



ROOIBOSKIVONAT VÉDŐHATÁSA A FUMONIZIN B1 ÁLTAL KIVÁLTOTT OXIDATÍV STRESSZ ÉS A MEMBRÁNLIPID-ÖSSZETÉTEL ESETÉBEN, PATKÁNYMÁJBAN

Omeralfaroug Ali¹, Szabó András^{1,2}, Balogh Krisztián³, Schieszl Tamás², Bóta Brigitta², Turbók Janka¹, Edward Agyarko¹, Jeanine L. Marnewick⁴, Naeem Sheik Abdul⁵, Taskeen Fathima Docrat⁴, Tony Masolo Biketi¹, Kovács Melinda²

¹Agrár-biotechnológia és precíziós nemesítés az élelmiszer-biztonságért Nemzeti Laboratórium, Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Élettani és Takarmányozástani Intézet, Élettani és Állategészségügyi Tanszék, Kaposvár, 7400 Kaposvár, Guba Sándor utca 40.

²HUN-REN – MATE Mikotoxinok az Élelmiszerláncban Kutatócsoport, 7400 Kaposvár, Guba Sándor utca 40.

³Takarmánybiztonsági Tanszék, Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem, Élettani és Takarmányozástani Intézet, Szent István Campus, Gödöllő, 2100 Gödöllő, Páter Károly utca 1.

⁴Applied Microbial and Health Biotechnology Institute, Cape Peninsula University of Technology (CPUT), Bellville, South Africa

⁵Department of Biochemistry, Stellenbosch University, Stellenbosch, South Africa

ÖSSZEFOGLALÁS

A tanulmány célja az volt, hogy felmérjük a zöld rooibos (ZR) teakivonat hatását az FB1 által kiváltott oxidatív stresszre és a májsejtek membránlipid-összetételére patkánymáj esetében ($n = 6$ / csoport, 3 csoportba rendezve). A 10 napos vizsgálat során a kísérleti kezelésekben intraperitoneálisan injektáltunk fumonizin B1-et (FB1) (50 mg/kg takarmánydózisnak megfelelő értéken), és egy csoport esetében zöld rooiboskivonatot is biztosítottunk az FB1 mellett (per os, 15 mg tea/nap/egyed). Az eredmények szerint az FB1 károsította a májfunkciót. A rooiboskivonat jelentősen csökkentette a máj malonaldehid- (MDA-) szintjét (a lipid peroxidációmakere), a kontrollcsoportéhoz hasonló értékre. A rooiboskivonat korlátozottan befolyásolta az FB1 májsejtmembránra gyakorolt hatását, mely a többszörösen telítetlen zsírsavakra és azok számított indexeire volt igazolható. Összefoglalva, a zöld rooibos csökkentheti az FB1 által kiváltott oxidatív stresszt a patkány májában, de korlátozott hatással van a májsejtmembránlipid zsírsavösszetételének integritására, krónikus FB1 expozíció esetén.

ABSTRACT

The aim of the study was to assess the effect of green rooibos (ZR) tea extract on FB1-induced oxidative stress and the membrane lipid composition of liver cells in rat liver ($n = 6$ per group, arranged into three groups). During the experimental treatments in a 10-day long study fumonisin B1 (FB1) was injected intraperitoneally at a dose equivalent to 50 mg/kg feed, and in one group, green rooibos extract was also administered alongside FB1 (orally, 15 mg tea/day/individually). The results indicated that FB1 impaired liver function. The rooibos extract significantly reduced liver malondialdehyde (MDA) levels (a marker of lipid peroxidation) to values comparable to the control group. The rooibos extract had a limited effect on the impact of FB1 on liver cell

membranes, which was evident in the changes observed in polyunsaturated fatty acids and their calculated indices. In summary, green rooibos may reduce FB1-induced oxidative stress in the rat liver but has a limited effect on the integrity of the membrane lipid fatty acid composition of liver cells during chronic FB1 exposure.

BEVEZETÉS

A *Fusarium* species. okozta fertőzés a növényekben kifejezetten kritikus jelenség, mivel ezek a gombatörzsek a fumonizin B1 (FB1) mikotoxin elsődleges termelői (El-Sayed et al., 2022). Számos bizonyíték utal a fumonizin B1 állatállományra, köztük sertésekre, bárányokra és lovakra gyakorolt toxikus hatásaira (Chen et al., 2021; El-Sayed et al., 2022). A szfingolipid-metabolizmus megzavarása kulcsfontosságú szerepet játszik az FB1-hez kapcsolódó toxicitásban és karcinogenitásban, leginkább a ceramidszintáz-enzimkomplex kompetitív gátlása révén (Merrill et al., 2001). A legújabb tanulmányok azonban rávilágítottak a toxicitás más lehetséges mechanizmusaira, beleértve az epigenetikai diszregulációt, a DNS-károsító hatást, a mitokondriális diszfunkciót és az oxidatív stresszt (Abdul és Marnewick, 2023; Arumugam et al., 2021; Domijan és Abramov, 2011).

