

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Alifás alkoholok és metabolitjaik hatása monociták és polimorfonukleáris leukociták funkcionális állapotára és a tömény szeszesitalfogyasztás miatti egészségkockázat populációs alapú becslése

Marozsánné Bujdosó Orsolya

Témavezető: Dr. Szűcs Sándor



DEBRECENI EGYETEM

Egészségtudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2021

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés.....	6
1.1. A regisztrált és a nem regisztrált alkoholfogyasztás	6
1.2. A szeszesitalokban előforduló egészségkárosító anyagok	9
1.3. Az alkoholfogyasztással összefüggésbe hozható morbiditás és mortalitás	11
1.4. A szeszesitalokban előforduló alifás alkoholok metabolitjai és azok egészségkárosító hatásai.....	14
1.5. A polimorfonukleáris leukociták és monociták funkciói és transzendenteliális migrációjuk	15
1.6. A polimorfonukleáris leukociták és monociták fagocitózisa	17
1.7. Az alifás alkoholok metabolitjainak egészségkárosító hatásai	17
1.8. Az etanol által indukált májgyulladás kialakulásában szerepet játszó folyamatok és a szeszesitalok fogyasztásból adódó egészségkockázat	18
2. A kutatás célkitűzései.....	21
3. Anyagok és módszerek.....	23
3.1. Felhasznált szeszesitalminták.....	23
3.2. A tömény szeszesitalminták gázkromatográfiás analízise	23
3.3. A mononukleáris sejtek és a polimorfonukleáris leukociták szeparálása	24
3.4. A zymosan részecskék jelzése és opszonizálása	25
3.5. A monociták és a polimorfonukleáris leukociták fagocitózisának vizsgálata	25
3.6. A polimorfonukleáris leukociták migrációjának vizsgálata	26
3.7. A polimorfonukleáris leukociták membrán fluiditásának vizsgálata	27
3.8. A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat populációs alapú becslése	28
3.9. Statisztikai elemzés.....	30
4. Eredmények	32
4.1. A regisztrált és a nem regisztrált forrásból származó tömény szeszesitalok etanol és egyéb alifás alkoholtartalma.....	32
4.2. Az alifás alkoholok metabolitjainak hatása a monociták és a polimorfonukleáris leukociták fagocitózisára.....	34
4.3. Az etanol, a metanol és az alifás alkoholok keverékének hatása a PMNL-k migrációs képességére és membrán fluiditására	41
4.4. A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat populációs alapú becslése	49
5. Megbeszélés.....	55
6. Eredmények összefoglalása és következtetések	63

7. Összefoglalás	65
8. Summary	66
9. Irodalomjegyzék	67
10. Tárgyszavak	80
11. Köszönetnyilvánítás	81
12. Függelék	82

Rövidítések jegyzéke

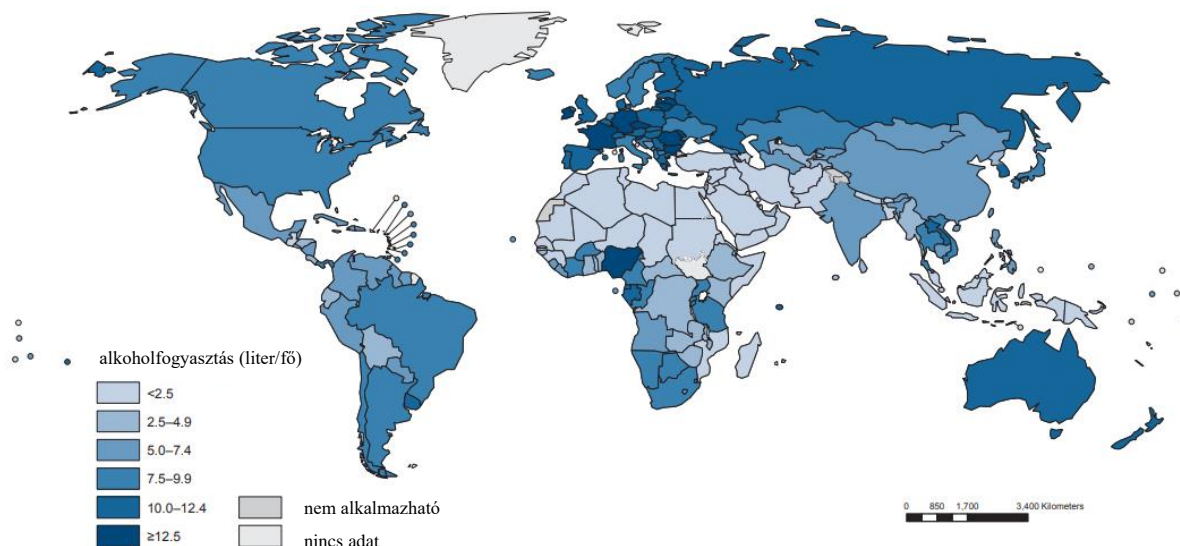
ADH	Alcohol Dehydrogenase (alkohol-dehidrogenáz)
ANOVA	One-way Analysis of Variance (egy szempontos varianciaanalízis)
BMDL	Benchmark Dose Level (benchmark dózis érték)
CD14	Cluster of Differentiation 14 (14-es differenciálódási klaszter)
DALYs	Disability Adjusted Life Years (DALYs (egészségkárosodással korrigált életevek)
DAPI	4',6-diamidino-2-phenylindole (4',6'-diamidino-2-fenillindol)
DPH	1,6-diphenyl-1,3,5-hexatriene (1-6-difenil-1,3,5-hexatrién)
EAA	egyéb alifás alkoholok
EDTA	Ethylene-diamine-Tetra-Acetic-acid (etilén-diamin-tetraecetsav)
EK	expozíciós küszöb
FcγR	Fc gamma receptor
FI	fagocitózis index
FITC	Fluorescein-isothiocyanate (fluoreszcein-izotiocianát)
FITC-OZ	opszonizált és fluoreszcein izotiocianáttal jelzett zimoján A
FMLP leucil-fenilalanin)	N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (N-formil-metionil-leucil-fenilalanin)
HIV	humán immundeficiencia vírus
IARC	International Agency for Research on Cancer (Nemzetközi Rákkutató Intézet)
ISTD	Internal Standard (belső standard)
KKE	közép- és kelet-európai országok
LPS	Lipopolysaccharide (lipopoliszacharid)
MOE	Margin of Exposure (expozíciós küszöbérték)

NOAEL	No Observed Adverse Effect Level (káros hatást még nem okozó dózis)
OZ	opszonizált zimoszán
PMNL	polymorphonuclear leukocyte (polimorfonukleáris leukocita)
WHO	World Health Organization (Egészségügyi Világszervezet)

1. Bevezetés

1.1. A regisztrált és a nem regisztrált alkoholfogyasztás

Számos kulturális, vallási és társadalmi hagyomány része az alkoholfogyasztás, mely kellemes érzetet vált ki a fogyasztóknál (WHO, 2018). A szeszesitalokat rendszeresen fogyasztók közül sokan tudnak az etanol egészségkárosító, pszichoaktív és függőséget előidéző hatásairól. Ennek ellenére, az alkoholfogyasztás – különösen annak túlzott mértékű formája – világszerte az egyik legjelentősebb népegészségügyi, társadalmi és gazdasági probléma (WHO, 2018). Az Egészségügyi Világszervezet [World Health Organization (WHO)] legutóbbi adatai alapján, a világon a 15 évnél idősebb korú lakosság körében az éves abszolút etanolra átszámított alkoholfogyasztás 2016-ban átlagosan 6,4 liter/fő volt, ami napi 13,9 gramm etanolnak felelt meg (WHO, 2018). Ugyanebben az évben a Föld 15 évesnél idősebb korú lakosságának 43,0%-a, mintegy 2,35 milliárd fő volt rendszeres alkoholfogyasztó, vagyis azok a 15 éves és annál idősebb egyének, akik a megkérdezésük előtti 12 hónap során ittak valamilyen szeszesitalt (WHO, 2018). Körükben lényegesen több, 15,1 liter/év (32,8 gramm/nap) az egy főre jutó alkoholfogyasztás (WHO, 2018). A világon számottevő, 18,2% az alkalmi nagyivók, vagyis azoknak a férfiaknak és nőknek az aránya, akik havonta legalább egy alkalommal egyszerre 60 gramm, illetve 40 gramm abszolút alkoholnak megfelelő szeszesitalt fogyasztottak (WHO, 2018). Ugyancsak jelentős eltérések mutatkoztak az elfogyasztott alkohol mennyiségében a WHO különböző régióiban és azon belül az egyes országokban (1. ábra). Az 1. ábrán látható, hogy az Európai Régióban többnyire 10,0-12,4 liter/év közötti az egy főre eső alkoholfogyasztás, de bizonyos országokban még a 12,4 litert is meghaladta. Európában, Csehországban itták a legtöbb alkoholt (14,5 liter/fő), majd csökkenő sorrendben, Litvániában (13,2 liter/fő), Írországból (12,9 liter/fő), Franciaországból (12,3 liter/fő) és Magyarországon (11,4 liter/fő) (WHO, 2018). Az európai országok közül egyedül a muszlim többségű Azerbajdzsánban fogyasztottak kevesebb, mint 2,5 liter/fő alkoholt. Az európainál valamivel kisebb, 7,5-9,9 liter/fő volt az alkoholfogyasztás a WHO amerikai és a Nyugat Csendes-óceáni Régióiban, de az Afrikai Régió néhány országában, például Nigériában is hasonló mértékűnek bizonyult. A legalacsonyabb volt az alkoholfogyasztás (kevesebb, mint 2,5 liter/fő/év) a WHO Kelet-mediterrán Régiójában, valamint az Afrikai és a Dél-kelet Ázsiai Régiók muszlim többségű országaiban, például Nigerben, illetve Indonéziában.

