au niveau cardiaque comparé au groupe non traité. Alors que ces concentrations ont tendance à diminuer au niveau de l'aorte et du rein mais de façon non significative **(Fig. 19).**

Au niveau du foie, les valeurs restent similaires chez les rats hypertendus traités et non traités avec la graine de lin.

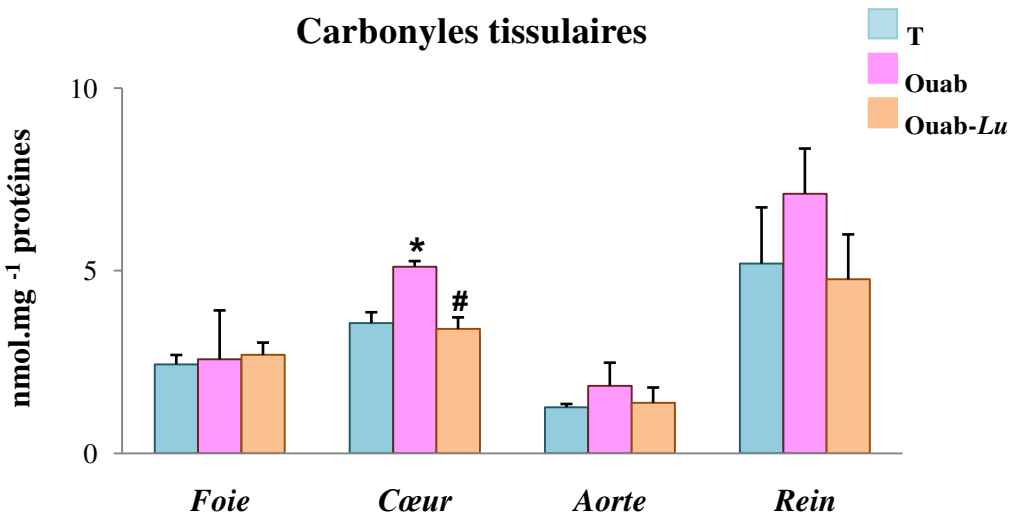



**Fig. 19**. **Taux tissulaires des carbonyles chez les rats expérimentaux**.

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T*** *;* ***#Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

## 10. Activité des enzymes antioxydantes

### 10.1. Au niveau tissulaire

Le traitement avec la graine de lin des rats hypertendus n'induit aucune variation significative de l'activité enzymatique de la SOD ni au niveau hépatique, ni cardiaque, ni aortique ni au niveau rénal. Cependant, une élévation de l'activité GSH-Px est notée au niveau du foie (+58%), du cœur (+50%), de l'aorte (+50%) et du rein (+93%), chez le groupe hypertendu traité comparé au groupe non traité.

Cependant, l'activité de la catalase est significativement diminuée au niveau du cœur, de l'aorte et du rein chez les rats hypertendus comparés aux témoins (*P<0,05*). La supplémentation de la graine de lin dans le régime des rats rendus hypertendus, induit des valeurs deux fois plus élevées de l'activité de la catalase au niveau cardiaque comparé aux rats non traités **(Tableau XIII.)**. Alors qu'aucune différence significative n'est notée ni au niveau hépatique, ni aortique ni au niveau rénal.

**Tableau. XIII. Activité des enzymes antioxydantes tissulaires SOD (U.mg$^{-1}$ protéines), CAT (U.mg$^{-1}$ protéines) et GSH-Px (nmol.min$^{-1}$.mg$^{-1}$ protéines).**

| | T | Ouab | Ouab-*Lu* |
|---|---|---|---|
| **Foie** | | | |
| *SOD* | 4,66 ± 0,45 | 2,24 ± 0,89 | 4,90 ± 0,84 |
| *GSH-Px* | 0,60 ± 0,13 | 0,88 ± 0,08 | 2,08 ± 0,86$^{\#}$ |
| *CAT* | 142,46 ± 33,26 | 165,76 ± 34,12 | 183,81 ± 35,94 |
| **Cœur** | | | |
| *SOD* | 2,81 ± 0,83 | 3,58 ± 0,61 | 3,07 ± 0,94 |
| *GSH-Px* | 0,37 ± 0,06 | 0,21 ± 0,09* | 0,42 ± 0,07$^{\#}$ |
| *CAT* | 25,51 ± 3,78 | 11,54 ± 2,05* | 25,04 ± 3,97$^{\#}$ |
| ***Aorte*** | | | |
| *SOD* | 1,22 ± 0,40 | 1,48 ± 0,54 | 1,69 ± 0,54 |
| *GSH-Px* | 1,19 ± 0,26 | 0,73 ± 0,25 | 1,46 ± 0,33$^{\#}$ |
| *CAT* | 35,09 ± 6,77 | 9,51 ± 0,81* | 21,02 ± 0,53 |
| ***Rein*** | | | |
| *SOD* | 6,79 ± 0,78 | 3,19 ± 0,72* | 4,77 ± 1,29 |
| *GSH-Px* | 1,79 ± 0,78 | 0,36 ± 0,12* | 5,37 ± 0,94$^{\#}$ |
| *CAT* | 117,58 ± 4,84 | 69,27 ± 4,73* | 56,48 ± 7,01 |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T*** *;* ***$^{\#}$Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

## 10.2. Au niveau érythrocytaire

Chez les rats hypertendus traités avec la graine de *Linum usitatissimum,* les activités enzymatiques érythrocytaires SOD et GSH-Px sont respectivement 4- et 2-fois plus élevées comparées aux rats hypertendus non traités. Cependant, le traitement avec cette graine semble améliorer l'activité de la catalase (CAT) comparé au rat hypertendu (**Tableau XIV**).

**Tableau XIV. Activité des enzymes antioxydantes érythrocytaires (U.mg$^{-1}$ protéines).**

| | T | Ouab | Ouab-*Lu* |
|---|---|---|---|
| ***SOD*** | 2,78 ± 0,62 | 1,68 ± 0,92 | 7,27 ± 1,20$^{\#}$ |
| ***GSH-Px*** | 0,50 ± 0,08 | 0,38 ± 0,14 | 0,76 ± 0,17$^{\#}$ |
| **CAT** | 162,96 ± 36,21 | 326,36 ± 74,54* | 291,89 ± 78,15 |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T****: rats témoins,* ***Ouabaïne****: rats hypertendus,* ***Ouabaïne-Lu****: rats hypertendus traité avec 1% de graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :****Ouab*** *vs* ***T****;* $^{\#}$***Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab****.*

## 11. Taux du glutathion réduit (GSH) au niveau tissulaire et érythrocytaire

Les teneurs en GSH sont augmentées respectivement de +20 et +43% au niveau du foie et du rein, chez les rats rendus hypertendus traités avec *Linum usitatissimum* par rapport aux rats non traités, alors qu'aucune différence significative n'est notée ni au niveau du cœur ni au niveau de l'aorte. Cependant, les concentrations en GSH érythrocytaire sont augmentées de +48% (**Tableau XV**).

**Tableau XV. Concentrations en GSH au niveau des tissus (nmol.g$^{-1}$ tissu) et des érythrocytes (µmol.mL$^{-1}$ érythrocytes)**

| | T | Ouab | Ouab-*Lu* |
|---|---|---|---|
| **Foie** | 41,82 ± 8,31 | 23,45 ± 6,56* | 29,46 ± 8,01$^{\#}$ |
| **Cœur** | 10,74 ± 1,67 | 6,05 ± 1,47* | 7,13 ± 0,74 |
| **Aorte** | 16,37 ± 2,99 | 18,48 ± 2,75 | 22,29 ± 1,72 |
| **Rein** | 8,47 ± 2,30 | 6,64 ± 1,49 | 11,61 ± 3,52$^{\#}$ |
| **Erythrocytes** | 12,65 ± 2,57 | 8,92 ± 2,03 | 17,07 ± 6,79$^{\#}$ |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T*** *;* $^{\#}$***Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

## 12. Détermination des teneurs en monoxyde d'azote (NO) plasmatique et tissulaire

Chez les rats rendus hypertendus par l'ouabaïne *vs* rats témoins, les teneurs en monoxyde d'azote sont augmentées de +66% au niveau plasmatique. Cependant, le traitement

des rats hypertendus avec la graine de lin ne montre aucune différence significative comparativement aux rats non traités **(Fig. 20).**

Au niveau tissulaire, chez le rat hypertendu traité comparé au rat non traité, les teneurs en monoxyde d'azote sont 2,7-fois plus élevées au niveau aortique, alors qu'aucune différence significative n'est notée dans les autres organes **(Fig. 21).**

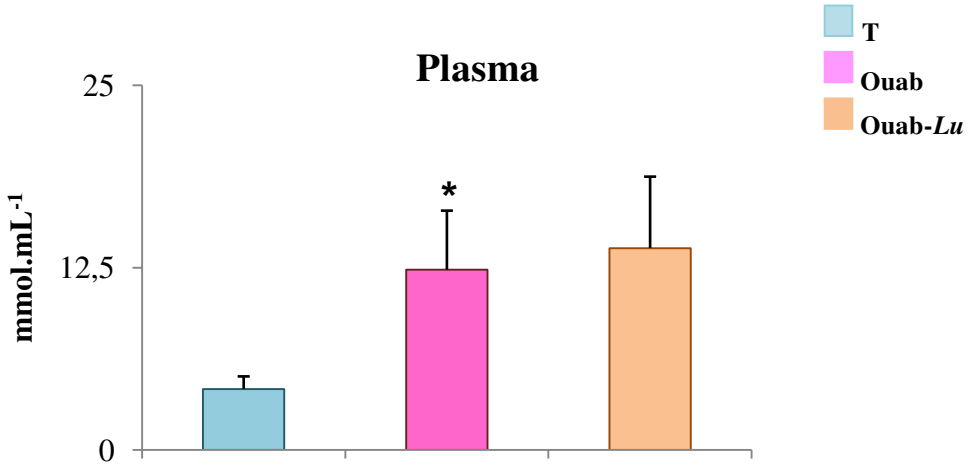



**Fig. 20. Teneurs plasmatiques du monoxyde d'azote (NO).**

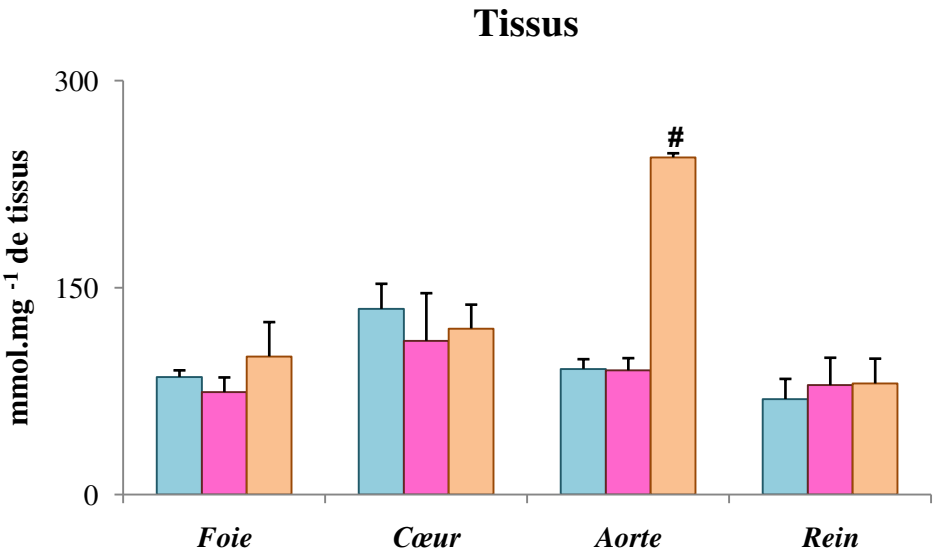



**Fig. 21. Concentrations du NO tissulaire.**

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T*** *;* ***#Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

## 13. Teneurs en thiols protéiques totaux (SH) au niveau des tissus et des érythrocytes

Au niveau tissulaire, les concentrations en thiols protéiques totaux sont 6-, 5-, 3- et 4-fois plus élevées au niveau hépatique, cardiaque, aortique et rénal chez les rats hypertendus traités avec la graine de *Linum usitatissimum* comparativement aux rats hypertendus non traités. De plus, au niveau érythrocytaire les teneurs en thiols totaux sont augmentées de +75% (**Tableau XVI).**

**Tableau XVI. Teneurs des thiols protéiques au niveau des tissus (nmol.mg$^{-1}$ protéines) et des érythrocytes (nmol.ml$^{-1}$ protéines).**

| | T | Ouab | Ouab-*Lu* |
|---|---|---|---|
| **Foie** | 7,10 ± 2,74 | 1,84 ± 0,58* | 11,35 ± 1,54$^{\#}$ |
| **Cœur** | 1,37 ± 0,40 | 0,41 ± 0,11* | 2,21 ± 0,59$^{\#}$ |
| **Aorte** | 2,24 ± 0,70 | 1,14 ± 0,28 | 3,63 ± 1,21$^{\#}$ |
| **Rein** | 6,87 ± 1,92 | 2,82 ± 0,74* | 10,38 ± 3,47$^{\#}$ |
| **Erythrocytes** | 5,20 ± 1,50 | 0,59 ± 0,22* | 2,38 ± 0,44$^{\#}$ |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T*** *;* ***$^{\#}$Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

## 14. Mesure de l'activité acétylcholinestérase (AChE) tissulaire

Les rats hypertendus présentent une activité enzymatique AChE réduite de -58% au niveau du cœur comparée à celle des rats témoins **(Fig. 22)**. Comparé aux rats hypertendus non traités, la supplémentation avec les graines de lin (1%) dans le régime induit une stimulation de l'activité AChE au niveau du foie (+72%), du cœur (+75%), de l'aorte (+19%) et du rein (+95%).

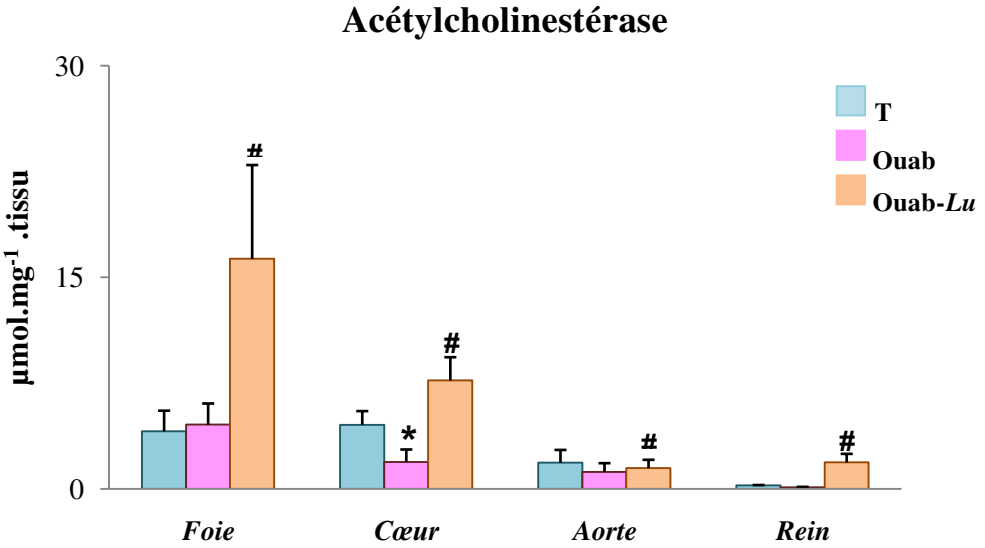



**Fig. 22. Activité enzymatique de l'acétylcholine estérase tissulaire.**

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T*** *;* ***#Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

## 15. Activité de la paraoxonase PON1 plasmatique

Chez les rats rendus hypertendus et traités avec les graines de Lin l'activité de la paraoxonase (PON1) plasmatique est 3-fois plus augmentée comparée à celle des rats hypertendus non traités **(Tableau XVII).**

**Tableau XVII. Activité de la paraoxonase PON1 plasmatique (UI.mL$^{-1}$).**

| | Témoins | Ouab | Ouab-*Lu* |
|---|---|---|---|
| **PON1 plasmatique** | 6,20 ± 2,97 | 5,63 ± 2,11 | 14,70 ± 3,80$^{\#}$ |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T*** *: rats témoins,* ***Ouab*** *: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu*** *: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ***#Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

# *Discussion*

L'hypertension artérielle est un trouble métabolique reconnu comme un problème majeur de santé publique. Actuellement, l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement de l'hypertension artérielle et de ses complications est en augmentation remarquable. Ceci est dû au fait que ces plantes sont riches en composés bioactifs et qui sont à l'origine de leurs effets bénéfiques.

En effet, cette étude a pour objectif de mettre en évidence les effets de la graine de lin *Linum usitatissimum* L. (Linaceae) sur les chiffres tensionnels, la dyslipidémie, les statuts redox et l'activité de l'enzyme acétylcholinestérase, chez des rats redus hypertendus par l'ouabaïne.

Au 21$^{ème}$ jour de l'expérimentation, la consommation du régime supplémenté ou non avec de la graine de lin *L. usitatisimum* (1%) n'entraîne aucune différence significative dans la croissance pondérale ni dans la consommation alimentaire chez les deux groupes de rats hypertendus traités ou non comparés au groupe de rats témoins.

Les résultats de cette étude montrent que l'injection quotidienne de la solution d'ouabaïne chez les deux groupes de rats hypertendus n'affecte ni le poids, ni la quantité de la nourriture ingérée comparés aux groupes de rats témoins soumis à des injections sous cutanées d'une solution saline. Ceci suggère que, le poids corporel ne semble pas être un facteur majeur de la variation des chiffres tensionnels.

Ces résultats ne concordent pas avec ceux de **Sawant & Bodhankar, (2016a)** qui ont montré que le poids corporel diminue chez des rats rendus hypertendus par néphrectomie associée à une injection sous-cutanée d'acétate désoxycorticostérone DOCA-Sel (25 mg/PC) comparés au groupe de rats rendus hypertendus uniquement par néphrectomie. De plus, le traitement avec un extrait éthanolique des lignanes obtenu à partir des graines de *L. usitatissimum* (400 et 800 mg / kg) et le captopril dilué dans de l'eau distillée (30 mg/Kg/PC) a montré une diminution de la perte du poids à partir de la 2$^{ème}$ semaine comparé au groupe traité avec un extrait de lignanes (200 mg/Kg) où une prise du poids a été notée à partir de la 4$^{éme}$ et 5$^{éme}$ semaine de traitement.

En revanche, les travaux **de Bilanda *et al.*, (2019)** ont rapporté que les rats rendus hypertendus par administration orale d'éthanol (5g/Kg/j) présentaient un faible poids corporel comparés aux rats témoins. Cependant, les rats traités avec l'extrait aqueux de *Leersia hexandra* (100 et 200 mg /Kg) et de la nifédipine (10 mg/Kg) comparés aux rats hypertendus, montrent en revanche, un gain significatif de leur poids corporel.

Cependant, les travaux de **Metchi *et al.,*(2013)** ont indiqué que la consommation alimentaire et le poids corporel diminuent, chez le groupe de rat rendu hypertendu par le $N^{\omega}$-nitro-L-arginine-méthyl ester (L-NAME) comparé au groupe de rat témoin. En effet, chez le rat traité avec un extrait méthanol / chlorure de méthylène de *Vitex cienkowskii* (200 mg/Kg) et Captopril, une augmentation de la prise de poids et celle de la consommation alimentaire sont notées comparé au groupe de rats hypertendus. De même, **Bilanda *et al.,* (2018)** ont montré une diminution du poids corporel chez les rats rendus hypertendus par administration orale d'éthanol (3g/Kg/jour) comparés aux rats témoins, alors qu'il reste similaire chez les deux groupes de rats hypertendus traités avec l'extrait d'*Allanblackia floribunda* et le groupe de rats témoins.

De plus, **Dzeufiet *et al.,* (2014)** n'ont montré aucune différence significative du gain de poids, chez les rats rendus hypertendus par l'éthanol combiné avec du saccharose traités et non traités avec un mélange d'extraits aqueux de la feuille de *Persea americana* Mill. (Lauraceae), de tiges et de feuilles de *Cymbopogon citratus* (D.C) *Stapf*. (Poaceae) et des fruits de *Citrus medical* L. (Rutaceae) tout mélangé avec du miel, comparés aux rats témoins.

Chez le rat hypertendu traité ou non traité avec de la graine de lin *L. usitatisimum* (1%) comparé au rat témoin, le poids relatif (qui renseigne sur la croissance de l'organe par rapport à celle de l'organisme) et le poids absolu de l'aorte, du cœur et du rein sont similaires chez tous les groupes de rats expérimentés. En revanche, une diminution du poids relatif n'est notée qu'au niveau du foie. Ces résultats ne concordent pas avec ceux obtenus par **Metchi *et al.,* (2013)** qui ont montré une diminution significative du poids des reins et celui du foie, chez le rat traité avec un extrait méthanol/chlorure de méthylène de *Vitex cienkowskii* (200 and 400 mg/Kg) et de Captopril comparé au rat hypertendu non traité. Cependant, les résultats obtenus par **Safaeian *et al.*, (2018)** ont rapporté que le traitement des rats rendus hypertendus par DOCA-sel, avec un polyphénol acide protocatéchique (PCA) empêche la prise de poids du cœur et du rein comparés au rats non traités.

L'incidence de l'HTA ne cesse d'augmenter est constitue un facteur de risque majeur d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque. Les résultats obtenus dans cette étude ont mis en évidence un effet préventif de la graine de lin contre l'HTA suite à la diminution des chiffres tensionnels, notamment ceux de la PAS et PAD, chez les rats hypertendus traités avec la graine comparés aux rats hypertendus non traités. De plus, une diminution de la PAM est notée dès le $7^{ème}$ jour et qui est associée à une

réduction significative de l'intensité de la fréquence cardiaque chez les rats traités comparés aux non traités.

Ces résultats confirment ceux rapportés par **Ghule *et al.,* (2012)** qui ont montré que des rats rendus hypertendus par occlusion de l'artère rénale et traités par un extrait éthanolique de la graine de *L. usitatissimum* (Linn.) (200 et 400 mg/Kg) pendant quatre semaines entraîne une activité antihypertensive. De plus **Sawant & Bodhankar, (2016a)** ont indiqué que chez des rats hypertendus traités avec un extrait de lignane (FLC) des graines de *L. usitatissimum* L. (Linaceae) (400 et 800 mg/Kg) pendant cinq semaines, la PAS, la PAD et la PAM ont diminué significativement. De même, un effet hypotenseur est noté après quatre semaines, chez les rats hypertendus traités avec des doses de 50, 100, et 200 mg/Kg de la graine de lin délipidée comparés à des rats rendus hypertendus par une administration orale d'une solution de fructose (10%) **(Gokhale & Sahu, 2016a).** En outre, les travaux de **Sawant & Bodhankar, (2016b)** ont également mis en évidence un effet anti-hypertensif de l'extrait éthanolique des graines de lin chez des rats rendus hypertendus par une sténose de l'artère rénale gauche. Par ailleurs, la supplémentation quotidienne pendant six mois, de 30 g de graines de lin moulues dans l'alimentation chez des sujets volontaires atteints de la maladie artérielle périphérique associée à une hypertension, montre une diminution significative de la PAS et de la PAD **(Rodriguez-Leyva *et al.,* 2013).**

L'effet des plantes médicinales dans la prévention contre l'hypertension artérielle est bien connu. En effet, les travaux de **Wigati *et al.*, (2017)** ont bien montré que le traitement avec des extraits éthanoliques de feuilles et des fruits de *Morinda citrifolia*, entraîne une diminution de la PAS et PAD chez des rats rendus hypertendus par la dexaméthasone comparés aux rats non traités. De même, des résultats similaires ont été notés par **Yuliandra *et al.,* (2017)** qui ont montré une réduction des pressions artérielles systolique, diastolique et moyenne, chez des rats rendus hypertendus par l'administration orale de prédnisone-Sel associé avec une injection de L-NAME, traités avec un extrait de *Cassytha filiformis* comparés aux rats non traités.

L'effet hypotenseur de la graine de lin *L. usitatissimum* L. (Linaceae) obtenu dans cette étude est probablement dû à sa riche composition en substances bioactives. En effet, les graines de lin sont considérées comme des aliments fonctionnels qui sont riches et sources de différents composés phénoliques tels, les lignanes connus sous le nom de secoisolariciresinol diglucoside (SDG) **(Hano *et al.,* 2013 ; Kajla *et al.,* 2015 ; Umer *et al.*, 2017 ; Parikh *et al.*,**

**2018),** les acides phénoliques, les flavonoïdes, les phénylpropanoïdes, l'acide caféique, l'acide p-coumarique, l'acide férulique et les tanins **(Kasote., 2013 ; Boussetta *et al.,* 2013 ; Verma *et al.*, 2017**). De plus, elles contiennent des protéines, des fibres, des polysaccharides, des vitamines et des huiles **(Herchi *et al.,* 2012 ; Ganorkar & Jain, 2013 ; Amin &Thakur, 2014 ; Parikh *et al.,* 2019a).**

Cependant, plusieurs travaux ont mis en exergue, le rôle du SDG dans la réduction de l'incidence des maladies cardiovasculaires, dont les maladies coronariennes et les accidents vasculaires cérébraux **(Jhala & Hall, 2010 ; Imran *et al.*, 2015 ; Gokhale & Sahu, 2016b)** et l'hypertension **(Moree & Rajesha, 2011 ; Caligiuri *et al.*, 2014a)**. Ainsi que l'effet antihypertenseur induit par l'acide alpha-linolénique (ALA) **(Caligiuri *et al.,* 2014b ; Edel *et al.,* 2015)**. Les lignanes sont considérés comme des phytoestrogènes parce qu'ils exercent des actions semblables à celles de l'oestrogène dans les cellules humaines et animales. En effet, après ingestion, le SDG est converti en sécoisolaricirésinol, qui est ensuite métabolisé en lignanes entérodiol et entérolactone chez les mammifères **(Adolphe *et al.*, 2010 ; Edel *et al.,* 2015 ; Kezimana *et al.,* 2018).**

Par ailleurs, la diminution des chiffres tensionnels obtenue dans cette investigation est probablement due à ces métabolites qui peuvent moduler l'effet vasodilatateur du tissu endothélial associé à une inhibition du système-rénine-angiotensine et du système nerveux sympathique. Ces résultats corroborent avec ceux obtenus par **Gokhale & Sahu, (2016a)** qui ont montré qu'une supplémentation quotidienne de la graine de lin délipidée, chez des rats hypertendus comparés aux non traités entraîne un effet antihypertenseur par inhibition de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui interagit avec le système rénine-angiotensine-aldostérone qui est un puissant vasoconstricteur. De même, les travaux de **Sawant & Bodhankar, (2016a, b)** ont suggéré que les lignanes en particulier le SDG de la graine de lin diminuent les teneurs de l'angiotensine-II rénale, chez des rats rendus hypertendus par sténose de l'artère rénale et traités avec un extrait des lignanes de la graine de lin comparés aux rats non traités. En outre, les résultats de **Prasad, (2013)** ont mis en évidence que le traitement avec un extrait de SDG des graines de lin entraîne une diminution des chiffres tensionnels concomitante avec l'inhibition de l'ECA, chez des rats hypertendus comparés aux rats témoins. Chez des patients souffrant de maladies artérielles périphériques associées à une hypertension artérielle et consommant un régime supplémenté avec 30g de graine de lin, les résultats ont montré une diminution de la pression artérielle comparée à celle obtenue chez des patients témoins. Cet effet est corrélé à la forte présence des teneurs en acide

α-linolénique et les entérolignanes au niveau plasmatique qui ont contribué probablement a un effet antihypertenseur (**Rodriguez-Leyva *et al.*, 2013 ; Caligiuri *et al.*, 2014a, 2016).** Par ailleurs, les résultats obtenus dans d'autres travaux réalisés chez des volontaires qui présentaient une hypertension artérielle ont montré également, qu'une consommation de 30g à 40g de graines de lin pendant une durée de six à douze mois était suffisante à diminuer l'HTA et à réduire de 50% de l'incidence des infarctus du myocarde et des AVC **(Caligiuri *et al.*, 2014b ; Caligiuri *et al.*, 2014c ; Zuravski *et al.*, 2015 ; Khalesi *et al.*, 2015).**

Nos résultats corroborent avec ceux obtenus par **Hakkou *et al.*, (2017)** qui suggèrent qu'un traitement avec un extrait méthanolique *Inula viscosa* L. (Asteraceae) (40 mg/Kg/jour) pendant 4 semaines chez des rats rendus hypertendus par L-NAME (32 mg/Kg/jour), entraîne une vasodilatation de l'endothélium, probablement due à la présence de ces substances phénoliques notamment la cynarine et l'acide chlorogénique. En outre, comparés à des rats non traités, les rats rendus hypertendus par L-NAME et traités avec l'extrait chloroformique de l'*Heimia salicifolia,* extrait riche en alcaloïdes, entraîne une vasodilatation de l'endothélium vasculaire et ceci, par activation de la voie de l'oxyde nitrique/guanylate cyclase **(Guzmán-Hernández *et al.*, 2018).**

L'analyse par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) de l'extrait méthanolique du fruit *Ficus carica* révèle la présence de plusieurs substances bioactives dont la quercétine, l'acide gallique, l'acide caféique, l'acide vanillique, l'acide syringique, l'acide coumarique et l'acide chromotropique. Ces substances exercent probablement un effet antihypertenseur, chez des rats rendus hypertendus par l'administration orale de 10% de glucose et traités par l'extrait méthanolique du fruit *Ficus carica* (1000 mg / kg) pendant 3 semaines comparés aux rats non traités (**Alamgeer *et al.*, 2017**). Par ailleurs, administration orale de l'extrait éthanolique de l'écorce de tige d'*Aspidosperma tomentosum* (EEAT) riche en composés phénoliques, notamment en flavonoïdes et alcaloïdes indoliques, chez des rats spontanément hypertendus entraîne également des effets antihypertenseurs (**Furtado *et al.*, 2017**).

Alanine et aspartate amino-transférases (ALAT, ASAT) sont deux importantes enzymes produites au niveau des hépatocytes et sont utilisées comme des marqueurs du fonctionnement du foie (**McGill, 2016 ; Rahmani *et al.*, 2019**). Toutefois, une concentration plasmatique élevée en ALAT et ASAT est souvent associée à des lésions cardiaques et hépatiques (**Chen *et al.*, 2015 ; Cicero *et al.*, 2017**). Chez les rats rendus hypertendus par

injection de la solution d'ouabaïne, une augmentation plasmatique de l'activité ALAT est notée comparée aux rats témoins, cependant, l'activité ASAT n'est pas modifiée. Chez les rats hypertendus, le traitement avec la graine de lin n'entraîne aucune différence significative des activités ALAT et ASAT comparés aux rats non traités. Il est bien établi qu'une perturbation des teneurs plasmatiques en acide urique plasmatique est associée à l'incidence et à la survenue d'une hypertension artérielle **(Kuwabara, 2015 ; Ndrepepa, 2018)**. Nos résultats montrent que les teneurs en acide urique sont augmentées chez le groupe de rats hypertendus alors que le traitement avec la graine de Lin, n'influence pas l'uricémie élevée notée chez le groupe Ouab-*Lu*. Nos résultats ne sont pas en accord avec ceux obtenus par **Al- Bishri, (2013)** qui ont indiqué que la supplémentation avec 10% de la graine de lin (*L. usitatissimum*) chez des rats rendus hypertendus par la cyclosporine (25 mg/kg), entraîne une diminution significative des teneurs en acide urique et des activités amino-transférases par rapport aux rats hypertendus non traités. De même, d'autres travaux rejoignent les mêmes résultats en montrant les effets bénéfiques des lignanes de la graine lin sur la réduction des atteintes hépatiques et cardiaques **(Sawant & Bodhanka, 2016a, b).**

Le rôle des ions de sodium et du potassium dans la régulation de la pression artérielle est bien établi. Au cours de l'HTA, une perturbation de ces électrolytes est notée, caractérisée par une élévation de la concentration intracellulaire des ions sodium et inversement; une diminution significative des ions potassium **(Adrogue & Madias, 2007 ; Perez & Chang, 2014)**. Dans notre investigation, le traitement avec la graine de lin ne montre aucune différence significative des teneurs plasmatiques et urinaires des ions du sodium ($Na^+$) et du potassium ($K^+$). Nos résultats ne concordent pas avec ceux obtenus par **Sawant & Bodhanka, (2016a,b)** qui ont montré une amélioration de l'équilibre $Na^+$-$K^+$ chez des rats rendus hypertendus par injection sous-cutanée de DOCA-Sel et chez des rats avec une sténose de l'artère rénale et traités avec un extrait de lignanes de la graine de lin comparés à des rats non traités.

