1- المقدمة

المادة المضافة للغذاء هي كل مادة غير داخلة ضمن مكونات الغذاء الاساسية وتضاف انما لإغراض صناعية في اعداد الاغذية وتعليبها وتخزينها كما ان لها دور في تحسين الطعم والقوام والرائحة وتمثل بالأساس مواد كيميائية دخلت في مجال صناعة الاغذية نتيجة التقدم الكبير الحاصل في مجال الاغذيه وتسويقها و تزايد استهلاكها وأهمها المواد الحافظة و المنكهات والصبغات التي تساعد على جذب المستهلك اليها كأداة تسويقية [1,2] و تضاف هذه الصبغات الى الأغذية اليومية الأساسية مثل الأجبان ومنتجات اللحوم و منتجات الألبان و الأسماك المقلية و الحلويات و العصائر[3,4] و قد ركزت الدراسات الحديثة على الصبغات الغذائية الصناعية المثيرة للجدل بسبب تأثيراتها السامة او المسرطنة مما أدى الى منع استخدام مثل هكذا صبغات بشكل عشوائي وغير مقنن .

ومن الاسباب التي تستدعي اضافة المواد للأغذية :

1-إطالة عمر المنتوج الغذائي.

2-الحفاظ على الاغذية من التلف خلال مراحل النقل والتخزين.

3-تحسين صفات الغذاء الفيزياوية كاللون والطعم والرائحة والقوام والمظهر العام.

4-تكميل الاغذية من خلال سد النقوصات في المادة الغذائية .

5-جعل الاغذية في متناول الجميع من حيث سهولة التحضير والطهو والاعداد.

6-زيادة الاقبال على المنتوجات الغذائية في ظل منافسات السوق.[5و6]

ولان من أكثر المواد التي تضاف للأغذية هي الاصباغ او المكملات النى تحوي على صبغات نحاول التركيز في هذه الدراسة على تأثير الصبغات المضافة للغذاء على الصحة العامة من خلال تجارب الباحثين.

2-استعراض المراجع Literature review

2-1- التأثيرات الفسلجية الضارة للصبغات المضافة للاغذية على الصحة :

تتمثل التأثيرات السلبية للصبغات بعد تناول الأغذية الحاوية عليها حيث تختزل الى أمينات آروماتية بواسطة انزيمات الاختزال ولك بعد انتقالها من جدار الأمعاء الدقيقة الى الكبد ، كما إنَ التأثير السام او المسرطن للأصباغ الغذائية يكون بشكل مباشر أو غير مباشر، وتسبب هذه المواد بعض الأمراض مثل فقر الدم و امراض الكلى و الطحال و الكبد و عسر الهضم و الاعتلال العصبي في الدماغ و امراض الحساسية و الطفح الجلدي فضلاَ عن الأمراض السرطانية المختلفة و امراض الربو .وهذه الصبغات لها تأثيرات ضارة على (DNA) و في خلايا الكبد و الكلية، كما تؤدي الى زيادة أنزيمات الكبد في الدم و إنخفاض وزن الجسم و الكولسترول عالى الكثافة HDL[7,8,9] .

كمثال سجلت الدراسات أن لصبغة التترازين لها تأثير على معايير الخصوبة في ذكور الجرذان البيض التي شملت إنخفاض عدد النطف و قابليتها على الحركة كما قلت لزوجة السائل المنوي و إنخفاض واضح في وزن الأعضاء التناسلية ، و صبغة الشوكولا البنية تؤدي الى زيادة تركيز الإنزيمين (ALT ,AST) في الدم و ضرر في انسجة الأمعاء و الكبد[10] .

2-2- الجذور الحرة (Free Radicals):

وهي تراكيب غير مستقرة جداَ لذلك تتفاعل بشدة لاكتساب الالكترون حتى تستقر و تكون ذات طاقة عالية و شديدة مما يجعلها تتفاعل بسرع عالية مع المركبات الثابتة او المستقرة لتكون شكل اكثر استقراراً تتكون الجذور الحرة بصورة طبيعية في