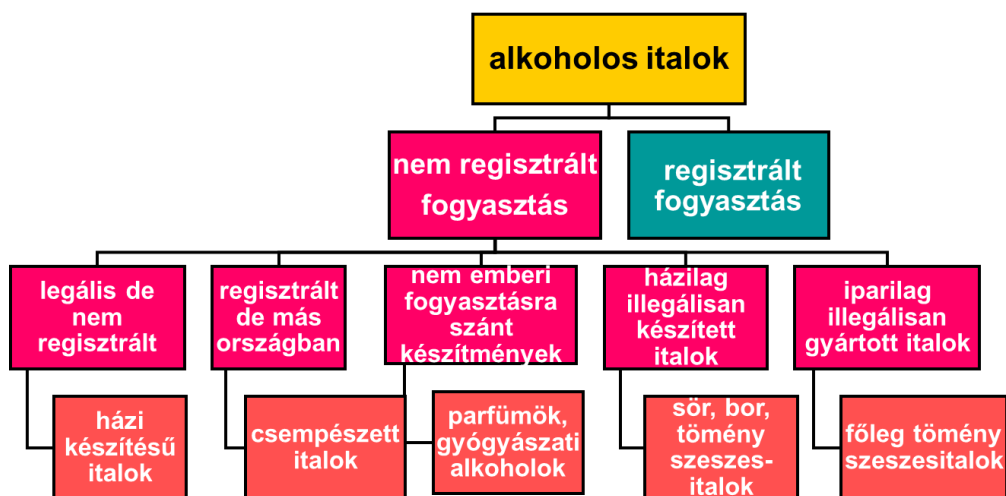


1. ábra

A Föld 15 évnél idősebb korú lakosságának alkoholfogyasztása abszolút etanolra átszámítva

forrás: Global Status Report on Alcohol and Health, WHO, Geneva, 2018.

A legális kereskedelemből, azaz regisztrált forrásokból beszerzett mellett, a hatóságok által nem regisztrált forrásokból is kerülhetnek szeszesitalok a fogyasztók asztalára (WHO, 2014). A WHO definíciója szerint regisztrált italféleségek mindazok az alkoholok, amelyek zárjeggyel ellátottak, többnyire a boltok polcairól származnak, valamint készítésük szigorú szabályok betartása mellett valósul meg (WHO, 2014; Bujdosó és mtsai, 2017). Ezzel szemben a nem regisztrált forrásból származó szeszesitalok mind alapanyagukat és előállításukat, mind pedig minőségüket tekintve ellenőrizetlenek (WHO, 2014; Bujdosó és mtsai, 2017). A nem regisztrált alkoholfogyasztás típusait szemlélteti a 2. ábra.



2. ábra

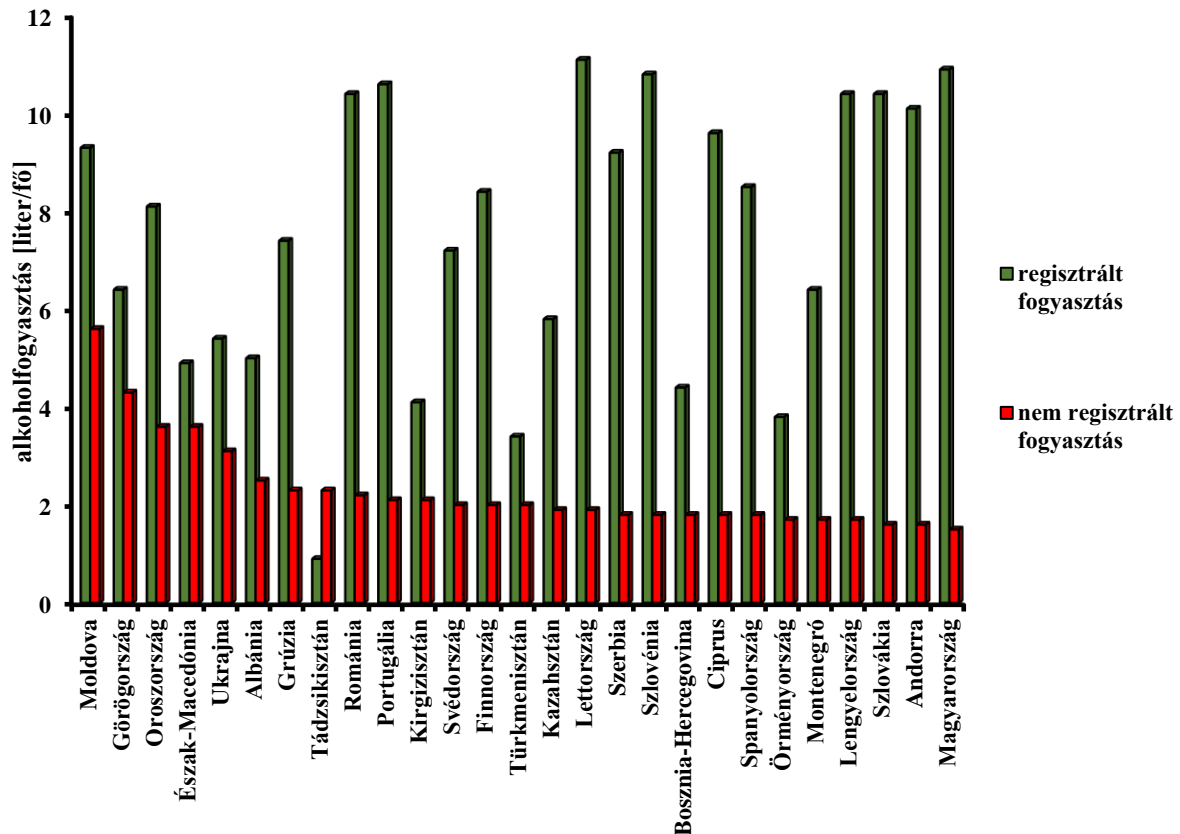
A nem regisztrált alkoholfogyasztás típusai

forrás: Rehm és mtsai, *Addiction*, 109., 880-893, 2014.

Nem regisztrálnak minősülnek azok a házi készítésű szeszesitalok, amelyeket adott országban engedélyezett mennyiségén felül előállítottak elő, ezek után rendszerint nem fizetnek jövedéki adót (Lachenmeier és mtsai, 2007; Szűcs és mtsai, 2005; Bujdosó és mtsai, 2017). Az is nem regisztrált fogyasztásnak számít, ha egy országban regisztrált alkoholos terméket egy másik országban isznak meg. Ilyenek a csempésztett és újracímkézett italok. A nem emberi fogyasztásra szánt etanol tartalmú készítmények, például kölnik, parfümök, gyógyászati alkoholok, valamint a házilag, vagy iparilag illegálisan készített szeszesitalok fogyasztása szintén a nem regisztrált kategóriába tartozik (Rehm és mtsai, 2014; WHO, 2018; Bujdosó és mtsai, 2019).