L'hypertension artérielle est souvent associée à des anomalies métaboliques **(Baradaran *et al.*, 2014 ; Václavík, 2018)**. En effet, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont des facteurs de risque indépendants des MCV et ils se manifestent souvent en association avec d'autres facteurs de risque tels que l'obésité, le diabète de type 2 (DT2) et l'HTA **(Bestermann *et al.*, 2005).** Dans la présente étude, nos résultats montrent que le traitement avec la graine de lin *L. usitatissimum* des rats rendus hypertendus comparés au groupe non traité, induit un effet hypocholestérolémiant concomitant avec une réduction des

teneurs en cholestérol total hépatique. De plus, une diminution des concentrations plasmatiques du non- HDL-C est notée après la supplémentation de la graine de lin aux rats hypertendus par rapport à ceux non traités. Le non-HDL-cholestérol est l'un des meilleurs paramètres de mesure de la dyslipidémie et nous renseigne aussi sur la rigidité des artères **(Zhao *et al.,* 2014 ; Wongcharoen *et al*., 2017 ; Huang *et al.,* 2019)**. En revanche, le traitement avec la graine de *L. usitatissimum* n'entraîne aucune différence significative dans les teneurs plasmatiques en triglycérides (TG) et n'induit pas leurs réductions au niveau hépatique. Cependant, nos résultats concordent avec ceux obtenus par **Gokhale & Sahu, (2016a)** qui ont montré que le traitement avec un extrait délipidé des graines de lin (*Linum usitatissimum.* Linn) chez des rats rendus hypertendus par administration de 10% de fructose entraîne la réduction des concentrations plasmatiques en cholestérol total et en triglycérides comparés aux rats hypertendus non traités et comparés aux témoins positifs par administration de 10% de fructose et traités avec le Captopril. Parallèlement, les travaux réalisés par **Sawant & Bodhanka, (2016a)** ont montré que la supplémentation avec un extrait éthanolique de la graine de lin dans le régime des rats hypertendus induit une diminution des teneurs plasmatiques en cholestérol, triglycérides et en LDL-C, inversement elle augmente celles du HDL-C comparée aux rats hypertendus non traités. Ces résultats laissent suggérer que la réduction du contenu en cholestérol hépatique serait probablement due à une inhibition de l'activité de l'Hydroxy-Méthyl-Glutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase, enzyme-clé dans la biosynthèse hépatique du cholestérol. En outre, cet effet hypocholestérolémiant de la graine de lin peut être attribué à ses molécules bioactives et plus particulièrement, à la présence des lignanes, de l'acide linoléique et des fibres alimentaires qui sont antiathérogènes **(Ganorkar & Jain, 2013 ; Kajla *et al.,* 2015)** et ceci, par la régulation du cholestérol hépatique suite à la diminuant du LDL-C **(Makni *et al.,* 2010 ; Torkan *et al*., 2015 ; Zuravski *et al*., 2015)**.

Plusieurs études réalisées chez le rat et l'homme ont montré les effets bénéfiques de la graine de lin et sa contribution dans l'amélioration du profil lipidique et dans la prévention contre les risques de maladies cardiovasculaires **(Felmlee *et al*., 2009 ; Tomaz-Pacheco *et al.,* 2011 ; Siddiqi *et al*., 2012 ; Machado e*t al*., 2015)**. En effet, les travaux de **Fukumitsu *et al*., (2010)** ont montré qu'une administration quotidienne de 100 mg de SDG chez des patients présentant une hypercholestérolémie modérée entraine une réduction des teneurs en cholestérol plasmatique. Par ailleurs, une supplémentation de 10% de la graine de lin chez des lapins soumis à un régime enrichi avec 1% de cholestérol pendant quatre semaines contribue à réduire la progression des plaques d'athérosclérose **(Francis *et al.,* 2013).** De même,

l'administration de l'extrait méthanolique des graines de lin (100 mg/kg) combiné avec des oméga-3 (1 ml/Kg) réduit significativement les teneurs sériques en cholestérol, triglycérides, LDL-C et inversement, augmente les concentrations du HDL-C chez les rats hypercholestérolémiques (**Zanwar *et al.*, 2014**). Cependant, les travaux de **Daleprane *et al.*, (2010)** ont montré, chez des rats normaux nourris pendant 6 mois avec un régime contenant 10% de caséine et supplémenté avec 25% de la graine de lin, des effets vasodilatateurs au niveau du tissu endothélial et une amélioration du profil lipidique par augmentation des teneurs en HDL-C, et une réduction du LDL-C et des TG. Par ailleurs, **Park & Velasquez, (2012),** ont montré qu'un régime supplémenté pendant 12 semaines avec 0,02% de poudre de lignanes extraits à partir de la graine de lin chez des rats soumis à un régime enrichi en graisse et en fructose, améliore le profil lipidique en réduisant les teneurs sériques du LDL-C et augmentant les concentrations du HDL-C et le rapport HDL/cholestérol total comparés aux rats consommant un régime non supplémenté avec la poudre de lignanes.

La paraoxonase (PON1) est une enzyme estérase qui est étroitement associée à une lipoprotéine de haute densité (HDL). De plus, elle est anti-athérogène et possède des effets antioxydants sur les HDL (**Kowalska *et al.*, 2015 ; Wysocka *et al.*, 2019).** Il est clairement établi que l'élévation de l'activité de la paraoxonase sérique pourrait servir comme facteur prédictif des complications athérosclérotiques chez des patients souffrant d'une hypertension essentielle (**Turgut-Cosan *et al.*, 2016 ; Sadanand *et al.*, 2017).** Cependant, notre investigation a permis de mettre en évidence que le traitement avec la graine de lin améliore l'activité de la PON1 chez les rats rendus hypertendus par l'ouabaïne comparés aux rats non traités.

Le stress oxydatif est étroitement lié à la survenue d'une hypertension artérielle et provoque des dommages préjudiciables à certains organes cibles, dès les premiers stades (**Baradaran *et al.*, 2014 ; Ahmad *et al.*, 2017**). En outre, le stress oxydatif entraîne la libération des espèces réactives à l'oxygène (ERO) par les cellules endothéliales et par les cellules musculaires lisses vasculaires ; ces dernières interagissent avec des composants cellulaires tels que les protéines, l'ADN et les lipides, entraînant ainsi un dysfonctionnement de l'endothélium associé à des lésions vasculaires (**Tsiropoulou *et al.*, 2016 ; Guzik & Touyz, 2017 ; Taleb *et al.*, 2018).** Par ailleurs, plusieurs études ont rapporté le rôle de l'ouabaïne endogène (OE) ou des stéroïdes cardiotoniques dans le développement d'une hypertension artérielle (**Khundmiri *et al.* 2014 ; Simonini *et al.*, 2018**). D'une façon

générale, les stéroïdes cardiotoniques (SCT) sont des inhibiteurs potentiels de la pompe $Na^+/K^+$-ATPase entraînant ainsi, la génération des EROs **(Srikanthan *et al.*, 2016 ; Blaustein *et al.*, 2017).**

Les TBARS sont considérés comme des indicateurs de la peroxydation lipidique, issus de l'attaque radicalaire des acides gras polyinsaturés et des phospholipides membranaires et libérés sous forme de malondialdéhyde (MDA) sous l'action des phospholipases. L'hypertension artérielle est associée à des modifications de la structure des membranes cellulaires et à l'altération de leur perméabilité dynamique dues à la peroxydation lipidique **(Yavuzer *et al.*, 2016 ; Gaikwad & Avari., 2017)**. L'étude **de Malfatti *et al.*, (2012),** suggère que l'inhibition de l'activité $Na^+/K^+$-ATPase provoque une augmentation des teneurs des TBARS érythrocytaires qui est associée à une augmentation de la pression artérielle systolique chez les patients hypertendus.

Les résultats de notre investigation réalisée chez des rats rendus hypertendus par l'ouabaïne et traités avec la graine de lin *L. usitatissimum.* (Linn) comparés aux non traités montrent une diminution des teneurs des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) au niveau plasmatique et érythrocytaire, après 21 jours de traitement. Par ailleurs, les concentrations en TBARS sont réduites également de manière significative au niveau du cœur, des reins et ont tendance à diminuer au niveau du foie. Ces résultats obtenus sont probablement dus à une inhibition de la production des radicaux libres oxygénés et qui sont neutralisés par les substances bioactives de la graine de lin telles que le SDG, connu pour son potentiel antioxydant **(Ganorkar & Jain, 2013 ; Parikh *et al.*, 2018).**

Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par **Dzeufiet *et al.*, (2014)** qui ont montré que le traitement des rats rendus hypertendus par une administration orale d'une solution de saccharose à 10% et d'éthanol à 40° (3g/kg/jour) avec des extraits aqueux de feuilles fraîches de *Persea americana*, de tiges et feuilles fraîches de *Cymbopogon citratus*, de fruits de *Citrus medica,* le tout mélangé avec du miel, diminue la peroxydation lipidique au niveau cardiaque et rénal. Par ailleurs, des résultats similaires à savoir, une diminution des teneurs du MDA au niveau de l'aorte, du cœur, des reins et du foie ont été notés chez des rats rendus hypertendus suite à l'administration par voie orale d'éthanol (3g/kg/jour) et traités par un extrait aqueux des tiges d'*Allablanckia floribunda* Oliver (Clusiaceae) à des doses allant de 200 à 400 mg pendant 4 semaines comparés aux rats non traités **(Bilanda *et al.*, 2018).** De même, une administration de composés phénoliques tels que l'acide protocatéchique à des rats

rendus hypertendus par injection sous-cutanée de30µg/kg de Dexaméthasone (Dex) réduit considérablement les concentrations des TBARS au niveau cardiaque et rénal comparés à des rats témoins **(Safaeian *et al.*, 2018).**

Les composés carbonyles représentent particulièrement l'oxydation complète des protéines par des espèces réactives de l'oxygène (ERO) au niveau des tissus et du sang. L'oxydation des protéines est impliquée dans la physiopathologie de plusieurs maladies et dans le processus de vieillissement cellulaire **(Weber *et al.*, 2015)**. De plus, plusieurs travaux suggèrent que le stress oxydatif augmente les concentrations plasmatiques en composés carbonyles chez des patients hypertendus **(Chen *et al.*, 2011 ; Chen e*t al.*, 2013 ; Kumar *et al.*, 2016).**

Dans cette étude, nos résultats indiquent que le traitement des rats rendus hypertendus par l'ouabaïne avec la graine de lin induit une diminution des teneurs en carbonyles au niveau cardiaque et plasmatique. Ces résultats laissent suggérer une baisse de la formation de protéines oxydées à partir des espèces réactives de l'oxygène (ERO), qui sont probablement neutralisées par la stimulation des enzymes antioxydants suite à l'action du SDG, considéré comme étant un puissant piégeur des radicaux libres. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par **Kumar *et al.*, (2016)** qui ont mis en évidence un effet bénéfique des épicatéchines dans la neutralisation des protéines carbonylées chez des hommes et des femmes atteints d'hypertension artérielle. En effet, il est bien connu que l'effet des antioxydants et des composés bioactifs naturels est de piéger efficacement les espèces carbonylées réactives cytotoxiques et de fournir une action plus ciblée contre les pathologies associées au stress oxydant **(Hwang *et al.*, 2016 ; Davies & Zhang, 2017).**

Il est communément bien établi que le stress oxydatif ou nitrosatif au sein de la cellule vasculaire observé au cours d'une hypertension artérielle est la conséquence d'un déséquilibre entre la surproduction de ERO/ERN et l'altération des mécanismes du système de défense antioxydant **(Touyz *et al.*, 2017 ; Sorriento *et al.*, 2018).** Pour contrecarrer ce déséquilibre, le traitement par des antioxydants est efficace dans le traitement de cette pathologie **(Sorriento *et al.*, 2018)**. En effet, les plantes sont riches en substances bioactives qui contribuent à diminuer l'hypertension et à augmenter le système de défense antioxydant enzymatique **(Baradaran *et al.*, 2014 ; Rafieian-Kopaei *et al.*, 2016).**

Les enzymes antioxydantes telles que la catalase (CAT), la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GSH-Px) représentent la première ligne de défense cellulaire contre les lésions oxydatives et protègent contre les lésions radicalaires induites par $O_2$ et $H_2O_2$ **(Gómez-Marcos *et al.*, 2016 ; Pawluk *et al.*, 2017 ; Ighodaro & Akinloye, 2018).**

Comparés aux rats non traités, le traitement des rats rendus hypertendus par l'ouabaïne avec la graine de lin montre une augmentation de l'activité de la SOD et celle de la GSH-Px érythrocytaire. En revanche, la graine de lin n'améliore pas celle de la CAT chez les rats traités comparés aux rats non traités. La superoxyde dismutase (SOD) est une enzyme de défense antioxydante intracellulaire qui catalyse la destruction du radical superoxyde $O_2^{\cdot-}$ en peroxyde d'hydrogène ($H_2O_2$) et qui est par la suite, décomposé en $H_2O$ et en oxygène par la GSH-Px et la CAT. De plus, les SOD jouent un rôle important dans l'inhibition et l'inactivation oxydatives de l'oxyde nitrique, empêchant ainsi la formation de peroxynitrite et le dysfonctionnement endothélial **(Fukai & Ushio-Fukai, 2011).** La diminution de l'activité en SOD est un biomarqueur de différents mécanismes physiopathologiques d'une hypertension **(Gómez-Marcos *et al.*, 2016 ; Thandu *et al.*, 2018).**

Dans notre étude, la stimulation de l'activité de la SOD et celle de la GSH-Px érythrocytaire indique d'une part, une inhibition de la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et d'autre part, explique la diminution de la concentration des TBARS érythrocytaire et contribue probablement à la diminution des chiffres tensionnels. Il est bien établi que les enzymes antioxydantes érythrocytaires sont les principales enzymes antioxydantes circulantes dans le système de défense du stress oxydatif **(Yang *et al.*, 2014).** De plus, les érythrocytes concourent à réguler la fonction vasculaire par la modulation de l'apport en oxygène, le piégeage des ERO et la génération d'oxyde nitrique (NO) impliqué dans la régulation de la pression vasculaire par son effet vasodilatateur périphérique.

Par ailleurs, au niveau des organes, l'activité de la SOD reste similaire chez les rats rendus hypertendus par l'ouabaïne et traités par la graine de lin et les rats hypertendus non traités. Ces résultats sont accord avec ceux obtenus par **Bilanda *et al.*, (2018)** qui ont montré chez des rats rendus hypertendus par l'administration orale d'éthanol (3g/kg/jour) que le traitement avec l'extrait *Allablanckia floribunda* n'entraine aucune amélioration de l'activité de la SOD au niveau du foie, du cœur, de l'aorte et des reins, comparée aux rats hypertendus non traités. En revanche, nos résultats ne concordent pas avec ceux obtenus par **Sawant &**

**Bodhankar, (2016a)** qui ont montré une augmentation de l'activité de la SOD concomitante à une diminution des TBARS au niveau du cœur et des reins, chez des rats rendus hypertendus par une injection sous-cutanée en DOCA et traités avec un extrait des lignanes de la graine de *Linum usitatissimum* comparés à des rats hypertendus non traités.

Par ailleurs, nos résultats montrent une amélioration de l'activité GSH-Px au niveau tissulaire (foie, cœur, aorte et rein), chez les rats rendus hypertendus par l'ouabaïne et traités avec la graine de *Linum usitatissimum* comparés aux non traités. La GSH-Px, enzyme antioxydante, est une sélénoperoxydase la plus abondante et essentielle dans de nombreux types cellulaires, y compris dans les cellules endothéliales **(Awad *et al.,* 2018).** De même, chez les rats traités comparés aux non traités, une élévation de l'activité de la catalase est notée au niveau cardiaque et à tendance à augmenter au niveau de l'aorte, toutefois cette activité reste inchangée au niveau hépatique et rénal. L'augmentation de l'activité de la catalase contribue à l'amélioration du statut antioxydant en réduisant les teneurs du $H_2O_2$ chez des rats hypertendus **(Sundaram *et al.,* 2013 ; Shi *et al.*, 2013)**. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par **Bilanda *et al.*, (2019)**, qui ont montré un effet antihypertenseur concomitant avec une augmentation de l'activité de la SOD et celle de la catalase au niveau du foie, du cœur, de l'aorte et des reins et une diminution des teneurs des TBARS, après un traitement avec un extrait éthanolique de *Leiria hexandre* (L. hexandra) chez des rats rendus hypertendus par l'administration de l'éthanol 40° (5 g/kg) comparés aux rats non traités. Ces résultats permettent de suggérer que la graine de lin, riche en composés phénoliques tels que les lignanes (SDG), les flavonoïdes, les phénylpropanoïdes, l'acide caféique, l'acide p-coumarique, l'acide férulique et les tanins seraient en partie, responsable de l'amélioration de l'activité de la GSH-Px tissulaire et celle de la catalase au niveau cardiaque **(Kajla *et al.,* 2015 ; Verma *et al.*, 2017)**. De même, d'autres travaux ont montré que la richesse des plantes en composés polyphénoliques seraient, probablement responsables de l'amélioration de l'activité antioxydante **(Bilanda *et al.*, 2017 ; Bilanda *et al.*, 2018)**.

Le glutathion (GSH) représente le premier système de défense antioxydant non enzymatique, considéré comme une molécule non protéique et possédant un groupement thiol et la plus abondante dans les cellules chez les mammifères **(Forman *et al.*, 2009)**. Le GSH joue un rôle important dans de nombreux processus cellulaires tels que la différenciation cellulaire, la prolifération et l'apoptose et il est connu pour son puissant pouvoir antioxydant **(Bansal & Simon, 2018 ; He *et al.*, 2019)**. Au cours d'une hypertension, les concentrations

en GSH sont diminuées au niveau des cellules endothéliales suite à l'altération de la biodisponibilité en NO (**Rybka *et al.,* 2011 ; Robaczewskai *et al.,* 2016**).

Nos résultats montrent que, comparés aux rats non traités, le traitement avec la graine *L. usitatissimum.* (Linn), induit chez les rats rendus hypertendus par l'ouabaïne, une augmentation des teneurs du GSH hépatique et rénal, ceci pourrait expliquer les faibles teneurs en TBARS retrouvées au niveau des reins. Ces résultats corroborent avec ceux obtenus par **Sawant & Bodhankar, (2016a)** qui ont mis en évidence une augmentation des teneurs du GSH au niveau du cœur et des reins associée avec la diminution des TBARS, chez des rats rendus hypertendus par une injection sous-cutanée de DOCA-sel et traités avec des lignanes extraites de la graine de *L. usitatissimum* comparés à des rats hypertendus non traités. De même, les travaux menés par **Bilanda *et al.*, (2019)** ont montré que le traitement avec l'extrait *A. Floribunda* augmente de manière significative les teneurs en GSH et réduit la concentration du MDA au niveau du foie et des reins. Ces résultats concordent avec les travaux de **Dzeufiet *et al.,* (2014)** et **Omóbòwálé *et al.,* (2019)** qui ont montré que l'activité antioxydante de certains extraits de plantes est liée à l'augmentation des teneurs en GSH.

Par ailleurs, l'élévation des teneurs du GSH au niveau érythrocytaire est notée chez les rats rendus hypertendus par l'ouabaïne et traités avec la graine de lin, pourrait indiquer une action complémentaire à celle de la glutathion peroxydase qui utilise le GSH comme un cofacteur pour réduire la formation du peroxyde d'hydrogène ($H_2O_2$). De plus, le glutathion joue un rôle important dans le métabolisme du NO. En effet, il réagit avec le peroxynitrite ($ONOO^-$) pour former le S-nitrosothiols (RSNO), qui libère par la suite du NO, prévenant ainsi l'attaque radicalaire par le superoxyde $O^-_2$ et induit ainsi, une relaxation vasculaire (**Robaczewskai *et al.,* 2016**). En fait, les travaux de **Rybka *et al.,* (2011)** ont indiqué qu'un traitement par un antihypertenseur améliore le statut antioxydant des érythrocytes en stimulant la synthèse du glutathion et des enzymes antioxydantes (glutathion peroxydase (GPx), glutathion transférase (GST) et glutathion réductase (GR), chez des patients hypertendus âgés comparés au témoins.

Le monoxyde d'azote (NO) est communément bien connu comme étant le facteur relaxant dérivant de l'endothélium (EDRF, *endothélium-derived relaxing factor*), il agit principalement en tant que vasodilatateur de l'endothélium des vaisseaux sanguins (**Aguado *et al.*, 2015 ; Godo & Shimokawa, 2017b**). En effet, plusieurs études mettent en avant que le stress oxydatif et l'altération endothéliale associés à une biodisponibilité insuffisante en

monoxyde d'azote (NO), contribuent à l'installation de l'hypertension artérielle **(Amaral *et al.,* 2015 ; Xia *et al.,* 2017 ; Oliveira-Paula & Tanus-Santos, 2019).** Par ailleurs, des études expérimentales réalisées sur des rats ont bien montré que l'injection d'une solution L-NAME, un puissant inhibiteur du NO, entraîne un dysfonctionnement endothélial accompagné d'une hypertension associée à un stress oxydatif **(Hakkou *et al.,* 2017 ; Guzmán-Hernández *et al*., 2018 ; Omóbòwálé *et al*., 2018).**

No résultats indiquent que le traitement avec la graine de lin chez les rats rendus hypertendus par l'ouabaïne n'entraine aucune différence significative des teneurs en NO plasmatique, comparés aux rats hypertendus non traités. Cependant, aucune variation des concentrations du NO tissulaire n'est notée, excepté une augmentation des teneurs du NO au niveau de l'aorte. En revanche, le NO est le principal facteur responsable de la relaxation de l'aorte dépendante de l'endothélium. Nos résultats laissent suggérer une stimulation de la synthèse du NO par l'enzyme NO synthétase endothéliale (eNOS, *endothelial nitric oxyde synthase*) et une biodisponibilité de la L-arginine dans la graine de lin. En effet, les travaux de **Panaite *et al*., (2017)** et **Manimaran *et al*., (2017)**, ont bien mis en évidence la grande richesse en acides aminés essentiels de la graine de lin et particulièrement, celle en acide glutamique (3,87%), en arginine (1,93%) et en acide aspartique (1,52%). Le NO synthétisé au niveau de l'endothélium diffuse vers les cellules musculaires lisses vasculaires (CML) voisines pour activer la guanylate cyclase soluble (GCs) du muscle lisse et produire du GMP cyclique (un second messager). L'augmentation de la concentration intracellulaire de GMP cyclique au niveau de la cellule musculaire induit alors la relaxation contribuant ainsi à l'effet hypotenseur.

Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par **Romero *et al*., (2016),** qui ont montré une augmentation des teneurs du NO au niveau aortique chez des rats spontanément hypertendus de souche SHR traités avec un extrait brute des feuilles d'olivier enrichi en d'*oleuropéine* (15%). Des résultats similaires ont été rapportés par l'étude de **De Carvalho *et al.,* (2019)** qui ont mis en évidence un effet vasorelaxant sur l'endothélium vasculaire de l'aorte chez des rats rendus hypertendus par L-NAME et traités avec l'extrait aqueux *Termina liafagifolia* Mart. & Zucc. (Combretaceae) comparés à des rats hypertendus non traités. Le mécanisme relaxant induit par l'extrait aqueux de *Termina liafagifolia* implique la voie NO/ GCs/GMPc et les canaux $K^+$. En effet, le NO entraîne une hyperpolarisation endothéliale qui est alors transmise dans les CML par l'activation de la GCs/GMPc qui stimule par la suite l'ouverture des canaux potassiques favorisant ainsi, la sortie du potassium et l'entrée du

calcium induisant ainsi un effet vasodilatateur. En outre, chez les rats rendus hypertendus par L-NAME et traités avec un extrait aqueux *de A. campestris* L. (AcAE), un effet antihypertenseur et vasorelaxant est noté, médié par la voie de la calmoduline-NO-GCc-PKG et par l'inhibition de l'afflux du calcium par les canaux calciques à l'activation et mobilisation du calcium intracellulaire dans le réticulum sarcoplasmique **(Dib *et al.*, 2017)**. De même, un effet vasodilatateur a été mis en évidence avec un extrait éthanolique de l'écorce de tige d'*Aspidosperma tomentosum* (EEAT) chez des rats spontanément hypertendus de souche (SHR), comparés aux rats hypertendus non traités **(Furtado *et al.*, 2017).**

Le sulfure d'hydrogène ($H_2S$) est un important médiateur biologique impliqué dans divers processus physiologiques cellulaires, notamment dans la régulation de la pression artérielle **(Tomasova *et al.,* 2016 ; Xie *et al.*, 2016 ; Wu *et al.*, 2018).** Les thiols sont les composés organiques qui contiennent un groupe sulfydryle. De plus, les thiols totaux constituent la majeure partie des antioxydants non enzymatiques de l'organisme jouant un rôle important dans la défense contre les espèces réactives de l'oxygène **(Mungli *et al.,* 2009 ; Ulrich & Jakob, 2019)**. En outre, plusieurs études ont mis en évidence les effets biologiques du $H_2S$ et leurs actions en synergie avec le NO. En effet, en présence d'un accepteur d'électrons, le NO réagit avec les thiols de la cystéine pour former des protéines S-nitrosylées qui contribuent à la diminution de la tension artérielle **(Yuan *et al.*, 2015 ; Wesseling *et al.*, 2015)**. Par ailleurs, une diminution de la production endogène de $H_2S$ est associée à l'hypertension artérielle, à l'insuffisance cardiaque, à l'athérosclérose et au diabète **(Jin *et al.*, 2015 ; Greaney *et al.,* 2017 ; Possomato-Vieira *et al.,* 2018)**.

Les résultats de notre étude ont indiqué que le traitement avec la graine de lin entraine une augmentation des teneurs en thiols totaux au niveau érythrocytaire chez les rats rendus hypertendus par l'ouabaïne comparés aux rats hypertendus non traités. Nos résultats sont en accordent avec ceux obtenus par **Benavides *et al.,* (2007)** qui ont rapporté que le traitement avec l'extrait brut d'*Allium sativum* entraîne un effet vasodilatateur dû à sa capacité à augmenter la production de sulfure d'hydrogène ($H_2S$) au niveau érythrocytaire. Cependant, une augmentation des teneurs des thiols totaux est notée au niveau du foie, du cœur, de l'aorte et des reins. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par **Ried & Fakler., (2014)** qui ont montré un effet hypotenseur de l'extrait brut d'*Allium sativum*, riche en S-allylcystéine, connu pour être un composé bioactif soufré qui a la capacité d'augmenter la production de sulfure d'hydrogène ($H_2S$) et d'améliorer la régulation du monoxyde d'azote endothélial (NO)

entrainant ainsi, une vasodilatation des cellules du muscle lisse et par conséquence, une diminution de la pression artérielle. Nos résultats laissent supposer que le SDG induit un effet vasorelaxant dépendant de l'endothélium par l'augmentation de l'activité de la NOS synthétase endothéliale.

De plus, chez des rats hypertendus traités avec la graine de *Linum usitatissimum* comparés aux non traités, nos résultats montrent une augmentation des teneurs du NO et celles des thiols au niveau de l'aorte qui pourraient augmenter les teneurs en S-nitrosothiols (SNOs), entraînant ainsi, un effet antihypertenseur. Par ailleurs, les S-nitrosothiols augmentent l'activité de l'ATPase calcique du réticulum endoplasmique (SERCA) et réduisent la concentration intracellulaire des ions calcium libres, facilitant également la relaxation de l'endothélium **(Zhao *et al.,* 2015)**. De plus, les s-nitrosothiols activent la $Na^+$-$K^+$ ATPase dans les muscles lisses de manière dépendante de la guanylate cyclase **(Batenburg *et al.,* 2004).** Par ailleurs, plusieurs études ont bien montré qu'un traitement avec l'hydrosulfide de sodium ($Na_2S$) (1 à 4 µmol/kg) chez des rats rendus hypertendus par L-NAME comparés aux rats non traités **(Drobná *et al.*, 2015 ; Jin *et al.,* 2017)**, stimule et augmente la biodisponibilité en S-nitrosothiols et celui-ci contribue ainsi, à une baisse de la pression artérielle *via* l'activation de Akt/eNOS/ NO, médiée par les canaux $K^+$. Le NO synthétisé module la voie de GCs et GMPc ainsi il stimule la signalisation de la protéine kinase qui par la suite, induit un effet vasodilatateur par l'ouverture des canaux $K^+$ **(Jin *et al.,* 2017).**

L'acétylcholinestérase (AChE) appartient à la famille des cholinestérases, qui est une enzyme clé assurant l'hydrolyse de l'acétylcholine (ACh) en choline et en acide acétique **(Pavlov *et al.*, 2005)**. Il est maintenant bien établi, que l'acétylcholine est un neurotransmetteur libéré par le système nerveux sympathique entrainant un effet vasodilatateur de l'endothélium *via* l'activation des récepteurs muscariniques, de plus, elle est protectrice contre les accidents ischémiques cardiaques **(Pickard *et al.*, 2017 ; Intachai *et al.*, 2018)**. En effet, l'administration de l'ouabaïne inhibe l'activité de la pompe $Na^+$, $K^+$-ATPase (NKA) **(Venugopal & Blanco, 2017)** et provoque également une hypertension agissant sur le système nerveux central et vasculaire **(Meira *et al.*, 2015)** par l'activation du système de rénine angiotensine-aldostérone (SRAA) **(Ketchem *et al.*, 2016).**

Comparés aux rats hypertendus non traités, nos résultats montrent que le traitement avec la graine de *Linum usitatissimum* induit une augmentation de l'activité de l'enzyme AChE au niveau tissulaire (foie, cœur, aorte et le rein). Nos résultats sont en accord avec ceux

obtenus par **Ngolo *et al.*, (2018)** qui ont montré chez des rats rendus hypertendus par le L-NAME, que le traitement avec un extrait aqueux de *Brillantaisia patula* et *Desmodium velutinum* provoque une diminution de la pression artérielle ainsi que celle de la fréquence cardiaque par inhibition du système nerveux sympathique. De plus, ce traitement stimule également le système nerveux parasympathique *via* la libération de l'acétylcholine qui agit sur les récepteurs cholinomimétiques de type muscarinique et entraine ainsi, une vasodilatation.