Oxidatív stressz a reaktív oxigénfajták (ROS) fokozott termelése vagy csökkent „hatástalanítása” miatt alakul ki (Hybertson et al., 2011). Kimutatták, hogy ezek a ROS-típusok makromolekulákat céloznak és károsítanak, ami az FB1-nek kitett sejtek esetében is jellemző (Arumugam et al., 2019; Wang et al., 2016). Az oxidatív stressz mérséklése fontos és hatékony stratégiát jelenthet az FB1-szennyezettség esetén gyakran megfigyelt sejtkárosodás enyhítésére (El-Adawi et al., 2009; Ezdini et al., 2020). Az *Aspalathus linearis* (Burm.f.) Dahlg., más néven Rooibos, a dél-afrikai Cederberg régióban endemikus, és általában gyógytea formában fogyasztják (Joubert & de Beer, 2011). Gyógyhatása, biológiai értéke elsősorban magas polifenol-tartalmával áll összefüggésben.

Mivel a mikotoxinok nem távolíthatók el a táplálékláncból, az innovatív megoldások hozzájárulnak kártételük csökkentéséhez. Ezért a tanulmányunknak az volt a célja, hogy megvizsgálja a rooiboskivonat (zöld, ZR) alkalmazását potenciális beavatkozási stratégiaként az FB1 toxin megnyilvánulásait kiváltó pato-mechanizmusok megelőzésére és/vagy módosítására, ko-expozíciós modellben, patkányokon.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Rooibos növényi anyag és -készítmény

A kereskedelemben kapható zöld rooibos (Fine cut, U15-03-JJ) növényi anyagot a Rooibos Ltd-től (Clanwilliam), Dél-Afrikából szereztük be. A rooibos gyógyteakivonatot a tea-készítéshez szokásosan használt koncentrációban állítottuk elő, Marnewick et al. (2009) szerint.

Kísérleti állatok és kezelések

A kutatási protokollt az MATE KC MÁB és a Somogy Vármegyei Kormányhivatal, Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Osztálya engedélyezte (SO-04/EAO/02184-2/2023). A hímivarú HAN:Wist SPF patkányok (250–275 g testtömeg) napi 15 ml teakivonatot kaptak, amelyet ivóvízzel 30 ml-re hígítottunk. A

kontroll- és csak az FB1-gyel kezelt állatok napi 30 ml tiszta ivóvizet kaptak. A negatív kontrollcsoport tiszta ivóvizet fogyasztott és fiziológiás sóoldatot kapott intraperitoneálisan, a toxinkezelt csoport napi 50 ppm (mg/kg takarmány ekvivalens) FB1 adagot kapott, azaz 65,625 µg FB1-et (Merck-Sigma-Aldrich, Schnelldorf, Németország) 0,5 ml steril fiziológiás sóoldatban, intraperitoneális injekcióban, és egy további csoport az említett, napi intraperitoneális FB1 dózist kapta, és azzal együtt ZR-t fogyasztott (FB1 + ZR), 15 ml tea+15 ml víz elegyeként.