A Földön 2016-ban az egy főre jutó abszolút etanolra átszámított alkoholfogyasztás 25,5 %-a (1,8 liter/fő) nem regisztrált forrásokból származott (WHO, 2018). A nem regisztrált szeszesitalok fogyasztási aránya országonként jelentősen eltérő, a legmagasabb, 47,9% (1,42 liter/fő) azokban az államokban, ahol alacsony az egy főre jutó nemzeti jövedelem, de hányada, 11,2 % (1,18 liter/fő) még a leggazdagabb országokban sem elhanyagolható (WHO, 2018). Nyugat-Európához képest bizonyos közép- és kelet-európai (KKE) országokban a

különösen nagy a nem regisztrált szeszesitalok, ezen belül a gyümölcsből készült házi főzésű pálinkák fogyasztási aránya (3. ábra) (Szűcs és mtsai, 2005; Popova és mtsai, 2007). Az ábrán látható, hogy a 26 európai ország közül Moldovában itták a legtöbb (5,6 liter/fő, 36,8 %), míg Magyarországon a legkevesebb (1,5 liter/fő, 13,1 %) nem regisztrált szeszesitalt.



3. ábra

Az egy főre jutó éves nem regisztrált alkoholfogyasztás sorrendje 26 európai országban a 15 évesnél idősebb lakosság körében

az adatok forrása: Global Report on Alcohol and Health, WHO, Geneva, 2018.

1.2. A szeszesitalokban előforduló egészségkárosító anyagok

Bár az elfogyasztott szeszesitalokkal a legnagyobb mennyiségben etanol jut be a szervezetbe, az alkoholos italok több olyan anyagot is tartalmazhatnak, amelyek toxikus és karcinogén hatásai miatt közvetlenül vagy metabolitjaik formájában veszélyt jelentenek az emberi egészségre (Rehm és mtsai, 2014). Ezeknek a mennyisége a különböző típusú szeszesitalokban változó, koncentrációjuk nagymértékben függ a gyártás során felhasznált alapanyagoktól, az alkoholos fermentáció körülményeitől, tömény szeszesitalok esetében a lepárlás

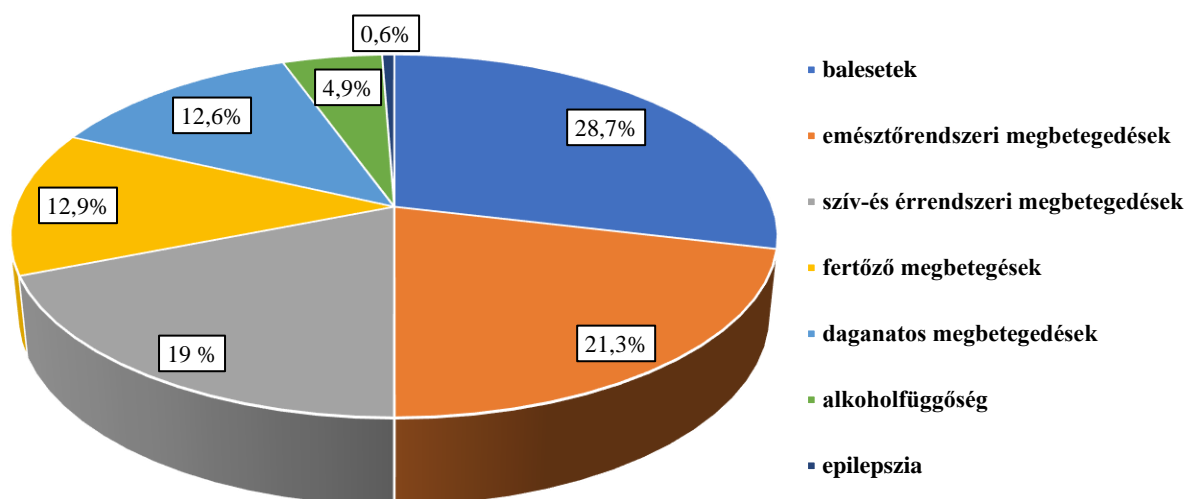
technológiájától, illetve a desztilláció során alkalmazott fémeszközök minőségétől (Rehm és mtsai, 2010; Rehm és mtsai, 2014). Ennek következtében a kész szeszesitalok tartalmazhatnak etil-karbamátot, mely a csonthéjas gyümölcsök (például: barack, szilva) magjából felszabaduló hidrogén-cianid és az etanol reakciója során keletkező karbamát-észter (Zimmerli és mtsai, 1991). Továbbá, ha a tömény szeszesitalok alkohol fokának beállítása során felhasznált víz nitrátokat tartalmaz, akkor kisebb-nagyobb mennyiségben ezek az ionok belekerülnek a kész termékekbe (Lachenmeier és mtsai, 2009a; Lachenmeier és mtsai, 2009b; Rehm és mtsai, 2010). A Nemzetközi Rákkutató Intézet [International Agency for Research on Cancer (IARC)] állásfoglalása szerint az etil-karbamát és a nitrát-ionok emberben valószínűleg rákkeltő (2A kategória) hatásúak (IARC, 2009). A desztilláció során használt fémeszközökből kioldódva számos nehézfém is szennyezheti a tömény szeszesitalokat, köztük az emberben bizonyítottan rákkeltő hatású (1. kategória) kadmium, és a lehetséges karcinogén hatású (2B kategória) ólom (Lachenmeier és mtsai, 2009a, Rehm és mtsai, 2010). Az alkoholos erjedés során keletkezhet még acetaldehid, mely a nem megfelelő lepárlást követően, vagy a hosszú ideig tartó tárolás esetén az etanol lassú oxidációjával képződhet a tömény szeszesitalokban (Lachenmeier és mtsai, 2008). Az acetaldehid önmagában valószínűleg, míg az etanollal együttesen hatva emberben bizonyítottan rákkeltő hatású (IARC, 2009). A fermentációt végző élesztőgombák az alapanyagokból származó szénhidrátokból az etanol mellett egyéb alifás alkoholokat (EAA-k), úgymint metanolt és kettőnél több szénatom számú alkoholokat, 1- és 2-propanolt, 1- és 2-butanolt, izobutanolt, valamint izoamil-alkoholt termelnek (Milán és mtsai, 1990). Ezért analitikai vizsgálatok szerint valamennyi szeszesitaltípusban az etanol mellett különböző mennyiségben az EAA-k is kimutathatók. A legkisebb a koncentrációjuk a sörben (85 mg/l), nagyobb a borban (319 mg/l), míg a legmagasabb a gyümölcsből készült tömény szeszesitalokban (1836 mg/l), mivel a desztilláció során az EAA-k feldúsulhatnak a párlatokban (Gilg, 2012, Árnay és mtsai, 2016).

Bár a különböző alapanyagok és gyártási körülmények miatt a regisztrált és az illegálisan házilag, vagy iparilag előállított nem regisztrált szeszesitalok eltérő mennyiségben tartalmazhatnak EAA-kat, a bennük lévő EAA-k koncentrációjának összehasonlítását csak néhány kutatócsoport végezte el (Szűcs és mtsai, 2005, Lachenmeier and Rehm, 2013b). Másrészt a szakirodalomban jelenleg található tanulmányokban ellentmondásos eredményeket közöltek arra vonatkozóan, hogy különböző-e a regisztrált és nem regisztrált szeszesitalok EAA tartalma (Szűcs és mtsai, 2005; Lachenmeier és mtsai, 2013b). Egy viszonylag kisszámú mintán végzett vizsgálat szerint a regisztrált tömény szeszesitalokhoz képest az EAA-k koncentrációja

szignifikánsan magasabb volt a nem regisztrált tömény szeszes italokban (Szűcs és mtsai, 2005). Egy másik kutatás során olyan italcsoportokat hasonlítottak össze, melyekben több európai országból származó regisztrált és nem regisztrált sör, bor és tömény szeszesitalminta is volt (Lachenmeier és Rehm, 2013b). A tanulmányban közölt eredmények azt mutatták, hogy az EAA-k koncentrációja a regisztrált szeszesitalokban volt szignifikánsan nagyobb (Lachenmeier és Rehm, 2013b). Annak ellenére, hogy ebben a vizsgálatban nagyszámú mintát elemeztek, a kapott eredmények statisztikai összevetésénél torzításhoz vezethetett az, hogy a különböző szeszitaltípusok EAA tartalma jelentősen eltér egymástól (Gilg, 2012; Lachenmeier és mtsai, 2008).