الجسم من خلال التفاعلات الأيضية للخلايا و تسبب الكثير من الأمراض مثل أمراض القلب و العقم و السرطان وارتفاع ضغط الدم و أمراض الغدة الدرقية[33] أن الجذور الحرة وبتراكيز واطئة مفيدة للجسم حيث تعمل كإشارات لتحفيز الكثير من الإنزيمات مثل الكاتليز كما ولها دور في الآليات الدفاعية المناعية ضد الجراثيم و تنظيم نمو الخلايا[11,12] . والزيادة المركبات الاروماتية الامينية التي تنتج من تكسير هذه الصبغات بالامعاء والتي لها سمية جينية وعلى مستوى الخلايا والتي تؤدي الى زيادة الاجهاد التاكسدي[13] . كما اعزى[14و15] الزيادة في الجذور الحرة الى زيادة استهلاك الاوكسجين المتزايد من تناول الاغذية الحاوية على الصبغات وبالتالي زيادة الجذور الحرة التي تسبب الكثير من الامراض كفقر الدم والأورام السرطانية المختلفة وزيادة احتقان الانسجة كما ان الصبغات تقود الى انتاج نواتج خطيرة من تحطيم الدهون في الاغشية الخلوية في الاعضاء الحيوية وبالتالي احداث امراض مختلفة[16]).

2-3- المصادر لتخليق الجذور الحرة (Source of free radicals)

A- المصادر الخارجية (Exogenous Source)

و تشمل التناول المفرط للأدوية بشكل غير صحيح والغذاء الحاوي على مواد مضافة كالصبغات و الملوثات البيئية خصوصا المبيدات والمعادن الثقيلة و التدخين و التعرض للإشعاعات بمختلف اشكالها.

B- المصادر الداخلية (Endogenous Source)

و تشمل الدم البيض الألتهامية وبيوت الطاقة في الخلايا المايتوكوندريا و العمليات الالتهابية بمختلف مراحله [17]).

2-4- الاضطرابات الوظيفية في الكُلى physiological disturbances in kidney

الكلية احد أهم اعضاء الجسم الحيوية والتي عند حصول اي تغير في وظيفتها سوف ينعكس على صحة الجسم عموما ، اذ إن قياس تركيز بعض المركبات النايتروجينية في الدم كاليوريا والكرياتين يعتبر مؤشر على كفاءة الكلية في اداء وظيفتها بشكل صحيح التي تتمثل بإزالة هذه المركبات من الدم والمحافظة على استقرار تركيب الدم بواسطة عملية الترشيح الكبيبي وطرح بعض المواد الفائضة عن حاجة الجسم رغم كون بعض هذه المركبات مفيد مثل الكرياتنين واخرى ضارة مثل المركبات النيتروجينية المعقدة كاليوريا وحامض اليوريك مع الإدرار ، كما تفرز الكلية هرمون الارثروبيوتين الذي يحفز نخاع العظم على عملية تصنيع كريات الدم الحمراء[18] . أن الدور الضار الاتلافي الذي تلعبه الصبغت المضافة للاغذية والتغير النسيجي في انسجة الكلى وخاصة النسيج الطلائي الذي يبطن النبيبات الكلوية ينعكس على عملية الترشيح الكلوي ويقود الى ارتفاع تركيز اليوريا في مجرى الدم ، كما ان الجذور الحرة التي نتجت من أيض الصبغة والتي تؤكسد الدهون غير المشبعة الداخلة في تركيب اغشية الخلايا وموتها المبرمج تالفة تلك الخلايا[19]).

2-5- تركيز اليوريا في الدم (Blood Urea)

وهي من المركبات النيتروجينية غير البروتينية ، إذ تتكون من خلال دورة اليوريا التي تتم في الكبد، وتمثل اهم النواتج النهائية للعمليات الايضية للبروتينات وتعتبر مقياس لنجاح وكفاءة عمل الكلى[20و21]. عادة ما تنقل اليوريا الموجودة في الإدرار الى خارج الجسم لان وجود زيادة من اليوريا في الدم تدل على أن الكلى قد لا تعمل بالصورة الصحيحة مما يسبب حدوث امراض الكلى لان اليوريا هي الناتج الايضي

لهضم البروتين . والصبغات تعمل على مهاجمة الخلايا الطلائية المبطنة للنبيبات الكلوية وتحطيم جدرانها وبالتالي تنكس الخلايا الامر الذي يؤدي الى تعطيل في الترشيح الكلوي وبالتالي تتراكم اليوريا بالدم[22].