Des résultats similaires ont été rapportés également chez des rats rendus hypertendus par l'adrénaline ($2{,}5x10^{-5}$g/kg de PC) et traités avec l'extrait aqueux de *Combretum micranthum* **(Zahoui *et al.*, 2017)**. En outre, les travaux de **Etou-Ossibi *et al.*, (2017)** ont indiqué que l'administration d'un extrait aqueux des feuilles de *Trema orientalis* diminue la pression artérielle et la fréquence cardiaque et possède un effet cardio-modérateur similaire à celui de l'acétylcholine. Par ailleurs, **Jordão *et al.*, (2017)** ont montré que le polyphénol nommé acide ellagique entraîne un effet antihypertenseur et améliore la réponse vasculaire à l'acétylcholine et augmente la biodisponibilité endothéliale de l'oxyde nitrique chez des rats rendus hypertendus par l'administration de L-NAME (60mg/kg/jour dans de l'eau).

Nos résultats laissent suggérer que le SDG de la graine de lin induit un effet inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone **(Prasad, 2013 ; Rodriguez-Leyva *et al.*, 2013)** et stimule l'activité de l'enzyme l'AChE. Cette activation de l'AChE est liée à la forte libération d'ACh par le système nerveux parasympathique qui stimule les récepteurs muscariniques et nicotiniques mAChR et nAChR, respectivement des cellules cardiaques et contribuent par la suite à la diminution de la pression artérielle et celle de la fréquence cardiaque. La vasodilatation cardiaque et aortique entraînée par l'acétylcholine est médiée par la forte et importante biodisponibilité du NO endothéliale. Ces résultats laissent supposer que les acides gras polyinsaturés tels que l'acide α-linolénique (ALA) et l'acide linoléique (LA) de la graine de lin sont transformés en acide eicosapentanoïque (EPA), en acide docosahexanoïque (DHA) et en acide arachidonique (AA) **(Bekhit *et al.*, 2018)**. Ces derniers sont transformés par le métabolisme pour produire les eicosanoïdes, dont probablement les prostaglandines qui ont un effet vasodilatateur. Ces résultats corroborent avec ceux obtenus par **Gokhale & Sahu, (2016a)** qui ont montré un effet antihypertenseur et une vasodilatation endothéliale médiée par l'inactivation de l'ECA du système-rénine angiotensine, chez des rats rendus hypertendus par une administration orale de la solution de fructose à 10% et traités avec la graine de lin délipidée. De même, les travaux de **Prasad, (2013)** ont mis en exergue

que l'effet vasodilatateur sur l'endothélium suite à un traitement avec le SDG de la graine de lin chez des rats rendus hypertendus par une injection intraveineuse d'angiotensine I (0,2 µg/kg) comparés à des rats témoins, est dû à son probable puissant effet inhibiteur de l'activité de l'ECA. De plus, chez des patients présentant une maladie artérielle périphérique associée à une hypertension et traités avec la graine de lin, une diminution de la pression artérielle est notée par rapport à des patients hypertendus non traités, cet effet est corrélé avec l'augmentation des concentrations plasmatiques de l'acide α-linolénique, précurseur de la synthèse des substances eicosanoïdes de type vasodilatateur **(Rodriguez-Leyva *et al.,* 2013).**

# *Conclusion & Perspectives*

Le lien entre la santé et l'alimentation est plus que jamais d'actualité. L'influence de l'alimentation dans la régulation de la pression artérielle connait un regain d'intérêt notable puisque certaines données ont montré qu'un changement de régime alimentaire pouvait ralentir le développement de l'HTA et améliorer le contrôle de la pression artérielle chez les patients hypertendus.

L'objectif de cette thèse est de voir l'impact d'un aliment fonctionnel dans la prévention des maladies métaboliques et plus particulièrement l'hypertension artérielle. En effet, ce travail a permis de mettre en évidence l'effet de la graine de lin *Linum usitatissimum* L. (Linaceae) sur les chiffres tensionnels, la dyslipidémie, le statut redox et l'activité de l'enzyme acétylcholinestérase, chez un modèle de rats rendus hypertendus par l'ouabaïne.

Les résultats concernant l'effet de la graine de lin sur les chiffres tensionnels montrent un effet antihypertenseur, chez les rats hypertendus traités comparés aux rats non traités. Cet effet est la conséquence de la diminution des valeurs des pressions artérielles systoliques et diastoliques et de la pression artérielle moyenne. De plus, une réduction de l'intensité de la fréquence cardiaque est notée. Ceci laisse suggérer que l'effet antihypertenseur est probablement dû aux composés bioactifs de la graine lin. Les graines de lin ont acquis la réputation d'être un ingrédient nutritionnel polyvalent qui peut facilement être incorporé avec de nombreux aliments. En effet, lors des études expérimentales réalisées chez le rat et lors des interventions nutritionnelles chez des patients hypertendus, les résultats ont montré l'effet bénéfique de la graine de lin et son rôle potentiel dans la prévention de la survenue de l'hypertension artérielle.

Dans la deuxième partie de ce travail nous nous sommes intéressés à étudier l'effet de la graine de lin sur certains marqueurs biochimiques et sur la dyslipidémie, chez des rats rendus hypertendus. Après 21 jours de l'expérimentation, les concentrations de certains marqueurs biochimiques de la fonction rénale et hépatiques dont la créatinine, l'albumine, les transaminases(ASAT) et les électrolytes (sodium et le potassium) restent similaires chez les rats rendus hypertendus par l'ouabaïne. De plus, une augmentation des teneurs en urée, acide urique, transaminases (ALAT) et en potassium urinaire est notée. Cependant, le traitement avec la graine n'a aucun effet sur la correction de ces paramètres perturbés suite à l'installation de l'hypertension artérielle.

De plus, le traitement avec la graine de lin *Linum usitatissimun* chez des rats hypertendus contrecarre les effets délétères du métabolisme lipidique dus à l'installation de l'HTA et diminue l'élévation des concentrations du cholestérol total et du non HDL-

cholestérol comparées aux rats hypertendus. En effet, le traitement avec la graine de lin *L. usitatissimum* entraîne une diminution des teneurs en CT plasmatique, accompagnée d'une réduction de la synthèse du CT hépatique, une modification des teneurs en CL et EC hépatiques. Par ailleurs, il ne corrige pas les teneurs élevées en TG hépatique en dépit d'une concentration normale en TG plasmatiques. Toutefois, le traitement avec la graine de lin entraîne une diminution de la concentration du non-C-HDL qui est un bon paramètre de mesure de la dyslipidémie. De plus, il améliore l'activité de la paraoxonase PON1, ce qui témoigne de l'effet antiathérogène et antioxydant de la graine le lin.

Dans la troisième partie de notre investigation, nous avons examiné le rôle potentiel des graines de lin *Linum usitatissimum* sur le stress oxydatif chez les rats rendus hypertendus par l'ouabaïne. Le stress oxydatif qui apparait lors dans une hypertension artérielle est expliqué par l'altération du tissu endothélial, source de production des espèces réactifs oxygénés (ERO) et une diminution des défenses antioxydantes.

Les résultats de ce présent travail de recherche révèlent que le traitement avec la graine de lin possède des propriétés antioxydantes contre le stress oxydant induit par l'HTA en réduisant la peroxydation lipidique. Ces effets sont mis en exergue par la réduction des teneurs des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) et des résidus carbonylés. En effet, l'administration des graines de lin aux rats hypertendus entraîne une réduction des niveaux des TBARS au niveau érythrocytaire et plasmatique comparés au rat non traité. De même, une réduction de la peroxydation lipidique est notée au niveau cardiaque et rénal. Par ailleurs, une diminution des teneurs en carbonyles au niveau plasmatiques et cardiaque est notée.

La supplémentation du régime avec la graine de lin chez les rats rendus hypertendus comparés aux hypertendus non traités induit une augmentation des activités enzymatiques de la SOD et de la GSH-Px érythrocytaire. De plus, au niveau tissulaire, la poudre de grain de lin stimule l'activité de la GSH-Px au niveau du foie, du cœur, de l'aorte et du rein, et celle de la CAT, au niveau du cœur.

Par ailleurs, le traitement avec la graine de lin stimule également la production des substances antioxydantes non enzymatiques, essentiellement celle du GSH érythrocytaire, hépatique et rénale, et induit également une augmentation des teneurs des thiols totaux au niveau érythrocytaire et tissulaires (foie, cœur, aorte et rein). Ces effets bénéfiques de la graine de lin *L. usitatissimum* concourent à protéger les cellules contre les radicaux libres en

stimulant l'activité des enzymes antioxydantes et en augmentant la production des antioxydants non enzymatiques.

Enfin, dans la dernière partie de cette recherche, nous avons mis en évidence l'effet cardiomodérateur de la graine de lin chez des rats rendus hypertendus. Les résultats de notre investigation montrent que le traitement avec la graine de lin entraîne une stimulation de l'activité de l'enzyme acétylcholinestérase au niveau du foie, du cœur, de l'aorte, et du rein. De plus, une augmentation de la production du monoxyde d'azote (NO) au niveau aortique, est notée. Ces résultats permettent de suggérer qu'une modulation du tissu endothélial se manifeste par un mécanisme vasodilatateur associé à un l'effet antihypertenseur.

*En conclusion, il apparait que la graine de lin pourrait corriger les troubles métaboliques engendrés par l'hypertension artérielle. Elle entraîne aussi un effet hypocholestérolémiant et antiathérogène, ce qui est en faveur d'une réduction du risque cardiovasculaire. De même, ces graines stimulent l'activité des enzymes antioxydantes et augmentent les teneurs du GSH et des thiols totaux et inversement, réduisent la peroxydation lipidique et par conséquent, elles protègent les tissus, le plasma et les érythrocytes des effets délétères des espèces réactives à l'oxygène (ERO). De plus, le traitement avec ces graines augmente l'activité de l'acétylcholinestérase et induit un effet vasodilatateur du tissu endothélial.*

Ces résultats laissent suggérer que la graine de lin est considérée comme étant l'un des aliments fonctionnels qui suscite actuellement un intérêt croissant pour ses effets bénéfiques sur la santé et la réduction des maladies cardiovasculaires. En effet, la graine de lin est considérée comme un aliment de bien-être et il est recommandé de l'introduire progressivement dans la consommation quotidienne en raison de ses multiples vertus et de ses effets bénéfiques sur plusieurs pathologies.

Il serait intéressant de compléter cette étude préliminaire par d'autres études plus approfondies afin d'apporter des éclaircissements sur les mécanismes d'action de la graine de lin sur les voies de signalisation qui ont induit l'effet antihypertenseur et cardiomodérateur sur l'endothélium et de déterminer l'action moléculaire de certaines substances bioactives sur la pompe $N^+/K^+$ ATPase. De plus, l'exploration de l'effet de la graine de lin sur l'enzyme de conversion serait intéressante pour déterminer les molécules responsables de son action vasodilatatrice.

# *Références Bibliographiques*

**Adolphe J.L., Whiting S.J., Juurlink B.H.J., Thorpe L.U. & Alcorn J. (2010)**. Health effects with consumption of the flax lignin secoisolariciresinol Diglucoside. *Br J of Nutr*. Vol.103 No.7, pp.929–938.

**Adrogué H.J**. **& Madias N.E. (2007).** Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med.* Vol.356 No.19, pp.1966-78.

**Aebi H. (1984)**. Catalase *in vitro*, in L.Packer (Ed.). Methods Enzymol., Vol.105, Academic Press, New York1 984; 121-126.

**Afzal U., Butt M.S., Ashfaq F., Bilal A. & Rasul Suleria H.A. (2020).** Bioassessment of flaxseed powder and extract against hyperglycemia and hypercholesterolemia using Sprague Dawley rats. *Clinical Phytoscience*. Vol.6 No.5, pp.1-13.

**Aguado A., Avendaño MS., Briones A.M. & Salaices M. (2015)**. Reactive oxygen species and vascular remodelling in cardiovascular diseases. *An Real Acad Farm*. Vol.81 No.2, pp.129-144.

**Ahmad K.A., Yuan D.Y., Nawaz W., Ze H., Zhuo C.X., Talal B., Taleb A., Mais E. & Qilong D. (2017)**. Antioxidant therapy for management of oxidative stress induced hypertension. *Free Radical Research,* Vol.51 No.4, pp.428-438.

**Akindele A.J., Iyamu E.A., Dutt P., Satti N.K**. **& Adeyemi O.O. (2014).** Ameliorative effect of hydroethanolic leaf extract of *Byrsocarpus coccineus* in alcohol-and sucrose-induced hypertension in rats. *J Tradit Complement Med*. Vol.4 No.3, pp.177-188.

**Al Disi S.S, Anwar M.A. & Eid A.H. (2016).** Antihypertensive herbs and their mechanisms of action: Part I. *Frontiers in Pharmacology*. Vol.6 No. 323, pp.1-24.

**Alachaher F.Z., Dali S., Dida N. & Krouf D. (2018).** Comparison of phytochemical and antioxidant properties of extracts from flaxseed (*Linum usitatissimum*) using different solvents. *Int Food ResJ*. Vol.25 No.1, pp.75-82.

**Alamgeer I.S., Asif H. & Saleem M. (2017).** Evaluation of antihypertensive potential of Ficus carica fruit. *Pharmaceutical Biology*. Vol.55 No.1, pp.1047–1053.

**Al-Bishri W.M. (2013).** Favorable effects of flaxseed supplemented diet on liver and kidney functions in hypertensive Wistar rats. *J Oleo Sci***.** Vol.62 No.9, pp.709-715.

**Alphonse P. & Aluko R. (2015)**. Anti-carcinogenic and anti-metastatic effects of flax seed lignan secolariciresinol diglucoside (SDG). *Discovery Phytomedicine*. Vol.2, pp.12-17.

**Amar L., Lepoutre C., Bobrie G. & Plouin P.F. (2010)**. Hypertension artérielle endocrine. *La Revue de Médecine Interne*. Vol.31 No.10, pp.697–704.

**Amar L., Lorthioir A., Giavarini A., Plouin P.F. & Azizi M. (2014).** Hypertension artérielle d'origine surrénale : reconnaître, évaluer et prendre en charge. *La Presse Médicale.* Vol.3 No.4, pp.420–427.

**Amaral J.H., Ferreira G.C., Pinheiro L.C., Montenegro**, **M.F. & Tanus-Santos J.E. (2015)**. Consistent antioxidant and antihypertensive effects of oral sodium nitrite in DOCA-salt hypertension. *Redox Biol*. Vol.5, pp.340-346.

**Amin T. & Thakur M. (2014)**. *Linum usitatissimum* L. (Flaxseed)-A multifarious functional food. *Int Interdisciplinary Res J*. Vol.4, pp.220-238.

**Amrani A., Chawki-Lamara SA., Taleb-bendieb F.M., Baba Hamed M.B. & Ahmed-Fouatih Z. (2013).** The prevalence of arterial hypertension in sample of Algerian population in Oran city: inherited aspect. *Annal of Clinical & Laboratory research.* Vol.1 No.1, pp 1-8.

**Anwar M.A., Al Disi S.S. & Eid A.H. (2016**). Anti-hypertensive herbs and their Mechanisms of action: Part II. *Front Pharmacol.* Vol.7 No.50, pp.1-27.

**Armenia A., Hidayat R., Meiliani M. & Yuliandra Y. (2019).** Blood pressure lowering effect of scopoletin on oxidative stress-associated hypertensive rats. *J Res Pharm.* Vol.23 No.2, pp.249-258.

**Arslanoglu S.F. & Aytac S. (2020).** The important of flax (*Linum usitatissimum L*) in terms of health. *Inter J of Life Sci and Biote.* Vol.3 No.1, pp.95-107.

**Ashraf R., Khan R.A., Ashraf I. & Qureshi A.A. (2013).** Effects of *Allium sativum* (Garlic) on systolic and diastolic blood pressure in patients with essential hypertension. *Pak. J. Pharm. Sci.* Vol.26 No.5, pp.859-863.

**Atek M., Ouchfoun A., Laid Y., Ait Mohand A., Fourar D. & Kabrane A. (2007).** La transition épidémiologique et le système de santé en Algérie: Enquête Nationale Santé 2005. Institut National de Santé Publique Algérie et Projet TAHINA (Contrat n° ICA3-CT-2002-10011) Eds; 2007.

**Awad M.A., Aldosari S.R. & Abid M.R. (2018)**. Genetic alterations in oxidant and anti-oxidant enzymes in the vascular system. *Front Cardiovasc Med*. Vol.5 No.107, pp.1-17.

**Bachir-Cherif A., Temmar M., Labat C., Atif L., Chibane A., Benkhedda S., Taleb A., Benfenatki N., Benetos A. & Bouafia M.T. (2014).** Cardiovascular morbi-mortality after a follow-up of six years in black hypertensive in south Algeria. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. Vol.63 No3, pp.168-175.

**Baecher S., Kroiss M., Fassnacht M. & Vogeser M. (2014**). No endogenous ouabain is detectable in human plasma by ultra-sensitive UPLC-MS/MS. *Clinica Chimica Acta.* Vol.431, pp.87–92.

**Bansal A. & Simon M.C. (2018)**. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J.Cell Biol.*Vol.217 No.7, pp.2291–2298.

**Baradaran A., Nasri H. & Rafieian-Kopaei M. (2014).** Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants. *J Res Med Sci*. Vol.19 No.4, p.358–367.

**Barton M. & Yanagisawa M. (2019).** Endothelin: 30 years from discovery to therapy. *Hypertension.* Vol.74 No.6, pp.1232-1265.

**Barton M. (2011).** The discovery of endothelium-dependent contraction: the legacy of Paul M. Vanhoutte. *Pharmacol Res.* Vol.3 No.6, pp.455-62.

**Bassett C.M., Rodriguez-Leyva D. & Pierce G.N. (2009).** Experimental and clinical research findings on the cardiovascular benefits of consuming flaxseed. *Appl Physiol Nutr Metab.* Vol.34, pp.965–974.

**Basting T. & Lazartigues E. (2017).** DOCA-salt hypertension. *Curr Hypertens.* Vol.19 No.32, pp.1-8.

**Batenburg W.W., Popp R., Fleming I., De Vries R., Garrelds I.M., Saxena P.R. & Danser A.H.J. (2004).** Bradykinin-induced relaxation of coronary microarteries. s-nitrosothiols as EDHF?. *Br. J. Pharmacol.* Vol.142 No.1, pp.125–135.

**Bauer J., Ripperger A., Frantz S., Ergün S., Schwedhelm E. & Benndorf R.A. (2014).** Pathophysiology of isoprostanes in the cardiovascular system: implications of isoprostane-mediated thromboxane A2 receptor activation. *Br J Pharmacol*. Vol.1 No.13, pp.3115–3131.

**Bekhit A.E., Shavandi A., Jodjaja T., Birch J., Teh S., Ahmed, I.A.M., Al-Juhaimid F.Y, Saeedie P. & Bekhi A. A. (2018).** Flaxseed: composition, detoxification, utilization, and opportunities. *Bioc & Agr Biotechnology*. Vol.13, pp.129-152.

**Benavides G.A., Squadrito G.L, Mills R.W., Patel H.D., Isbell T.S. & Patel R.P (2007).** Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. *Proc Natl Acad Sci USA*. Vol.104 No.46, pp.17977-17982.

**Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E., Cushman M., Das S.R., Deo R., De Ferranti S.D., Floyd J., Fornage M., Gillespie C., Isasi C.R. & Jiménez M.C. (2017).** American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee.Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American heart association. *Circulation.* Vol.135 No.10, pp. 146-603.

**Benkhedda S., Chibane A. & Temmar M. (2005).** Prevalence of cardiovascular risk factors associated to hypertenion in the Algerian population. *Report SAHA. J Hypertension.* Vol.23 (suppl 2).

**Benmohammed K., Nguyen M. T., Khensal S., Valensi P. & Lezzar A. (2011).** Arterial hypertension in overweight and obese Algerian adolescents: role of abdominal adiposity. *Diabetes & Metabolism.* Vol.37 No.4, pp.291–297.

**Bernatova I. (2014).** Endothelial dysfunction in experimental models of arterial hypertension: cause or consequence?. *Bio Med Res Int,* Vol.4, pp.1-15.

**Bestermann W., Houston M.C. & Basile J. (2005)**. Addressing the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome in the southeast-rn United States, part II. Treatment recommendations for management of the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*. Vol.329, pp.292-305.

**Bilanda D.C., Dzeufiet P.D.D., Bopda O.M. & Kamtchouing P. (2018).** *Allablanckia floribunda* hypotensive activity on ethanol induced hypertension in rats. *J Phytopharmacol* . Vol.7 No.2, pp.146-151.

**Bilanda D.C., Dzeufiet P.D.D., Kouakep L., Aboubakar B.F.O., Tedong L., Kamtchouing P. & Dimo T. (2017)**. *Bidens pilosa* ethylene acetate extract can protect against L-NAME-induced hypertension on rats. *BMC Complement Altern Med*. Vol.17 No.479, pp.1-8.

**Bilanda D.C., Tcheutchoua Y.C., Dzeufiet P.D.D., Fokou D.L.D., Fouda Y.B., Dimo T. & Kamtchouing P. (2019)**. Antihypertensive activity of *Leersia hexandra* Sw. (Poaceae) aqueous extract on ethanol-induced hypertension in wistar rat. *Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine.* Vol.2019, pp.1-9.

**Blaustein MP. (2017).** The pump, the exchanger, and the holy spirit: origins and 40-year evolution of ideas about the ouabain-$Na^+$ pump endocrine system**.** *Am J Physiol Cell Physiol*.Vol.314 No.1, pp.3-26.

**Bostoglou N.A., Fletouris D.J., Papageorgioi G.E., Vassilopoulos V.N., Mantis A.J. & Trakatellis A.G. (1994).** Rapid sensitive and specific thiobarbituric acid method for measuring lipid peroxidation in animal tissue, food and feedstuff samples. *J of Agr & Food Chemistry*. Vol.42, pp.1931-1937.

**Boukli Hacène L. & Meguenni K. (2007).** Facteurs de risque cardio-vasculaire dans la communauté urbaine de Tlemcen (Algérie**).** *Cahiers d'études et de recherches francophones/Santé*. Vol.17 No.3, pp.153-158.

**Boussetta N., Turka M., De Taeyec C., Larondellec Y., Lanoisellé J.L. & Vorobiev E. (2013).** Effect of high voltage electrical discharges, heating and ethanol concentration on the extraction of total polyphenols and lignans from flaxseed cake. *Industrial Crops & Products* Vol.49, pp.690–696.

**Bouznad N., Mghari G.E. & Ansari N.E. (2016).** Etiologies des hypertensions artérielles endocrines: à propos d'une série de cas. *Pan African Medical J*. Vol.23 No.170, pp.1-10.

**Brandes, RP**. **(2014).** Endothelial dysfunction and hypertension. *Hypertension*. Vol.64 No.5, pp.924-928.

**Briones A.M. & Touyz RM. (2010).** Oxidative stress and hypertension: current concepts. *Curr Hypertens Rep*. Vol.12 No.2, pp.135-42.

**Brook R.D., Appel L.J., Rubenfire M., Ogedegbe G., Bisognano J.D., Elliott W.J., Fuchs F.D., Hughes J.W., Lackland D.T., Staffileno B.A., Townsend R.R. & Rajagopalan S. (2013).** Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure. *J Hypertens.* Vol.61, pp.1360–83.

**Brown M.K., Morice P.C. & Duthie G.G. (1997)**. Erythrocytes vitamine E and plasma ascorbate concentrations in relation to erythrocyte peroxidation in smokers and nonsmokers: dose response to vitamine E supplementation. *Am J Clin Nutr*. Vol.65, pp.496-502.

**Calado A., Neves P.M., Santos T. & Ravasco P. (2018)**. The effect of flaxseed in breast cancer: A Literature Review. *Front Nutr.* Vol.5 No.4, pp.1-7.

**Caligiuri S.P., Penner B. & Pierce G.N. (2014a).** The HYPERFlax trial for determining the anti-HYPERtensive effects of dietary flaxseed in newly diagnosed stage 1 hypertensive

patients: study protocol for a randomized, double-blinded, controlled clinical trial. *Trials*. Vol.15 No.232, pp.2-7.

**Caligiuri S.P.B., Aukema H.M., Ravandi A., Guzman R., Dibrov E. & Pierce G.N. (2014b).** Flaxseed consumption reduces blood pressure in patients with hypertension by altering circulating oxylipins via an α-Linolenic acid–induced inhibition of soluble epoxide Hydrolase. *Hypertension*. Vol.64 No.1, pp.53-59.

**Caligiuri S.P.B., Edel A.L., Aliani M. & Pierce G.N. (2014c).** Flaxseed for hypertension: implications for blood Pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. Vol.12 No.499, pp.1-13.

**Caligiuri S.P.B.; Rodriguez-Leyva D., Aukema H., Ravandi A., Weighell W., Guzman R. & Pierce G.N. (2016)**. Dietary flaxseed reduces central aortic blood pressure without cardiac involvement but through changes in plasma oxylipins. *Hypertension*. Vol.68 No.4, pp.1031–1038.

**Camargo L.L., Harvey A.P., Rios F.J., Tsiropoulou S., Da Silva R.N.O., Cao Z., Graham D., McMaster C., Burchmore R.J., Hartley R.C., Bulleid N. & Montezano. OM. (2018)**. Vascular Nox (NADPH Oxidase) compartmentalization, protein hyperoxidation, and endoplasmic reticulum stress response in hypertension. *Hypertension*. Vol.72 No.1, pp.235-246.

**Cardoso-Carraro J.C., De Souza-Dantas M.I., Rocha-Espeschit A.C, Hércia Stampini D.M. & Rocha-Ribeiro SM. (2011).** Flaxseed and human health: Reviewing benefits and adverse effects. *Food Reviews Inter.* Vol.28 No.2, pp.203-230.

**Ceylan-Isik A.F., Guo K.K., Carlson E.C., Privratsky J.R., Liao S.J., Cai L. & Chen A.F., Ren J. (2009).** Metallothionein abrogates GTP cyclohydrolase I inhibition-induced cardiac contractile and morphological defects: role of mitochondrial biogenesis. *Hypertension*. Vol.53 No.6, pp.1023–1031.

**Chan S.H.H. & Chan J.Y.H. (2017).** Mitochondria and reactive oxygen species contribute to neurogenic hypertension. *Physiology (Bethesda).* Vo.32 No.4, pp.308-321.

**Chen H., Shen L., Ge J. (2018).** Clinical benefits of renal denervation besides blood pressure reduction. *Cardiol Plus*. Vol.3 No.2, pp.58-65.

**Chen K., Xie F., Liu S., Li G., Chen Y., Shi W., Hu H., Liu L. & Yin D. (2011)**. Plasma reactive carbonyl species. Potential risk factor for hypertension. *Free Radical Research.* Vol.45 No.5, pp.568–574.

**Chen S., Guo X., Zhang X., Yu S., Yang H., Jiang M., Sun G. & Sun Y. (2015).** Association between elevated serum alanine aminotransferase and cardiometabolic risk factors in rural Chinese population: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders*. Vol.15 No.65, pp.1-8.

**Chen X., Mori T., Guo Q., Hu C., Ohsaki Y., Yoneki Y., Zhu W., Jiang Y., Endo S., Nakayama K., Ogawa S., Nakayama M., Miyata T. & Ito S. (2013)**. Carbonyl stress induces hypertension and cardio-renal vascular injury in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertens Res*. Vol.36 No.4, pp .361-367.

**Chen H.H., Chu C.H., Wen S.W., Lai C.C., Cheng P.W. & Tseng C.J. (2019)**. Excessive fructose intake impairs baroreflex sensitivity and led to elevated blood pressure in rats. *Nutrients*. Vol.11 No.11, pp.1-14

**Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., Bahonar A., Chifamba J., Dagenais G., Diaz R., Kazmi K., Lanas F., Wei L., Lopez-Jaramillo P., Fanghong L. & Ismail N.H. (2013).** PURE study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. Vol. 10 No9, pp.959-968.

**Chrissobolis S., Banfi B., Sobey, C.G. & Faraci, F.M. (2012)**. Role of Nox isoforms in angiotensin II-induced oxidative stress and endothelial dysfunction in brain. *J Appl Physiol (1985)*. Vol.113 No.2, pp.184-191.

**Chrissobolis S., Dinh Q.N., Drummond G.R. & Sobey C.G. (2016)**. Role of oxidative Stress in Hypertension. *Studies on Atherosclerosis*. Vol.23, pp.59-78.

**Chrysant S.G. (2016**). Effects of high salt Intake on blood pressure and cardiovascular disease: The role of COX inhibitors. *Clin Cardiol*. Vol.39 No.4, pp.240–242.

**Cicero AF., Rosticci M., Fogacci F., Grandi E., D'Addato S. & Borghi C. (2017)**. High serum uric acid is associated to poorly controlled blood pressure and higher arterial stiffness in hypertensive subjects. *Eur J Intern Med*. Vol.37, pp.38-42.

**Cockerell K. M., Watkins A.S.M., Reeves L.B., Goddard L. & Lomer M.C.E. (2012).** Effects of linseeds on the symptoms of irritable bowel syndrome: a pilot randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet*. Vol.25, pp.435-443.

**Cortas N. & Wakid N. (1990)**. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin. Chem.* Vol.36, pp.1440-1443.

**Council of European Communities (1987)**. Council instructions about the protection of living animals used in scientific investigations. *Official J.of Eur.Communities 1987, (JO 86/609/CEE) L358 of 18-12-1986; Corrigendum Official J*. L117 of 05-05-1987;358: 1-28.

**Cresseya P. & Reeve J. (2019).** Metabolism of cyanogenic glycosides: A review. *Food & Chemical Toxicology*. Vol.125, pp.225–232.

**Daiber A., Xia N., Steven S., Oelze M., Hanf A., Kröller-Schön S., Münzel T. & Li H. (2019).** New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. Vol.20 No.1, p.1-34.

**Daleprane J.B.,Batista A., Pacheco J.T., Silva A.F.E., Costa C.A., Resende Â.C., Boaventura G.T. (2010)**. Dietary flaxseed supplementation improves endothelial function in the mesenteric arterial bed. *Food Research International*. Vol.43 No.8, pp.2052-2056.

**Dali S., Krouf D., Mellouk Z. & Taleb-Dida N. (2019)**. Beneficial effects of *linum usitatissimum* L. on dyslipidemia, oxidative stress and inflammatory cytokines in hypercholesterolemic rats. *Nutrition & Food Science*. Vol. 49 No. 4, pp.777-790.

**Damy T., Guellich A., Vermes E., Deswarte G. & Hittinger L. (2007)**. Physiologie et physiopathologie du système rénine-angiotensine-aldostérone. *Mt cardio*. Vol.3 No. 4, pp.257-262.

**Davies S.S. & Zhang L.S (2017).** Reactive carbonyl species scavengers-novel therapeutic approaches for chronic diseases. *Curr Pharmacol Rep*. Vol.3 No.2, pp. 51-67.

**De Carvalho E.F., Nunes A.F., Silva N.C.B., Da Silva-Gomes J.P., De Sousa R.P., Silv V.G., Nunes P.H.M., Santos R.F., Chaves M.H., Oliveira A.P**. **& Oliveira R.C.M. (2019)**. *Terminalia fagifolia* Mart. And Zucc. elicits vasorelaxation of rat thoracic aorta through nitric oxide and $K^+$ channels dependent mechanism. *Biol Open.* Vol.8 No.2, pp.1-27.

**De Vasconcelos D.I.B., Leite J.A., Carneiro L.T., Piuvezam M.R., Vitorino de Lima M. R., De Morais L.C.L., Rumjanek V.M. & Rodrigues-Mascarenhas S. (2011).** Anti-inflammatory and antinociceptive activity of ouabain in mice. *Mediators Inflamm*. Vol.2011, pp.1-11.

**Delsal J.L. (1944)**. New procedure for extraction of serum lipids with methylal application tomicro determination of total cholesterol, phosphoamino lipids, and proteins. *Bull Soc Chim Biol*. Vol.26, pp.99-105.