1.3. Az alkoholfogyasztással összefüggésbe hozható morbiditás és mortalitás

Epidemiológiai tanulmányok igazolták, hogy mind a regisztrált, mind a nem regisztrált szeszesitalok túlzott mértékű fogyasztása jelentősen hozzájárul a globális betegségteherhez (WHO, 2018). A WHO 2018-as kiadványa szerint 2016-ban világon az összes haláleset 5,3%-a, férfiaknál évente 2,3 millió, nőknél 0,7 millió, összesen 3,0 millió haláleset, valamint az egészségkárosodással korrigált életevek [Disability Adjusted Life Years (DALYs)] 5,1%-a, férfiak esetében 106,5 millió, nők esetében 26,1 millió, összesen 132,6 millió DALYs a túlzott alkoholfogyasztásnak volt tulajdonítható (WHO, 2018). Emellett epidemiológiai tanulmányok igazolták, hogy az szeszesitalok túlzott mértékű fogyasztása több, mint 200 betegség kialakulásával hozható összefüggésbe (WHO, 2018). Ezek közül népegészségügyi szempontból a legjelentősebbeket mutatja a 4. ábra. A kördiagramon látható, hogy 2016-ban az alkoholfogyasztással összefüggésbe hozható halálozás legnagyobb hányada sérülések és balesetek, majd csökkenő arányban emésztőrendszeri betegségek, szív- és érrendszeri betegségek, fertőző betegségek, daganatos megbetegedések, alkoholfüggőség, valamint epilepszia miatt következett be (4. ábra). Az egészségkárosító hatásokat azonban az egyén által elfogyasztott szeszesital mennyiségén kívül befolyásolhatja a szeszesital típusa (sör, bor, tömény szeszesital) és minősége is (Rehm és mtsai, 2003; Rehm és mtsai, 2010). Bár korábbi kutatások szerint a mérsékelt alkoholfogyasztás csökkentheti a kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának kockázatát, de a legújabb eredmények szerint az etanolnak ez az egyetlen pozitív hatása nem kompenzálja az alkoholfogyasztás negatívumait (Wood és mtsai, 2018; Smyth és mtsai, 2015; Bell és mtsai, 2017).



4. ábra

A túlzott mértékű alkoholfogyasztással összefüggésbe hozható betegségek miatti halálozás megoszlása 2016-ban

forrás: Global Report on Alcohol and Health, WHO, Geneva, 2018.

Az alkoholfogyasztással összefüggésbe hozható halálozás jelentős népegészségügyi probléma egyes KKE országokban. Az 1. táblázatban látható adatok szerint az ezzel kapcsolatos mortalitás a felnőtt lakosság körében Moldovában (112,52/100 000 fő), Szerbiában és Magyarországon (124,53/100 000 fő), Oroszországban (129,88/100 000 fő), Ukrajnában (191,22/100 000 fő), Lengyelországban (72,29/100 000 fő), Romániában (194,62/100 000 fő) még 2017-ben is magasabb volt a nyugat-európai országok átlagánál (47,97/100 000 fő) (Bujdosó és mtsai, 2019; Baker és Kramer, 1999). Ennek egyik lehetséges oka az, hogy a lakosaik az európai átlagnál nagyobb arányban fogyasztanak a magas etanol tartalmú italokat (Popova, 2007). Például Magyarországon, Romániában, Szlovákiában, Litvániában, Belorussziában, Ukrajnában, Oroszországban és Moldovában az összes regisztrált szeszesital mennyiségének 16-52 százaléka tömény szeszesital (1. táblázat, WHO, 2018). Ezekben az országokban azonban a tömény szeszesitalok fogyasztási aránya valószínűleg nagyobb, mivel a regisztráltak mellett isznak nem regisztrált tömény szeszesitalokat is, legfőképp gyümölcsből készült házi főzésű, nagy etanolkoncentrációjú italokat (Popova, 2007). A legmagasabb volt 2016-ban a tömény szeszesital fogyasztás aránya Ukrajnában, a második és a harmadik helyen pedig Belorusszia, illetve Szlovákia állt (1. táblázat).

	a teljes regisztrált fogyasztáson belül a tömény szeszesitalok fogyasztási aránya* [%]	regisztrált fogyasztás [liter/fő]	nem regisztrált fogyasztás [liter/fő]	mortalitás/ 100 000 fő**
Ukrajna	52%	5,4	3,1	191,22
Belorusszia	49%	9,6	1,5	103,48
Szlovákia	42%	10,4	1,6	63,23
Litvánia	40%	11,1	1,9	92,6
Oroszország	39%	8,1	3,6	129,88
Magyarország	32%	10,9	1,5	124,53
Moldova	25%	9,3	5,6	112,52
Románia	16%	10,4	2,2	194,62
Lengyelország	36%	10,4	1,7	72,29
Szerbia	25%	9,2	1,8	124,53
Európai Unió	40%	8	1,8	47,97

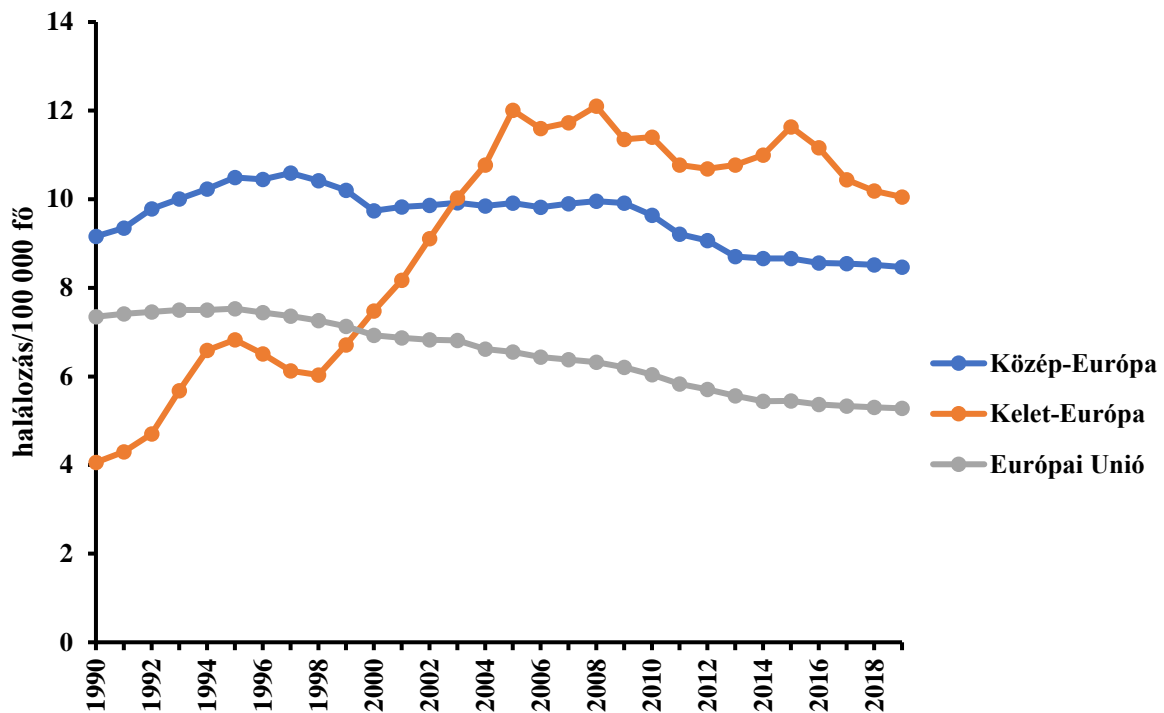
1. táblázat.

A tömény szeszesitalok fogyasztási aránya a közép- és kelet-európai országokban és az alkoholfogyasztással összefüggésbe hozható halálozás

az adatok forrása: *Global Report on Alcohol and Health, WHO, Geneva, 2018.

**Institute for Health Metrics and Evaluation, Washington, 2019.

Másrészt toxikológiai vizsgálatok igazolták, hogy az EAA-k májkárosító hatása többszöröse az etanolénak (Strubelt és mtsai, 1999). Ezért feltételezhetően a tömény szeszesitalok fogyasztásával, illetve a bennük lévő EAA-nak az etanolénál nagyobb hepatotoxikus hatásával is összefüggésben állhat az, hogy amint azt az 5. ábra mutatja, az említett KKE országokban az európai uniós átlagnál 1990 és 2019 között magasabb volt a krónikus májbetegségek és a májzsugor miatti halálozás mértéke (Szűcs és mtsai, 2005; Rehm és mtsai, 2010; Rehm és mtsai, 2014). Bár 2010 óta a májcirrózis okozta halálozás Közép-Európában csökkenő tendenciát mutatott (5. ábra), de itt még 2019-ben is 1,6-szorosa (8,47/100 000 fő), míg a kelet-európai országokban 1,9-szerese (10,05/100 000 fő) volt az európai uniós átlagnak (5,28/100 000 fő).