2-6- الكرياتينين في الدم (Creatinine)

يقوم الجسم بأنتاج الكرياتين بمعدل ثابت بغض النظر عن الغذاء المتناول، و يعد مستوى الكرياتين مؤشراً مهماً لعمل الكلى، إذ يرتفع مستواه في حالة اعتلال الكلى غير القادرة على الترشيح وطرح الفضلات خارج الجسم عن طريق البول فيرتفع مستوى الكرياتين في الدم[23] .كما اثبتت الدراسات ان للصبغات المضافة للغذاء اهمية في انتاج مركبات سامة تؤثر تاثيرا ضارا على الانسجة وتحطيمها مكونة الكرياتنين والذي له تاثير سلبي على الكلية[24و25].كما ان التلف الحاصل في خلايا الكبد ترفع نسبة الكرياتنين في الدم كما ان الدمار الحاصل نتيجة تراكم الجذور الحرة يقود الى خلل وظيفي في الكلى وبالتالي قلة طرح الكرياتنين وتراكمه في الدم بالتالي يعكس مدى الضررر الذي انتجته هذه الصبغات على الكلا[26].

2-7- الاثر الضار في وظائف الكبد disturbances in liver (functions)

يعد الكبد عضو حيوي و مهم له دور اساسي في العمليات الايضية للبروتينات و الكاربوهيدرات وفي انتاج بروتينات البلازما و تصنيع بعض الانزيمات المختلفه و ازالة سمية العقاقير و مركز لتأيض السموم و المركبات الضارة الناتجة من العمليات الايضية لذلك فهو عرضه لكثير من الامراض وأي تغير في وظيفة الكبد يسبب الكثير من المشاكل للجسم ومؤشرات البروتينات الدهنية ,الكولسترول و قياس انزيمات

الناقله للأميين (ALT , AST) و معايير اخرى كدليل لمعرفة التغيرات المرضيه التي تحدث في الكبد[27].

2-8- انزيم الاسبارتيت الناقلة لمجموعة الامين (AST)

ويعرف ايضا باسم (Glutamate oxaloacetate transferase) هو من الانزيمات الناقلة الذي يعمل على تحفيز نقل مجموعة الامين من الكلوتاميت الى الاوكزالواستيت . يتواجد هذا الانزيم في بيوت الطاقة وسايتوبلازم الخلايا الحيوانية الكبدية والعضلات القلبية والهيكلية كذلك في نسيج الدماغ ونسيج الكلا[28] .الزيادة التي تحصل بفعالية انزيم AST ناتج عن التاثير السلبي للجذور الحرة المتولدة نتيجة ايض الصبغات وبالتالي تحطيم انسجة الكبد ونضوح كمية وفيرة من انزيمات الكبد للدم[29].

2-9- انزيم الالآنين الناقل لمجموعة الأمين (ALT)

ويعرف ايضا باسم (Glutamate pyruvate transferase) يصنف ضمن الانزيمات الناقلة يعمل على تكوين حامض الكلوتاميك(Glutamic acid) من خلال نقل مجموعة الامين من الكلوتاميت ان مدى الضرر الناتج عن الصبغات لخلايا نسيج الكبد الذي تنتج طرديا مع زيادة الجذور الحرة المتولدة من ايض الصبغات المضافة للغذاء والتي تحطم خلايا الكبد[30]. كما تولد الصبغات اشكال عديدة من مركبات الاوكسجين الضار الفعال الذي يحطم الخلايا[31] . وان تواجد هذا الانزيم بالدرجة الاولى في خلايا الكبد وبالتالي فان تسربه الى مصل الدم يعكس مدى اعتلال الكبد ويتواجد بكمية اقل في البنكرياس والطحال ونسيج العضلات الهيكلية كما سجلت الدراسات حصول سرطانات الكبد ناتجة عن الصبغات[32]. كما ان

للصبغات دور كبير في رفع مستوى الجذور الحرة التي تحطم اغشية والحامض النووي الرايبوزي للخلايا الكبدية وبالتالي تنكسها وموتها[33].

2-10- إنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP)

يعمل على تحفيز التحلل وإزالة مجموعة الفوسفات من انواع معينة من الجزيئات كالنيوكليوتيدات والبروتينات [34]، ويصنف ضمن الأنزيمات المميئة Hydrolyase enzymes ، ويوجد هذا الأنزيم في جدران الأمعاء والقناة الصفراوية الكبدية والخلايا المكونة للعظم والمشيمة بتراكيز عالية ، إذ يختلف بحسب مصدر النسيج الذي يتواجد فيه بينما يزداد تركيزه في حال حصول مرض[35] .حيث ينتج عن الصبغات المضافة للاغذية حالة من الاجهاد التاكسدي وزيادة كبيرة في الجذور الحرة ونقص مفرط في مضادات الاكسدة [36]. كما وبين[37] ان هذا الانزيم يتواجد في العظام والامعاء وبالتالي تواجدها بمصل الدم يعكس مدى الضرر الذي تولده سمية الصبغات المضافة للاغذية .