**Derbali A., Mnafgui K., Affes M., Derbali F., Hajji R., Gharsallah N., Allouche N. & El Feki A. (2015).** Cardioprotective effect of linseed oil against isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats: a biochemical and electrocardiographic study. *J Physiol Biochem.* Vol.71 No.2, pp.281-288.

**Dib I., Tits M., Angenot L., Wauters J.N., Assaidi A., Mekhfi H., Aziz M., Bnouham M., Legssyer A., Frederich M. & Ziyyat A. (2017).** Antihypertensive and vasorelaxant effects of aqueous extract of *Artemisia campestris* L. from Eastern Morocco. *J Ethnopharmacol*. Vol.206, pp.224-235.

**Ding H.H., Qian K., Goff H.D., Wang Q. & Cui S.W. (2018).** Structural and conformational characterization of arabinoxylans from flaxseed mucilage. *Food Chem***.** Vol.15 No.254, pp.266-271.

**Dinh Q.N., Drummond G.R., Kemp-Harper B.K.,Diep H., De Silva T.M.,Ah Kim H.,Vinh A., Robertson A.A.B., Cooper M.A., Mansell A., Chrissobolis S. & Sobey C.G. (2017).** Pressor response to angiotensin II is enhanced in aged mice and associated with inflammation, vasoconstriction and oxidative stress. *Aging (Albany NY)***.** Vol. 9 No.6, pp.1595-1605.

**Dornas W.C., Cardoso L.M., Silva M., Machado N.L., Chianca D.A.Jr., Alzamora A.C., Lima W.G., Lagent V**. **& Silva M.E. (2017**). Oxidative stress causes hypertension and activation of nuclear factor-κB after high-fructose and salt treatments. *Sci Rep*. Vol.7 No.46051, pp.1-11.

**Dorris S.L**. **& Peebles R.S.Jr. (2012)**. $PGI_2$ as a regulator of inflammatory diseases. *Mediators of Inflammation*. Vol.2012, pp.1-9.

**Drobná M., Misak A., Holland T., Kristek F., Grman M., Tomasova L., Berenyiova A., Cacanyiova S. & Ondrias K. (2015).** Captopril partially decreases the effect of $H_2S$ on rat

blood pressure and inhibits $H_2S$-induced nitric oxide release from S-Nitrosoglutathione. *Physiol. Res.* Vol.64 No.4, pp.479-486.

**Dzeufiet P.D.D., Mogueo A., Bilanda D.C.l., Oumarou-Aboubakar B.F., Tédong L., Dimo T. & Kamtchouing P. (2014).** Antihypertensive potential of the aqueous extract which combine leaf of *Persea americana* Mill.(Lauraceae), stems and leaf of *Cymbopogon citratus* (D.C) Stapf. (Poaceae), fruits of *Citrus medical* L. (Rutaceae) as well as honey in ethanol and sucrose experimental model. *BMC Complementary &Alternative Medicine.* Vol.14 No.1, pp.1-12.

**Dzuvor C.K.O., Taylor J.T., Acquah C., Pan S. & Agyei D. (2019).** Bioprocessing of functional ingredients from flaxseed. *Molecules*. Vol.23 No.10, pp.1-18.

**Edel L.A., Aliani M. & Pierce G.N. (2015)**. Stability of bioactives in flaxseed and flaxseed-fortified foods. *Food Research International*. Vol.77, pp.140-155.

**Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V.J & Feather-stone R.M. (1961**). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol*. Vol.7, pp.88-95.

**Emdin C.A., Rahimi K., Neal B., Callender T., Perkovic V. & Patel A. (2015).** Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* Vol.313 No.6, pp.603-615.

**ESH/ESC 2003: European Society of hypertension, European Society of Cardiology (ESH/ESC). (2003).** Guidelines for the management of arterial hypertension.Guidelines Committee. *J Hypertens.* Vol.21, pp.1011-53.

**Etou Ossibi A.W., Elion Itou R.D.G., Nzonzi J., Nsonde Ntandou G.F., Dimo T., Ouamba J.M.** & **Abena A.A. (2014).** Effets de l'extrait aqueux de *Lippia multiflora* Moldenke (Verbenaceae) sur la pression artérielle, la fréquence cardiaque et les ondes de l'électrocardiogramme chez le rat normotendu. *Méd. Trad. Afr*. Vol.17 No.1, pp.1-9.

**Etou Ossibi A.W., Ondélé R., Ampa R., Ngolo E., Malonga C.Q., Nkounkou L.C. & Abena A.A. (2017).** Évaluation des effets cardiovasculaires de l'extrait aqueux des feuilles de *Trema orientalis* (linn.) blume (ulmaceae). *J of Animal & Plant Sciences*. Vol.32 No. 2, pp.5134-5145.

**Fadel P.J. (2017).** Nitric oxide and cardiovascular regulation. beyond the endothelium. *Hypertension*.Vol. 69 No. 5, pp.778–779.

**Fantin F., Macchi F., Giani A. & Bissoli L. (2019**). The importance of nutrition in hypertension. *Nutrients*. Vol.11 No.2542, pp.1-3.

**Feig D.I., Soletsky B. & Johnson R.J. (2008).** Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. Vol.300 No.8, pp.924–932.

**Felmlee M.A., Woo G., Simko E., Krol E.S., Muir A.D**. **& Alcorn J. (2009).** Effects of the flaxseed lignans secoisolariciresinol diglucoside and its aglycone on serum and hepatic lipids in hyperlipidaemic rats. *Br J Nutr.* Vol.102 No.3, pp.361-369.

**Feyh A., Bracero L., Lakhani H.V., Santhanam P., Shapiro J., Khitan Z. & Komal S. (2016).** Role of dietary components in modulating hypertension. *J Clin Exp Cardiolog*. Vol.7 No.4, pp.1-15.

**Flower G., Fritz H., Balneaves L.G., Verma S., Skidmore B., Fernandes R., Kennedy D., Cooley K., Wong R., Sagar S., Fergusson D. & Seely D. (2014)**. Flax and breast cancer: A systematic review. *Integr. Cancer Ther*. Vol.13, pp.181–192.

**Forman H.J., Zhang H. & Rinna A. (2009).** Glutathione overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis. *Mol Aspects Med.* Vol.30 No.1-2, pp.1-12.

**Forstermann U. & Sessa W.C. (2012).** Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* Vol.33 No.7, pp.829–837.

**Francis A.A., Deniset J.F., Austria J.A., LaValleé R.K., Maddaford G.G., Hedley T.E., Dibrov E. & Pierce G.N. (2013)**. Effects of dietary flaxseed on atherosclerotic plaque regression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Vol.304 No.12, pp.1743-1751.

**Fukai T. & Ushio-Fukai M. (2011).** Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxid Redox Signal.* Vol.15 No.6, p.1583-1606.

**Fukumitsu S., Aida K., Shimizu H. & Toyoda K. (2010).** Flaxseed lignan lowers blood cholesterol and decreases liver disease risk factors in moderately hypercholesterolemic men. *Nutr Res*. Vol.30 No.7, pp.441-446.

**Fürstenwerth H. (2019).** Comment on: Endogenous Ouabain and Related Genes in the Translation from Hypertension to renal Diseases. *Int.J.Mol.Sci*. Vol.20 No.505, pp.1-4.

**Furtado F.F., De Menezes C.P., Bernardo V.B., Goulart A.E., Santana A.E.G., Salvador M.J., De Araújo-Júnior J.X., Paulino E.T., Da Silva G.J.C., Ribeiro Ê.A.N. & De Medeiros I.A. (2017)**. Antihypertensive and vasorelaxant effects of the ethanolic extract from the stem bark of *Aspidosperma tomentosum* Mart. *J of Applied Pharmaceutical Sci.* Vol.7 No.10, pp.118-124.

**Gaikwad, S.S. & Avari J.G. (2017).** Effect on morphology, osmotic fragility and electro kinetic potential of erythrocytes in hypertension. *Curr Hypertens Rev.* Vol.13 No.2, pp.132-137.

**Gallardo-Ortíz I.A., Rodríguez-Hernández S.N., López-Guerrero J.J., Del Valle-Mondragón L., López-Sánchez P., Touyz R.M. & Villalobos-Molina R. (2015).** Role of α1 D-adrenoceptors in vascular wall hypertrophy during angiotensin II-induced hypertension. *Auton Autacoid Pharmacol.* Vol.35 No.3, pp.17-31.

**Ganorkar P.M. & Jain R.K. (2013).** Flaxseed a nutritional punch. *Inter Food Research J*. Vol.20 No.2, pp.519-525.

**Gao Y.T., Roman L.J., Martásek P., Panda S.P., Ishimura Y. & Masters B.S. (2007)**. Oxygen metabolism by endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem*. Vol.282 No.39, pp.28557-28565.

**Garland C.J. & Dora K.A. (2017).** EDH: Endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signalling. *Acta Physiol.* Vol.219, pp.152–161.

**Garros L., Drouet S., Corbin C., Decourtil C., Fidel T., De Lacour J.L, Leclerc E.A., Renouard S., Tungmunnithum D., Doussot J., Abassi B.H., Maunit B., Lainé É., Fliniaux-Ophélie F., Mesnard F. & Hano C. (2018**). Insight into the Influence of cultivar type, cultivation year, and site on the lignans and related phenolic profiles, and the health-promoting antioxidant potential of flax (*Linum usitatissimum* L.) Seeds. *Molecules*. Vol.23 No.10, pp.1-15.

**Gbadamosi I.T. & Kalejaye A.O.(2017).** Comparison of the antioxydant of the activity, phytochemical and nutritional contents of two antihypertensive ethnomedical plants. *Ife Journal of Science*. Vol.19 No.1, pp.147-158.

**Genot C. (1996).** Some factors influencing TBA test. *Report of diet-oxproject AIRIII-CT*-1592-1577.

**Ghadhanfar E., Al-Bader M. & Turcani M. (2014)**. Wistar rats resistant to the hypertensive effects of ouabain exhibit enhanced cardiac vagal activity and elevated plasma levels of calcitonin gene-related peptide. *PLoS ONE*. Vol.9 No.10, pp.1-14.

**Ghule A.E., Jadhav S.S. & Bodhankar S.L. (2012)**. Effect of ethanolic extract of seed of *Linum usitatissimum* (Linn.) on hemodynamic changes and left ventricular function in renal occuded renovascular hypertension in rats. *Pharmacologia*. Vol.3 No.8, pp.283-290.

**Girma T., Bultosa G. & Bussa N. (2013)**. Effect of Grain Tef (*Eragrostistef* (Zucc.) Trotter) flour substitutions with flaxseed on mineral content, antioxidant activity, phytic Acid content and microbial quality of injera. *Sci. Technol. Arts Res. J.* Vol.2 No.3, pp.51-58.

**Godo S. & Shimokawa. (2017a)**. Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardio vascular homeostasis. *Free Radic Biol Med.* Vol.109, pp.4-10.

**Godo S. & Shimokawa. (2017b).** Endothelial functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Vol.37, pp.108-114.

**Godos J., Vitale M., Micek A., Ray S., Martini D., Del Rio D., Riccardi G., Galvano F. & Grosso G. (2019)**. Dietary polyphenol intake, blood pressure, and hypertension: A systematic review and meta-Analysis of observational studies. *Antioxidants.* Vol.8 No.152, pp.1-21.

**Gokhale S. & Sahu A.N. (2016a).** Effect of aqueous extract of defatted flaxseeds (*Linum usitatissimum*)(Linn)) on fructose-induced hypertension in rats by inhibiting angiotensin-converting enzyme (ACE). *IOSR J of Pham & Biol Scie*. Vol.11 No.6, pp.53-58.

**Gokhale S. & Sahu A.N. (2016b).** Pharmacological properties of flaxseed, *Linum usitatissimum* Linn., as a potential medicinal plant: An overview. *World J Pharm Sci***.** Vol.4 No.8, pp.207-215.

**Gomes P.M., Sá R.W.M., Aguiar G.L., Paes M.H.S., Alzamora A.C., Lima WG, de Oliveira L.B., Stocker S.D., Antunes V.R. & Cardoso L.M. (2017).** Chronic high-sodium diet intake after weaning lead to neurogenic hypertension in adult Wistar rats. *Sci Rep.* Vol.7 No.1, pp.1-14.

**Gómez-Marcos M.A., Blázquez-Medela A.M., Gamella-Pozuelo L., Recio-Rodriguez J.I., García-Ortiz L. & Martínez-Salgado C. (2016)**. Serum superoxide dismutase is associated

with vascular structure and function in hypertensive and diabetic patients. *Oxid Med Cell Longev.* Vol.2016, pp.1-9.

**Gonzalez AA., Gallardo M., Cespedes C. & Vio C.P. (2019).** Potassium intake prevents the induction of the renin-angiotensin system and increases medullary ACE2 and COX-2 in the kidneys of angiotensin II-dependent hypertensive rats. *Front Pharmacol*. Vol.10 No.1212, pp.1-11.

**González J., Valls N., Brito R. & Rodrigo R. (2014**). Essential hypertension and oxidative stress: new insights. *World J Cardiol*. Vol.6, No.6, pp.353–366.

**Goto K., Ohtsubo T. & Kitazono T. (2018)**. Endothelium-dependent hyperpolarization (EDH) in hypertension: the role of endothelial ion channels. *Int J Mol Sci*. Vol.19 No.315, pp.1-20.

**Goyal A., Sharma V., Sihag M.K., Singh A.K., Arora S. & Sabikhi L**. **(2016).** Fortification of dahi (Indian yoghurt) with omega-3 fatty acids using microencapsulated flaxseed oil microcapsules. *J Food Sci Technol.* Vol.53 No.5, pp.2422–2433.

**Greaney J.L., Kutz J.L., Shank S.W., Jandu S., Santhanam L. & Alexander L.M. (2017).** Impaired hydrogen sulfide-mediated vasodilation contributes to microvascular endothelial dysfunction in hypertensive adults. *Hypertension*. Vol.69 No.5, pp.902–909.

**Guzik T.J. & Touyz R.M. (2017).** Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. *Hypertension*. Vol.70 No.4, pp.660-667.

**Guzmán-Hernández E.A., Segura-Cobos D., Dante A., Ávila-Acevedo J.G. & Vázquez-Cruz B. (2018)**. Evaluation of antihypertensive and vasorelaxant effects of *Heimia salicifolia* (family: Lythraceae*). Afr. J. Pharm. Pharmacol.* Vol.12 No.3, pp.41-51.

**Hakkou Z., Maciuk A., Leblais V., Bouanani N.E., Mekhfi H., Bnouham M., Aziz M., Ziyyat A., Rauf A., Ben Hadda T., Shaheen U., Patel S., Fischmeister R. & Legssyer A. (2017).** Antihypertensive and vasodilator effects of methanolic extract of *Inula viscosa* Biological evaluation and POM analysis of cynarin, chlorogenic acid as potential. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Vol.93, pp.62-69.

**Hamida F., Atif M.L., Temmar M., Chibane A., Bezzaoucha A. & Bouafia M. (2013).** Prévalence de l'hypertension artérielle dans l'oasis d'El-Menia, Algérie, et profil métabolique de la population. *Ann CardiolAngeiol*. Vol.62 No.3, pp.172–8.

**Hanif P.A. & Gilani A.H. (2015).** Dual effectiveness of Flaxseed in constipation and diarrhea: Possible mechanism. *J Ethnopharmacol*. VoL.169, pp.60-68.

**Hano C., Renouard S., Molinié R., Corbin C., Barakzoy E., Doussot J., Lamblin F. & Lainé E. (2013).** Flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) extract as well as (+)-secoisolariciresinol diglucoside and its mammalian derivatives are potent inhibitors of a-amylase activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* Vol.23 No.10, pp.3007–3012.

**Harrison D.G. & Gongora M.C. (2009)**. Oxidative stress and hyper tension. *Med Clin N Am.* Vol.93, pp.621–635.

**Hasan M., Sutradhar I., Akter T., Das Gupta R., Joshi H., Haider M.R. & Sarker M. (2018)**. Prevalence and determinants of hypertension among adult population in Nepal : Data from nepal demographic and health survey 2016. *PLoS One*. Vol.13 No.5, pp.1-14.

**He R., Wanga Y., Yanga Y., Wang Z., Jua X., Xing C., Yuana J., Wang L.F., Udenigwe C. & Ju X.R. (2019).** Rapeseed protein-derived ACE inhibitory peptides LY, RALP and GHS show antioxidantand anti-inflammatory effects on spontaneously hypertensive rats. *NPJ Sci Food*. Vol.1 No.3, pp.1-6.

**Herchi W., Arráez-Roman D., Boukhchina S., Kallel H., Segura-Carretero A. & Gutierrez A.F. (2012)**.A review of the methods used in the determination of flaxseed components. *Afric J of Biotechnology*. Vol.11 No.14, pp.724-731.

**Herculano E.A., Da Costa C., Rodriques A.K.B.F., Araújo-Júnior J.X., Santana E.G., França P.H.B., Gomes E.A., Salvador M.J., Moura F.B.P. & Ribeiro E.A.N. (2014)**. Evaluation of cardiovascular effects of edible fruits of *Syzygium cumini Myrtaceae* (L) skeels in rats. *Trop J Pharm Res*. Vol.13 No.11, pp.1853-1861.

**Herrmann S.M. & Textor S.C. (2016)**. Syndromes of renovascular hypertension. *Core Concepts in hypertension in Kidney Disease*, Chapitre.13, pp.63-83.

**Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M. & Kihara Y. (2009**). Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J*. Vol.73 No.3, pp.411-8.

**Hsu C.N. & Tain Y.L (2019).** Regulation of nitric oxide production in the developmental programming of hypertension and kidney disease. *Int J Mol Sci.* Vol.20 No.3, pp.1-16.

**Hsu C.N., Lu P.C., Lo M.H., Lin I.C. & Tain Y.L. (2019).** The association between nitric oxide pathway, blood pressure abnormalities, and cardiovascular risk profile in pediatric chronic kidney disease. *Int J Mol Sci.* Vol.20 No.21, pp.1-12.

**Huang A., Qi X., Wei L., Zhang M. & Zhou S. (2019).** Non-HDL-c/TC. A novel lipid-related marker in the assessment of severity of coronary artery lesions and cardiovascular outcomes. *Car Res &Practice*. Vol.2019, pp.1-7.

**Hügel H.M., Jackson N., May B., Zhang A.L. & Xue C.C. (2016).** Polyphenol protection and treatment of hypertension. *Phytomedicine*. Vol.23 No.2, pp.220-231.

**Hulsmans M. & Holvoet P. (2010).** The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*. Vol.14 No.1-2, pp.70-78.

**Hurtubise J., McLellan K., Durr K., Onasanya O., Nwabuko D. & Ndisang J.F. (2016)**. The different facets of dyslipidemia and hypertension in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. Vol.18 No.82, pp.1-12.

**Hwang S.W., Lee Y.M., Aldini G. & Yeum K.J. (2016).** Targeting reactive carbonyl species with natural sequestering agents. *Molecules.* Vol.21 No.280, pp.1-13.

**Ibrahim M. & Damasceno A. (2012).** Hypertension in developing countries. *The Lancet*. Vol.380 No.11, pp.611–19.

**Ighodaro O.M. & Akinloye O.A. (2018).** First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J of Medicine*. Vol.54 No.2, pp.287–293.

**Imafidon K.E. & Amaechina F.C. (2010).** Effects of aqueous seed extract of *Perseaa mericana* Mill.(Avocado) on blood pressure and lipid profile in hypertensive rats. *Adv in Bio Res.* Vol.4 No.2, pp.116-121.

**Imenshahidi M., Eghbal M., Sahebkar A. & Iranshahi M. (2017).** Hypotensive activity of auraptene, a monoterpene coumarin from Impact of pre-existing hypertension and high systolic blood pressure at admission in patients hospitalized for systolic heart failure. *Biomedicine & Phar.* Vol.93, pp.62-69.

**Imran M., Ahmad N., Anjum F.M., Khan M.K., Mushtaq Z., Nadeem M. & Hussain S. (2015).** Potential protective properties of flax lignin secoisolariciresinol diglucoside. *Nutrition J.* Vol.14 No.71, pp.1-7.

**Intachai K., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. & Shinlapawittayatorn K. (2018)**. Revisiting the cardioprotective effects of acetylcholine receptor activation against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Int. J. Mol. Sci.* Vol.19 No.9, pp.1-12.

**Jatoi N.A., Al-Baker W.I., Al-Muhanna A., Al-Muhanna F., Kyvelou S.M. & Sharif F. (2017).** Associations between smoking and alcohol use and arterial elasticity in patients with newly diagnosed essential hypertension: a crosssectional study. *Artery Research.* Vol.20, pp.12-18.

**Jhala A.J. & Hall L.M**. **(2010).** Flax (*Linum usitatissimum* L.): Current uses and future applications. *Aust. J. Basic & Appl. Sci.* Vol.4 No.9, pp.4304-4312.

**Jiang F., Yang J., Zhang Y, Dong M., Wang S., Zhang Q., Liu F.F., Zhang K. & Zhang C. (2014)**. Angiotensin converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol*. Vol.11 No.7, pp.413–426.

**Jin S., Teng X., Xiao L., Xue H., Guo Q., Duan X., Chen Y**. **& Wu Y. (2017**). Hydrogen sulfide ameliorated L-NAME-induced hypertensive heart disease by the Akt/eNOS/NO pathway. *Exp Bio Med*. Vol.242 No.18, p.1831-1841.

**JNC 7. (2003).** 7ème rapport du Comité national américain de la prévention, détection, évaluation et traitement de l'élévation de la pression artérielle. *JNC 7. JAMA*. Vol.289, pp.2560-2571.

**Joe B. (2015)**. Dr Lewis Kitchener, Dahl, the Dahl rats, and the inconvenient truth about the genetics of hypertension. *Hypertension*. Vol.65, pp.963-969.

**Johnson K.C., Whelton P.K., Cushman W.C., Cutler J.A., Evans G.W.,Snyder J.K., Ambrosius W.T., Beddhu S., Cheung A.K., Fine L.J., Lewis C.E, Rahman M., Reboussin D.M., Rocco M.V., Oparil S. & Wright J.T Jr. (2018).** Blood pressure measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension*. Vol.71 No.5, p.848-857.

**Jordão J.B.R., Porto H.K.P., Lopes FM., Batista A.C. & Rocha ML. (2017).** Protective effects of ellagic acid on cardiovascular injuries caused by hypertension in rats. *Planta Med.* Vol.83 No.10, pp.830-836.

**Juraschek S.P., Kovell C. L., Appel L.J., Miller E.R., Sacks F.M., Christenson R.H., Rebuck H., Chang A.R., Mukamal K. J. (2020).** Associations between dietary patterns and subclinical cardiac injury: an observational analysis from the DASH trial. *Ann Intern Med.* Vol.172 No.12, pp.786-794.

**Juraschek S.P., Gelber A.C., Choi H.K., Appel L.J. & Miller E.R. (2016)**. Effects of the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet and sodium intake on serum uric Acid. *Arthrtis & Rheumatology.* Vol.68 No.12, pp.3002–3009.

**Kaithwas G. & Majumdar D.K. (2013).** Effect of *L. usitatissimum* (Flaxseed/Linseed) fixed oil against distinct phases of inflammation. *ISRN Inflamm*. Vol.2013, pp.1-4.

**Kajla P., Sharma A. & Sood D.R. (2017).** Effect of germination on proximate principles, minerals and anti nutrients of flaxseeds. *Asian J. Dairy & Food Res.* Vol.36 No.1, pp.52-57.

**Kajla P., Sharma A. & Sood D.R. (2015).** Flaxseed-a potential functional food source. *J Food Sci Technol*. Vol.52 No.4, pp.1857–1871.

**Kamal I. & Abdelkader H.M. (2016)**. Dyslipidemia: the hidden sector of hypertension. *J Of Pharmacy.* Vol.6 No.5, pp. 69-73

**Kanbay M., Ozkara A., Selcoki Y., Isik B, Turgut F., Bavbek N., Uz E., Akcay A., Yigitoglu R. & Covic A. (2007)**. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearence, and proteinuria in patients with normal renal functions. *Int Urol Nephrol.* Vol.39 No.4, pp.1227–1233.

**Kapuriya P.B., Sadariya K.A., Bhavsar S.K. & Thaker A.M. (2018**). Antidiabetic activity of aqueous extracts of *Linum usitatissimum* in streptozotocin induced diabetic rats. *The Pharma Innovation J.* Vo.7 No.7, pp.149-154.

**Kasote D.M. (2013)**. Flaxseed phenolics as natural antioxidants. *Inte Food Research J.* Vol.l20 No.1, pp.27-34.

**Katare C., Saxena S., Agrawal S., Prasad G.B.K.S. & Bisen P.S. (2012).** Flax seed: a potential medicinal food. *J Nutr Food Sci.* Vol.2 No.1, pp.1-8.

**Kaur P., Waghmare R., Kumar V., Rasane P., Kaur S. & Gat Y. (2018).** Recent advances in utilization of flaxseed as potential source for value addition. *OCL*. Vol.25 No.3, pp.1-11.

**Ketchem C.J., Conner C.D., Murray R.D., Du Plessis M., Lederer E.D., Wilkey D., Merchant M. & Khundmiri S.J. (2016)**. Low dose ouabain stimulates $Na^+/K^+$ATPase $\alpha_1$ subunit association with angiotensin II type 1 receptor in renal proximal tubule cells. *Biochim Biophys Acta.* Vol.1863 No.11, pp.2624-2636.

**Kezimana P., Dmitriev A.A., Kudryavtseva A.V., Romanova E.V. & Melnikova N.V. (2018).** Secoisolariciresinol diglucoside of flaxseed and its metabolites: biosynthesis and potential for nutraceuticals. *Frontiers in Genetics.* Vol.9 No.641, pp.1-9.

**Khalesi S., Irwin C. & Schubert M. (2015).** Flaxseed consumption may reduce blood pressure: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Nutr*. Vol.145 No.4, pp.758-65.

**Khan S.G., Geer A., Fok H.W., Shabeeh H., Brett S.E., Shah A.M. & Chowienczyk P.J. (2015).** Impaired neuronal nitric oxide synthase-mediated vasodilator responses to mental stress in essential hypertension. *Hypertension*. Vol.65 No.4, pp.903-909.

**Khundmiri S.J., Salyer S.A., Farmer B., Qipshidze-Kelm N., Murray R.D., Clark B.J., Xie Z., Pressley T.A. & Lederer E.D. (2014).** Structural determinants for the ouabain-stimulated increase in $Na^+$–$K^+$ - ATPase activity. *Bioch et Biophy Acta*. Vol.1843 No.6, pp.1089–1102.

**Kim H. & Andrade F. (2016).** Diagnostic status of hypertension on the adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *Prev Med Rep*. Vol.4, pp.525–531.

**Komnenov D., Levanovich P.E. & Rossi N.F. (2019).** Hypertension associated with fructose and high salt: renal and sympathetic mechanisms. *Nutrients*. Vol.11 No.3, p.1-12.

**Konukoglu D. & Uzun H. (2017)**. Endothelial dysfunction and hypertension. *Adv Exp Med Bio*. Vol.956, pp.511-540.

**Korbecki J., Baranowska-Bosiacka I., Gutowska I. & Chlubek D. (2014)**. Cyclooxygenase pathways. *Acta Biochim Pol*. Vol.61 No.4, pp.639–649.

**Kowalska K., Socha E. & Milnerowicz H. (2015).** *Review:* The role of paraoxonase in cardiovascular diseases. *Ann Clin Lab Sci*. Vol. 45 No.2, pp.226-233.

**Kumar M.R., Shankar R. & Singh S. (2017a).** Hypertension among the adults in rural Varanasi: a cross-sectional study on prevalence and health seeking behavior. *Indi J of Preventive & Social Medicine*. Vol. 47 No.1-2, pp.78–83.

**Kumar S.S., Balasubramanyam B.V., Rao K.J., Dhas P.H.A. & Nath B.S. (2017b)**. Effect of flaxseed oil and flour on sensory, physicochemical and fatty acid profile of the fruit yoghurt. *J Food Sci Technol.* Vol.54 No.2, pp.368–378.

**Kumar N., Maurya P.K., Kant R. & Rizvi S.I. (2016).** Epicatechin in vitro ameliorates erythrocyte protein carbonyl content in hypertensive patients comparison with L-ascorbic acid. *Arch Physiol Biochem*. Vo.122 No.3, pp.155-160.

**Kuo C.L. & La Du B.N. (1995).** Comparison of purified and rabbit serum paraoxonases. *Drug Metabolism & Disposition*. Vol.23, pp.935-944.

**Kuwabara M. (2015)**. Hyperuricemia, cardiovascular disease, and hypertension. *Pulse.* Vol.3 No.3-4, pp.242–252.

**Lee J.H., Lee J.W., Youn Y.J., Ahn M.S., Ahn S.G., Kim J.Y., Lee S.H., Yoon J., Oh J., Kang S.M., Jeon E.S., Choi D.J., Ryu K.H. & Yoo B.S. (2016)**. Prognostic impact of preexisting hypertension and high systolic blood pressure at admission in patients hospitalized for systolic heart failure. *J of Cardiology.* Vol. 67 No.5, pp.418-423.

**Lerman L.O., Kurtz T.W., Touyz R.M., Ellison D.H., Chade A.R., Crowley S.D., Mattson D.L., Mullins J.J., Osborn J., Eirin A., Reckelhoff J.F., Iadecola C. & Coffman T.M. (2019).** Animal models of hypertension: a scientific statement from the American heart association. *Hypertension.* Vol.73 No.6, pp.87-120.

**Levine R.L., Garland D., Oliver C.N., Amici A., Climent I., Lenz A.G., Ahn B.W., Shaltiel S. & Stadtman E.R. (1990).** Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*. Vol.186, pp.464-478.

**Li H. & Forstermann U. (2013)**. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease. *Curr Opin Pharmacol*. Vol.13 No.2, pp.161–167.

**Li X.H., Xue W.L., Wang M.J., Zhou Y., Zhang C.C., Sun C., Zhu L., Liang K., Chen Y., Tao B.B., Tan B., Yu B. & Zhu YC. (2017).** $H_2S$ regulates endothelial nitric oxide synthase protein stability by promoting microRNA-455-3p expression. *Sci Rep*. Vol.7 No.44807, pp.1-12.

**Lockyer S., Rowland I., Paul J., Spencer E., Yaqoob P. & Stonehouse W. (2017).** Impact of phenolic- rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers: a randomised controlled trial. *Eur J Nutr*. Vol.56 No.4, pp.1421–1432.

**Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L. & Randall R.J. (1951).** Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* Vol.193, pp.265-75.

**Lu X. & Crowley S.D. (2018)**. Inflammation in salt-sensitive hypertension and renal damage.*Current Hypertension Reports*. Vol.20 No.12, pp.1-8.

**Lurbe E., Agabiti-Rosei E., Cruickshank J.K., Dominiczak A., Erdine S., Hirth A., Invitti C., Litwin M., Mancia G., Pall D., Rascher W., Redon J., Schaefer F., Seeman T., Sinha M. & Stabouli S. (2016)**. European society of hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* Vol.34 No.10, pp.1887–1920.

**Ma X., Wang R., Zhao X., Zhang C., Sun J., Li J., Zhang L., Shao T., Ruan L. & Chen L. (2013)**. Antidepressant-like effect of flaxseed secoisolariciresinol diglycoside in ovariectomized mice subjected to unpredictable chronic stress. *Metab Brain Dis.* Vol.28 No.1, pp.77–84.

**Ma M.C.J., Pettus J.M., Jakoubek J.A., Traxler M.G., Clark K.C., Mennie A.K. & Kwitek A.E. (2017).** Contribution of independent and pleiotropic genetic effects in the metabolic syndrome in a hypertensive rat. *PLoS One*. Vol.12 No.8, pp.1-16.