5. ábra

Az alkoholfogyasztás okozta májcirrózis és krónikus májbetegségek miatti halálozás alakulása a KKE-országokban

1.4. A szeszesitalokban előforduló alifás alkoholok metabolitjai és azok egészségkárosító hatásai

Az alkohol krónikus májbetegségek és májzsugor kialakulását előidéző hepatotoxikus hatásán kívül számos állatkísérlet és epidemiológiai tanulmány bizonyította, hogy az etanol csökkenti a szervezet természetes és adaptív immunválaszát, ezért a túlzott alkoholfogyasztás immunszuppressziót okoz (Molina és mtsai, 2010; Nelson és Kolls, 2002; Szabo, 1999). Emiatt az alkalmi nagyivók és az alkoholfüggésben szenvedők fokozottan érzékenyek a bakteriális és vírusos fertőző betegségekre (Désy és mtsai, 2012; WHO 2014, Molina és mtsai, 2010; Nelson és Kolls, 2002; Szabo, 1999; Szabo és Mandrekar, 2009). Körükben magasabb a tüdőgyulladás, a tuberkulózis, a *Humán immundeficiencia vírus* (HIV-1), a *Hepatitis B* és *C* fertőzések prevalenciája, valamint az infekciók okozta halálozás (Molina és mtsai, 2010; Nelson és Kolls, 2002; Szabo, 1999; Szabo és Mandrekar, 2009). Ennek hátterében részben a patogén mikroorganizmusok bekebelezésében és elpusztításában fontos szerepet játszó monociták és polimorfonukleáris leukociták (PMNL-k) – másnéven granulociták – funkcionális károsodása állhat (Molina és mtsai, 2010; Nelson és Kolls, 2002; Szabo, 1999; Szabo és Mandrekar, 2009;

Pál és mtsai, 2013; Karavitis és mtsai, 2011; Lau és mtsai, 2009). Korábbi vizsgálatok bizonyították, hogy az etanol csökkenti a PMNL-k szuperoxid-anion termelését (Hardy és mtsai, 1991; Reinisch és mtsai, 2000), illetve a PMNL-k és a monociták fagocita aktivitását (Vrsalovic és mtsai, 2007; Jareo és mtsai, 1996; Zuiable és mtsai, 1992). Korábbi kísérleteink azt mutatták, hogy a szeszesitalokban található EAA-k, az etil-alkoholhoz hasonlóan csökkentik a humán PMNL-k szuperoxid-anion termelését, valamint a PMNL-k és a monociták fagocitózist (Árnyas és mtsai, 2012; Pál és mtsai, 2013; Pál és mtsai, 2015).

1.5. A polimorfonukleáris leukociták és monociták funkciói és transzendentális migrációjuk

A csontvelői mieloid progenitor sejtekből származó PMNL-k az emberi vérkeringésben a legnagyobb arányban jelenlévő természetes immunkompetens sejtek – a fehérvérsejtek 50-60%-a – melyek az immunrendszer első védelmi vonalában óvják a szervezetet a különböző fertőzések ellen (Smith, 1994; Zychlinsky és mtsai, 2003). Alapvető funkciójuk az infekciókat okozó mikroorganizmusok fagocitózisa, majd azok destrukciója (Faurichou és Borregaard, 2003). Egyaránt képesek elpusztítani a szervezetbe jutott baktériumokat, gombákat, vírusokat és vírussal infektált sejteket (Smith, 1994). Az infekciók hatására kialakuló akut gyulladásos válaszreakció során a PMNL-k bakteriális eredetű kemotaktikus molekulák [lipopoliszaharidok (LPS), N-formil-metionil-leucil-fenilalanin (FMLP)], és az endotélsejtekből származó gyulladásos mediátorok [interleukin-8 (IL-8), leukotrién B₄ (LTB₄), trombocita aktiváló faktor (PAF)] hatására aktiválódnak, majd gyorsan és nagyszámban jelennek meg a fertőzés helyén (Amulic és mtsai, 2012; Summers és mtsai, 2010). Ahhoz, hogy ott gyakorolhassák effektor funkcióikat, migrációval át kell hatolniuk a kapillárisok falán, majd az extravaszkuláris térben el kell jutniuk a gyulladás helyéig (Filippi, 2019). A PMNL-k transzendentális migrációja egy többlépcsős folyamat (Filippi, 2019). Az extravasziós kaskád során a sejtek a felszínükön lévő L-szelektin molekulák segítségével először a posztkapilláris vénulák falához kapcsolódnak. Mivel ekkor a PMNL-k és az endotélum közötti kölcsönhatás gyenge, a sejtek még képesek tovább vándorolni az érfalon a vér áramlásával megegyező irányban. (Ezt a folyamatot az angol nyelvű szakirodalomban „rolling”-nak nevezik.) Ezt követően a PMNL-k a sejtfelszínükön expresszálandó $\alpha_L\beta_2$ integrin (CD11a/CD18) és $\alpha_M\beta_2$ integrin (CD11b/CD18) adhéziós molekuláikkal kapcsolódnak az endotélsejteken lévő ligandumaikhoz, az 1-es, illetve a 2-es intercelluláris adhéziós molekulákhoz [intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) és (ICAM-2)]. Ennek hatására a sejtek szorosan a kapillárisok belső felszínéhez tapadnak, majd

polarizálódnak (Filippi, 2019). A polarizáció során a PMNL-knak a kemotaktikus gradiens irányába eső membránrészében a citoskeletális aktin polimerizálódik, a plazmamembrán átrendeződik, a sejtek megnyúlnak, majd állabakat fejlesztenek. Ezzel egyidőben a nem polarizálódott aktin a PMNL-knak az állabakkal ellentétes membránrésze felé mozdul el, és ott összekapcsolódik a miozin filamentumokkal (Filippi, 2019). Az így képződött aktomiozin hatására a sejtek összehúzódnak. Az aktin polimerizációja és az aktomiozin képződése ciklusosan ismétlődik, ami lehetővé teszi a PMNL-k ritmusos és összehangolt megnyúlását, illetve összehúzódását, amőbaszerű migrációját (Lämmermann és Germain, 2014). A sejtek a kapillárisok belső felszínén addig vándorolnak, amíg megfelelő helyet találnak az érfalon történő átjutásra (Filippi, 2019). (Ezt a folyamatot az angol nyelvű szakirodalomban „crawling”-nak nevezik.) Miután a PMNL-k áthatoltak a perivaszkuláris bazális membránon, az intersticiális térben eljutnak a fertőzés helyére, ott lokalizálódnak, majd a gyulladáshoz vezető szövetben végbemegy az infekciót okozó mikroorganizmusok fagocitózisa (Liew és Kubes, 2019).

A monociták szintén a csontvelő mieloid progenitor sejtjeiből származnak (Kantari és mtsai, 2008). Ezek a mononukleáris fagocitasejtek az emberi vérkeringésben a PMNL-knál kisebb arányban – a fehérvérsejtek 5-12%-a – vannak jelen (Kantari és mtsai, 2008; Karlmark és mtsai, 2012). A vérkeringésből kilépve a különböző szövetekbe jutnak, ahol makrofágokká differenciálódnak (Dale és mtsai, 2008). A természetes immunrendszer részeként fő feladatuk a szervezet patogén mikroorganizmusok elleni védelme, a kórokozók fagocitózisa (Dale és mtsai, 2008). A PMNL-khoz hasonló módon kemotaktikus molekulák hatására aktiválódnak, és részt vesznek az akut gyulladáshoz vezető válaszreakcióban (Kantari és mtsai, 2008). A monociták transzendenteliális migrációjának mechanizmusa azonos a PMNL-kéval (Nourshargh és Alon, 2014; Gerhardt és Ley, 2015). A fertőzés helyén a PMNL-knál lassabban jelennek meg, de ott hosszabb ideig tartózkodnak (Dale és mtsai, 2008). A monociták/makrofágok másik funkciója, hogy a felszínükön lévő 2-es számú fő hisztokompatibilitási komplex [Major Histocompatibility Complex (MHC-II)] segítségével antigéneket prezentálnak a T-limfociták számára, ezáltal részt vesznek a specifikus immunválaszban (Karlmark és mtsai, 2012). Az aktivált monociták/makrofágok különböző citokinek és kemokinek termelésével nemcsak a kialakuló immunválaszt, hanem a hematopoézist is szabályozzák (Dale és mtsai, 2008). Emellett a monociták prekursorai a dendritikus sejteknek, melyek szintén jelentős antigén prezentáló sejtek (Dale és mtsai, 2008).