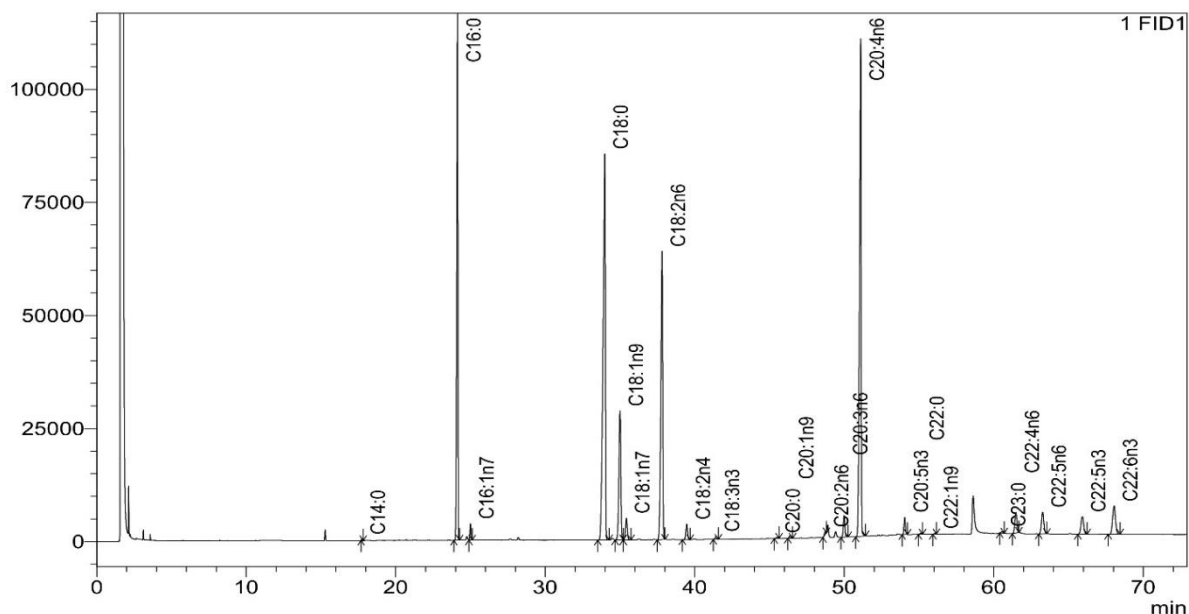
Máj oxidatívlipid-markerei

A lipidperoxidációt a malondialdehid ekvivalens (MDA eq.) szintjének 2-tiobarbitursav módszerrel történő mennyiségi meghatározásával jellemeztük (Botsoglou et al., 1994). Az antioxidáns rendszer összetevői közül a redukált glutation (GSH) koncentrációját Sedlak és Lindsay (1968) módszerével mértük, a glutation-peroxidáz- (GPx-) aktivitást pedig Matkovics et al. (1998) szerint. A GSH-koncentrációt és a GSH-Px-aktivitást fehérjetartalomra vonatkoztatva számítottuk ki; utóbbit Lowry et al. (1951) által leírt módszerrel határoztuk meg.

Az összes foszfolipid zsírsavösszetétele a májban

A májmintákat kloroform/metanol-elegyben homogenizáltuk 2:1 (v/v), Folch et al. (1957) szerint. Nagy tisztaságú oldószereket (Merck-Sigma-Aldrich, Schnelldorf, Németország) és 0,01 tömegszázalék butilhidroxitoluolt használtunk a zsírsavak oxidációjának gátlására. Tíz milligramm összes extrahált lipidet vittünk át 300 mg szilikagél (230–400 mesh) tartalmazó üveg kromatográfiás oszlopokra frakcionálás céljából, Leray et al. (1997) módszere szerint. A neutrális lipideket 10 ml kloroformmal eluáltuk, majd 15 ml aceton-metanolt (9:1 v/v) alkalmaztunk, míg az összes foszfolipidet 10 ml tiszta metanollal eluáltuk. A foszfolipid-frakciót argonáram alatt szárazra pároltuk és Christie-féle báziskatalizált NaOCH₃-módszerrel metiláltuk a zsírsavakat (Christie, 1982).

A zsírsav-metilésztetereket a korábban leírt módszerrel számszerűsítettük (Ali et al., 2021; Szabó et al., 2021). Az eredményeket az összes zsírsav-metilésztet tömegszázalékában adtuk meg. A zsírsav-összetételt GC-FID módszerrel elemeztük (1. ábra).



1. ábra. A kontrollmintában lévő azonosított zsírsav kromatogramja, amelyet a GC-FID-módszerrel elemeztünk

Adatelemzés

A kapott adatkészletet egyváltozós (FBs-koncentráció mint csoportosítási változó) varianciaanalízissel (ANOVA) elemeztük a Tukey-féle „post hoc” teszttel a csoportok közötti különbségek elemzése érdekében, az IBM SPSS 24-es verziójának használatával. A májból származó különböző foszfolipidek zsírsavprofiljain főkomponens-analízist (PCA) végeztünk az Unscrambler 9.7 szoftverrel, hogy a lehető legnagyobb hatékonysággal azonosítsuk a „csoportképzésért” felelős varianciát leíró főkomponenseket.

EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

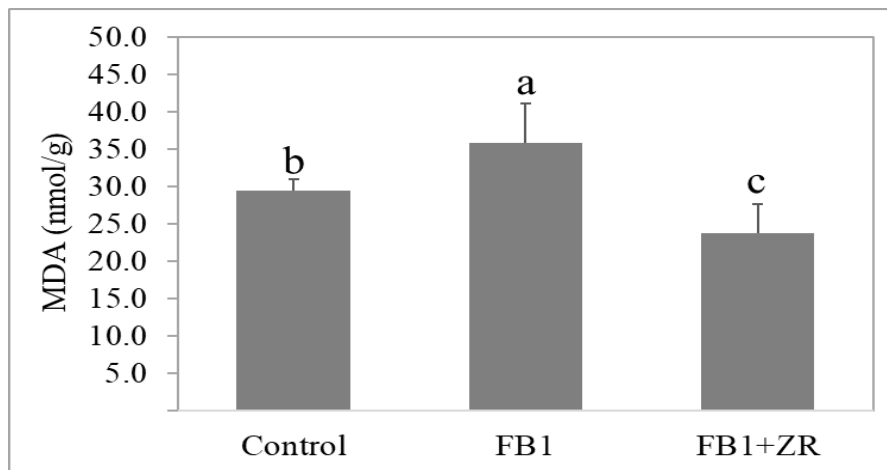
A májból mért antioxidánsok és lipidperoxidáció paramétereit a 1. táblázat mutatja. Az FB1 emelte a GSH koncentrációját, míg a GPx-aktivításban nem találunk szignifikáns eltérést a csoportok között. A lipidperoxidációs biomarker, az MDA szintje a kontrollállatokhoz képest a csak FB1-gyel kezelt patkányok májában volt magasabb; a ZR-kiegészítés jelentősen csökkentette ($p < 0,05$) az FB1 MDA-koncentrációra gyakorolt hatását (2. ábra).