2-11- زيادة الدهون في الدم (Blood Lipids)

الدهون مواد عضوية غير قابلة للذوبان في الماء إلا انها تذوب في المركبات الهيدروكربنوية و تصنف الى عدة اصناف منها الكوليسترول (Cholesterol) و الأستر كوليسترول (Cholesterol ester) و الدهون المفسفرة (Phospholipids) و الكليسيريدات الثلاثية (Triglycerides) ، و تعمل الدهون على تزويد الجسم بالطاقة فضلاً عن دخولها في تركيب الأغشية الخلوية. وزيادة مستوى الدهون عموما ناتجة عن التاثير السام للصبغات والذي يعمل على عرقلة عمل الانزيمات الايضية المكسرة للدهون مثل Lipoprotein lipase [38] .

2-12- زيادة الكوليسترول (Cholesterol)

وهو دهون المشتقة و يتكون من اربعة حلقات مندمجة[39] و يصنف ضمن الستيرويدات يوجد في الجسم اما على شكل استر او بشكل حر ويعد الكوليسترول المركب الوسطي لتكوين املاح الصفراء و فيتامين D و جميع الهرمونات السترويدية ، و بواسطة البروتينات الشحمية مثل LDL , HDL من الكبد يُنقل الى مناطق خزنه في الدم و تزداد نسبته عند الاصابة ببعض الامراض والزيادة في مستويات الكلوليسترول بالدم ناتجة عن الاضطرابات الحاصة في الايض الناتجة عن الصبغات وتعطيل الانزيمات التي تحول الكولسترول الى مادة الصفراء[40] .

2-13- زيادة الكليسيريدات الثلاثية (Triglycerides)

وهي استرات لثلاثة احماض دهنية مع الكليسترول و قد تكون هذه الاحماض الدهنية متجانسة او خليطاً من الاحماض الدهنية التي تنتقل عن طريق الدم من الانسجه الدهنيه الى مواقع ايضها في الكبد و العضلات[41] ، وتحصل الزيادة في الدهون الثلاثية نتيجة الجهد التاكسدي الذي تولده الصبغات نتيجة توليد الجذور الحرة وبالتالي تقييد الانزيمات التي تكسر هذه الدهون الامر الذي يؤدي الى ارتفاعها بمستوى الدم[42].

2-14- البروتينات الدهنية (Lipoproteins)

والزيادة الحاصلة في مستوياتها في الدم تنتج من الاضطرابات الايضية للصبغات والتي تقييد الانزيمات المؤيضة لهذه المركبات وينتج عنها زيادة في مستواها في الدم[43].

الاستنتاجات

1-أن الاصباغ المضافة للاغذية تقود الى أحداث الاجهاد التاكسدي الذي ينتج عنه تراكم الجذور الحرة الضارة .

2-الاغذية الحاوية على اصباغ تقود الى ارتفاع مستوى الدهون بالدم بكافة انواعها وهذا ناتج عن الخلل الذي تحدثه الصبغات في تايض الدهون .

3-الارتفاع الواضح لانزيمات الكبد والكلا في مصل الدم الناتج عن الضرر الحاصل في خلايا الكبد والكلا نتيجة سمية الصبغات كما نلاحظ ارتفاع واضح في تركيز اليوريا والكرياتنين بمصل الدم.

4-كما ان للصبغات تاثير على مستوى النسيج والجينات تقود الى احداث الاورام.

5- الارتفاع الكبير في الجذور الحرة الناتج من الاجهاد التاكسدي بسبب تايض الصبغات يقود الى اعتلال وتنكس خلوي وبالتالي احداث الخلل الجيني والاورام المختلفة .

التوصيات

1-الابتعاد عن تناول الاغذية والمشروبات التي تحوي صبغات مضافة وبالاخص الاغذية التي لا تخضع لرقابة صارمة وتنتج في ظروف غير صحية.