1.6. A polimorfonukleáris leukociták és monociták fagocitózisa

A kórokozók fagocitózisának egyik leggyakoribb formája a komplementfehérjékkel, vagy immunglobulinokkal opsonizált mikroorganizmusok bekebelezése (Uribe-Querol és Rosales, 2020). A fagocitózis folyamatát a kórokozók fagocitotikus receptorokhoz történő kötődése indukálja, a komplementfehérjékkel bevont mikroorganizmusok a fagocitasejtek komplementreceptoraihoz, míg az immunglobulinokkal opsonizáltak az Fc receptoraikhoz kapcsolódnak (Uribe-Querol és Rosales, 2020). Az ezt követő intracelluláris jelátviteli folyamatok hatására a citoskeletális aktin gyorsan polimerizálódik. Ennek következtében a sejteknek a kórokozókkal kontaktusba került membránszakaszánál kitérkedések képződnek, majd a sejteken kifejlődő állabak részlegesen körül veszik a mikroorganizmusokat. Ezt követően az állabak befűződésével a kórokozók a membránnal teljes mértékben körbevett fagoszómákba kerülnek (Uribe-Querol és Rosales, 2020). Utána a fagoszómák internalizálódnak, eljutnak a sejtek endoszómáiba. Az endoszómák az antimikrobiális polipeptideket és proteolitikus enzimeket tartalmazó lizoszómákkal egyesülve fagolizoszómává érnek (Uribe-Querol és Rosales, 2020). A mikroorganizmusok destrukciója a fagolizoszómában megy végbe (Uribe-Querol és Rosales, 2020). Elpusztításuk történhet oxigénfüggetlen módon a fagociták által termelt lizozim, kationos fehérjék és defenzinek segítségével (Liew és Kubes, 2019; Serbina és mtsai 2008). A mikroorganizmusok oxigén-dependens destrukciójában az egyik leghatékonyabb effektor molekula a fagociták által termelt szuperoxid-anion ($O_2^{\cdot-}$), melynek képződését molekuláris oxigénből a fagocitózis során aktiválódott redukált nikotinamid-adenin-dinukleotid-oxidáz enzim katalizálja. A $O_2^{\cdot-}$ -ből további reaktív oxigén intermedierek keletkeznek, mint például hidroxil gyök, perklorát gyök, hidrogén-peroxid, melyek szintén részt vesznek a mikroorganizmusok eliminálásában (Babor, 2004).

1.7. Az alifás alkoholok metabolitjainak egészségkárosító hatásai

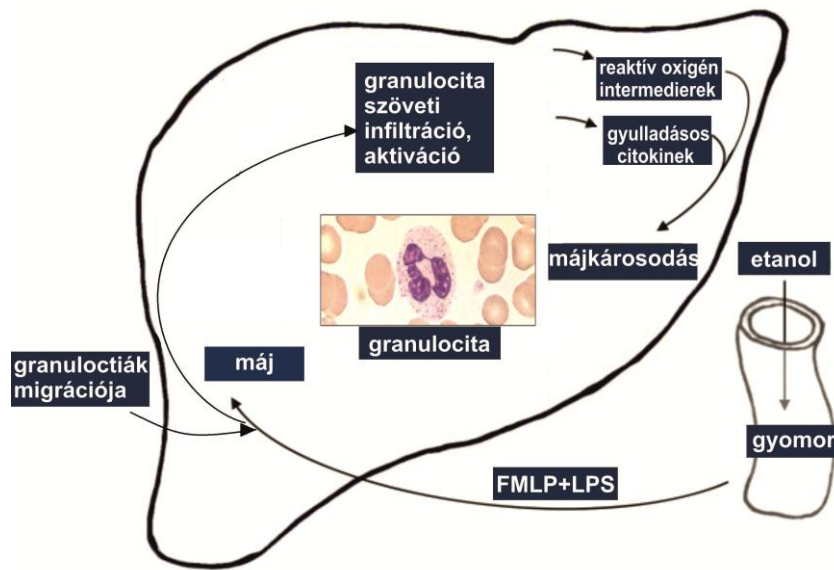
A szeszesitalokkal elfogyasztott alifás alkoholok a májban az alkohol-dehidrogenáz (ADH) enzim katalizálta folyamat során metabolizálódnak, az etanol acetaldehiddé, a metanol formaldehiddé az 1-propanol 1-propanallá, a 2-propanol acetonná, az 1-butanol 1-butanallá, a 2-butanol 2-butanallá alakul (Zakhari, 2013; WHO, 1987; WHO, 1989; WHO, 1990a; WHO, 1990b; WHO, 1995; WHO, 1998). Ezek a metabolitok még veszélyesebbek lehetnek az emberi egészségre, mint az eredeti molekulák (WHO, 1987; WHO, 1989; WHO, 1990a; WHO 1990b, WHO, 1995; Zakhari, 2006; Guo és Ren, 2010; Zakhari, 2013). Közülük állatkísérletekben csak a formaldehid, az acetaldehid és az aceton toxikus hatásait vizsgálták (Ozen és mtsai, 2005; Wang és mtsai, 2005; Wang és mtsai, 2006; Xing és mtsai, 2007). Patkányoknál

megállapították, hogy a formaldehid gőzének belélegeztetését követően az állatok vérében csökkent a tesztoszteron koncentrációja és károsodtak a heresejtek, míg egereknél a spermiumok számának, valamint életképességének a csökkenését mutatták ki (Ozen és mtsai, 2005; Wang és mtsai, 2005; Wang és mtsai, 2006; Xing és mtsai, 2007). Az acetaldehid gőze egerek légúti hámszövetében és gégejében súlyos károsodást okozott (WHO, 1995). Az aceton állatkísérletekben enyhe máj- és vesekárosodást, vércukorszint emelkedést és cukorvizelést idézett elő, továbbá befolyásolta a humorális immunválaszt (WHO, 1998). Emberben szintén csak a formaldehid, az acetaldehid és az aceton egészségkárosító hatásai ismertek részletesen (WHO, 1998, Nielsen és mtsai, 2012; Duong és mtsai, 2011). A formaldehid gőze már alacsony koncentrációban is irritálja a légutak és az orr nyálkahártyáját, míg a szájon át a szervezetbe jutva akut vesekárosodást idézhet elő (WHO, 1989; WHO, 2010). Mindemellett emberben bizonyítottan rákkeltő hatású vegyület (1. kategória), orr-garatrákot és leukémiát okozhat (IARC, 2012). Az acetaldehid akut expozíció esetén szem- és bőrirritációt, hányást, hasmenést és narkózist, míg krónikus expozíció következtében májmegnagyobbodást és szájüregi tumorokat indukálhat (WHO, 1995; Zakhari, 2006). Az aceton gőze belélegzés esetén szintén erős légúti irritációt idéz elő és nagy mennyiségben az emberi szervezetbe kerülve központi idegrendszeri károsodást, szív- és légzéselégtelenséget, akár halált is okozhat, továbbá súlyosbíthatja a már meglévő hematológiai, máj- és vesebetegségeket (WHO, 1998).

1.8. Az etanol által indukált májgyulladás kialakulásában szerepet játszó folyamatok és a szeszesitalok fogyasztásból adódó egészségkockázat

Korábbi kutatások igazolták, hogy az alkalmi nagyivók és alkoholfüggőségben szenvedők körülbelül 20-30%-a szenved alkoholos májbetegségekből, beleértve a krónikus májgyulladást és májsugort (Zakhari, 2006; Gramenzi és mtsai 2006). Az alkohol okozta májkárosodás gyulladással járó folyamatok következménye, és összefüggésben állhat a PMNL-k májba történő fokozott migrációjával (Bautista és mtsai, 1992). A folyamat elindításáért azok a kemotaktikus molekulák tehetősek felelőssé, amelyek a gyomor-bélrendszerben található baktériumflórából származnak (Patel, 2015). Korábbi kutatások szerint a tartós alkoholfogyasztás során károsodik a vékonybél nyálkahártyája, amelynek következtében a belekben lévő bakteriális eredetű peptidok, elsősorban az N-formil-metionil-leucil-fenilalanin (FMLP) és lipopoliszacharidok (LPS) a portális keringésen keresztül a májba juthatnak (Bautista és mtsai, 1992). Ezek a molekulák kemotaktikus ágensként fokozhatják a PMNL-k szöveti infiltrációját, majd az aktivációját idézhetik elő (Bautista és mtsai, 1992; Nourshargh és Alon, 2014). Az aktivált

sejtek által termelt reaktív oxigén intermedierek hatására károsodhatnak a máj sejtjei, gyulladásos citokinek szabadulhatnak fel, s ezáltal krónikus májgyulladás alakulhat ki (5. ábra).