1. táblázat. A májszövetben mért redoxstátusz-markerek ($n = 6$ /csoport, átlag és szórás)

Paraméter	Kontroll	FB1	FB1+ZR
Redukált glutation ($\mu\text{mol/g protein}$)	$7,41 \pm 1,27^b$	$11,4 \pm 1,80^a$	$10,5 \pm 2,58^a$
Glutacion peroxidáz (IU/g protein)	$3,79 \pm 0,20^c$	$4,59 \pm 0,81^{bc}$	$6,24 \pm 2,10^{ab}$

A különböző felső indexekkel ellátott értékek a kezelések közötti szignifikáns különbségre utalnak (p -érték < 0.05)

A GSH a máj fő intracelluláris antioxidánsa. Vizsgálatunkban az FB1 expozíció stimulálta a celluláris antioxidáns védelmi rendszert, a GSH-szint emelésével. A szakirodalomban rendelkezésre álló, ezekre a paraméterekre vonatkozó adatok azonban nagyon változatosak. Szabó et al. (2018) tanulmányában 10 napos 50 mg FB1/kg expozíció csökkentette a GPx-et, míg a GSH változatlan maradt.



2. ábra. A máj malonaldehid (MDA) szintjei a kísérleti csoportokban, a kísérlet végén. Az adatok átlagot és szórást mutatnak. A különböző betűkítevéők (a, b és c) a kezelések közötti szignifikáns különbségre utalnak (p -érték $< 0,05$).

Egy ötnapos kísérletben az FB1 szignifikánsan csökkentette, a GSH értékét, de a GPx változása nem volt kimutatható (Szabó et al., 2016). Vizsgálatunkban az antioxidáns védelmi rendszer a sejtek fokozott ROS-termelése miatt aktiválódott, amit a lipidperoxidációból származó magas MDA-szint jelez. A polifenoltípusú vegyületben gazdag zöldrooibos-kivonat a kontrollnál alacsonyabb MDA-szinthez vezetett (ZR-csoport).

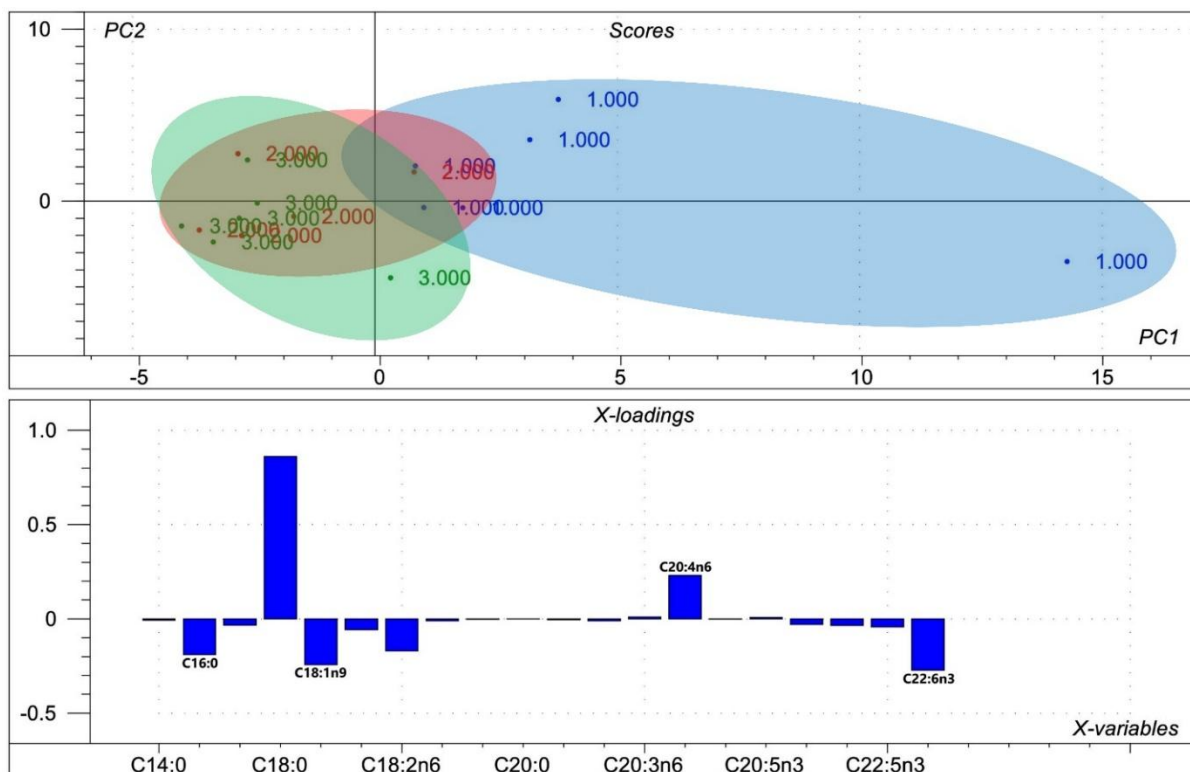
A máj foszfolipidjeinek zsírsavösszetétele