2-تفحص الاغذية والمشروبات الواردة الى البلد والتي تحوي صبغات مضافة بدقة والتاكد من مديات تراكيز هذه الصبغات ونوعيتها ومتابعة التراخيص الخاصة بكل منتوج.

3-اجراء الدراسات المكثفة حول الخلل الذي تحدثه هذه الصبغات على المواليد والفعالية التناسلية وخلال مراحل الحمل المختلفة.

4-اجراء دراسات حول التاثير النفسي والعصبي الذي تحدثه الاثار السلبية للصبغات على الاطفال.

5- اجراء دراسات حول الاثار السلبية التي تحدثها الصبغات على مرض القولون العصبي الواسع الانتشار.

1-Toledo, Maria Cecilin "Regulamentaçao de uso de corantes nutarais Arch. latinoam, nutr 49 3, supl, I (1999): 67-70s

2-Hirschbruch, Marcia D., and Elizabeth AF Torres, "Toxicologia de alimentos uma discussio," Hig, aliment 12.53 (998): 21-5

3- Al Hourani, Huda M., et al. "Effects of ramadan fasting on some haematological and biochemical parameters." Jordan J Biol Sci 2.3 (2009) 103.8

4-Gautam. Dolly, Gunjan Sharma, and R, P. Goyal, "Evaluation of toxic impact of tartrazine on male Swiss albino mice." Pharmacologyonline l (2010): 133-40

5-Madsen, C. Chemicals in food and allergy: fact and fiction Environmental toxicology and phamacology 4.1 (1997): 115-120

6- Tripathi, Meenakshi, Subhash K. Khanna, and Mukul Das "Surveillance on use of synthetic colours in eatables vis a vis Prevention of Food Adulteration Act of India." Food Control 18.3 (2007): 211-219

7- Reyes, F. G. R., M F. C. F, A. Valin, and A. E. Vercesi, "Effect of organic synthetic food colours on mitochondrial respiration." Food Additives Contaminants 13.1 (996) 5-11

8- Tanaka, Toyohito. productive and neurobehavioural toxicity study of tartrazine administered to mice in the diet Food and Chemical Toxicology 44.2 (2006): 179-187

9-zaly, z, et al. "Effect of lupine and amaranth on growth efficiency, health, and carcass characteristics and meat quality of pigs," Acta market Veterinaria Brno 75,3 (2006): 363-3

10-Combes, R. D., and R. B. Haveland-Smith, "A review of the genotoxicity of food, drug and cosmetic colours and other azo, triphenylmethane and xanthene dyes." Mutation Research/Reviews in genetic toxicology 98.2 (1982): 101-243

11-Sasaki, Yu F., et a The comet assay with 8 mouse organs results with 39 currently used food additives," Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 519.1 (2002): 103-1 19

12-Zraly, Z., et al. "Effect of lupine and amaranth on growth efficiency, health, and carcass characteristics and meat quality of market pigs." Acta Veterinaria Brno 75.3 (2006): 363-372

13- Fijer, Ali N., and Lamia A. M. Al-Mashhedy. "Influence of Carmosine (E122) on oxidative stress status and the protective effect of vitamins C and E in male rats

14- Amin, K. A., H. Abdel Hameid, and AH Abd Elsttar. "Effect of food azo dyes tartrazine and carmoisine on biochemical parameters related to renal, hepatic function and oxidative stress biomarkers in young male rats," Food and Chemical Toxicology 48.10 (2010): 2994-2999

15-Ai-Mashhedy, Lamia AM, and Ali N. Fijer. "Acute Toxicity of Food additives Tartrazine and carmoisine on white male Mice

16- Demirkol, Omca, Xinsheng Zhang, and Nuran Ercal. "Oxidative effects of tartrazine (cas no. 1934-21-0) and new coccin (cas no. 2611-82- 7) azo dyes on cho cells." Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 7.3 (2012): 229-236

17- Walton, K., et al. "The application of in vitro data in the derivation of the acceptable daily intake of food additives." Food and Chemical Toxicology 37.12 (1999): 1175-1197.

18- Chequer, Farah Maria Drumond, et al. "Analyses of the genotoxic and mutagenic potential of the products formed after the bio transformation of the azo dye Disperse Red 1." Toxicology in Vitro 25.8 (2011): 2054-2063.