6. ábra

Az etanol által indukált májgyulladás kialakulása

forrás: saját szerkesztés

In vitro kísérletek szerint az etanol és a bakteriális eredetű peptidek együttesen növelik a PMNL-k migrációs képességét, így alkalmi nagyivóknál és alkoholfüggőknél hozzájárulhatnak a sejtek fokozott szöveti infiltrációjához (Bautista és mtsai, 1992; Nourshargh és Alon, 2014). Ezen kívül előző vizsgálatok igazolták, hogy az etanol beépülhet a sejtmembrán kettős foszfolipid rétegébe, ezáltal károsodhat a membrán fizikai struktúrája, és nemcsak a PMNL-k migrációs képessége, hanem a membrán fluiditása is növekedhet (Tóth és mtsai, 2014; Pál és mtsai, 2018). A megnövekedett fluiditás miatt számos, többek között a fagocitózisban fontos szerepet játszó receptorok működése is módosulhat (Tóth és mtsai, 2014, Goldstein, 1986; Fadda és mtsai, 1998). A membrán fluiditás változása összefüggésben állhat több krónikus gyulladásos betegség kialakulásával (Yang és mtsai, 2010; Spengler és mtsai, 2014; Dessi és mtsai, 2013).

Bár az alkoholfogyasztás jelentős egészségkockázattal jár, ennek a populációs alapú becslését eddig csak egy kutatócsoport végezte el (Lachenmeier és mtsai 2013a). Elemzésük során 16 európai országból származó, nem regisztrált szeszesitalminta etanol és EAA alifás alkohol koncentrációjának ismeretében az expozíció populációs alapú becsléséhez Monte Carlo valószínűségi szimulációt alkalmaztak. Számításaik során figyelembe vették a teljes európai

felnőtt lakosság egy főre jutó abszolút alkoholfogyasztását, átlagos testtömegét és a születéskor várható átlagos élettartamát, valamint az alifás alkoholoknak azt a dózist, amely még nem okoz káros hatást [No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)]. Az expozíció becslését követően az egészségkockázatot az expozíciós küszöbérték [(EK) „margin of exposure” (MOE)] valószínűségi megoszlása alapján határozták meg. (Az EK az egyes alkoholok NOAEL értékének és a becsült bevitelüknek a hányadosa, mely 100 alatti érték esetén fokozott kockázatra utal). Vizsgálatuk során arra a következtetésre jutottak, hogy a nem regisztrált szeszesitalok fogyasztása esetén kizárólag az etanolexpozíció jelent fokozott egészségkockázatot. Kockázatbecslésüknél azonban csak a nem regisztrált szeszesitalok EAA tartalmával számoltak, és nem vették figyelembe a nemek közötti, valamint a teljes populáción belül mutatkozó különbségeket az alkoholfogyasztás mértékében (Lachenmeier és mtsai 2013a).

2. A kutatás célkitűzései

A tömény szeszesitalok túlzott fogyasztásával járó egészségkockázat becsléséhez, az italok etanol tartalmán kívül fontos meghatározni az azokban lévő EAA-k koncentrációját is. A regisztrált és a nem regisztrált szeszesitalok, különösen a tömény szeszesitalok összetétele eltérhet egymástól, a szakirodalomban azonban a jelenleg található tanulmányok ellentétes információt nyújtanak ezeknek a szeszesitaloknak az EAA tartamáról (Szűcs és mtsai, 2005; Lachenmeier, 2013b). Ezért kutatásunk egyik célja volt nagyszámú, regisztrált és nem regisztrált tömény szeszesital EAA tartalmának a szisztematikus vizsgálata és összehasonlítása.

1. Munkánk során arra a kérdésre kerestük a választ, hogy van-e különbség a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok EAA koncentrációjában.

A humán immunrendszer sejtjein az EAA-k metabolitjai közül eddig csak az acetaldehid hatását vizsgálták, és megállapították, hogy az csökkenti a PMNL-k és a monociták fagocitózist (Vrsalovic és mtsai, 2007). Korábbi kísérleteink azt mutatták, hogy a szeszesitalokban található EAA-k, az etil-alkoholhoz hasonlóan csökkentik a humán PMNL-k szuperoxid-anion termelését, valamint a PMNL-k és a monociták fagocitózist (Árnyas és mtsai, 2012; Pál és mtsai, 2013; Pál és mtsai, 2015). A szervezetben a tömény szeszesitalokban lévő EAA-k metabolitjai is befolyásolhatják a fagocitózist, de erre vonatkozóan még nincsenek adatok. Ezért a kutatásunk másik célja volt az EAA-k metabolitjainak a PMNL-k és a monociták fagocita funkciójára gyakorolt hatásának vizsgálata. Munkánk során az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

2. Befolyásolják-e a tömény szeszesitalokban kimutatható EAA-k metabolitjai a PMNL-k és a monociták fagocitózist individuális és acetaldehiddel kombinált expozíció esetén?
3. Képesek-e a tömény szeszesitalokban lévő EAA-k metabolitjai toxikológiailag releváns koncentrációban hatást gyakorolni a PMNL-k és a monociták fagocitózisára individuális és acetaldehiddel kombinált expozíció esetén?
4. Krónikus nagyivóknál és alkohol függőségben szenvedőknél hozzájárulhatnak-e a tömény szeszesitalokban kimutatható EAA-k metabolitjai az etanol által indukált immunszuppresszióhoz, ezáltal növelhetik-e körükben a fertőző betegségek iránti érzékenységet?

In vitro kísérletek kimutatták, hogy az etanol beépül a PMNL-k sejtmembránjába, ezáltal növeli annak a fluiditását (Tóth és mtsai, 2014). A tömény szeszesitalokban lévő EAA-k hatását a PMNL-k membrán fluiditására és migrációjára azonban még nem tanulmányozták. Ezért kutatásunk további célja volt ennek a vizsgálat. Munkánk során az alábbi kérdésre kerestük a választ:

5. Befolyásolják-e a tömény szeszesitalokban kimutatható EAA-k a PMNL-k membrán fluiditását és migrációját individuális és etanollal kombinált expozíció esetén?

A nem regisztrált tömény szeszesitalokban az EAA-k koncentrációja eltérhet a regisztráltakétól, így a fogyasztásukból adódó egészségkockázat is különbözhet. Jelenleg azonban nem rendelkezünk adatokkal arra vonatkozóan, hogy a van-e különbség a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat között. Ezért kutatásunk során az alábbi kérdésre kerestük a választ:

6. Figyelembe véve a nemek közötti, továbbá az egy főre jutó abszolút etanolra átszámított alkoholfogyasztásban mutatkozó eltéréseket, van-e különbség a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkárosodás kockázata között populációs átlagfogyasztás esetén, valamint krónikus nagyivók és alkoholfüggőségben szenvedők körében?

3. Anyagok és módszerek

3.1. Felhasznált szeszesitalminták

Kutatásunk során összesen 206 tömény szeszesital mintát vizsgáltunk. Ezek a szeszesitalok 17 európai és 4 tengerentúli országból származtak. A 206 mintából 119 regisztrált, 87 pedig nem regisztrált forrásból származott. A regisztrált italokat iparilag állították elő és a mintákat zárjeggyel ellátott üvegekből vettük. Ebbe a csoportba 34 pálinka, 25 whisky, 18 vodka, 18 brandy, 7 rum, 6 ízesített szeszesital, 5 gin, 3 tequila, 1 ouzo, 1 grappa és 1 abszint minta tartozott. A nem regisztrált szeszesitalminták magánszemélyektől, kisüzemi pálinkafőzdekből, illetve szabadtéri piacokról származtak. A mintákat sorszámmal jelöltük az azonosíthatóságuk érdekében, és a gyűjtésük során rögzítettük az eredetükre, az alapanyagukra, valamint a gyártásuk évére vonatkozó információkat. Ezeket az adatokat Microsoft Excel táblázatban foglaltuk össze. A regisztrált és nem regisztrált tömény szeszesitalokat aszerint csoportosítottuk, hogy milyen alapanyagokból készültek. Az első csoportba tartoztak a gyümölcsből előállított szeszesitalok, amelyek almából, barackból, szőlőből, körtéből, szilvából és meggyből készültek. A második csoportot alkották a gabonafélékből gyártott szeszesitalok, melyeket árpából, kukoricából és búzából állítottak elő. A harmadik csoportba tartoztak az egyéb szeszesitalok, melyek ismeretlen alapanyagból, illetve fermentált agavéből és melaszból készültek. A mintákat a későbbi felhasználásig 4 °C-on tároltuk. A kutatásunk során használt vegyszereket és laboratóriumi eszközöket a dolgozatom „Függelékének” 1. számú mellékletében lévő 1. és 2. táblázatban soroltam fel.