Minden FB1-gyel kezelt patkány hasonló és szignifikáns változásokat mutatott az összes foszfolipid zsírsav esetében (2. táblázat és 3. ábra). Az FB1-gyel kezelt csoportokban szignifikánsan csökkent a sztearinsav (C18:0) aránya, ami a teljes telítettség (SFA) csökkenéséhez vezetett. Ezzel szemben az FB1-nek kitett patkányok mindegyikénél nőtt az olajsav aránya (C18:1n9) és a teljes egyszeres telítettség (MUFA) szintje. Az FB1-gyel kezelt csoportokban nagy arányban volt kimutatható arachidonsav (C20:4n6) és dokozahexaénsav (C22:6n3 vagy DHA), valamint összes omega-3 zsírsav (n3) és telítetlenségi index (UI) is magas volt. Ezzel szemben mind az eikozapentaénsav (C20:5n3, vagy EPA), mind az n6 és n3 zsírsavak (n6:n3) aránya csökkent az FB1-gyel kezelt csoportokban.

2. táblázat. A máj foszfolipidzsírsav-összetétele ($n = 6$ /csoport, átlag $\pm$ szórás)

Zsírsav	Kontroll	FB1	FB1+ZR
C14:0	0,19 $\pm$ 0,02 ^b	0,23 $\pm$ 0,05 ^{ab}	0,28 $\pm$ 0,05 ^a
C16:0	20,0 $\pm$ 3,44	20,1 $\pm$ 1,06	19,5 $\pm$ 1,41
C16:1n7	0,64 $\pm$ 0,14	0,82 $\pm$ 0,35	0,94 $\pm$ 0,44
C18:0	25,3 $\pm$ 4,82 ^a	20,4 $\pm$ 1,51 ^b	19,8 $\pm$ 1,23 ^b
C18:1n9	2,57 $\pm$ 0,24 ^b	4,97 $\pm$ 1,22 ^a	5,52 $\pm$ 1,22 ^a
C18:1n7	2,82 $\pm$ 0,42	2,88 $\pm$ 0,74	3,42 $\pm$ 0,58
C18:2n6	12,4 $\pm$ 1,89	13,0 $\pm$ 2,47	12,4 $\pm$ 2,33
C18:3n6	0,13 $\pm$ 0,03 ^b	0,2 $\pm$ 0,11 ^{ab}	0,26 $\pm$ 0,09 ^a
C18:3n3	0,10 $\pm$ 0,03	0,12 $\pm$ 0,06	0,10 $\pm$ 0,04
C20:0	0,06 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,02	0,07 $\pm$ 0,03
C20:1n9	0,10 $\pm$ 0,03	0,13 $\pm$ 0,05	0,13 $\pm$ 0,05
C20:2n6	0,39 $\pm$ 0,10	0,42 $\pm$ 0,14	0,46 $\pm$ 0,17
C20:3n6	0,86 $\pm$ 0,09	0,64 $\pm$ 0,25	0,61 $\pm$ 0,14
C20:4n6	28,2 $\pm$ 2,85	26,5 $\pm$ 1,43	26,7 $\pm$ 1,19
C20:3n3	0,02 $\pm$ 0,01	0,03 $\pm$ 0,01	0,05 $\pm$ 0,03
C20:5n3	0,29 $\pm$ 0,08 ^a	0,12 $\pm$ 0,03 ^b	0,15 $\pm$ 0,03 ^b
C22:4n6	0,42 $\pm$ 0,05 ^b	0,67 $\pm$ 0,17 ^a	0,71 $\pm$ 0,12 ^a
C22:5n6	0,28 $\pm$ 0,10	0,52 $\pm$ 0,41	0,60 $\pm$ 0,34
C22:5n3	0,93 $\pm$ 0,25	1,17 $\pm$ 0,38	1,12 $\pm$ 0,20
C22:6n3	4,14 $\pm$ 0,79 ^b	6,97 $\pm$ 0,81 ^a	7,16 $\pm$ 0,59 ^a
SFA	45,6 $\pm$ 4,23 ^a	40,8 $\pm$ 1,83 ^b	39,7 $\pm$ 1,59 ^b
MUFA	6,13 $\pm$ 0,59 ^b	8,80 $\pm$ 2,22 ^a	10,0 $\pm$ 2,17 ^a
PUFA	48,2 $\pm$ 3,71	50,4 $\pm$ 1,13	50,3 $\pm$ 1,92
n6	42,8 $\pm$ 3,41	42,0 $\pm$ 1,51	41,7 $\pm$ 1,92
n3	5,49 $\pm$ 1,01 ^c	8,39 $\pm$ 0,90 ^a	8,54 $\pm$ 0,63 ^a
n6:n3	8,00 $\pm$ 1,55 ^a	5,07 $\pm$ 0,75 ^c	4,91 $\pm$ 0,49 ^c
UI	182,1 $\pm$ 13,6 ^b	198,2 $\pm$ 6,11 ^a	200,6 $\pm$ 4,54 ^a
ACL	18,4 $\pm$ 0,12	18,5 $\pm$ 0,06	18,5 $\pm$ 0,06