**Machado A.M., De Paula H., Cardoso L.D. & Costa N.M. (2015**). Effects of brown and golden flaxseed on the lipid profile, glycemia, inflammatory biomarkers, blood pressure and body composition in overweight adolescents. *Nutrition*. Vol.31 No.1, pp.90-96.

**Maddock J., Ziauddeen N., Ambrosini G.L., Wong A., Hardy R. & Ray S. (2018)**. Adherence to a dietary approaches to stop hypertension (DASH)-type diet over the life course and associated vascular function: a study based on the MRC 1946 British birth cohort. *British J of Nutrition*. Vol. 119 No.5, pp.581–589.

**Majzunova M., Dovinova I., Barancik M. & Chan J.Y.H. (2013)**. Redox signaling in pathophysiology of hypertension. *J of Biom Scie*. Vol.20 No.1, pp.1-9.

**Makni M., Sefi M., Fetoui H., Garoui E., Gargouri K.N., Bouda-wara T. & Zeghal N. (2010).** Flaxseed and pumpkin seeds mixture ameliorates diabetic nephropathy in rats. *Food Chem. Toxicol*. Vol.48 No.9, pp.2407-2412.

**Malfatti C.R.M., Burgos L.T., Rieger A., Rüdger C.L.,Túrmina J.A., Pereira R.A., Pavlak J.L., Silva L.A. & Osiecki R. (2012)**. Decreased erythrocyte $Na^+$, $K^+$-ATPase activity and increased plasma TBARS in prehypertensive patients. *Scic World J*. Vol.2012, pp.1-5.

**Mali A.V., Padhye S.B., Anant S., Hegde M.V. & Kadam S.S. (2019).** Anticancer and antimetastatic potential of enterolactone: clinical, preclinical and mechanistic perspectives. *Eur J Pharmacol.*Vol.852, pp.107-124.

**Mancia G., De Backer G., Dominiczak A., Cifkova R., Fagard R., Germano G., Grassi G., Heagerty AM., Kjeldsen S.E., Laurent S., Narkiewicz K., Ruilope L., Rynkiewicz A., Schmieder R.E., Boudier H.A. & Zanchetti A., *et al*. (2007).** 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC). *J Hypertens*. Vol.25 No.6, pp.1105-1187.

**Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A. & Bohm M (2013).** ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* Vol.34 No.28, pp.2159-2219.

**Maneesai P., Bunbupha S., Potue P., Berkban T., Kukongviriyapan U., Kukongviriyapan V., Prachaney P. & Pakdeechote P. (2018).** Hesperidin prevents nitric oxide deficiency-induced cardiovascular remodeling in rats via suppressing TGF-1 and MMPs protein expression. *Nutrients*. Vol.10 No.1549, pp.1-15.

**Manimaran S., Chandrasekar R. & Sivagami B. (2017)**. HPTLC Analysis and tandardization of *Linum usitatissimum* L. *Int J of Phar &Phyl Res.* Vol.9 No.4, pp.516-522.

**Marchi K.C., Ceron C.S., Muniz J.J., De Martinis B.S., Tanus-Santos J.E. & Tirapelli C.R. (2016).** NADPH oxidase plays a role on ethanol-induced hypertension and reactive oxygen species generation in the vasculature. *Alcohol Alcoholism.* Vol.51 No.5, pp.522-534.

**Marklund S. & Marklund G. (1974**). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur J Biochem.* Vol.47 No.3, pp.469-474.

**Marpalle P., Sonawane S.K. & Arya S.S. (2014).** Effect of flaxseed flour addition on physicochemical and sensory properties of functional bread. *LWT-Food Sci Technol.* Vol.58 No.2, pp.614–619.

**Marpalle P., Sonawane S.K., LeBlanc J.G. & Arya SS. (2015).** Nutritional characterization and oxidative stability of a-linolenic acid in bread containing roasted ground flaxseed. *LWT-Food Sci Technol*. Vol.61 No.2, pp.510–515.

**Masodsai K., Lin Y.Y., Chaunchaiyakul R., Su C.T., Lee S.D. & Yang A.L.** (**2019).** Twelve-week protocatechuic acid administration improves insulin-induced and insulin-like growth factor-1-induced vasorelaxation and antioxidant activities in aging spontaneously hypertensive rats. *Nutrients.* Vol.11 No.3, pp.1-15.

**Mason J.K. & Thompson L.U. (2014)**. Flaxseed and its lignan and oil components: Can they play a role in reducing the risk of and improving the treatment of breast cancer?. *Appl. Physiol Nutr. Metab*. Vol. 39 No.6, pp.663–678.

**Masuyer G., Yates C.J., Sturrock E.D. & Acharya K.R. (2014).** Angiotensin-I converting enzyme (ACE): structure, biological roles, and molecular basis for chloride ion dependence. *Biol Chem* .Vol.395 No.10, pp.1135-1149.

**Matin N., Pires P.W., Garver H., Jackson W.F. & Dorrance A.M. (2016)**. DOCA-Salt hypertension impairs artery function in rat middle cerebral artery and parenchymal arterioles. *Microcirculation.* Vol.23 No.7, pp.571–579.

**McGill MR. (2016).** The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers**.** *Excli J.* Vol.15, pp.817-828.

**Meira E.F., Siman F.D.M., Thais D.O.F., Rogerio R.F.J., De Batista P.R., Stefanon I., Vassallo D.V**. **& Padilha A.S. (2015)**. Low-dose ouabain administration increases $Na^+$, $K^+$-ATPase. *Pharmacol Rep*. Vol.67 No.2, pp.253-259.

**Ménard B., Chazalviel L., Roussel S., Bernaudin M. & Touzani O. (2018)**. Two kidney one-clip is a pertinent approach to integrate arterial hypertension in animal models of stroke: Serial magnetic resonance imaging studies of brain lesions before and during cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. Vol.38 No.10, pp.1769–1780.

**Metchi F.M.D., Nguemfo E., Nana P., Temdié J.R., Lemba-Tom E.N., Nkeng-Efouet P.A., Dongmo A.B. & Dimo T. (2013)**. Cardioprotective effects of methanol/methylene chloride extract of *Vitex cienkowskii* (Verbebaceae) in l-NAME induced hypertension in rats. *Eur J of Integ Med.* Vol.5 No.6, pp.519-526.

**Midha T., Lalchandani A., Nath B., Kumari R**. **& Pandey U. (2012).** Prevalence of isolated diastolic hypertension and associated risk factors among adults in Kanpur, India. *India heart J.* Vol.64 N.4, pp.374-379.

**Miles A.J., Fedosova N.U., Hoffmann S.V., Wallace B.A**. **& Esmann M. (2013)**. Stabilisation of Na, K-ATPase structure by the cardiotonic steroid ouabain. *Biochem Biophys Res Commun*. Vol.435 No.2, pp.300-305.

**Mills K.T, Bundy J.D., Kelly T.N., Reed J.E., Kearney P.M., Reynolds K., Chen J. & He J. (2016)**. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation.* Vol.134 No.6, pp.441-450.

**Moens A.L., Takimoto E., Tocchetti C. G. Chakir K., Bedja D., Cormaci G., Ketner E.A., Majmudar M., Gabrielson K., Halushka M.K., Mitchell J.B., Biswal S.,Channon K.M., Wolin M.S., Alp N.J., Paolocci N., Champion H. C. & Kass D.A. (2008).** Reversal of cardiac hypertrophy and fibrosis from pressure overload by tetrahydrobiopterin: efficacy of

recoupling nitric oxide synthase as a therapeutic strategy. *Circulation*. Vol.117 No.20, pp.2626–2636.

**Montezano A.C. & Touyz R.M. (2014).** Reactive oxygen species, vascular Noxs, and hypertension: focus on translational and clinical research. *Antioxid Redox Signal*. Vol.20, pp.164–182.

**Montezano A.C., Tsiropoulou S., Dulak-Lis M., Harvey A., Camargo L.L. & Touyz RM. (2015)**. Redox signaling, Nox5 and vascular remodeling in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. Vol.24 No.5, pp.425-33.

**Moree S.S. & Rajesha J. (2011).** Secoisolariciresinol diglucoside. A potent multifarious bioactive phytoestrogen of flaxseed. *Res &Rev in Bio &Biot*. Vol.2 No.3, pp.1-24.

**Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D. K., Blaha M.J., Cushman M., Das S.R.,De Ferranti. S., Després J.P., Fullerton H.J., Howard V.J., Huffman M.D., Isasi C.R., Jiménez M.C., Judd S.E. & Jiménez M.C. (2016).** American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. executive summary: heart disease and stroke statistics–2016 update: a report from the American heart association. *Circulation*. Vo.133, pp.447–454.

**Mungli P., Shetty M.S., Tilak P. & Anwar N. (2009).** Total thiols: biomedical importance and their alteration in various disorders. *Online J Health and Allied Sciences*. Vol.8 No.2, pp.1-9.

**Münzel T. & Daiber A. (2017)**. Does endothelial tetrahydrobiopterin control the endothelial NO synthase coupling state in arterial resistance arteries?. *Br J Pharmacol*. Vol.174 No.14, pp.2422–2424.

**Nabika T., Ohara H., Kato N. & Isomura M. (2012)**. The stroke-prone spontaneously hypertensive rat: still a useful model for post-GWAS genetic studies?. *Hypertens Res*. Vol.35 No.5, pp.477–484.

**Naik H.S., Srilatha C., Sujatha K., Sreedevi B. & Prasad T.N.V.K.V. (2018).** Supplementation of whole grain flaxseeds (*Linum usitatissimum*) along with high cholesterol diet and its effect on hyperlipidemia and initiated atherosclerosis in Wistar albino male rats. *Vet World*. Vol.11 No.10, pp.1433–1439.

**Naik R.S, Anurag A.P., Prakruthi M. & Mahesh M. (2020).** Flax Seeds (*Linum usitatissimmum*): Nutritional composition and health benefits. *IP Jl of Nut, Meta Health Sci*. Vol.3 No.2, pp.35–40.

**Naregal G.V., Devaranavadagi B.B., Patil S.G. & Aski BS. (2017)**. Elevation of oxidative stress and decline in endogenous antioxidant defense in elderly individuals with hypertension. *J Clin Diagn Res*. Vol.11 No.7, pp.9-12.

**NCD Risk Factor Collaboration. (2017).** World wide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. Vol.389 No.10064, pp.37–55.

**Ndrepepa G. (2018)**. Uric acid and cardiovascular disease. Review. *Clin Chimi Acta*. Vol.484, pp.150–163.

**Ngolo E., Etou Ossibi A.W., Epa C., Loubanou C.A.C., Samba Ndossi A.S.F., Ouamba J.M. & Abena A.A. (2018)**. Effet hypotenseur de l'extrait aqueux de la recette à base de *Brillantaisia patula* T. Anderson (Acanthaceae) et de *Desmodium velutinum* (Willd) D.C (Fabaceae) chez le rat. *Int J of Multidisciplinary & Current Res*. Vol.6 No.6, pp.1415-1423.

**Nitiéma M., Soleti R., Koffi C., Belemnaba L., Mallegol P., Ouédraogo N., Kini F.B., Ouédraogo S., Guissou I.P. & Andriantsitohaina R. (2019)**. Ethyl acetate fraction of *Lannea microcarpa* Engl. and *K. Krause* (Anacardiaceae) trunk barks corrects angiotensin II-induced hypertension and endothelial dysfunction in mice. *Oxid Med Cell Longev*. Vol.2019, pp.1-14

**Oliveira-Paula G.H. & Tanus-Santos JE. (2019).** Nitrite-stimulated gastric formation of S-nitrosothiols as an antihypertensive therapeutic strategy. *Curr Drug Targets.* Vol.20 No.4, pp.431-443.

**Omóbòwálé T.O., Oyagbemi A.A., Folasire A.M., Ajibade T.O., Asenuga E.R., Adejumobi O.A., Ola-Davies O.E., Oyetola O., James G., Adedapo A.A. & Yakubu M.A. (2018).** Ameliorative effect of gallic acid on doxorubicin-induced cardiac dysfunction in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* Vol.29 No.1, pp.19-27

**Omóbòwálé T.O., Oyagbemi A.A., Ogunpolu B.S., Ola-Davies O.E., Olukunle J.O., Asenuga E.R., Ajibade T.O., Adejumobi O.A., Afolabi J.M., Falayi O.O., Ashafa A., Adedapo A.A. & Yakubu M.A. (2019).** Antihypertensive effect of polyphenol-rich fraction of *Azadirachta indica* on $N^{\omega}$-Nitro-L-Arginine methyl ester-induced hypertension and cardiorenal dysfunction**.** *Drug Res (Stuttg)*. Vol.69 No.1, pp.12-22.

**Organisation mondial de la santé (World Health Organization (WHO). (2003).** International society of hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens.* Vol.21 No.11, pp.1983-1992.

**Organisation mondial de la santé (World Health Organization (WHO). (2014)**. Rapport sur la situation mondiale des maladies non transmissibles.

**Organisation mondial de la santé (World Health Organization. (2018).** NCD Mortality and Morbidity [Internet]. Geneva : Global Health Observatory, n/d [consulté le 10 janvier 2018]. Accessible sur: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/.

**Otsuka T., Takada H., Nishiyama Y., Kodani E., Saiki Y., Kato K. & Kawada T. (2016).** Dyslipidemia and the risk of developing hypertension in a working-age male population. *J Am Heart Assoc*. Vol.5 No.3, pp.1-9.

**Ouweneel A.B. & Van Eck M. (2016).** Lipoproteins as modulators of atherothrombosis: from endothelial function to primary and secondary coagulation. *Vascul Pharmacol.* Vol.82, pp.1–10.

**Padilha A.S., Salaices M., Vassallo D.V., Batista P.R. & Siman F.D.M. (2011)**. Hypertensive effects of the iv administration of picomoles of ouabain. *Braz J of Med &Biol Res*. Vol.44 No.9, pp.933-938.

**Padwal R.S., Bienek A., McAlister F.A. & Campbell N.R. (2016).** Epidemiology of hypertension in Canada an update. *Can J of Cardi.* Vol.32 No.5, pp.687-694.

**Panaite T., Ropota M., Turcu R., Olteanu M., Corbu A.R. & Nour V. (2017).** Flaxseeds: nutritional potential and bioactive compounds**.** *Bulletin UASVM. Food Science &Technology.* Vol.74 No.2, pp.65-73.

**Paredes M.D., Romecín P., Atucha N.M., O'Valle F., Castillo J., Ortiz M.C. & García-Estañ J. (2018).** Moderate effect of flavonoids on vascular and renal function in spontaneously hypertensive rats. *Nutrients.* Vol.10 No.8, pp.2-7.

**Parikh M., Maddaford T.G., Austria J.A., Aliani M., Netticadan T & Pierce G.N. (2019a).** Dietary flaxseed as a strategy for improving human health. *Nutrients*. Vol.11 No.5, pp.2-15.

**Parikh M., Raja P., Austria J.A., Yub L., Gargb B., Netticadana T. & Pierce G.N. (2019b).** Dietary flaxseed protects against ventricular arrhythmias and left ventricular dilation after a myocardial infarction. *J Nutr Biochem.* Vol.71, pp.63-71.

**Parikh M., Netticadan T. & Pierce G.N. (2018).** Flaxseed: its bioactive components and their cardiovascular benefits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Vol.134 No.2, pp.146-159.

**Park J.B**. **& Velasquez M.T**. **(2012).** Potential effects of lignan-enriched flaxseed powder on bodyweight, visceral fat, lipid profile, and blood pressure in rats. *Fitoterapia*. Vol.83 No.5, pp.941-946.

**Pavlov V., Xiao Y. & Willner I. (2005)**. Inhibition of the acetycholine esterase-stimulated growth of au nanoparticles nanotechnologybased sensing of nerve gases. *Nano Lett*. Vol.5 No.4, pp.649–653.

**Pawluk H., Pawluk R., Robaczewska J., Kędziora-Kornatowska K**. **& Kędziora J. (2017)**. Biomarkers of antioxidant status and lipid peroxidation in elderly patients with hypertension. *Redox Rep.* Vol.22 No.6, pp.542-546.

**Perez V. & Chang E.T. (2014)**. Sodium-to-potassium ratio and blood pressure, hypertension, and related factors. *J Adv Nutr*. Vol.5 No.6, pp.712–741.

**Petersen J. & Benzeval. (2016).** Untreated hypertension in the UK house hold population-Who are missed by the general health checks?. *Prev Med Rep*. Vol.4, pp.81-86.

**Pickard J.M.J., Burke N., Davidson S.M. & Yellon D.M. (2017).** Intrinsic cardiac ganglia and acetylcholine are important in the mechanism of ischaemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*. Vo.112 No.11, pp.1-12.

**Polak A.A.F., Harasim-Symbor E.C. & Chabowski A. (2018).** Animal models of hypertension-revisited. *Prog Health Sci*. Vol.8 No.1, pp.167-176.

**Polak-Iwaniuk A., Harasim-Symbor E., Gołaszewska K. & Chabowski A**. **(2019).** How hypertension affects heart metabolism. *Front Physiol*. Vol.10 No.435, pp.1-13.

**Possomato-Vieira J.S., Gonçalves-Rizzi V.H., Do Nascimento R.A., Wandekin R.R., Caldeira-Dias M., Chimini J.S., Da Silva M.L.S. & Dias-Junior C.A**. **(2018)**. Clinical and experimental evidences of hydrogen sulfide involvement in lead-induced hypertension. *Bio Med Research Int*. Vol.2018, pp.1-13.

**Poulter N.R., Prabhakaran D. & Caulfield M. (2015**). Hypertension. *The Lancet*. Vol.22 No.386 No.9995, pp.801-12.

**Prasad K. (2013)**. Secoisolariciresinol diglucoside (SDG) isolated from flaxseed, an alternative to ACE inhibitors in the treatment of hypertension. *Int J Angiol*. Vol.22 No.4, pp.235-238.

**Pyakurel P., Yadav D.K., Thapa J., Thakur N., Sharma P., Koirala N., Yadav S.K., Chaurasia A., Sharma S., Thapa J., Thapa S., Shah A., Panta P., Shrestha R., Dangi A., Acharya B., Pyakurel U. & Jha N. (2019).** Prevalence and associated risk factor of hypertension among individuals of age 18-59 years in South-eastern Nepal: A cross-sectional study. *Nepalese Heart Journal.* Vol.16 No.1, pp.19-26

**Quintanilha A.T., Packer L., Davies J.M., Racanelli T.L. & Davies K.J. (1982)**. Membrane effects of vitamin E deficiency.bioenergetic and surface charge density studies of skeletal muscle nd liver mitochondria. *Ann N Y Acad Sci*. Vo.393, pp.32-47.

**Rafieian-Kopaei M., Bahmani M., Khodadadi S., Moradi M., Kafeshani M. (2016).** Ameliorative effects of antioxidants on hypertension Review. *Ann Res Antioxid*. Vol.1 No.2, pp.1-6.

**Rahmani J., Miri A., Namjoo I., Zamaninour N., Maljaei M.B., Zhou K., Cerneviciute R., Mousavi S.M., Varkaneh H.K., Salehisahlabadi A. & Zhang Y. (2019)**. Elevated liver enzymes and cardiovascular mortality a systematic review and dose–response meta-analysis of more than one million participants. *Eur J of Gastr & Hepatology*. Vol.31 No.5, pp.555-562.

**Rai S.K., Fung T.T., Lu N., Keller S.F., Curhan G.C. & Choi H.K. (2017).** The Dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet, western diet, and risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ*. Vol.357, pp.1-8.

**Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., D Shah A., Denaxas S., White RI.,Caulfield M.J., Deanfield J.E., Smeeth L., Williams B., Hingorani A. & Hemingway H. (2014**). Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *The Lancet*. Vol.383 No.9932, pp.1899-1911.

**Rayane R. (2014).** Medical practice in support of hypertension as risk factor kidney in general medical practice, and primary prevention in children in schools, and the pregnant woman in Annaba (Algeria). *Ann de Card et d'Ang*. Vol.63 No.3, pp.163–167.

**Ren Y., Zhang M., Zhang T. & Huang R. (2013**). Effect of ouabain on myocardial remodeling in rats. *Exp Ther Med*. Vol.6 No.1, pp.65-70.

**Ried K. & Fakler P. (2014).** Potential of garlic (*Allium sativum*) in lowering high blood pressure, mechanisms of action and clinical relevance. *Integ Blood Pressure Control*. Vo.9 No.7, pp.71-82.

**Robaczewskai J., Kedziora-Kornatowska K., Kozakiewicz M., Zary-Sikorska E., Pawluk H., Pawliszak W. & Kedziora J. (2016).** Role of glutathione metabolism and glutathione related and antioxidant defense systemsin hypertension. *J Physiol pharmacol*. Vo.67 No.3, pp. 331-337.

**Rodiño-Janeiro B.K., Paradela-Dobarro B., Castiñeiras-Landeira M.I., Raposeiras-Roubín S., González-Juanatey J.R. & Álvarez E. (2013)**. Current status of NADPH oxidase research in cardiovascular pharmacology. *Vasc Health Risk Manag*. Vol.9, pp.401–428.

**Rodriguez-Leyva D., Weighell W., Edel A.L., La Vallee R., Dibrov E., Pinneker R., Maddaford T.G., Ramjiawan B., Aliani M. & Guzman R. (2013).** Potent anti-hypertensive action of dietary flaxseed in hypertensive patients. *Hypertension.* Vol.62 No.6, pp.1081–1089.

**Romero M., Toral M., Gómez-Guzmán M., Jiménez R., Galindo P., Sánchez M., Olivares M., Gálvez J. & Duarte J. (2016).** Antihypertensive effects of oleuropein-enriched olive leaf extract in spontaneously hypertensive rats. *Food Funct.* Vol.7 No.1, pp.584-593.

**Rossoni L.V., Xavier F.E., Moreira C.M., Falcochio D., Amanso A.M., Tanoue C.U., Carvalho C.R.O. & Vassallo D.V. (2006).** Ouabain-induced hypertension enhances left ventricular contractility in rats. *Life Sciences*. Vol.79 No.16, pp.1537-1545.

**Rotruck J.T., Pope A.L., Ganther H.E., Swanson A.B., Hafeman D.G. & Hoekstra W.G. (1973)**. Selenium biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*. Vol.179 No.179(4073), pp.588-590.

**Rybka J., Kupczyk D., Kędziora-Kornatowska K., Motyl J., Czuczejko J., Szewczyk-Golec K., Kozakiewicz M.,Pawluk H., Carvalho L.A. & Kędziora J. (2011)**. Glutathione-related antioxidant defense system in elderly patients treated for hypertension. *Cardiovasc Toxicol*. Vol.11 No.1, pp.1-9.

**Sadanand G., Nanda K., Muralidhara K.C.S. & Veerabhadra-Goud G.K. (2017).** Serum Paraoxonase activity and oxidative stress in primary hypertension**.** *Int J of Bio Resh*. Vol.8 No.2, pp.92-96.

**Safaeian L., Ghannadi A., Javanmard S.H. & Vahidian M.H. (2015).** The effect of hydroalcoholic extract of *Ferula foetida*s tems on blood pressure and oxidative stress in dexamethasone-induced hypertensive rats. *Res Pharm Sci*. Vol.10 No.4, pp.326–334.

**Safaeian L., Sajjadi S.E., Javanmard S.H. & Gholamzadeh H. (2018).** Antihypertensive and antioxidant effects of protocatechuic acid in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Biomed Pharmacother*. Vol.100 No.2018, pp.147-155.

**Salih A.M., Smith D.M., Price J.F. & Dawson L.E. (1987**). Modified extraction 2-thiobarbituric acid method for measuring lipid oxidation in poultry. *Poult Sci.* Vol.66 No.9, pp.1483-1488.

**Salma U., Khan T. & Shah A.J. (2017).** Antihypertensive efficacy of extract of *Hedera helix* in high salt-induced hypertensive Sprague-Daweley rats. *Asi Pacific J of Tropical Medicine*. Vol.11 No.8, pp.473-479.

**Samaha A.A., Fawaz M., Salami A., Baydoun S. & Eid A.H. (2019).** Antihypertensive indigenous Lebanese plants: ethnopharmacology and a clinical trial. *Biomolecules.* Vol.9 No.7, pp.1-7.

**Sawant S.H. & Bodhankar S.L. (2016a)**. Flax lignan concentrate reverses alterations in blood pressure, left ventricular functions, lipid profile and antioxidant status in DOCA-salt induced renal hypertension in rats. *Renal Failure.* Vol.38 No.3, pp.411-423.

**Sawant S.H. & Bodhanka S.L. (2016b)**. Flax lignan concentrate attenuate hypertension and abnormal left ventricular contractility via modulation of endogenous biomarkers in two-kidney-one-clip (2K1C) hypertensive rats. *Rev Bras de Farmacognosia*. Vol.26, pp.601–610.

**Schoner W**. **& Scheiner-Bobis G. (2007).** Endogenous and exogenous cardiac glycosides their roles in hypertension, salt metabolism, and cell growth. *Am J Physiol Cell Physiol*. Vol.293 No.2, pp.509-536.

**Schulz E., Gori T**. **& Münzel T. (2011)**. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens Res*. Vol.34 No.6, pp.665-673.

**Sedlak J. & Lindsay R.H. (1968)**. Estimation of total protein bound and non-protein sulfhydril groups in tissues with Ellman's reagent. *Anal Biochem*. Vol.25, pp.192-205.

**Segers V.F.M**., **Brutsaert D.L**. **& De Keulenaer G.W. (2018)**. Cardiac remodeling: endothelial cells have more to say than just NO. *Front Physiol*. Vol.9 No.382, pp.1-22.

**Shafie S.R., Wanyonyi S., Panchal S.K. & Brown L. (2019).** Linseed components are more effective than whole Linseed in reversing diet-induced metabolic syndrome in rats. *Nutrients*. Vol.11 No.7, pp.1-16.

**Sharma M., Dadhwal K., Gat Y., Kumar V., Panghal A., Prasad R., Kaur S. & Gat P. (2019).** A review on newer techniques in extraction of oleaginous flaxseed constituents. *Oil seeds & fats Crops & Lipids.* Vol.26 No.14, pp.1-7.

**Shi Y., Lo C.S, Chenier I., Maachi H., Filep J.G., Ingelfinger J.R., Zhang S.L. & John Chan D.S· (2013)**. Overexpression of catalase prevents hypertension and tubulointerstitial fibrosis and normalization of renal angiotensin-converting enzyme-2 expression in Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. Vol.304 No.11, pp.1335-1346**.**

**Shilton T. & Robertson G. (2018).** Battre les maladies non transmissibles de manière équitable-soyons sérieux. *Editorial Global Health Promotion*, 1757-9759. Vol.25 No.3, pp.78–80.

**Shim Y.Y., Gui B., Arnison P. G., Wang Y. & Reaney M.J.T. (2014)**. Flaxseed *(Linum usitatissimum* L.*)* bioactive compounds and peptide nomenclature*: A review. Trends in Food Science & Technology*. Vol.38 No.1**,** pp.5-20

**Shimokawa H. & Godo S. (2016).** Diverse functions of endothelial NO synthases system: NO and EDH. *J. Cardiovasc. Pharm*. Vol.67 No.5, pp.361–366.

**Siddiqi H.S., Mehmood M.H., Rehman N.U. & Gila A.H. (2012).** Studies on the antihypertensive and antidyslipidemic activities of Viola odorataleaves extract. *Lipids in Health & Disease.* Vol.11 No.6, pp.1-12.

**Silva F.G.D., Hernandez-Ledesma B., Amigo L., Netto F.M. & Miralles B. (2016).** Identification of peptides released from flaxseed (*Linum usitatissimum*) protein by Alcalase® hydrolysis: Antioxidant activity. *LWT- Food Science & Technology*. Vol.76, Part A, pp.140-146.

**Simeonova R.L., Vitcheva V. B., Kondeva-Burdina M. S., Popov G. S., Shkondrov A. M., Krasteva I.N. & Manov V.K. (2018)**. Evaluation of the antioxidant potential of defatted extract from *Astragalus spruneri* in spontaneously hypertensive rats (SHRs). *Bulg Chem Com*. Vol.50, pp.105-111.

**Simonini M., Casanova P., Citterio L., Messaggio E., Lanzani C**. **& Manunta P. (2018).** Endogenous ouabain and related genes in the translation from hypertension to renal diseases. *Int. J. Mol. Sci*. Vol.19 No.7, pp.1-11.

**Simplicio J.A**., **Do Vale G.T**., **Gonzaga N.A**., **Leite L.N**., **Hipólito U.V**., **Pereira C.A**., **Tostes R.C**. **& Tirapelli C.R. (2017)**. Reactive oxygen species derived from NAD(P)H oxidase play a role on ethanol-induced hypertension and endothelial dysfunction in rat resistance arteries. *J Physiol Biochme*. Vol.73 No.1, pp.5-16.

**Singh S., Shankar R. & Gyan P.S. (2017)**. Prevalence and associated risk factors of hypertension: A cross-sectional study in urban varanasi. *Int J of Hyptens*. Vol.2017, pp1-10.

**Siti H.N., Kamisah Y. & Kamsiah J. (2015**). The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease. *Vasc Pharmacol*. Vol.71, pp.40–56.

**Smith W.L., Urade Y. & Jakobsson P.J. (2011)**. Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoid biosynthesis. *Chem Rev*. Vol.111 No.10, pp.5821–5865.

**Soltanian N. & Janghorbani M.A. (2018)**. Randomized trial of the effects of flaxseed to manage constipation, weight, glycemia, and lipids in constipated patients with type 2 diabetes. *Nutr. Metab.* Vol.15 No.36, pp.1-9.

**Sorriento D., De Luca N., Trimarco B. & Iaccarino G**. **(2018)**. The antioxidant therapy: New insights in the treatment of hypertension. *Front Physiol.* Vol.9 No.258, pp.1-11.

**Srikanthan K., Shapiro J.I. & Sodhi K. (2016)**. The role of Na/K-ATPase signaling in oxidative stress related to obesity and cardiovascular disease. *Molecules.* Vol.21 No.9, pp.1-13.

**Srikumar B.N., Ramkumar K., Raju T.R. & Shankaranarayana R.B.S. (2004)**. Assay of acetylcholinesterase activity in the brain. *Brain & Behaviour*. pp.142-144.

**Steichen O. & Plouin P.F. (2014).** Current management of arterial hypertension. *La Revue De Médecine Interne, Elsevier*. Vol.35 No.4, pp.235-242.

**Stephan D., Gaertner S. & Cordeanu E.M. (2015).** A critical appraisal of the guidelines from France, the UK, Europe and the USA for the management of hypertension in adults. *Arch Cardio Dis*. Vol.108 No.8-9, pp.453-459.

**STEPwise OMS/Algérie, (2018).** Enquête nationale sur la mesure du poids des facteurs de risque des maladies non transmissibles selon l'approche STEPwise.*Ministère de la santé, de la Population et de la reforme hospitalière. Organisation & Mondiale de la Santé.* pp.1-17. https://www.afro.who.int/sites/default/files/2018.

**Sulistyowati E., Hsu J.H., Cheng Y.B., Chang F.R., Chen Y.F. & Yeh JL. (2017)**. Indonesian herbal medicine prevents hypertension-induced left ventricular hypertrophy by diminishing NADPH oxidase-dependent oxidative stress. *Oncotarget*. Vol.8 No.49, pp.86784-86798.

**Sundaram A., Siew K.L., Sirajudeen KN. & Singh H.J. (2013)**. Upregulation of catalase and downregulation of glutathione peroxidase activity in the kidney precede the development of hypertension in pre-hypertensive SHR. *Hypertens Res*. Vol.36 No.3, pp.213-218.