19- Chequer, Farah Maria Drumond, Daniel Junqueira Dorta, and Danielle Palma de Oliveira. Azo dyes and their metabolites: does the discharge of the azo dye into water bodies represent human and ecological risks INTECH pen Access Publisher, 2011

20-Hassan, G. M. "Effects of some synthetic coloring additives on DNA damage and chromosomal abemations of rats." Arab J Biotech 13.1 (2010): 13-24.

21-Helal, Eman GE, Samir AM Zaahkouk, and Hamdy A. Mekkawy. "Effect of Some Food Colorants (Synthetic and Natural products) of Young Albino Rats I-Liver and Kidney Functions." Egyptian Journal of Hospital Medicine l (2000): 103-113

22- Aboel-Zahab, H., et al. "Physiological effects of some synthetic food colouring additives on rats." Bollettino chimico

23- Cemek, Mustafa, ef al "Em its of Food Color Addinvesoon Antioxidant rimerims and Bioelement contents oriiver, Kidney Rnd Brain issues in Rats Joumal of laod and Nutrition Research 2.10(2014):686-691.

24- Bawazir, A E "Effeet of chocolate brown with olive oil on some neurotransmitere in different brain regions, physiologieal and histological structure of liver and kidney ormale albino rats' Journal of Evolutionary Biology Research 4.1 (2012) -13-23.

25-soltan, Sahar SA, and Manal MEM Shehata "The effeets of using color foods of children on immunity properties and liver, kidney on rats Pood and Nutrition Sciences (2012):897.

26-Halliwell, Barry, "oxidative stress and cancer have we moved farward? Biochemical Journal (2007):1-11.

27- Kelly, Frank "oxidative Mess its role in air pollution ind adverse health effects," Occupational and etivironmental medicine 60 (200) 612-616

28- H Sekhon, Lucky, et al. "Pemale infertility and antioxidan Cument Women's Health Reviews 6.2 (2010): 84-95

29- Kelly, Frank J. "oxidative stress its role in air pollution and adverse health effects," oecupational and environmentul medieine 60.8 (2003):612-616.

30- valko, Marian, et al "Free radicals, metals and antioxidants in azidative winduced cancer Chemico biological interactions I60-1(2006):1- 40.

31-Mpountoukas, Panagiotis, et al. "Cytogenetic evaluation and DNA interaction studies of the food colorants amaranth, erythrosine and tartrazine." Food and Chemical Toxicology 48.10 (2010): 2934-2944

32- Halliwell, Barry. "Role of free radicals in the neurodegenerative diseases." Drugs & aging 18.9 (2001): 685-716

33- Markesbery, William R "oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease." Free Radical Biology and Medicine 23.1 (1997): 134-147

34- Agarwal, Ashok, sajal Gupta, and Rakesh K. Sharma. "Role of oxidative stress in female reproduction." Reproductive biology and endocrinology 3.1 (2005): 1

35- Valko, Marian, et al. "Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer." Chemico-biological interactions 160.1 (2006): 1-40

36- Gilbert, Daniel L., and Carol A. Colton. Reactive oxygen species in biological systems: an interdisciplinary approach. Kluwer academic publishers, 1999

37- Rakov, A. L., et al. "[Ultraviolet irradiation of autologous blood in the complex treatment of patients with diabetes mellitusl," Klinicheskaia meditsina 69.8 (1991): 95-99

38- Adams, Sarah, et al. "Reactive carbonyl formation by oxidative and non-oxidative pathways." Front Biosci 6 (2001): A17-A24

39- Adams, Sarah, et al. "Reactive carbonyl formation by oxidative and non-oxidative pathways." Front Biosci 6 (2001): A17-A24.farmaceutico 136.10 (1997): 615-627

. 40- D'Autreaux, Benoit, and Michel B. Toledano. "Ros as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in Ros homeostasis." Nature reviews Molecular cell biology 8,10 (2007): 813-824

41- Dahiya, K., et al. "lschemia modified albumin and nitric oxide in diabetic nephropathy," Journal of Diabetology 1 (2013): 1-5

42- Feron, Olivier, et al. "Endothelial nitric oxide synthase targeting to cavcolae specific interactions with caveolin isoforms in cardiac myocytes and endothelial cells," Journal of Biological Chemistry 271,37 (1996) 22810-22814

43- Felderhoff Mueser, Ursula, et al. "Pathways leading to apoptotic neurodegeneration following trauma to the developing rat brain." Neurobiology of disease 112 (2002): 231-245.