ACL, átlagos lánc hossz; FB1, fumonizin B1; MUFA, egyszeres telítetlenség; ZR, zöld rooibos; n3, omega-3 zsírsavak; n6, omega-6 zsírsavak; PUFA, többszörösen telítetlen; SFA, telített zsírsavak; UI, telítetlenségi index. A különböző felső indexek a kezelések közötti szignifikáns különbségre utalnak ($p < 0.05$)



3. ábra. A főkomponens-analízis score (a) és loading (b) grafikonjai, az összes egyedi zsírsavra épülő elemzésre építve (a kontroll elkülönülése (1) a toxinos csoportoktól (2 = FB1, 3 = FB1 + ZR) látható a PC1 mentén). A PC1 és PC2 a májmembránzsírsavak teljes variáciájának 57%-át, illetve 21%-át magyarázza.

A loading grafikon alapján a főbb zsírsavak, amelyek jelentősen hozzájárultak a csoportok közötti variációhoz, a C18:0, C18:1n9, C22:6n3 és C20:4n6.

A májsejtmembrán-lipidek FB1 általi módosulását számos tanulmányban dokumentálták, amit főként a ceramidszintáz, és következésképpen a teljes szfingolipid-anyagcsereútvonal megzavarásának tulajdonítottak (Ali és Szabó, 2024). Jelen vizsgálatban az FB1 változásokat idézett elő a patkánymájsejt membránlipidjeinek zsírsavösszetételében, elsősorban a lipid metabolizmusenzimeinek aktivitásgátlása által, és valószínűleg nem a fokozott lipidperoxidáció által. Ali et al. (2021, 2022) sertések máján végzett vizsgálatai is dokumentálták a membránlipid-módosulásokat, jelentősebb lipidperoxidáció nélkül. Jelen tanulmányunk megerősíti ezt, mivel a C18:0 / C18:1n9 jelentős csökkenése az FB1-kezelt csoportokban közvetetten a sztearoil-CoA-deszaturáz (D9D) magas aktivitását jelzi; ennek megfelelően a MUFA-szint kompenzálta a csökkent SFA-jelenlétet. Ezenkívül az FB1-expozíció dóziszfüggő növekedést okozott a patkány- és sertésmáj PC-frakciójának olajsav- és MUFA-szintjében (Ali et al., 2022; Szabó et al., 2019). A PC-frakció jelentősen hozzájárul a teljes membrán zsírsavösszetételéhez, az eukarióta sejtekben az összes foszfolipid mintegy 50%-át teszi ki (Ali és Szabó, 2023). A többszörösen telítetlen zsírsavak esetében Szabó et al. (2019) a jelenlegihez hasonló eredményekről (aránynövekedésről) számoltak be patkánymáj különböző foszfolipid-frakcióiban, például foszfatidil-kolinban (PC), foszfatidil-etanolaminban és foszfatidilinozitolban, alacsonyabb (20 mg/kg) és magasabb (100 mg/kg) FB1-dózisoknak való kitettség esetén 10 napon át.

Mind a DHA, mind az n3 zsírsavak általában ismertek a gyulladásos biokémiai folyamatokban való részvételükről, különösen gyulladáscsökkentő és proliferációs jelek indukálásával kapcsolatosan (Riedel et al., 2024). Az arachidonsavról azonban ismert, hogy gyulladásos intermedierek előanyaga, melyek a sejtmembránokból az A2 típusú foszfolipázzal történő arachidonsav-felszabadulás után alakulnak ki, ami eikozanoidok szintézisét alapozza meg (Ali és Szabó, 2023). Összehasonlítva a Szabó et al. (2019) által 5 napos expozíciót követően publikált eredményeivel, jelen vizsgálatunk ellentétes eredményt (arányemelkedést) mutatott az arachidonsav esetében az FB1-nek kitett csoportokban. Mindazonáltal Gelderblom et al. (2002), viszonylag hosszabb expozíciós időszakkal (21 nap), mint Szabó et al. (2019), az arachidonsav arányának emelkedéséről számolt be patkánymáj mikroszomális PC-frakciójában 20 és 50 mg FB1/kg takarmánynak való expozíció esetén. A zöldrooibos-kivonattal történő kiegészítés azonban nem volt hatékony az FB1 májsejtmembrán-zsírsavakra gyakorolt hatásainak enyhítésére, ami számos tényezőnek tulajdonítható, mint például a rooibos esetlegesen alacsony dózisa vagy a kiegészítés időtartama.