**Tabrizi J.S., Sadeghi-Bazargani H., Farahbakhsh M., Nikniaz L. & Nikniaz Z. (2016).** Prevalence and associated factors of prehypertension and hypertension in Iranian population: the lifestyle promotion project (LPP). *PLoS One*. Vol.11 N.10, pp.1-15.

**Takahashi H., Nakagawa S., Wu Y., Kawabata Y., Numabe A., Yanagi Y., Tamaki Y., Uehara Y. & Araie M. (2017)**. A high-salt diet enhances leukocyte adhesion in association with kidney injury in young Dahl salt-sensitive rats. *Hypertens Res*. Vol.40 No.11, pp.912-920.

**Taleb A., Ahmad K.A., Ihsan A.U., Qu J., Lin N., Hezam K., Koju N., Hui L. & Qilong D. (2018)**. Antioxidant effects and mechanism of silymarin in oxidative stress induced cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother*. Vol.102, pp.689-698

**Tavarini S., Castagna A., Conte G., Foschi L., Sanmartin C., Incrocci L., Ranieri A., Serra A. & Angelini L.G. (2019)**. Evaluation of chemical composition of two linseed varieties as sources of health-beneficial substances. *Molecules*. Vol.24. No.20, pp.1-15.

**Textor S.C. & Herrmann S.M. (2017).** Evidence and renovascular disease: trials and mistrials?. *Am J Kidney Dis*. Vol. 70 No.2, pp.160–163.

**Thandu P.K, Ganji S.B. & Ravirala T. (2018**). The study of creactive protein, plasma fibrinogen, urinary albumin creatinine ratio and superoxide dismutase as biomarkers in hypertension. *Int J of Biochemistry*. Vol.8 No.2, pp.51-57.

**Thoonen R., Sips P.Y., Bloch K.D. & Buys E.S. (2013).** Pathophysiology of hypertension in the absence of nitric oxide/cyclic GMP signaling. *Curr Hypertens Rep*. Vol.15 No.1, pp.47-58.

**Tirgar P. & Kalpesh L. (2017)**. Cardioprotective and positive inotropic action of seeds of *Linum usitatissimum* in congestive heart failure. *Inter J of Pharm Tech Research*. Vol.10 No.3, pp.194-199.

**Tobias S., Habermeier A., Siuda D., Reifenberg G., Xia N., Closs E.I, Förstermann U. & Li H. (2015)**. Dexamethasone, tetrahydrobiopterin and uncoupling of endothelial nitric oxide synthase. *J Geriatr Cardiol*. Vol.12 No.5, pp.528–539.

**Togliatto G., Lombardo G. & Brizzi M.F. (2017).** The Future Challenge of Reactive Oxygen Species (ROS) in Hypertension: From Bench to Bed Side. *Int. J. Mol. Sci*. Vol.18 No.9, pp. pp.1-17.

**Tomasova L., Dobrowolski L., Jurkowska H., Wróbel M., Huc T., Ondrias K., Ostaszewski R. & Ufnal M. (2016)**. Intracolonic hydrogen sulfide lowers blood pressure in rats. *Nitric Oxide*. Vol.60, pp.50-58.

**Tomaz-Pacheco PJ., Daleprame B.J. & Boaventura T.G. (2011).** Impact of dietary flaxseed (*linum usitatissimum*) supplementation on biochemical profile in healthy rats. *Nutr Hosp.* Vol.26 No.4, pp.798-802.

**Torkan M., Entezari M.H. & Siavash M. (2015)**. Effect of flaxseed on blood lipid level in hyperlipidemic patients. *Rev Recent Clin Trials*. Vol.10 No.1, pp.61-7.

**Torlasco C., Faini A., Makil E., Ferri C., Borghi C., Veglio F., Desideri G., Agabiti R.E., Ghiadoni L., Pauletto P., Pontremoli R., Stornello M., Tocci G., Galletti F., Trimarco B. & Parati G. (2017)**. Cardiovascular risk and hypertension control in Italy. Data from the 2015 world hypertension day. *Inte J of Cardiology*. Vol.243 , pp.529-532.

**Touyz R.M., Rios F.J., Alves-Lopes R., Neves K.B., Camargo L.L. & Montezano A.C. (2020).** Oxidative stress: A unifying paradigm in hypertension. *Can J Cardiol*. Vol.36 No.5, pp.659–670.

**Touyz R.M., Alves-Lopes R., Rios F.J., Camargo L.L, Anagnostopoulou A., Arner A. & Montezano A.C. (2017).** Vascular smooth muscle contraction in hypertension. *Card Res.* Vol.114 No.4, pp.529–539.

**Tsiropoulou S., Dulak-Lis M., Montezano A.C. & Touyz R.M. (2016).** Biomarkers of oxidative stress in human hypertension. *Review*. *Hyper & Card Dis*. Chapter.11, pp.151-170.

**Turgut-Cosan D., Colak E., Saydam F., Yazıcı H.U.,Degirmenci I., Birdane A., Colak E. & Gunes H.V. (2016).** Association of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and concentration with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. Vol.38 No.7, pp.602-607.

**Umer K.H., Zeenat F., Ahmad W., Ahmad I. & Khan A.V. (2017).** Therapeutics, phytochemistry and pharmacology of *Alsi* (*Linum usitatissimum* Linn): An important unani drug. *J of Pha & Phytochemistry*. Vol.6 No.5, pp.377-383.

**Ulricha K. & Jakob U. (2019).** The role of thiols in antioxidant systems. *Free Radic Biol Med.* Vol.20 No.140, pp.14–27.

**Ursoniu S., Sahebkar A., Andrica F., Serban C., Banach M., Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. (2015)**. Effects of flaxseed supplements on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trial. *Clinical Nutrition.*Vol.35 No.3, pp.615-625.

**Václavík J. (2018).** Dyslipidemia and hypertension-what to worry about more?. *Vnitrni lekarstv*. Vol.64 No.4, pp.395-401.

**Václavík J. (2017)**. News in the treatment of hypertension and dyslipidemia. *VnitrLek.* Vol.63 No.5, pp.333-337.

**Vallée A., Yannoutsos A., Temmar M., Dreyfuss-Tubiana C., Spinu I., Zhang Y., Protogerou A., Henry-Bonniot G ., Sosner P., Safar M. E. & Blacher J. (2018).** Determinants of the aortic pulse wavevelocity index in hypertensive and diabeticpatients: predictive and therapeutic implications. *J Hypertens*. Vol.36 No.12, pp.2432-2434.

**Vásquez-Vivar J. (2009).** Tetrahydrobiopterin, superoxide, and vascular dysfunction. *Free Radic Biol Med*. Vol.47 No.8, pp.1108–19.

**Venugopal J. & Blanco G. (2017).** On the many actions of ouabain. Pro-cystogenic effects in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Molecules.* Vol.22 No.5, pp.1-25.

**Verma R., Prasad R. & Gupta A. (2017)**. Functional properties and health benefits in flaxseed fiber and oil (*Linum usitatissimum L.*). *Inter J of Home Sci*. Vol.3 No.1, pp.368-369.

**Vestweber D. (2012).** Relevance of endothelial junctions in leukocyte extravasation and vascular permeability. *Ann N Y Acad Sci*. Vol.1257, pp.184–192.

**Viel E.C., Benkirane K., Javeshghani D., Touyz R.M**. **& Schiffrin E.L. (2008).** Xanthine oxidase and mitochondria contribute to vascular superoxide anion generation in DOCA-salt hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Vol.295 No.1, pp.281–288.

**Vincent M., Dupont J. & Sassard J. (1976)**. Plasma renin activity as a function of age in two new strains of spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Clin Sci Mol Med.* Vol.1976 No.50 No.2, pp.103–107.

**Wang H., Wang J., Qiu C., Ye Y., Guo X., Chen G., Li T.,Wang Y., Fu X**. **& Liu R.H. (2017).** Comparison of phytochemical profiles and health benefits in fiber and oil flaxseeds *(Linum usitatissimum L.)*. *Food Chem*. Vol.214, pp.227-233.

**Waszkowiak K**., **Gliszczyńska-Świgło A**., **Barthet V**. **& Skręty J**. **(2015).** Effect of extraction method on the phenolic and cyanogenic glucoside profile of flaxseed extracts and their antioxidant capacity. *J Am Oil Chem Soc.* Vol.92 No.11-12, pp.1609-1619.

**Weber D., Davies M.J. & Grune T. (2015**). Determination of protein carbonyls in plasma, cell extracts, tissue homogenates, isolated proteins: Focus on sample preparation and derivatization conditions. *Redox Biol.* Vol.5, pp.367–380.

**Wesseling S., Fledderus J.O., Verhaar M.C. & Joles J.A**. **(2015).** Beneficial effects of diminished production of hydrogen sulfide or carbon monoxide on hypertension and renal injury induced by NO with drawal. *Br J Pharmacol*. Vol.172 No.6, pp.1607-1619.

**Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E.Jr., Collins K.J., Dennison H.C, DePalma SM, Gidding S., Jamerson KA., Jones D.W., MacLaughlin E.J., Muntner P., Ovbiagele B., Smith S.C. & Spencer CC (2018).** 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension*. Vol.71 No.6, pp.1269-1324.

**Wigati D., Anwar K., Sudarsono**. **& Nugroho A.E. (2017)**. Hypotensive Activity of Ethanolic Extracts of *Morinda citrifolia* L. Leaves and Fruit in Dexamethasone-Induced Hypertensive Rat. *J Evid Based Complementary Altern Med.* Vo.22 No.1, pp.107–113.

**Williams B**., **Mancia G**., **Spiering W**., **Agabiti R.E, Azizi M**., **Burnier M**., **Clement D.L**., **Coca A**., **De Simone G**., **Dominiczak A**., **Kahan T**., **Mahfoud F**., **Redon J**., **Ruilope L**., **Zanchetti A**. **& Kerins M**. **(2018)**. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. Vol.39 No.33, pp.3021-3104.

**Wongcharoen W., Sutthiwutthichai S., Gunaparn S. & Phrommintikul A. (2017**). Is non-HDL-cholesterol a better predictor of long-term outcome in patients after acute myocardial infarction compared to LDL-cholesterol? a retrospective study. *BMC Cardiovasc Disord.* Vol.17 No.10, pp.1-7.

**Woodham N., Taneepanichskul S., Somrongthong R. & Auamkul N. (2018).** Medication adherence and associated factors among elderly hypertension patients with uncontrolled blood pressure in rural area, Northeast Thailand. *J of Health Rese.* Vol.32 No.6, pp.449-458.

**Wu D., Hu Q. & Zhu D. (2018)**. Review: An update on hydrogen sulfide and nitric oxide interactions in the cardiovascular system. *Oxid Med Cell longev*. Vol.2018, pp.1-16.

**Wu K.L.H., Wu C.W., Tain Y.L., Chao Y.M., Hung C.Y., Tsai P.C., Wang W.S**. **& Shih C.D. (2017).** Effects of high fructose intake on the development of hypertension in the spontaneously hypertensive rats: the role of $AT_1R$/$gp91^{PHOX}$ signaling in the rostral ventrolateral medulla. *Nutr Biochem*. Vol.41, pp.73-83.

**Wynne B.M**., **Labazi H**., **Lima V.V**., **Carneiro F.S**., **Webb R.C**., **Tostes R.C**. **& Giachini F.R**. **(2018).** Mesenteric arteries from stroke-prone spontaneously hypertensive rats exhibit an increase in nitric-oxide-dependent vasorelaxation. *Can J Physiol Pharmacol.* Vol.96 No.8, p.719-727.

**Wysocka A., Cybulski M., Wysokiński A.P., Berbeć H., Stążka J. & Zapolski T. (2019)**. Paraoxonase 1 Activity, Polymorphism and Atherosclerosis Risk Factors in Patients Undergoing Coronary Artery Surgery. *J. Clin. Med.* Vol.8 No.4, pp.1-12.

**Xia N., Förstermann U. & Li. H. (2017)**. Implication of eNOS uncoupling in cardiovascular disease. *Reactive Oxygen Species.* Vol. 3 No.7, pp.38–46.

**Xie ZZ., Liu Y. & Bian J.S. (2016).** Hydrogen sulfide and cellular redox homeostasis. *Oxid Med Cell Longev*. Vol.2016, pp.1-13.

**Yang S., Jensen M.K., Rimm E.B., Willett W. & Wu T. (2014)**. Erythrocyte superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase activities and risk of coronary heart disease in generally healthy women: A Prospective study. *Am J Epidemiol*. Vol.180 No.9, pp.901-8.

**Yavuzer H.,Yavuzer S.,Cengiz M.,Erman H.,Doventas A., Balci H., Erdincler D.S. & Uzun H.(2016).** Biomarkers of lipid peroxidation related to hypertension in aging. *Hypertens Res*. Vol.39 No.5, pp.342–348.

**Yu H.S**., **Kim S.H**., **Park H.G**., **Kim Y.S**. **& Ahn Y.M. (2010)**. Activation of Akt signaling in rat brain by intracerebroventricular injection of ouabain: a rat model for mania. *Prog Neuro psy Biol Psychiatry*. Vol.34 No.6, pp.888-894

**Yuan G., Vasavda C., Peng Y.J., Makarenko V.V., Raghuraman G., Nanduri J., Gadalla M.M., Semenza G.L., Kumar G.K., Snyder S.H. & Prabhakar N.R. (2015).** Protein kinase G-regulated production of $H_2S$ governs oxygen sensing. *Sci Signal.* Vol.8 No.373, pp.1-20.

**Yuliandra Y., Armenia A. & Arifin I.H. (2017).** Antihypertensive and antioxidant activity of *Cassytha filiformis* L. A correlative study. *Asian Pacific J of Tropical Biomedicine*. Vol.7 No.7, pp.614-618.

**Zahoui O.S., Soro T.Y., Yao K.M., Nene-Bi S.A. & Traoré F. (2017).** Effect of an aqueous extract of *Combretum micranthum* G. Don (Combretaceae) on mammalian heart activity. *Phytothérapie*. Vol.15 No.3, pp.138-146.

**Zanwar A., Hegde M.V., Rojatkar S.R. & Bodhankar S.L. (2014).** Antihyperlipidemic activity of concomitant administration of methanolic fraction of flax lignan concentrate and omega-3-fatty acid in poloxamer-407 induced experimental hyperlipidemia. *Industrial Crops & Products*. Vol.52, pp.656–663.

**Zanwar A.A., Hegde M.V. & Bodhankar S.L. (2011)**. Cardioprotective activity of flax lignan concentrate extracted from seeds of *Linum usitatissimum* in isoprenalin induced myocardial necrosis in rats. *Toxicol*. Vo.4 No.2, pp.90-97.

**Zanwar A.A., .Hegde M.V. & Bodhankar S.L. (2013).** Protective role of concomitant administration of flax lignan concentrate and omega-3-fatty acid on myocardial damage in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Food Science and Human Wellness*. Vol.2, pp.29-38.

**Zatu M.C., Van Rooyen J.M., Kruger A. & Schutte A.E. (2016)**. Alcohol intake, hypertension development and mortality in black South Africans. *Eur J Prev Cardiol.* Vol.23 No.3, pp.308-315

**Zhao G., Adebiyi A., Blaskova E., Xi Q. & Jaggar J.H. (2008).** Type 1 inositol 1, 4, 5-trisphosphate receptors mediate UTP-induced cation currents, $Ca^{2+}$ signals, and vasoconstriction in cerebral arteries. *Am J Phys Cell Phys*. Vol. 295 No.5, pp.1376-1384.

**Zhao W., Gong W., Wu N., Li Y., Ye K., Lu B., Zhang Z., Qu S., Li Y., Yang Y. & Hu R. (2014).** Association of lipid profiles and the ratios with arterial stiffness in middle-aged and elderly Chinese. *Lipids Health Dis*. Vol.13 No.37, pp.1-8.

**Zhao Y., Vanhoutte P.M. & Leung S.W.S. (2015)**. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci*. Vol.129 No.2, pp.83-94.

**Zuravski L., Coelho R.P., Duarte J.A., Rocha M.O., Mezzomo J., Pilar B.C., Galarça L.L., Athayde M.L., Boligon A.A., Machado M.M. & Manfredini V. (2015)**. Protective role of golden flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) Against oxidative damage in lipids and proteins of healthy volunteers. *J Biosc Med*. Vol.3 No.10, pp.45-53.

**Zuchi C., Tritto I., Carluccio E., Mattei C., Cattadori G. & Ambrosio G. (2020)**. Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart Failure Reviews* . Vol.25, pp.21-30.

# *Annexes*

**Tableau XVIII.** Croissance pondérale des animaux et nourriture ingérée (exprimée en $g.j^{-1}.rat^{-1}$).

| **Poids corporel (g)** | | **T** | **Ouab** | **Ouab-*Lu*** |
|---|---|---|---|---|
| | ***J0*** | 250,04 ± 2,96 | 250,34 ± 5,18 | 250,59 ± 2,26 |
| | ***J7*** | 270,53 ± 11,41 | 267,28 ± 5,77 | 257,41 ± 6,91 |
| | ***J14*** | 290,62 ± 9,77 | 281,69 ± 3,99 | 286,88 ± 8,77 |
| | ***J21*** | 290,54 ± 12,15 | 290,09 ± 6,29 | 292,27 ± 10,64 |
| **Nourriture ingérée ($g.j^{-1}.rat^{-1}$)** | ***J0-J21*** | 19,80 ± 2.98 | 17,05 ± 1,60 | 18.25 ± 1,06 |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T****: rats témoins,* ***Ouab****: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu****: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05.*

**Tableau XIX**. Enregistrements des pressions artérielle systoliques (PAS) et diastoliques (PAD).

| | **T** | **Ouab** | **Ouab-*Lu*** |
|---|---|---|---|
| ***PAS* (*mmHg*)** | | | |
| *Avant* | 124,33 ± 4,37 | 121,00 ± 4,18 | 119,94 ± 6,96 |
| *J0* | 126,20 ± 5,02 | 148,00 ± 5,88* | 142,51 ± 3,52 |
| *J7* | 123,81 ± 4,10 | 141,25 ± 3,05* | 133,20 ± 4,32$^{\#}$ |
| *J14* | 123,20 ± 4,97 | 140,00 ± 3,35* | 134,80 ± 4,02 |
| *J21* | 126,48 ± 4,42 | 141,00 ± 4,15* | 124,44 ± 6,76$^{\#}$ |
| ***PAD* (*mmHg*)** | | | |
| *Avant* | 86,33 ± 3,01 | 83,20 ± 2,28 | 80,08 ± 4,40 |
| *J0* | 87,20 ± 3,63 | 106,07 ± 5,84* | 96,07 ± 5,82$^{\#}$ |
| *J7* | 84,10 ± 3,05 | 98,73 ± 7,30* | 89,40 ± 6,19$^{\#}$ |
| *J14* | 83,20 ±1,10 | 97,25 ± 5,21* | 93,65 ± 6,88 |
| *J21* | 86,48 ± 4,42 | 97,67 ± 2,07* | 85,90 ± 7,51$^{\#}$ |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T****: rats témoins,* ***Ouab****: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu****: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T****;* $^{\#}$***Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

**Tableau XX**. Enregistrements des pressions artérielles moyennes (PAM) et des fréquences cardiaques (FC).

| | **T** | **Ouab** | **Ouab-*Lu*** |
|---|---|---|---|
| ***PAM mmHg*** | | | |
| *Avant* | 99,00 ± 3,52 | 95,20 ± 2,59 | 93,36 ± 4,90 |
| *J0* | 100,00 ± 4,24 | 119,94 ± 4,97* | 112,83 ± 4,55$^{\#}$ |
| *J7* | 97,00 ± 2,60 | 114,47 ± 4,89* | 102,60 ± 7,02$^{\#}$ |
| *J14* | 96,20 ± 2,28 | 108,33 ± 7,23* | 110,60 ± 5,90 |
| *J21* | 101,16 ± 7,81 | 112,00 ± 1,41* | 97,94 ± 7,71$^{\#}$ |
| ***FC Bts/min*** | | | |
| *Avant* | 441,83 ± 34,27 | 398,40 ± 31,40 | 393,19 ± 31,23 |
| *J0* | 452,60 ± 27,50 | 443,63 ± 51,55 | 450,02 ± 42,76 |
| *J7* | 417,90 ± 35,89 | 465,59 ± 33,63 | 359,20 ± 25,26$^{\#}$ |
| *J14* | 406,20 ± 43,05 | 430,00 ± 66,66 | 379,13 ± 26,35 |
| *J21* | 417,90 ± 26,25 | 421,83 ± 41,09 | 370,98 ± 38,72$^{\#}$ |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T****: rats témoins,* ***Ouab****: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu****: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T****;* $^{\#}$***Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

**Tableau XXI.** Teneurs en lipides plasmatiques (mmol.L$^{-1}$) et hépatiques (mmol.g-$^{1}$).

| | T | Ouab | Ouab-*Lu* |
|---|---|---|---|
| ***Plasma*** | | | |
| *CT* | 1,81 ± 0,36 | 2,38 ± 0,35* | 1,75 ± 0,35$^{\#}$ |
| *CL* | 0,55 ± 0,29 | 1,00 ± 0,60 | 0,63 ± 0,23 |
| *EC* | 2,10 ± 0,61 | 2,93 ± 0,63 | 2,65 ± 0,40 |
| *TG* | 0,86 ± 0,28 | 1,03 ± 0,49 | 1,08 ± 0,06 |
| *PL* | 1,55 ± 0,48 | 1,76 ± 0,45 | 1,11 ± 0,40 |
| ***Foie*** | | | |
| *CT* | 34,0 ± 3,88 | 88,12 ± 6,63* | 26,72 ± 2,69$^{\#}$ |
| *CL* | 9,17 ± 3,37 | 61,97 ± 1,86* | 7,72 ± 0,53$^{\#}$ |
| *EC* | 41,59 ± 6,69 | 47,46 ± 7,98 | 31,74 ± 4,64$^{\#}$ |
| *TG* | 32,19 ± 3,35 | 43,64 ± 3,61* | 48,36 ± 7,17$^{\#}$ |
| *PL* | 24,49 ± 1,73 | 30,57 ± 4,76 | 26,57 ± 0,92 |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T****: rats témoins,* ***Ouab****: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu****: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T****;* $^{\#}$***Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

**Tableau XXII.** Teneurs plasmatiques (nmol.mL$^{-1}$) et tissulaires en carbonyles (nmol.mg$^{-1}$ de protéines)

| | T | Ouab | Ouab-*Lu* |
|---|---|---|---|
| **Plasma** | 1,71 ± 0,45 | 1,35 ± 0,26* | 0,22 ± 0,03$^{\#}$ |
| **Foie** | 2,44 ± 0,26 | 2,58 ± 1,34 | 2,70 ± 0,43 |
| **Cœur** | 3,57 ± 0,30 | 5,11 ± 0,16* | 3,41 ± 0,32$^{\#}$ |
| **Aorte** | 1,27 ± 0,09 | 1,85 ± 0,64 | 1,39 ± 0,42 |
| **Rein** | 5,20 ± 1,54 | 7,11 ± 1,24 | 4,77 ± 1,23 |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T****: rats témoins,* ***Ouab****: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu****: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T****;* $^{\#}$***Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

**Tableau XXIII.** Teneurs en monoxyde d'azote plasmatique (mmol.mL$^{-1}$) et tissulaires (mmol.mg$^{-1}$ de tissus)

| | **Témoin** | **Ouab** | **Ouab-*Lu*** |
|---|---|---|---|
| **Foie** | 85,20 ± 4,76 | 74,21 ± 10,61 | 100,13 ± 24,79 |
| **Cœur** | 134,50 ± 18,18 | 111,41 ± 34,47 | 120,33 ± 17,26 |
| **Aorte** | 91,07 ± 6,97 | 90,03 ± 8,76 | 244,36 ± 2.92$^{\#}$ |
| **Rein** | 69,20 ± 14,56 | 79,30 ± 19,78 | 80,51 ± 17,93 |
| **Plasma** | 4,18 ±0,86 | 12,36 ±4,04* | 13,84 ± 4,89 |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T****: rats témoins,* ***Ouab****: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu****: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T****;* $^{\#}$***Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

**Tableau XXIV.** Valeurs de l'activité en acétylcholinestérase au niveau tissulaire (µmol.mg$^{-1}$ de tissus).

| | **T** | **Ouab** | **Ouab-*Lu*** |
|---|---|---|---|
| **Foie** | 4,09 ± 1,47 | 4,56 ± 1,51 | 16,32 ± 6,65$^{\#}$ |
| **Cœur** | 4,55 ± 0,98 | 1,92 ± 0,89* | 7,70 ± 1,65$^{\#}$ |
| **Aorte** | 1,87± 0,91 | 1,21 ± 0,63 | 1,49± 0,59$^{\#}$ |
| **Rein** | 0,27 ± 0,02 | 0,10 ± 0,04 | 1,89± 0,61$^{\#}$ |

*Chaque valeur représente la moyenne ± ES de 8 rats par groupe. La comparaison des moyennes entre les différents groupes est effectuée par le test de Dunnett.* ***T****: rats témoins,* ***Ouab****: rats hypertendus,* ***Ouab-Lu****: rats hypertendus traités avec 1% de la graine de Linum usitatissimum.*
*La comparaison des moyennes est considérée comme significativement différente lorsque P<0,05 :* ****Ouab*** *vs* ***T****;* $^{\#}$***Ouab-Lu*** *vs* ***Ouab.***

The current issue and full text archive of this journal is available on Emerald Insight at:
www.emeraldinsight.com/0034-6659.htm



# Flaxseeds (*L. Usitatissimum*) attenuates blood pressure, acetylcholinesterase activity and oxidative stress in ouabain-induced hypertension in normal Wistar rats

Received 14 May 2019
Revised 19 August 2019
29 August 2019
10 September 2019
Accepted 10 September 2019

Sadia Berzou, Djamil Krouf, Nawal Taleb-Dida and Akila Guenzet
*Department of Biology, Laboratory of Clinical and Metabolic Nutrition, Université d'Oran 1, Oran, Algeria*

## Abstract

**Purpose** – The purpose of this study is to evaluate the effects of flaxseed (*L. usitatissimum* [Linn]) on blood pressure, redox status markers and acetylcholinesterase enzyme activity in ouabain-induced hypertension in normal Wistar rats.

**Design/methodology/approach** – Male Wistar rats weighing 250 ± 7 g ($n$ = 24) fed with an experimental diet containing 20 per cent casein were divided into three groups ($n$ = 8) and received a daily subcutaneous injection of either 0.9 per cent saline solution (T group) or 10 $\mu$g/kg/day of ouabain diluted in saline solution-treated Oub-Lu or not with 1 per cent of flaxseed (*L. usitatissimum*) mixed in the diet for 21 days.

**Findings** – The results showed that treatment with flaxseed had a significant effect ($p < 0.05$) in decreasing systolic, diastolic blood pressure, mean arterial pressure and the heart rate in hypertensive rats. Total and non-HDL cholesterol levels were reduced by –26 and –35 per cent; $p$ = 0.04, respectively. Concentrations of thiobarbituric acid-reactive substances were significantly decreased by –85 and –42 per cent ($p$ = 0.001 and $p$ = 0.04), respectively in the plasma and heart. Nitric oxide levels were increased in the aorta (+ 63 per cent; $p$ = 0.001). Moreover, in the heart and aorta, a significant increase was noted in the thiol contents (+81 and +69 per cent; $p$ = 0.001, respectively), glutathione peroxidase (+50 per cent; $p$ = 0.03 and $p$ = 0.01, respectively) and acetylcholinesterase activities (75 and +19 per cent, respectively; $p$ = 0.001 and $p$ = 0.04).

**Originality/value** – These results suggest hypotensive, cardiomoderating and antioxidant effects of flaxseed in ouabain-induced hypertension in the rat. In addition, it promotes a significant increase of the acetylcholinesterase activity in tissues.

**Keywords** Hypertension, Ouabain, Flaxeeds, Antioxidant enzymes, Nitric oxide, Acetylcholinesterase, Rats

**Paper type** Research paper

## Introduction

Cardiovascular disease remains the leading cause of death in industrialized countries. This prevalence is increasing, despite the progress and availability of therapeutic treatments (Torlasco *et al.*, 2017). The hypertension is considered as the major risk factor for cardiovascular disease and is the leading cause of death worldwide (Woodham *et al.*, 2018; Padwal *et al.*, 2016). This disease was related with a better prognosis for stroke, myocardial infarction and heart failure (Lee *et al.*, 2016). *Currently, hypertension affects over a quarter*

Nutrition & Food Science
0034-6659
DOI 10.1108/NFS-05-2019-0157
© Emerald Publishing Limited

*(26.4 per cent) of adult population, and it is projected to increase* (Brook *et al.*, 2013). Moreover, essential hypertension affects 20-30 per cent of the population worldwide (Majzunova *et al.*, 2013). Hypertension is frequently associated with metabolic abnormalities such as *hyperglycaemia* and dyslipidemia. Recently, it has been hypothesized that oxidative stress is a key player in the pathogenesis of hypertension (Chrissobolis *et al.*, 2016), often in association with vascular abnormalities including endothelial dysfunction (Baradaran *et al.*, 2014). Reactive oxygen species (ROS) may directly alter vascular function or cause changes in vascular tone by several mechanisms including altered nitric oxide (NO) bioavailability or signalling (Schulz *et al.*, 2011). *The vascular endothelium is involved in the release of various vasodilators, including NO, prostacyclin and endothelium-derived hyperpolarizing factor, as well as vasoconstrictors* (Ghadhanfar *et al.*, 2014; Godo and Shimokawa, 2017).

*Ouabain is a cardiac glycoside produced in the adrenal glands and hypothalamus* (Ghadhanfar *et al.*, 2014). Elevated circulating levels of Ouabain have been positively correlated to high blood pressure in patients with essential hypertension as well as in animal models of hypertension (Baecher *et al.*, 2014). *Ouabain inhibits the* $Na^+$, $K^+$*–ATPase (NKA) activity inducing increment in cardiac force (Meira et al.,* 2014*) and increases circulating levels of angiotensin II through pathways involving the sympathetic nervous system* (Miles *et al.*, 2013, Ketchem *et al.*, 2016).

Acetylcholinesterase (AChE) is an enzyme that plays an essential role in the rapid hydrolysis of the neurotransmitter acetylcholine (ACh) (Pavlov *et al.*, 2005; Intachai *et al.*,2018). The release of Ach stimulates many muscarinic receptors that are involved in the modulation of electrical and mechanical activity of the heart **(**Intachai *et al.*, 2018).

Medicinal plants have long been the primary sources of active substances with therapeutic effects and currently several medicinal products are directly or indirectly derived from them (Atanasov *et al.*, 2015; Cragg and Newman, 2013). Flaxseed (*L. usitatissimum* Linn.) belongs to the family Linaceae and is commonly known as linseed. *The plant is native to West Asia and the Mediterranean.* It is *grown widely all over the world, with the highest production in Canada. The flax plant produces pale blue flowers and fruit capsules filled with small brown seeds* (Caligiuri *et al.*, 2016). The flaxseed is a rich source of nutritive, bioactive compounds and a good source of dietary fibre (Verma *et al.*, 2017), oil, protein (Benjamin *et al.*, 2017; Parikh *et al.*, 2019) and a high level of $\alpha$-linolenic acid ($\omega-3$ fatty acid) (Girma *et al.*, 2013; Kumar *et al.*, 2017), and it is the richest natural source of plant lignans such as secoisolariciresinol diglucoside (SDG) (Girma *et al.*, 2013; Verma *et al.*, 2017). Presently, flaxseed has been drawing increasing scientific attention for its potential role in preventing cardiovascular diseases (CVD) (Tirgar and Kalpesh, 2017). However, the flaxseeds possess anti-hypertensive (Ghule *et al.*, 2012; Sawant and Bodhankar, 2016) and antihyperlipidemic properties (Dali *et al.*, 2019; Zanwar *et al.*, 2014), that might be beneficial to prevent the atherosclerotic plaques (Francis *et al.*, 2013). Additionally, they also possess anti-oxidant (Cameron *et al.*, 2013) and anti-inflammatory activities (Kaithwas and Majumdar, 2013). *Several studies suggest that flaxseed in the diet has potential health benefits, such as antioxidant and anticancer effects* (Alphonse and Aluko, 2015). Consequently, in the present study, we investigated the effect of flaxseed (*L. usitatissimum*) on blood pressure, antioxidant status and AChE enzyme activity in ouabain-induced hypertensive rats.

## Materials and methods

### *Plant material and sample preparation*

*Flaxseeds were harvested in June 2016 in Adrar (south of Algeria) and were identified and authenticated by the Botanical Research Institute of Oran 1 University, Algeria (voucher specimen number Lu1965) and grounded to a fine powder by an IKA basic analytical mill*

*(IKA A11, Germany)*. The resulting flaxseed powder was then stored in an air-tight container and used for further analysis.

*2.2 Animals and dietary treatment*

Adult male Wistar rats ($n = 24$, Institute Pasteur, Algiers, Algeria) weighing 250 ± 7 g at the beginning of the experiment were divided into three groups of eight rats each and *fed for 21 days with an experimental diet containing 20 per cent casein* (Table I).

Group I: T group received a daily subcutaneous (sc) injection of saline solution (9 g/L of NaCl). Group II: Designed as Ouab: received a daily sc ouabain injection of 10 $\mu$g/Kg/day dissolved in saline solution. Group III: Designed as Ouab-*Lu* received the same sc injection of ouabain (10 $\mu$g/kg/day) *and fed with the experimental diet supplemented with* 1 *per cent of freshly ground seed L. usitatissimum (*0.25 *g/day/rat)*.

Rats were kept in wire bottom cages with controlled temperature (24°C), humidity (60 per cent) and lighting (12-hours-cycles). They had ad libitum access to fresh food and tap water. *The general guidelines on the use of living animals in scientific investigation (Council of European Communities,* 1986*) were followed. Prior authorization for the use of laboratory animals in this study was obtained from the institutional committee on animal care and use of Algeria.*

*Measurement of blood pressure*

Systolic (SBP), diastolic (DBP), mean arterial blood pressure (MAP) and heart rate (HR) measurements were taken daily via tail-cuff plethysmography (Columbus Instruments, Columbus, OH) using a caudal cuff (Kent Scientific Corporation, USA). Data collection began when rat reached a temperature of 30°C using the CODA software 4. Thirty repeated measurements per rat were recorded, and *the average right values for each rat were chosen*.

*Blood and tissue samples*

After 21 days of the experiment, the rats were fasted overnight, anesthetized with chloral hydrate *10 per cent* (3 mL/kg BW) and euthanized with an overdose. Blood was collected

**Table I.** Composition of the diets (g/100g diet)[a]

| Ingredients | *T* | Oub | Oub-*Lu* |
|---|---|---|---|
| Casein[b] | 20 | 20 | 20 |
| Corn starch[c] | 60 | 60 | 59 |
| Sunflower oil[d] | 5 | 5 | 5 |
| Succrose[e] | 4 | 4 | 4 |
| Cellulose[f] | 5 | 5 | 5 |
| Vitamin mix[g] | 2 | 2 | 2 |
| Mineral mix[h] | 4 | 4 | 4 |
| Flaxseed powder[i] | – | – | 1 |

**Notes:** [a]Diets were isoenergetic (16.28 MJ/kg) and given in powdered form; [b]PROLABO (Paris, France); [c]ONAB (Sidi Bel Abbès, Algeria); [d]CEVITAL (Béjaïa, Algeria); [e]ENASUCRE (Sfisef, Algeria) [f]Sigma-Aldrich, Chemie; [g]U, AR 200 (Villemoisson, 91360). Vitamin mixture provided the following amounts (mg/kg diet): vitamin A, 39 600 UI; vitamin D3, 5000 UI; vitamin B1, 40; vitamin B2, 30; vitamin B3, 140; vitamin B6, 20; vitamin B7, 300; vitamin B12, 0.1; vitamin C, 1600; vitamin E, 340; vitamin K, 3.80; vitamin PP, 200; choline, 2720; folicacid, 10; paraaminobenzoicacid, 180; biotin, 0.6; and cellulose, qsp, 20 g. [h]UAR 205B (Villemoisson, 1360, Epinay/S/Orge, France). Mineral mixture provided the following amounts (mg/kg diet): $CaHPO_4$, 17 200; KCl, 4000; NaCl, 4000; $MgO_2$, 420; $MgSO_4$, 2000; $Fe_2O_3$, 120; $FeSO_4$, $7H_2O$, 200; $MnSO_4$, $H_2SO_4$, $H_2O$, 98; $CuSO_4$, $5H_2O$, 20; $ZnSO_4$, 80; $CuSO_4$, 80; $CuSO_4$, $7H_2O$; and KI, 0.32. [i]Flaxseed, powder prepared in our laboratory as previously, described

from the abdominal aorta into tubes containing EDTA and plasma was obtained by low-speed centrifugation (1,000 g, 20 min, 4°C). The heart and aorta were removed, washed with cold saline (0.9 per cent), quickly weighed and excised (50-100 mg). Aliquots of plasma and 50 to100 mg of each tissue were stored at –70°C until analysed.

## Biochemical analysis

*Plasma and lipoproteins lipids analysis*

*Plasma total cholesterol (TC) and HDL-cholesterol (HDL-C) were determined by an enzymatic colorimetric method, using commercial diagnostic kits (Spinreact; Girona, Spain), and non HDL-C was obtained by calculating the difference between TC and HDL-C values calculated using the formula (Non-HDL-C = TC - HDL-C)* (Wongcharoen *et al.*, 2017).

*Plasma and tissue lipid peroxidation*

*Plasma and lipoproteins lipid peroxidation were estimated by measuring thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) concentrations according to the method of Quintanilha et al. (1982) and using malondialdehyde (Sigma–Aldrich, l'Isle d'Abeau, France) as a standard. One milliliter of diluted plasma was added to 2 ml of thiobarbituric acid (TBA) (final* concentration, 0.017 mmol/l) plus butylated hydroxytoluene (concentration, 3.36 $\mu$mol/l) and incubated for 15 min at 100°C. After cooling and centrifugation (1,000 g for 10 min, 4°C), the absorbance of the supernatant was measured at 535 nm. The results were expressed as $\mu$mol of TBARS/ml plasma.

The TBARS content in tissue was measured spectrophotometrically at 532 nm as described previously by Salih *et al.* (1987). Tissue of 2 g was homogenised for 3 min (4, 000 rpm) with 30 mL of 10 per cent TCA and the butylated hydroxytoluen (BHT), dissolved in 95 per cent ethanol (1 $\mu$g/ml), was added prior to homogenisation (0.2 mL). The homogenate was filtered with the Whatman 1 paper filters. Filtrate (5 mL) was mixed with 5 mL of 20 mmol/L of TBA and incubated in 100°C water for 30 min. Then, it was cooled for 40 min in ice water bath. The absorbance was determined at 532 nm against a blank containing 5 mL *10 per cent* TCA and 5 mL of TBA solution. The TBARS volumes were expressed as nmol TBARS/g tissue.

*Determination of thiols and nitric oxide levels*

The thiols (SH) were assayed by a colorimetric method using DTNB (Ellman's reagent). The 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB reacts quantitatively with free reduced sulfhydryl groups (SH) to yield detectable yellow thionitrobenzoic acid (TNB) product (Sedlak and Lindsay, 1968). The NO content of the organs is estimated using Griess reagent methods (sulfanilamide and n-naphthylethylenediamine) (Cortas and Wakid, 1990).

*Measurement of enzymatic activity of acetylcholinesterase in heart and aorta*

Acetylcholinesterase (AChE, EC 3.1.1.7) belongs to the cholinesterase family. Enzymatic activity of AChE was evaluated according to the method of Ellman *et al.* (1961), as modified by Srikumar *et al.* (2004). The mixture was prepared by mixing 0.4-ml aliquot of the homogenate and added to 2.6-ml phosphate buffer (0.1 M, pH8.0) and 100 $\mu$L of DTNB (270 $\mu$M). This was pre-incubated for 2 min at 30°C and the reaction was started with the addition of 20-$\mu$L TCA (30 mM). The product of thiocholine reaction with DTNB was determined at 412 nm for a period of 10 min at 2-min intervals. The absorbance per minute was determined. The specific activity is expressed as $\mu$mol.mg$^{-1}$ of tissues.

*Tissues antioxidant enzymes activities.* Superoxide dismutase (SOD, EC. 1.15.1.1) activity in tissues was assessed by the method of Marklund and Marklund (1974). 15 $\mu$l of the tissue homogenate, 50 mM of Tris-HCl buffer (pH 8.2), 1 mM EDTA-$Na_2$ and 12 mM of pyrogallol in 1 mM HCl were added. An increase in absorbance was recorded at 325 nm for 5 min by spectrophotometer. One unit of enzyme activity is *50 per cent* inhibition of the rate of autoxidation of pyrogallol as determined by change in absorbance/min at 324 nm. The activity of SOD is expressed as $U.mg^{-1}$ of proteins.

Glutathione peroxidase (GSH-Px, EC. 1.11.1.9) activity in tissues was assessed by the method of Rotruck *et al.* (1973). Briefly, the reaction mixture contained 0.2 mL of Tris-HCl buffer (0.4 mol/L, pH 7.0), 0.2 mL of reduced GSH (1 mmol/L), 0.1 mL of sodium azide (10 mmol/L), 0.1 mL of $H_2O_2$ (1 mmol/L) and 0.2 mL of tissue sample. After incubation at 37°C for 10 min, reaction was stopped by the addition of 0.4 mL of 10 per cent trichloroacetic acid, and tubes were subjected to centrifugation at 2400 rpm/min for 10 min. The supernatant (0.2 mL) was then added with 0.1 mL Ellman's reagent (0.0198 g of DTNB prepared in 0.1 per cent sodium citrate). Absorbance was recorded at 340 nm. The activity of the enzyme is expressed as $nmol.min^{-1}.mg^{-1}$ of proteins.

Tissue catalase activity (CAT, EC 1.11.1.6) was measured by spectrophotometric analysis of the decomposition rate of hydrogen peroxide at 240 nm (Aebi, 1984). The activity of the enzyme is expressed as $U.mg^{-1}$ of proteins.

### *Statistical analysis*

Results are expressed as the mean ± SDs. The difference between the groups was compared using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the post hoc Dunnett's test. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant. *Ouabain *vs* Control group (T); #Oubain-*Lu vs* Oubain group

## Results

### *Effect of L. usitatissimum on blood pressure*

On Day 21 of the experimental treatment with flaxseed, there was a significant decrease in both systolic ($p = 0.001$) and diastolic blood pressure ($p = 0.038$). In addition, mean arterial pressure and heart rates were decreased by (–13 per cent; $p = 0.001$ and –12 per cent; $p = 0.04$, respectively) (Tables II and III).

### *Plasma lipid profile and lipid peroxidation levels in plasma and tissues*

In ouab-*Lu vs* Ouab group, total cholesterol and non-HDL cholesterol levels were reduced by –26 per cent and –38 per cent ($p = 0.04$), respectively. Nevertheless, no significant difference was noted in the atherogenicity ratio (Table IV). Plasma lipid peroxidation was reduced by *–85 per cent* in hypertensive rats treated with flaxseed ($p = 0.001$).

In addition, TBARS concentrations were reduced by *–42 per cent* ($p = 0.04$) in heart of hypertensive *Lu*-treated compared to untreated rats. However, there is no significant difference in TBARS levels in the aorta between the both groups (Table IV).

In ouabain compared with the T group, a significant decrease of thiols levels was noted only in heart (–80 per cent; $p = 0.04$). So in Ouab-*Lu* compared to untreated group, the thiols contents were increased in the heart and the aorta by +81 and +69 per cent ($p = 0.001$), respectively. In addition, in the aorta, the contents of NO was increased by + 63 per cent ($p = 0.001$). However, in the heart, no significant differences were observed (Table V).

| | | T | | Oub | Oub-*Lu* |
|---|---|---|---|---|---|
| | *SBP (mmHg)* | 124.3 ± 4.4 | *Before Oub injection* | 121.0 ± 4.2 | 119.9 ± 6.9 |
| *Days* | *d0* | 126.2 ± 5.0 | *After Oub injection* | 148.0 ± 5.9* | 142.5 ± 3.5 |
| | *d7* | 123.8 ± 4.1 | | 141.2 ± 3.1* | 133.2 ± 4.3# |
| | *d14* | 123.2 ± 4.4 | | 140.0 ± 3.3* | 134.8 ± 4.1 |
| | *d21* | 126.5 ± 4.3 | | 141.0 ± 4.1* | 124.4 ± 6.8# |
| | *DBP (mmHg)* | | *Before Oub injection* | | |
| *Days* | *d0* | 86.3 ± 3.0 | *After Oub injection* | 83.2 ± 2.3 | 80.9 ± 4.4 |
| | *d7* | 87.2 ± 3.6 | | 106.1 ± 5.8* | 96.1 ± 5.8# |
| | *d14* | 84.1 ± 3.1 | | 98.7 ± 7.3* | 89.4 ± 6.2 |
| | *d21* | 83.2 ± 1.1 | | 97.2 ± 5.2* | 93.6 ± 6.9# |

**Table II.** Blood pressure measurements

**Notes:** All data are presented as means ± SDs for eight rats per group. Statistical analysis was carried by Dunnett's honest test. The calculations were performed using STATISTICA (Version 10, StatSoft, Tulsa, Okla). Statistical significance was set at $p < 0.05$. *Ouabain *vs* control group; #Oubain-*Lu vs* Oubain group SBP: Systolic Blood Pressure; DBP: Diastolic Blood Pressure

| | Groups | T | | Oub | Oub-*Lu* |
|---|---|---|---|---|---|
| | *MAP (mmHg)* | 99.0 ± 3.5 | *Before Oub injection* | 95.2 ± 2.6 | 93.4 ± 4.9 |
| *Days* | *d0* | 100.0 ± 4.2 | *After Oub injection* | 119.9 ± 5.0* | 112.8 ± 4.5# |
| | *d7* | 97.0 ± 2.6 | | 114.5 ± 4.9* | 102.6 ± 7.0 # |
| | *d14* | 96.2 ± 2.3 | | 108.3 ± 7.2* | 110.6 ± 5.9 |
| | *d21* | 101.2 ± 7.8 | | 112.0 ± 1.4* | 97.9 ± 7.7# |
| | *HR (Beats/min)* | 441.8 ± 34.3 | *Before Oub injection* | 398.4 ± 31.4 | 393.2 ± 31.2 |
| *Days* | *d0* | 452.6 ± 27.5 | | 443.6 ± 51.5 | 450.0 ± 42.8 |
| | *d7* | 417.9 ± 35.9 | *After Oub injection* | 465.6 ± 33.6 | 359.2 ± 25.3# |
| | *d14* | 406.2 ± 43.1 | | 430.0 ± 66.6* | 379.1 ± 26.3 |
| | *d21* | 417.9 ± 26.2 | | 421.8 ± 41.1 | 370.1 ± 38.7# |

**Table III.** Mean arterial pressure values and heart rate

**Notes:** All data are presented as means±SDs for eight rats per group. Statistical analysis was carried by Dunnett's honest test. The calculations were performed using STATISTICA (Version 10, StatSoft, Tulsa, Okla). Statistical significance was set at $p < 0.05$; *Ouabain *vs* control group; #Oubain-*Lu vs* Oubain group. MAP: mean arterial blood pressure; HR: heart rate

*Acetylcholinesterase enzymatic activity in the heart and aorta*

The enzymatic activity of AChE concentration in tissues is shown in Table V. Ouabain-induced hypertensive rats exhibited a low AChE activity (–58 per cent; $p = 0.001$) only in heart compared with that of T rats. Compared with Ouab group, supplementation of *1 per cent* of flaxseed in the diet of Ouab-*Lu* group induced a significant increase in AChE enzymatic activity in the heart and aorta by +75 and +19 per cent ($p = 0.001$ and $p = 0.04$), respectively.

*Evaluation of antioxidant enzyme activities in heart and aorta*

Activity values of the antioxidant enzymes are presented **i***n* Table VI. After 21 days of treatment, the activity of superoxide dismutase (SOD) in heart and aorta was similar in hypertensive treated by flaxseeds compared to untreated rats. Moreover, in the heart glutathione peroxidase and catalase activity were increased by (+50 per cent; $p = 0.03$ and +54 per cent; $p = 0.01$, respectively). However, in aorta glutathione peroxidase activity was

| Groups | *T* | Oub | Oub-*Lu* |
|---|---|---|---|
| Total Cholesterol (mmol/L) | 1.81 ± 0.4 | 2.38 ± 0.3* | 1.75 ± 0.3$^{\#}$ |
| Non HDL-Cholesterol (mmol/L) | 0.34 ± 0.1 | 0.63 ± 0.2* | 0.39 ± 0.1$^{\#}$ |
| HDL-Cholesterol (mmol/L) | 1.47 ± 0.3 | 1.74 ± 0.2 | 1.36 ± 0.3 |
| TC/HDL-C | 0.23 ± 0.1 | 0.36 ± 0.1* | 0.30 ± 0.1 |
| *Lipid peroxidation* | | | |
| Plasma ($\mu$mol/mL) | 3.5 ± 1.1 | 30.2 ± 5.7* | 4.4 ± 0.7$^{\#}$ |
| Heart (nmol/mg proteins) | 27.4 ± 12.4 | 181.3 ± 66.2 | 104.4 ± 8.6$^{\#}$ |
| Aorta (nmo/mg proteins) | 68.9 ± 16.7 | 64.8 ± 12.4 | 79.7 ± 14.3 |

**Notes:** All data are presented as means±SDs for eight rats per group. Statistical analysis was carried by Dunnett's honest test. The calculations were performed using STATISTICA (Version 10, StatSoft, Tulsa, Okla). Statistical significance was set at $p < 0.05$. *Ouabain *vs* control group; $^{\#}$Oubain-*Lu vs* Oubain group

**Table IV.** Plasma lipids concentration, atherogenic ratio and lipids peroxidation in plasma and tissues

| Tissues | *T* | Oub | Oub-*Lu* |
|---|---|---|---|
| *Heart* | | | |
| SH (nmol/mg proteins) | 1.37 ± 0.4 | 0.41 ± 0.1* | 2.21 ± 0.6$^{\#}$ |
| NO (mmol/mg of tissue) | 134.5 ± 20 | 111.4 ± 35 | 120.3 ± 17 |
| AChE ($\mu$mol/mg of tissue) | 4.55 ± 1.0 | 1.92 ± 0.9* | 7.70 ± 1.6$^{\#}$ |
| *Aorta* | | | |
| SH (nmol/mg proteins) | 2.24 ± 0.7 | 1.14 ± 0.3 | 3.63 ± 1.2$^{\#}$ |
| NO (mmol/mg of tissue) | 91.1 ± 7.0 | 90.0 ± 9.0 | 244.4 ± 3* |
| AChE ($\mu$mol/mg of tissue) | 1.87 ± 0.9 | 1.21 ± 0.6 | 1.49 ± 0.6$^{\#}$ |

**Notes:** All data are presented as means±SDs for eight rats per group. Statistical analysis was carried by Dunnett's honest test. The calculations were performed using STATISTICA (Version 10, StatSoft, Tulsa, Okla). Statistical significance was set at $p < 0.05$. *Ouabain *vs* control group; $^{\#}$Oubain-*Lu vs* Oubain group

**Table V.** Levels of thiols (SH), nitric oxide (NO) and acetylcholinesterase activity (AChE) in tissues

| Tissues | *T* | Oub | Oub-*Lu* |
|---|---|---|---|
| *Heart* | | | |
| SOD (U/mg proteins) | 2.81 ± 0.8 | 3.58 ± 0.6 | 3.07 ± 0.9 |
| GSH-Px (U/mg proteins) | 0.37 ± 0.1 | 0.21 ± 0.1* | 0.42 ± 0.1$^{\#}$ |
| CAT (nmol/mg proteins) | 25.51 ± 3.8 | 11.54 ± 2.1* | 25.04 ± 4.0$^{\#}$ |
| *Aorta* | | | |
| SOD (U/mg proteins) | 1.22 ± 0.4 | 1.48 ± 0.5 | 1.69 ± 0.5 |
| GSH-Px (U/mg proteins) | 1.19 ± 0.3 | 0.73 ± 0.3 | 1.46 ± 0.3$^{\#}$ |
| CAT (nmol/mg proteins) | 35.09 ± 6.8 | 9.51 ± 1.8* | 21.02 ± 0.5 |

**Notes:** All data are presented as means±SDs for eight rats per group. Statistical analysis was carried by Dunnett's honest test. The calculations were performed using STATISTICA (Version 10, StatSoft, Tulsa, Okla). Statistical significance was set at $p < 0.05$. *Ouabain *vs* control group; $^{\#}$Oubain-*Lu vs* Oubain group. *SOD:* Superoxide dismutase; GSH-Px: Glutahione peroxidase; CAT: Catalase

**Table VI.** Effect of Lu on tissue antioxidant enzyme activities

increased by +50 per cent ($p$ = 0.01) and no significant differences were noted in catalase activity.

## Discussion

In the present study, we investigated the effects of flaxseed on blood pressure, redox status markers and AChE enzyme activity in ouabain-induced hypertensive in rats.

Several lines of evidence suggest that endogenous ouabain could be involved in the pathogenesis of essential hypertension. It affects the function of all cells by binding to $Na^+/K^+$–ATPase (Meira *et al.*, 2014; Miles *et al.*, 2013) and associated with increased sympathetic activity (Pavlov *et al.*, 2005; Ren *et al.*, 2013). Moreover, it induces activation of the brain renin-angiotensin-aldosterone system and promotes increases in the activity of endothelial angiotensin-converting enzyme (ACE) and the local synthesis of angiotensin II (Ketchem *et al.*, 2016; Padilha *et al.*, 2011).

Results of this study show that the treatment with flaxseed powder significantly decreases systolic, diastolic and mean arterial blood pressures and attenuates the heart rate. These results confirm those reported by Ghule *et al.* (2012) who showed that an ethanolic extract of flaxseed attenuates the rise in blood pressure. The similar results were found also by Sawant and Bodhankar(2016), in lignane extract (FLC)-treated hypertensive rats obtained from *L. usitatissimum* L. (Linaceae) seeds. In fact, the antihypertensive effect obtained is attributed to its opulence in lignan composition such as SDG. This probably modulates tissue vasodilation action endothelium associated with an inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system. In addition, it has been reported that the major lignan found in FLC is hypotensive, and ACE inhibitor-like activity of SDG from flaxseed in normotensive and angiotensin-I induced acute hypertension in rats (Prasad, 2013).

Hypertension is often associated with metabolic abnormalities such as diabetes and dyslipidemia and the rate of these diseases is increasing too (Baradaran *et al.*, 2014). However, the dyslipidemia enhances vascular resistance and leads to an increase of blood pressure (Stevens *et al.*, 2004). In the present study, the results showed that hypertensive rats treated with *L. usitatissimum* exhibited low plasma total cholesterol and non-HDL cholesterol concentrations. These findings are in agreement with those of Gokhale and Sahu (2016), who showed that treatment with a delipid extract of flaxseed (L.usitatissimum.Linn) in hypertensive rats decrease the levels of total cholesterol and triglycerides compared to the untreated hypertensive group and the T group treated with captopril. Similary, a decrease in CT and LDL-C levels were reported by Metchi et al. (2013) in hypertensive rats treated with methanol/methylene chloride extract of Vitex cienkowskii (Verbebaceae). The low CT and non-C-HDL could be because of the presence of fiber in flaxseed that would contribute to improve lipid profile (Edel et al., 2015). These results confirm those of several studies which show the anti-hyperlipidemic effect of flaxseed (Felmlee et al., 2009; Zanwar et al., 2014).

The association of oxidative stress and ROS in the pathophysiology of hypertension has been extensively studied (Ahmad *et al.*, 2017). The ROS are reactive derivatives of $O_2$ metabolism produced by all types of vascular cells. TBARS are good indicator of the degree of lipid peroxidation by the strong release of malondialdehyde (MDA), which was one of the products of polyunsaturated fatty acid peroxidation (Alka *et al.*, 2013). In the present investigation, we observed high levels of TBARS in rats who received a daily subcutaneous (sc) injection of ouabain. The significant increase in TBARS levels observed in plasma and heart of hypertensive rats may be because cell membrane structure changes and alterations in dynamic permeability because of the lipid peroxidation. The results of this study showed that after treatment with flaxseed, TBARS levels were significantly reduced in plasma and

heart compared to untreated rats. These findings could probably because the presence of SDG which has possessed a strong antioxidant effect (Ganorkar and Jain, 2013).

Oxidative stress may contribute to the generation and maintenance of hypertension via the inactivation of NO (Aguado *et al.*, 2015). Research suggests that hydrogen sulfide ($H_2S$) is an important biological mediator involved in various physiological processes including the regulation of arterial blood pressure (BP) (Tomasova *et al.*, 2016). In addition, in the presence of an electron acceptor, NO reacts with cysteine thiols to form S-nitrosylated proteins. The finding of this study showed increase of NO in aorta in hypertensive rats treated with flaxseed and enhanced the thiols contents in heart and aorta. The NO is the major factor accounting for endothelium-dependent relaxation in the aorta. These results are in agreement with those obtained by Romero *et al.* (2016) in spontaneously hypertensive rats treated with *oleuropein*-enriched olive leaf extract who noted an increase in NO in aorta. Furthermore, the previous report of Benavides *et al.* (2007) proposes that hypotensive effect of garlic may be partially because of its ability to enhance hydrogen sulfide ($H_2S$) production. This result may be linked to the presence of SDG that induced endothelium-dependent vasorelaxant effect involving an enhancement of endothelial nitric oxide synthases (NOS) activity and then reduced blood pressure. In addition, another possibility is the positive correlation between NO contents and thiols in hypertensive rats treated with flaxseed may increase the Snitrosothiols. However, S-Nitrosothiols increase the activity of sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase (SERCA) and reduce the intracellular concentration of free calcium ions, also facilitating relaxation (Zhao *et al.*, 2015). In addition, Snitrosothiols activate smooth muscle $Na^+$–$K^+$ ATPase in a (guanylyl cyclase) sGC-dependent manner (Batenburg *et al.*, 2004).

AChE catalyzes the hydrolysis of ACh to choline and maintains the levels of the neurotransmitter ACh (Pavlov *et al.*, 2005). In addition, ACh is the principle cardiac vagal neurotransmitter, which ACh activates endothelial NO synthesis, contributing to endothelium-dependent vasorelaxation in the cardiomyocytes (Intachai *et al.*, 2018). AChE activity measured in the present study was decreased in ouabain-induced hypertension in rats. Flaxseed treatment showed an increase in AChE activity in heart and aorta. These findings are probably because of the great antioxidant effect of SDG. This increase in AChE is related to the release of ACh by the parasympathetic nerve system that stimulates the muscarinic and nicotinic receptors (mAChR and nAChR, respectively) of the heart cells and decreases blood pressure and the heart rate. Acetylcholine-induced vasodilatation in heart and aorta could be mediated by mechanisms other than NO. As it is known, endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) also contributes to endothelium-mediated relaxation responses, in particular in the resistance arteries (Godo and Shimokawa, 2017). Our results are in agreement with those of Etou Ossibi *et al.* (2017), who suggest that the aqueous extract of the leaves of *Trema orientalis* has hypotensive and cardio-moderating properties like acetylcholine.

The first line of cellular defence against oxidative injury includes the antioxidant enzymes CAT, SOD and GSH-Px, which they protect against the free radical injury mediated by $O_2^-$ and $H_2O_2$ (Rodrigo, 2012). Our study has revealed that in ouabain-induced hypertensive in rats, low catalase and GSH-Px activities were noted in heart and aorta. However, in hypertensive rats treated with *1 per cent* of flaxseed compared to those of untreated rats, the catalase enzymatic activity in heart and that of GSH-Px in heart and aorta was restored, suggesting that the efficacy of this extract may be partially attributed to its capacity to improve antioxidant status. Our results are in agreement with those of Bilanda *et al.* (2019), who showed that the treatment with *Leersia hexandra* (*L. hexandra*) prevents oxidative stress in endothelial dysfunction caused by ethanol consumption.

In conclusion, our investigation showed that the treatment with flaxseeds has a beneficial effect on blood pressure and possess an antioxidant potential. These effects may be because of the presence of bioactive compounds which makes this plant very important to be exploited by clinicians and scientists. In addition, this treatment stimulates the activity of AChE which induces a vasodilatory effect in ouabain-induced hypertensive rats. These results suggest that *L. usitatissimum* seeds may be useful as functional food product with healthier potential for arterial hypertension.

## References


Aebi, H. (1984), "Catalase in vitro", in L. Packer (Ed.). *Methods Enzymol*, Academic Press, New York, NY, Vol. 105, 121-126.

Aguado, A., Avendaño, M.S., Briones, A.M. and Salaices, M. (2015), "Reactive oxygen species and vascular remodelling in cardiovascular diseases", *Review, an Real ACAD Farm*, Vol. 81 No. 2, pp. 129-144.

Ahmad, K.A., Yuan, D.Y., Nawaz, W., Ze, H., Zhuo, C.X., Talal, B., Taleb, A., Mais, E. and Qilong, D. (2017), "Antioxidant therapy for management of oxidative stress induced hypertension", *Free Radical Research*, Vol. 51 No. 4, pp. 428-438.

Alka, C., Amit, K.M., Manukonda, R., Debabrata, T., Anupam, C., Uttam, C.B. and Inder, P.S. (2013), "Two new stereoisomeric antioxidant triterpenes from potentilla fulgens", *Fitoterapia*, Vol. 91, pp. 290-297.

Alphonse, P. and Aluko, R. (2015), "Anti-carcinogenic and anti-metastatic effects of flax seed lignan secolariciresinol diglucoside (SDG)", *Discovery Phytomedicine*, Vol. 2 No. 2, pp. 12-17.

Atanasov, A.G., Waltenberger, B., Pferschy-Wenzig, E.M., Linder, T., Wawrosch, C., Uhrin, P., Temml, V., Wang, L., Schwaiger, S., Heiss, E.H., Rollinger, J.M., Schuster, D., Breuss, J.M., Bochkov, V., Mihovilovic, M.D., Kopp, B., Bauer, R., Dirsch, V.M. and Stuppner, H. (2015), "Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products", *Biotechnology Advances*, Vol. 33 No. 8, pp. 1582-1614.

Baecher, S., Kroiss, M., Fassnacht, M. and Vogeser, M. (2014), "No endogenous ouabain is detectable in human plasma by ultra-sensitive UPLC-MS/MS", *Clinica Chimica Acta*, Vol. 431, pp. 87-92.

Baradaran, A., Nasri, H. and Rafieian-Kopaei, M. (2014), "Oxidative stress and hypertension: Possibility of hypertension therapy with antioxidants", *Journal of Research in Medical Sciences*, Vol. 19 No. 4, pp. 358-367.

Batenburg, W.W., Popp, R., Fleming, I., de Vries, R., Garrelds, I.M., Saxena, P.R. and Danser, A.H.J. (2004), "Bradykinin-induced relaxation of coronary microarteries: s-nitrosothiols as EDHF?", *British Journal of Pharmacology*, Vol. 142 No. 1, pp. 125-135.