KÖVETKEZTETÉSEK ÉS JAVASLATOK

Eredményeink rávilágítanak arra, hogy a zöld rooibos funkcionális élelmiszerösszetevőként képes enyhíteni a mikotoxinok, például az FB1 által kiváltott oxidatív stresszt patkányokban. A rooibosnak azonban elhanyagolható hatása volt a májsejtmembrán zsírsavösszetételének FB1 okozta „torzulásával” szemben. További kutatásokra van szükség ahhoz, hogy tisztázzuk azokat a mechanizmusokat, amelyekkel a rooibos modulálja az oxidatív stresszt kiegészítő útvonalakat és annak downstream szakaszait az alkalmazott állatmodellben. A különböző kísérleti modellek alkalmazása (például az expozíció előtti és alatti kezelési protokollokat alkalmazó további vizsgálatok) értékes betekintést nyújthat a rooibos mint protektív kezelés optimális időzítésébe a maximális védőhatás érdekében.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A kutatást a Nemzeti Laboratórium projekt (RRF-2.3.1-21-2022-00007), az MTA Kiemelt Vendégkutatói Ösztöndíja 2003 (VK-10/2023) és a HUN-REN Mikotoxinok az Élelmiszerláncban kutatócsoport (13003) támogatta.

IRODALOMJEGYZÉK

- Abdul, N. S., & Marnewick, J. L. (2023): Fumonisin B1 disrupts mitochondrial function in oxidatively poised HepG2 liver cells by disrupting oxidative phosphorylation complexes and potential participation of lincRNA-p21. *Toxicon*, 225, 107057. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2023.107057>
- Ali, O., Mézes, M., Balogh, K., Kovács, M., & Szabó, A. (2021): The Effects of Mixed Fusarium Mycotoxins at EU-Permitted Feed Levels on Weaned Piglets' Tissue Lipids. *Toxins*, 13(7), 444. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins13070444>
- Ali, O., Mézes, M., Balogh, K., Kovács, M., Turbók, J., & Szabó, A. (2022): Fumonisin B Series Mycotoxins' Dose Dependent Effects on the Porcine Hepatic and Pulmonary Phospholipidome. *Toxins*, 14(11), 803. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins14110803>

- Ali, O., & Szabó, A. (2023): Review of Eukaryote Cellular Membrane Lipid Composition, with Special Attention to the Fatty Acids. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(21), 15693. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms242115693>
- Ali, O., & Szabó, A. (2024): Fumonisin distorts the cellular membrane lipid profile: A mechanistic insight. *Toxicology*, 506, 153860. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tox.2024.153860>
- Arumugam, T., Pillay, Y., Ghazi, T., Nagiah, S., Abdul, N. S., & Chuturgoon, A. A. (2019): Fumonisin B1-induced oxidative stress triggers Nrf2-mediated antioxidant response in human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells. *Mycotoxin Research*, 35(1), 99–109. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12550-018-0335-0>
- Arumugam, T., Ghazi, T., & Chuturgoon, A. A. (2021): Molecular and epigenetic modes of Fumonisin B 1 mediated toxicity and carcinogenesis and detoxification strategies. *Critical Reviews in Toxicology*, 51(1), 76–94. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408444.2021.1881040>
- Botsoglou, N. A., Fletouris, D. J., Papageorgiou, 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. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 42(9), 1931–1937. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf00045a019>
- Chen, J., Wei, Z., Wang, Y., Long, M., Wu, W., & Kuca, K. (2021): Fumonisin B1: Mechanisms of toxicity and biological detoxification progress in animals. *Food and Chemical Toxicology*, 149, 111977. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.111977>
- Christie, W. W. (1982): A simple procedure for rapid transmethylation of glycerolipids and cholesteryl esters. *Journal of Lipid Research*, 23(7), 1072–1075. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)38081-0](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)38081-0)
- Domijan, A. M., & Abramov, A. Y. (2011): Fumonisin B1 inhibits mitochondrial respiration and deregulates calcium homeostasis – Implication to mechanism of cell toxicity. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 43(6), 897–904. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.03.003>
- El-Adawi, H., El-Azhary, D., Abdel-Mohsen, M., Abd El-Wahab, A., & El-Shafeey, M. (2009): Protective effect of milk thistle and grape seed extracts on fumonisin B1 induced hepatotoxicity in rats. *Planta Medica*, 75(09). DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1234857>
- El-Sayed, R. A., Jebur, A. B., Kang, W., & El-Demerdash, F. M. (2022): An overview on the major mycotoxins in food products: characteristics, toxicity, and analysis. *Journal of Future Foods*, 2(2), 91–102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfutfo.2022.03.002>
- Ezdini, K., Ben Salah-Abbès, J., Belgacem, H., Mannai, M., & Abbès, S. (2020): *Lactobacillus paracasei* alleviates genotoxicity, oxidative stress status and histopathological damage induced by Fumonisin B1 in BALB/c mice. *Toxicon*, 185, 46–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2020.06.024>
- Folch, J., Lees, M., & Sloane Stanley, G. H. (1957): A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *The Journal of Biological Chemistry*, 226(1), 497–509. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13428781>
- Gelderblom, W. C. A., Moritz, W., Swanevelder, S., Smuts, C. M., & Abel, S. (2002): Lipids and $\Delta 6$ -desaturase activity alterations in rat liver microsomal membranes induced by fumonisin B1. *Lipids*, 37(9), 869–877. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11745-002-0973-4>