Benavides, G.A., Squadrito, G.L., Mills, R.W., Patel, H.D., Isbell, T.S., Patel, R.P., Darley-Usmar, V.M., Doeller, J.E. and Kraus, D.W. (2007), "Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 104 No. 46, pp. 17977-17982.

Benjamin, E.J., Blaha, M.J., Chiuve, S.E., Cushman, M., Das, S.R., Deo, R., De Ferranti, S.D., Floyd, J., Fornage, M., Gillespie, C., Isasi, C.R. and Jiménez, M.C. (2017), "American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee", "Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American heart association", *Circulation*, Vol. 135 No. 10, pp. 146-603.

Bilanda, D.C., Tcheutchoua, Y.C., Dzeufiet, P.D.D., Fokou, D.L.D., Fouda, Y.B., Dimo, T. and Kamtchouing, P. (2019), "Antihypertensive activity of leersia hexandra Sw. (poaceae) Aqueous extract on Ethanol-Induced hypertension in wistar rat", *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Vol. 2019, pp. 1-9.

Caligiuri, S.P.B., Rodriguez-Leyva, D., Aukema, H., Ravandi, A., Weighell, W., Guzman, R. and Pierce, G.N. (2016), "Dietary flaxseed reduces central aortic blood pressure without cardiac involvement but through changes in plasma oxylipins", *Hypertension*, Vol. 68, pp. 1031-1038.

Brook, R.D., Appel, L.J., Rubenfire, M., Ogedegbe, G., Bisognano, J.D., Elliott, W.J., Fuchs, F.D., Hughes, J.W., Lackland, D.T., Staffileno, B.A. and Townsend, R.R. (2013), "Beyond medications and diet: alternative approaches to lowering blood pressure", *Hypertension*, Vol. 61 No. 6, pp. 1360-1383.

Cameron, S.J. and Hosseinian, F. (2013), "Potential of flaxseed in development of omega-3 rice paper with antioxidant activity", *LWT - Food Science and Technology*, Vol. 53 No. 1, pp. 170-175.

Chrissobolis, S. Dinh, Q.N. Drummond, G.R. and Sobey, C.G. (2016), "Role of oxidative stress in hypertension", Chapter from book, Studies on Atherosclerosis, pp. 59-78.

Cortas, N. and Wakid, N. (1990), "Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method", *Clinical Chemistry*, Vol. 36 No. 8, pp. 1440-1443.

Council of European Communities (1986), "Council instructions about the protection of living animals used in scientific investigations", *Off J European Communities*, Vol. 358, pp. 1-28.

Cragg, G.M. and Newman, D.J. (2013), "Natural products: a continuing source of novel drugs leads", *Biochimica et Biophysica Acta (Bba) - General Subjects*, Vol. 1830 No. 6, pp. 3670-3695.

Dali, S., Krouf, D., Mellouk, Z. and Taleb-Dida, N. (2019), "Beneficial effects of linum usitatissimum L. on dyslipidemia, oxidative stress and inflammatory cytokines in hypercholesterolemic rats", *Nutrition and Food Science*, Vol. 49 No. 4, pp. 777-790.

Edel, L.A., Aliani, M. and Pierce, G.N. (2015), "Stability of bioactives in flaxseed and flaxseed-fortified foods", *Food Research International*, Vol. 77, pp. 140-155.

Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V.J. and Feather-Stone, R.M. (1961), "A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity", *Biochemical Pharmacology*, Vol. 7 No. 2, pp. 88-95.

Etou Ossibi, A.W., Ondélé, R., Ampa, R., Ngolo, E., Malonga, C.Q., Nkounkou, L.C. and Abena, A.A. (2017), "Évaluation des effets cardiovasculaires de l'extrait aqueux des feuilles de trema orientalis (linn.) blume (ulmaceae)", *Journal of Animal and Plant Sciences*, Vol. 32 No. 2, pp. 5134-5145.

Felmlee, M.A., Woo, G., Simko, E., Krol, E.S., Muir, A.D. and Alcorn, J. (2009), "Effects of the flaxseed lignans secoisolariciresinol diglucoside and its aglycone on serum and hepatic lipids in hyperlipidaemic rats", *British Journal of Nutrition*, Vol. 102 No. 3, pp. 361-369.

Francis, A.A., Deniset, J.F., Austria, J.A., LaValleé, R.K., Maddaford, G.G., Hedley, T.E., Dibrov, E. and Pierce, G.N. (2013), "Effects of dietary flaxseed on atherosclerotic plaque regression", *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 304 No. 12, pp. 1743-1751.

Ganorkar, P.M. and Jain, R.K. (2013), "Flaxseed a nutritional punch", *International Food Research Journal*, Vol. 20 No. 2, pp. 519-525.

Ghadhanfar, E., Al-Bader, M. and Turcani, M. (2014), "Wistar rats resistant to the hypertensive effects of ouabain exhibit enhanced cardiac vagal activity and elevated plasma levels of calcitonin gene-related peptide", *PLoS One*, Vol. 9 No. 10, p. e108909.

Ghule, A.E., Jadhav, S.S. and Bodhankar, S.L. (2012), "Effect of ethanolic extract of seed of linum usitatissimum (linn.) on hemodynamic changes and left ventricular function in renal occuded renovascular hypertension in rats", *Pharmacologia*, Vol. 3 No. 8, pp. 283-290.

Girma, T., Bultosa, G. and Bussa, N. (2013), "Effect of grain tef (eragrostistef (zucc.) trotter) flour substitutions with flaxseed on mineral content, antioxidant activity, phytic acid content and microbial quality of injera", *Science, Technology and Arts Research Journal*, Vol. 2 No. 3, pp. 51-58.

Godo, S. and Shimokawa, H. (2017), "Endothelial functions", *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, Vol. 37 No. 9, pp. e108-e114.

Gokhale, S. and Sahu, A.N. (2016), "Effect of aqueous extract of defatted flaxseeds (linum usitatissimum linn) on Fructose-Induced hypertension in rats by inhibiting Angiotensin-Converting enzyme (ACE)", *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, Vol. 11 No. 6, pp. 53-58.

Intachai, K., Chattipakorn, S.C., Chattipakorn, N. and Shinlapawittayatorn, K. (2018), "Revisiting the cardioprotective effects of acetylcholine receptor activation against myocardial ischemia/reperfusion injury", *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 19 No. 9, p. 2466.

Kaithwas, G. and Majumdar, D.K. (2013), "Effect of L. Usitatissimum (flaxseed/linseed) fixed oil against distinct phases of inflammation", *ISRN Inflammation*, p. 735158.

Ketchem, C.J., Conner, C.D., Murray, R.D., Du Plessis, M., Lederer, E.D., Wilkey, D., Merchant, M. and Khundmiri, S.J. (2016), "Low dose ouabain stimulates Na/K ATPase $\alpha$1 subunit association with angiotensin II type 1 receptor in renal proximal tubule cells", *Biochimica et Biophysica Acta (Bba) - Molecular Cell Research*, Vol. 1863 No. 11, pp. 2624-2636.

Kumar, S., Mendiratta, S., Agrawal, R., Sharma, H. and Kumar, R. (2017), "Quality evaluation of mutton nuggets incorporated with optimized level of flaxseed flour", *Nutrition and Food Science*, Vol. 47 No. 1, pp. 67-77.

Lee, J.H., Lee, J.W., Youn, Y.J., Ahn, M.S., Ahn, S.G., Kim, J.Y., Lee, S.H., Yoon, J., Oh, J., Kang, S.M., Jeon, E.S., Choi, D.J., Ryu, K.H. and Yoo, B.S. (2016), "Prognostic impact of preexisting hypertension and high systolic blood pressure at admission in patients hospitalized for systolic heart failure", *Journal of Cardiology*, Vol. 67 No. 5, pp. 418-423.

Majzunova, M., Dovinova, I., Barancik, M. and Chan, J.Y.H. (2013), "Redox signaling in pathophysiology of hypertension", *Journal of Biomedical Science*, Vol. 20 No. 1, pp. 1-9.

Marklund, S. and Marklund, G. (1974), "Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase", *European Journal of Biochemistry*, Vol. 47 No. 3, pp. 469-474.

Meira, E.F., Siman, F.D.M., Thais, D.O.F., Rogerio, R.F.J., De Batista, P.R., Stefanon, I., Vassallo, D.V. and Padilha, A.S. (2014), "Low-dose ouabain administration increases $Na^{+}K^{+}$-ATPase", *Pharmacological Reports*, Vol. 67 No. 2, pp. 253-259.

Metchi, F.M.D., Nguemfo, E., Nana, P., Temdié, J., NgoLemba Tome, E., T.E.N., Nkeng, E., Fouet, P.A., Dongmo, A.B. and Dimo, T. (2013), "Cardioprotective effects of methanol/methylene chloride extract of vitex cienkowskii (verbebaceae) in l-NAME induced hypertension in rats", *European Journal of Integrative Medicine*, Vol. 5 No. 6, pp. 519-526.

Miles, A.J., Fedosova, N.U., Hoffmann, S.V., Wallace, B.A. and Esmann, M. (2013), "Stabilisation of Na, K-ATPase structure by the cardiotonic steroid ouabain", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 435 No. 2, pp. 300-305.

Padilha, A.S., Salaices, M., Vassallo, D.V., Batista, P.R. and Siman, F.D.M. (2011), "Hypertensive effects of the iv administration of picomoles of ouabain", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, Vol. 44 No. 9, pp. 933-938.

Padwal, R.S., Bienek, A., McAlister, F.A. and Campbell, N.R. (2016), "Epidemiology of hypertension in Canada: an update", *Canadian Journal of Cardiology*, Vol. 32 No. 5, pp. 687-694.

Parikh, M., Maddaford, T.G., Austria, J.A., Aliani, M., Netticadan, M., Pierce, T. and G.N. (2019), "Dietary flaxseed as a strategy for improving human health", *Nutrients*, Vol. 25, pp. 2-15.

Pavlov, V., Xiao, Y. and Willner, I. (2005), "Inhibition of the acetycholine esterase-stimulated growth of au nanoparticles: nanotechnology based sensing of nerve gases", *Nano Letters*, Vol. 5 No. 4, pp. 649-653.

Prasad, K. (2013), "Secoisolariciresinol diglucoside (SDG) isolated from flaxseed, an alternative to ACE inhibitors in the treatment of hypertension", *International Journal of Angiology*, Vol. 22 No. 4, pp. 235-238.

Quintanilha, A.T., Packer, L., Davies, J.M., Racanelli, T.L. and Davies, K.J. (1982), "Membrane effects of vitamin E deficiency: Bioenergetic and surface charge density studies of skeletal muscle and liver mitochondria", *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 393 No. 1, pp. 32-47.

Ren, Y., Zhang, M., Zhang, T. and Huang, R. (2013), "Effect of ouabain on myocardial remodeling in rats", *Experimental and Therapeutic Medicine*, Vol. 6 No. 1, pp. 65-70.

Rodrigo, R. (2012), "Prevention of postoperative a trial fibrillation: novel and safe strategy based on the modulation of the antioxidant system", *Frontiers in Physiology*, Vol. 3, p. 93.

Romero, M., Toral, M., Gómez-Guzmán, M., Jiménez, R., Galindo, P., Sánchez, M., Olivares, M., Gálvez, J. and Duarte, J. (2016), "Antihypertensive effects of oleuropein-enriched olive leaf extract in spontaneously hypertensive rats", *Food and Function*, Vol. 7 No. 1, pp. 584-593.

Rotruck, J.T., Pope, A.L., Ganther, H.E., Swanson, A.B., Hafeman, D.G. and Hoekstra, W.G. (1973), "Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase", *Science*, Vol. 179 No. 4073, pp. 588-590.

Salih, A.M., Smith, D.M., Price, J.F. and Dawson, L.E. (1987), "Modified extraction 2- thiobarbituric acid method for measuring lipid oxidation in poultry", *Poultry Science*, Vol. 66 No. 9, pp. 1483-1488.

Sawant, S.H. and Bodhankar, S.L. (2016), "Flax lignan concentrate reverses alterations in blood pressure, left ventricular functions, lipid profile and antioxidant status in DOCA-salt induced renal hypertension in rats", *Renal Failure*, Vol. 38 No. 3, pp. 411-423.

Schulz, E., Gori, T. and Münzel, T. (2011), "Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension", *Hypertension Research*, Vol. 34 No. 6, pp. 665-673.

Sedlak, J. and Lindsay, R.H. (1968), "Estimation of total protein bound and non-protein sulfhydril groups in tissues with Ellman's reagent", *Analytical Biochemistry*, Vol. 25, pp. 192-205.

Srikumar, B.N., Ramkumar, K., Raju, T.R. and Shankaranarayana, R.B.S. (2004), "Assay of acetylcholinesterase activity in the brain", *Brain and Behaviour*, Vol. 25, pp. 142-144.

Stevens, R.J., Coleman, R.L., Shine, B.L. and Holman, R.R. (2004), "Could non-HDL cholesterol replace total/HDL cholesterol ratio to estimate coronary heart disease risk in the UKPDS risk engine?", *Diabetologia*, Vol. 47 No. S1, p. A61.

Tirgar, P. and Kalpesh, L. (2017), "Cardioprotective and positive inotropic action of seeds of linum usitatissimum in congestive heart failure", *International Journal of Pharmtech Research*, Vol. 10 No. 3, pp. 194-199.

Tomasova, L., Dobrowolski, L., Jurkowska, H., Wróbel, M., Huc, T., Ondrias, K., Ostaszewski, R. and Ufnal, M. (2016), "Intracolonic hydrogen sulfide lowers blood pressure in rats", *Nitric Oxide*, Vol. 30 No. 60, pp. 50-58.

Torlasco, C., Faini, A., Makil, E., Ferri, C., Borghi, C., Veglio, F., Desideri, G., Agabiti Rosei, E., Ghiadoni, L., Pauletto, P., Pontremoli, R., Stornello, M., Tocci, G., Galletti, F., Trimarco, B. and Parati, G. (2017), "Cardiovascular risk and hypertension T in Italy: data from the 2015 world hypertension day", *International Journal of Cardiology*, Vol. 243 No. 15, pp. 529-532.

Verma, R., Prasad, R. and Gupta, A. (2017), "Functional properties and health benefits in flaxseed fiber and oil (linum usitatissimum L.)", *International Journal of Home Science*, Vol. 3 No. 1, pp. 368-369.

Wongcharoen, W., Sutthiwutthichai, S., Gunaparn, S. and Phrommintikul, A. (2017), "Is non-HDL-cholesterol a better predictor of long-term outcome in patients after acute myocardial infarction compared to LDL-cholesterol? A retrospective study", *BMC Cardiovascular Disorders*, Vol. 17 No. 1, pp. 1-7.

Woodham, N., Taneepanichskul, S., Somrongthong, R. and Auamkul, N. (2018), "Medication adherence and associated factors among elderly hypertension patients with uncontrolled blood pressure in rural area, northeast Thailand", *Journal of Health Research*, Vol. 32 No. 6, pp. 449-458.

Zanwar, A., Hegde, M.V., Rojatkar, S.R. and Bodhankar, S.L. (2014), "Antihyperlipidemic activity of concomitant administration of methanolic fraction of flax lignan concentrate and omega-3-fatty acid in poloxamer-407 induced experimental hyperlipidemia", *Industrial Crops and Products*, Vol. 52, pp. 656-663.

Zhao, Y., Vanhoutte, P.M. and Leung, S.W.S. (2015), "Vascular nitric oxide: beyond eNOS", *Survey Review Journal of Pharmacological Sciences*, Vol. 129 No. 2, pp. 83-94.

**Corresponding author**
Djamil Krouf can be contacted at: lncmkrouf@gmail.com

For instructions on how to order reprints of this article, please visit our website:
**www.emeraldgrouppublishing.com/licensing/reprints.htm**
Or contact us for further details: **permissions@emeraldinsight.com**

## الملخص

الهدف من هذه الدراسة التجريبية هو إظهار تأثيرات بذور كتان *Linum usitatissimum* على ضغط الدم، نسبة الدهون، حالة الأكسدة الخلوية ونشاط إنزيم أستيل كولين إستراز عند جرذان الوستار التي تعاني من إرتفاع ضغط الدم نتيجة الحقن بالوابين.

تم تقسيم ذكور جرذان الويستار (ن=24) التي تزن 250 ± 7 غ وتتبع نظامًا غذائيًا يحتوي على 20% من كازين الى ثلاث مجموعات (ن=8) : تلقت إحدى المجموعات الشاهدة (T) حقنة تحت الجلد لمحلول فسيولوجي ملحي يحتوي على NaCl %0,9 فيما تلقت المجموعتان الأخريان 10 ميكغ/كغ/يوم حقن الوابين مخفف في NaCl وتم معالجتها (**Ouab-*Lu***) أو عدم معالجتها (**Ouab**) ببذور الكتان (1 غ/100 غ) لمدة 21 أيام. تم قياس ضغط الدم الإنقباضي (PAS) وضغط الدم الانبساطي (PAD) ومتوسط ضغط الدم (PAM) وترددات القلب أسبوعيًا باستخدام مقياس توتر إلكتروني لأبحاث الحيوانات CODA ®. يتم تسجيل البيانات عندما يصل ذيل الجرذ إلى درجة حرارة 30 درجة مئوية، بإستخدام برنامج CODA 4.30 ويتم بعدها تسجيل القياسات المتكررة لكل فأر.

في اليوم الـ 21، لم تظهر النتائج أي إختلاف في وزن الجسم وكمية الغذاء المستهلك بين المجموعات التجريبية الثلاث. و لكن أدى العلاج ببذور الكتان إلى انخفاض كبير في الضغوط الإنقباضية والإنبساطية ومتوسط ضغط الدم (P<0,05). بالإضافة إلى ذلك، فإن هذا العلاج أدى إلى التخفيف من ترددات القلب مقارنة بتلك الخاصة بمجموعة فئران **Ouab** غير المعالجة. من ناحية أخرى، لم يلاحظ أي فرق في مستويات البلازما لليوريا وحمض اليوريك والألبومين وفي الأنشطة الإنزيمية ASAT و ALAT في مجموعة **Ouab-*Lu*** على عكس **Ouab**. بالإضافة إلى ذلك، ادت مكملات بذور الكتان الى انخفاض إجمالي للكوليسترول ومستويات HDL كولسترول في البلازما بنسبة -26% و -35% على التوالي في مجموعة **Ouab-*Lu*** على عكس **Ouab**، بينما لم يسجل اي فرق كبير في مستوى استرات الكوليسترول في البلازما ( EC) و الفوسفوليبيرول. في الوقت نفسه، إنخفضت التركيزات الكبدية من إجمالي الكوليسترول (CT) و CT بنسبة -70% و -33%على التوالي، في مجموعة **Ouab-*Lu*** على عكس **Ouab**. ومع ذلك، زادت تركيزات TG ب(10%)، بينما كانت مستويات PL متشابهة في المجموعات التجريبية الثلاث. في مجموعة **Ouab** مقارنة بـ T، أدى حقن محلول وابين إلى إجهاد تأكسدي يتميز بزيادة مستويات المواد التفاعلية مع حمض ثيوباربيتوريك (TBARS) والكربونيلات جنبًا إلى جنب مع انخفاض في الدفاع الأنزيمي وغير الأنزيمي المضاد للأكسدة. يُظهر تقييم حالة الأكسدة أن العلاج بالبذور يؤدي إلى انخفاض تركيزات TBARS بنسبة -85% و -68%، على التوالي، على مستوى البلازما وكريات الدم الحمراء في مجموعة **Ouab-*Lu*** على عكس **Ouab**. بالإضافة إلى ذلك، انخفضت مستويات أنسجة TBARS للقلب والكلى بشكل كبير (P<0,05). وبالمثل، فإن مستويات الكربونيل أقل 6 و 1.5 مرة على مستوى البلازما والقلب. في مجموعة **Ouab-*Lu*** على عكس **Ouab**، تم تسجيل زيادة نشاط SOD بنسبة + 77% على مستوى كريات الدم الحمراء، بينما لم يلاحظ إختلاف كبير على مستوى الأنسجة. وبالمثل، لوحظت زيادة في نشاط GSH-Px في كريات الدم الحمراء (+ 50%)، الكبد (+ 58%)، القلب (+ 50%)، الأبهر (+ 50%) والكلى (+ 93%). بالإضافة إلى ذلك، لوحظت زيادة في نشاط CAT على مستوى القلب ويبدو أنه تم تحسينه على مستوى الكريات الحمراء. تظهر نتائج دراستنا تحفيزًا لإنتاج GSH على مستويات الكبد والكلى وكريات الدم الحمراء وإجمالي الثيولات على مستوى جميع الأنسجة وكريات الدم الحمراء. وبالمثل ، لوحظت مستويات عالية من أول أكسيد النيتروجين (NO) في الشريان الأبهر، كما لوحظت زيادة كبيرة في النشاط الإنزيمي للأسيتيل كولين إستراز ( AChE) على مستوى الأنسجة (القلب، الأبهر، الكبد، الكلى) (P<0,05).

في الختام ، تظهر جميع النتائج أن بذور الكتان لها تأثير مفيد على ضغط الدم ولها إمكانات عالية كمضادات الأكسدة. بالإضافة إلى ذلك، يحفز هذا العلاج نشاط أستراز أستيل كولين ويحفز تأثير موسع الأوعية الدموية في الجرذان التي تعاني من إرتفاع ضغط الدم نتيجة الحقن بالوابين.



**الكلمات مفتاحية:** الفئران، إرتفاع ضغط الدم، وابين، *Linum usitatissimum*، إنزيمات مضادات الأكسدة، GSH، ثيولز، أكسيد النيتروز، أستيل كولينستراز، الفئران

**ABSTRACT**

The aim of this study was to assess the effects of a flaxseed *Linum usitatissimum L.* (*Lu*) supplemented diet on blood pressure, dyslipidemia, redox status and acetylcholinesterase enzyme activity in ouabain-induced hypertensive rats. Male Wistar rats weighing 250 ± 7 g (n=24) fed an experimental diet containing 20% casein were divided into three groups (n=8), and received a daily subcutaneous injection (sc) of either 0.9% saline solution (Control group) or 10 µg/kg/day of ouabain diluted in saline solution (treated groups with 1% of flaxseed *L. Usitatissimum* (Linn)) mixed in the diet, (Oub-*Lu*) or not (Oub), for 21 days. The arterial systolic (PAS) and diastolic (PAD) blood pressures, mean arterial pressure (MAP) and heart rates were measured weekly using a caudal cuff (Kent Scientific Corporation, USA). Data collection begins when rattail reached 30°C. Using the CODA software, 4.30 repeated measurements per rat were recorded.

The results showed no significant difference in body weight and food intake between all groups. Flaxseed treatment presented a significant effect ($P < 0.05$) in decreasing systolic, diastolic blood pressure and mean arterial pressure (MAP). In addition, its attenuated heart rate (HR) in **Ouab-*Lu vs* Ouab**. Therefore, in plasma, no significant differences were noted in urea and uric acid, albumin, ASAT and ALAT in **Ouab-*Lu vs* Ouab** group. Whereas, flaxseed supplementation diet induced a decrease in plasma cholesterol and non-HDL cholesterol levels by -26% and -35% respectively in **Ouab-*Lu vs* Ouab** group, while no significant difference was noted in EC, PL and TG contents. However, in hepatic level, total cholesterol (CT) and cholesteryl ester (CE) concentrations were respectively decreased by -70% and -33%, in **Ouab-*Lu* *vs* *Ouab*** group. However, triglyceride (TG) concentrations were increased by +10% in **Ouab-*Lu vs* Ouab** group, whereas PL content were similar in all experimental groups. In **Ouab** *vs* **T** groups, ouabain solution injection induced oxidative stress characterized by elevated TBARS and carbonyls levels associated with impaired enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense such as glutathione (GSH) and total thiols. Plasma and RBC redox status evaluation showed that flaxseed treatment induced a decreased thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS) levels by -85% and -68%, respectively in **Ouab-*Lu vs* Ouab** group. In addition, TBARS concentrations were significantly reduced ($P<0.05$) in heart and kidney. Similarly, in plasma and heart, carbonyl levels were 6- and 1.5-fold lower. In **Ouab-*Lu vs* Ouab** group, SOD activity was increased by +77% in RBC, whereas no significant difference was noted in tissues. Also, GSH-Px activity was increased in RBC (+50%), liver (+58%), heart (+50%), aorta (+50%) and kidney (+93%). In addition, heart CAT activity was increased by +42% in **Ouab-*Lu vs* Ouab** group. Moreover, CAT activity was improved in RBC. Therefore our results, showed also high levels of GSH in liver, heart, kidney and RBC while total thiols values were enhanced in tissues and RBC, in **Ouab-*Lu vs* Ouab** group. Similarly, aorta nitric oxide (NO) concentrations were significantly increased in **Ouab-*Lu vs* Ouab** group. In addition, a significant increase in tissue enzymatic activities of acetylcholinesterase was noted in **Ouab-*Lu vs* Ouab** group (*$P<0.05$*).

*In conclusion, all the results showed that flaxseed treatment has a beneficial effect on blood pressure and improve antioxidant response. In addition, this treatment stimulated acetylcholinesterase activity and induced a vasodilator effect in a rat model of ouabain-induced hypertension.*

**Keys words:** Hypertension, Ouabain, Flaxeed, Antioxidant enzymes, Nitric oxide, Thiols Acetylcholinesterase, rats.

## RESUME

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence les effets de la graine de lin *Linum usitatissimum* sur les chiffres tensionnels, la dyslipidémie, les statuts redox et l'activité de l'enzyme acétylcholinestérase, chez le rat rendu hypertendu par l'ouabaïne.

Des rats mâles Wistar (n=24) pesant 250 ± 7g sont soumis à un régime standard contenant 20% de caséine et sont répartis en trois groupes (n=8): un groupe témoin (T) reçoit une injection sous-cutanée d'une solution physiologique saline contenant 0,9% de NaCl et les deux autres groupes reçoivent 10 µg/kg/jour d'ouabaïne diluée dans du NaCl et sont traités **(Ouab-*Lu*)** ou non **(Ouab)** avec des graines de lin (1g/100g), pendant 21 jours. Les pressions artérielles systoliques (PAS) et diastoliques (PAD), les pressions artérielles moyennes (PAM) et les fréquences cardiaques sont mesurées chaque semaine à l'aide tensiomètre électronique pour la recherche animale CODA®. La prise des données commence lorsque la queue du rat atteint une température de 30 °C, à l'aide du logiciel CODA 4.30 mesures répétées par rat ont été enregistrés.

A J21, les résultats ne montrent aucune variation ni du poids corporel ni de la consommation alimentaire entre les trois groupes expérimentaux. Le traitement avec la graine de lin entraîne une diminution significative des pressions artérielles systoliques, diastoliques et les pressions artérielles moyennes (PAM) (*P<0,05*). De plus, le traitement attenue les fréquences cardiaques comparées à celles du groupe de rat **Ouab** non traité. En revanche, aucune différence significative n'est notée dans les teneurs plasmatiques en urée, acide urique, albumine et dans les activités enzymatiques ASAT et ALAT chez le groupe **Ouab-*Lu*** *vs* **Ouab**. En outre, la supplémentation en graines de lin induit une réduction des teneurs en cholestérol total plasmatique et celles du non-HDL cholestérol de -26 % et-35%, respectivement chez le groupe **Ouab-*Lu*** *vs* **Ouab**, alors qu'aucune différence significative n'est notée ni dans le taux plasmatique en esters de cholestérol (EC), phospholipides (PL) ni en triglycérides (TG). Parallèlement, au niveau hépatique, les concentrations du cholestérol total (CT) et des EC sont respectivement diminuées de -70% et -33%, chez le groupe **Ouab-*Lu*** *vs* **Ouab**. Toutefois, les concentrations des TG sont augmentées (+10%), alors que les teneurs en PL sont similaires chez les trois groupes expérimentaux. Chez le groupe **Ouab** comparé à **T**, l'injection de la solution d'ouabaïne induit un stress oxydant caractérisé par une élévation des teneurs des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) et des carbonyles associé à une réduction de la défense antioxydante enzymatique et non enzymatique. L'évaluation du statut redox montre que le traitement avec la graine induit une diminution des concentrations des TBARS de -85% et -68%, respectivement au niveau plasmatique et érythrocytaire chez le groupe **Ouab-*Lu*** *vs* **Ouab**. De plus, au niveau tissulaire, les teneurs des TBARS du cœur et du rein sont significativement réduites (*P<0,05*). De même, les taux en carbonyles sont 6- et 1,5-fois plus faibles au niveau plasmatique et cardiaque. Chez le groupe **Ouab-*Lu*** *vs* **Ouab**, l'activité de la SOD est augmentée de +77% au niveau érythrocytaire, alors qu'aucune différence significative n'est notée au niveau tissulaire. De même, une élévation de l'activité de GSH-Px est notée au niveau des érythrocytes (+50%), du foie (+58%), du cœur (+50%), de l'aorte (+50%) et du rein (+93%). De plus, une élévation de l'activité de la CAT est notée au niveau cardiaque et semble être améliorée au niveau érythrocytaire. Les résultats de notre étude montrent une stimulation de la production du GSH au niveau hépatique, rénal et érythrocytaire et des thiols totaux au niveau de tous les tissus et érythrocytaires. De même, des niveaux élevés en monoxyde d'azote (NO) sont observés dans l'aorte et une augmentation significative de l'activité enzymatique de l'acétylcholinestérase (AChE), est notée au niveau tissulaire (cœur, aorte, foie, reins) (*P<0,05*).

*En conclusion, l'ensemble des résultats montre que le traitement avec les graines de lin a un effet bénéfique sur la pression artérielle et possèdent un important potentiel antioxydant. De plus, ce traitement stimule l'activité de l'acétylcholinestérase et induit un effet vasodilatateur, chez les rats rendus hypertendus par l'ouabaïne.*



**Mots Clés:** Rat, Hypertension, Ouabaïne, *Linum usitatissimum*, Enzymes antioxydantes, GSH, Thiols, Monoxyde d'azote, Acétylcholinestérase, Rats

## RESUME

L’objectif de cette étude est de mettre en évidence les effets de la graine de lin Linum usitatissimum sur les chiffres tensionnels, la dyslipidémie, les statuts redox, chez le rat rendu hypertendu par l’ouabaïne.A J21, les résultats montrent que le traitement avec la graine de lin entraîne une diminution significative des PAS, PAD, PAM et attenue les fréquences cardiaques comparées à celles du groupe de rat Ouab non traité. De plus, le traitement induit une réduction des teneurs en CT plasmatique et celles du non-HDL cholestérol. L’évaluation du statut redox montre que le traitement induit une diminution des teneurs en TBARS au niveau du plasma, GR, du cœur, des reins. Une augmentation de l’activité de la SOD au niveau des GR. Une élévation de l’activité de GSH-Px est notée au niveau des GR, du foie, du cœur, de l’aorte, du rein et une stimulation de l’activité de la CAT au niveau du cœur. Les résultats montrent une augmentation significative de l’activité enzymatique de l'acétylcholinestérase au niveau tissulaire. En conclusion, l’ensemble des résultats montre que le traitement avec les graines de lin a un effet bénéfique sur la pression artérielle, améliore le statut antioxydant, stimule l’activité de l’acétylcholinestérase et induit un effet vasodilatateur, chez les rats hypertendus.



## Mots Clés:

Rat; Hypertension; Ouabaïne; *Linum usitatissimum*; Enzymes antioxydantes; GSH; Thiols; Monoxyde d’azote; Acétylcholinestérase; TBARS.