- Hybertson, B. M., Gao, B., Bose, S. K., & McCord, J. M. (2011): Oxidative stress in health and disease: The therapeutic potential of Nrf2 activation. *Molecular Aspects of Medicine*, 32(4–6), 234–246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2011.10.006>
- Joubert, E., & de Beer, D. (2011): Rooibos (*Aspalathus linearis*) beyond the farm gate: From herbal tea to potential phytopharmaceutical. *South African Journal of Botany*, 77(4), 869–886. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2011.07.004>
- Leray, C., Andriamampandry, M., Gutbier, G., Cavadenti, J., Klein-Soyer, C., Gachet, C., & Cazenave, J. P. (1997): Quantitative analysis of vitamin E, cholesterol and phospholipid fatty acids in a single aliquot of human platelets and cultured endothelial cells. *Journal of Chromatography B: Biomedical Applications*, 696(1), 33–42. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-4347\(97\)00230-2](https://doi.org/10.1016/S0378-4347(97)00230-2)
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., & Randall, R. J. (1951): Protein measurement with the Folin phenol reagent. *The Journal of Biological Chemistry*, 193(1), 265–275. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)52451-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)52451-6)
- Marnewick, J. L., van der Westhuizen, F. H., Joubert, E., Swanevelder, S., Swart, P., & Gelderblom, W. C. A. (2009): Chemoprotective properties of rooibos (*Aspalathus linearis*), honeybush (*Cyclopia intermedia*) herbal and green and black (*Camellia sinensis*) teas against cancer promotion induced by fumonisin B1 in rat liver. *Food and Chemical Toxicology*, 47(1), 220–229. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.11.004>
- Matkovics, B., Szabó, L., & Varga, S. (1998): Determination of lipid peroxidation and reduced glutathione metabolism enzymes activities in biological samples. *Laboratóriumi Diagnosztika*, 15, 248–250.
- Merrill, A. H., Sullards, M. C., Wang, E., Voss, K. A., & Riley, R. T. (2001): Sphingolipid metabolism: roles in signal transduction and disruption by fumonisins. *Environmental Health Perspectives*, 109(suppl2), 283–289. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.01109s2283>
- Riedel, S., Abel, S., Burger, H.-M., Swanevelder, S., & Gelderblom, W. C. A. (2024): Fumonisin B1 protects against long-chained polyunsaturated fatty acid-induced cell death in HepG2 cells – implications for cancer promotion. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, 1866(5), 184310. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2024.184310>
- Sedlak, J., & Lindsay, R. H. (1968): Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Analytical Biochemistry*, 25, 192–205. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(68\)90092-4](https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90092-4)
- Szabó, A., Szabó-Fodor, J., Fébel, H., Mézes, M., Repa, I., & Kovács, M. (2016): Acute hepatic effects of low-dose fumonisin B 1 in rats. *Acta Veterinaria Hungarica*, 64(4), 436–448. DOI: <https://doi.org/10.1556/004.2016.041>
- Szabó, A., Szabó-Fodor, J., Kachlek, M., Mézes, M., Balogh, K., Glávits, R., Ali, O., Zeebone, Y., & Kovács, M. (2018): Dose and Exposure Time-Dependent Renal and Hepatic Effects of Intraperitoneally Administered Fumonisin B1 in Rats. *Toxins*, 10(11), 465. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins10110465>
- Szabó, A., Fébel, H., Ali, O., Mézes, M., Balogh, K., & Kovács, M. (2019): Fumonisin B1 induced compositional modifications of the renal and hepatic membrane lipids in rats – dose and exposure time dependence. *Food Additives & Contaminants: Part B*, (under rev(0), 1–18. DOI: <https://doi.org/10.1080/19440049.2019.1652772>
- Szabó, A., Nagy, S., Ali, O., Gerencsér, Z., Mézes, M., Balogh, K. M., Bartók, T., Horváth, L., Mouhanna, A., & Kovács, M. (2021): A 65-Day Fumonisin B Exposure at High Dietary Levels Has Negligible Effects on the Testicular and Spermatological Parameters of

Adult Rabbit Bucks. *Toxins*, 13(4), 237. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins13040237>

Wang, X., Wu, Q., Wan, D., Liu, Q., Chen, D., Liu, Z., Martínez-Larrañaga, M. R., Martínez, M. A., Anadón, A., & Yuan, Z. (2016): Fumonisin: oxidative stress-mediated toxicity and metabolism in vivo and in vitro. *Archives of Toxicology*, 90(1), 81–101. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1604-8>