3.2. A tömény szeszesitalminták gázkromatográfiás analízise

Az összegyűjtött tömény szeszesitalminták alifás alkohol tartalmának meghatározása gázkromatográfiás/tömegspektrometriás (GC/MS) módszerrel történt. A Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Karának Népegészség- és Járványtani Intézetében rendelkezésünkre álló Hewlett-Packard (Palo Alto, CA, USA) GC/MS rendszer egy HP 5890 gázkromatográfából, egy HP 5973 tömegszelektív detektorból (MSD) és egy Agilent 7683 automata injektorból áll (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA). A mintákból kimutatni kívánt metanol, etanol, 2-butanol, 1-propanol, izobutanol, 1-butanol, izoamil-alkohol és a belső standardként használt acetónitril (Merck Kft., Darmstadt, Németország) elválasztása HP-FFAP (free fatty acid phase) (30 x 0,2 mm belső átmérő, 0,33 µm rétegvastagság) kapilláris oszlop segítségével történt (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, CA, USA). A GC/MS analízisek során héliumot alkalmaztunk vivőgázként 3,0 bar állandó nyomáson. A mintákat „splitless” módban

200 °C hőmérsékleten injektáltuk. Az illékony komponensek szétválasztásához a következő hőmérsékleti programot alkalmaztuk: 60 °C 4 percig, majd a hőmérséklet fokozatos emelése percenként 5 °C-kal 110 °C-ig. A gázkromatográf és a tömegszelektív detektor közötti átmenet hőmérséklete 280 °C volt. Az MSD ionforrást 230 °C-on, az MSD kvadrupólt 150 °C-on működtettük. A mérések alatt az ionizációs energia 70 eV volt.

A tömény szeszesitalmintákban lévő alifás alkoholok mennyiségi meghatározására a GC/MS rendszer kalibrációját követően került sor. A kalibrációk során a GC/MS rendszerbe injektált 1 µl térfogatú standard elegy a következő térfogat százalékban (v/v %) tartalmazta az egyes alifás alkoholokat: 0,025; 0,05; 0,15; 0,25; 0,35; 0,45; 0,55; 0,6, és az acetonitrilt 0,1. Az etanol koncentrációjának meghatározása egy másik kalibráció segítségével történt. Ebben az esetben a készülékbe jutatott 1 µl standard keverék 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 v/v %-ban tartalmazott etanolt és 15 v/v %-ban acetonitrilt. A mérések során a minták végtérfogata 1,0 ml volt. A tömény szeszesitalok alifás alkohol tartalmának meghatározásánál 999 µl mintát kevertünk össze 1 µl belső standarddal, míg az etanol koncentrációjának mérésénél 850 µl térfogatú tömény szeszesitalt és 150 µl acetonitrilt elegyítettünk. Mindkét esetben 1 µl minta került injektálásra a készülékbe. Az alifás alkoholok minőségi és mennyiségi analízise a HP G170IBA MSD Chemstation szoftverrel (Hewlett Packard Co.) történt.

3.3. A mononukleáris sejtek és a polimorfonukleáris leukociták szeparálása

Kísérleteink során egészséges önkéntes donoroktól, megfelelő tájékoztatást követően 18 ml vénás vért vettünk etilén-diamin-tetraecetsavat [(EDTA, Reanal Finomvegyszergyár Zrt., Budapest, Magyarország)] tartalmazó csövekbe a Debreceni Egyetem Etikai Bizottság engedélyével (engedélyszám: DE OEC RKEB/IKEB 3649-2012). A női donorok száma 8, a férfiaké 7 volt. Az önkéntesek életkora 22-46 között változott, az átlagéletkoruk pedig $32,2 \pm 10,45$ év volt. Annak érdekében, hogy exogén tényezők ne befolyásolják a kísérleti eredményeket, csak olyan donoroktól vettünk vért, akik rendszeresen nem fogyasztanak, vagy a vérvétel előtti 24 órában nem fogyasztottak alkoholt, nem dohányoznak, valamint nem állnak gyógyszeres kezelés alatt. A vérmintát a sejtek szeparálása előtt 1:1 arányban Hanks' oldattal hígítottuk [összetétele: nátrium-klorid (8,0 g/l), kálium-klorid (0,4 g/l), magnéziumsulfát (0,2 g/l), kalcium-klorid (0,185 g/l), kálium-dihidrogén-foszfát (60,0 mg/l), dinátrium-hidrogén-foszfát (60,0 mg/l) és glükóz (1,0 g/l), Reanal Finomvegyszergyár Zrt., Budapest, Magyarország] majd 1,077 g/ml és 1,119 g/ml Ficoll (Sigma-Aldrich Kft., Budapest, Magyarország) sűrűség gradiensre rétegeztük, és 400 g-n, 20°C-on, 30 percig Eppendorf 5810 R típusú centrifugával (Eppendorf, Hamburg, Németország) centrifugáltuk (English and

Andersen, 1974). Ezt követően a plazma és az 1,077 mg/ml sűrűségű réteg fázishatárán lévő mononukleáris sejteket, illetve a két különböző sűrűségű Ficoll oldat fázishatárán elhelyezkedő PMNL-kat összegyűjtöttük, majd kétszer mostuk Hanks' oldattal. A sejtek életképességét mindig tripánkék festéssel ellenőriztük, az életképes sejtek aránya 96-98% volt.

3.4. A zimosan részecskék jelzése és opszonizálása

A fagocitózis vizsgálatához a zimozán-A (Sigma-Aldrich Kft., Budapest, Magyarország) részecskék fluoreszcens jelzését és opszonizálását korábban közölt módszer alapján végeztük (Hed és mtsai, 1987). A részecskéket (1×10^8 /ml) 0,01 mg/ml fluoreszcein-izotiocianátot [(FITC, Sigma-Aldrich Kft., Budapest, Magyarország)] tartalmazó karbonát pufferben (pH 9,6) 37 °C-on 60 percig inkubáltuk, majd háromszor mostuk őket Hanks' oldattal. A fluoreszcensen jelölt részecskék opszonizációja AB vércsoportú egyénből származó (Debreceni Regionális Vérellátó Központ, Debrecen, Magyarország) szérumot (humán AB szérum) tartalmazó Hanks' oldatban történt 37 °C-on 30 percig. Az elegy 50% humán AB szérumot tartalmazott. A jelzett és opszonizált zimozán-A részecskéket (FITC-OZ) ezt követően háromszor mostuk, Hanks' oldatban, ezután 3×10^7 /ml koncentrációban lefagyasztottuk és későbbi felhasználásig mínusz 20 °C-on tároltuk.

3.5. A monociták és a polimorfonukleáris leukociták fagocitózisának vizsgálata

A monociták és PMNL-k fagocitózisának meghatározása a szakirodalomban leírt módszerek szerint történt (Vrsalovis és mtsai, 2007; Forslid és mtsai, 1982). A sejtek (3×10^5 sejt/cella) kitapasztását sejtenyésző kamrákban (VWR International Kft., Debrecen, Magyarország) inaktivált humán AB szérumot tartalmazó Hanks' oldatban (300 μ l) végeztük 30 percig 37°C-on. Kitapasztást követően a nem tapadt sejteket többszöri mosással eltávolítottuk a kamrákból, majd a megmaradt sejteket FITC-OZ részecskékkel és különböző koncentrációban alifás alkohol metabolitokkal inkubáltuk 1 órán keresztül 37°C-on. A monociták és a PMNL-k kezelése során alkalmazott metabolit koncentrációk a következők voltak: az acetaldehid (Alfa Aesar GmbH & Co KG, Kandel, Németország) esetében 0,005 mM; 0,05 mM; 0,5 mM; 5 mM; 10 mM (koncentrációtartomány: 0,005 mM-10 mM), az 1-propanal (Alfa Aesar GmbH & Co KG, Kandel, Németország), a formaldehid (Scharlab Magyarország Kft., Debrecen, Magyarország), az acetone (Scharlab Magyarország Kft., Debrecen, Magyarország), az 1-butanal és a 2-butanon (Alfa Aesar GmbH & Co KG, Kandel, Németország) esetében 0,0005 mM; 0,001 mM; 0,005 mM; 0,05 mM (koncentrációtartomány: 0,0005 mM-0,05 mM). Kezeltük még a sejteket az előbb felsorolt metabolitok 0,0005 mM-os; 0,001 mM-os; 0,005

mM-os; 0,05 mM-os (koncentrációtartomány: 0,0005-0,05 mM) keverékével önmagában, és 0,1 mM acetaldehid jelenlétében. A keverékben a metabolitok egyenlő arányban voltak. A vizsgálatok során a kezeletlen sejteket tekintettük kontrollnak. Előzetes vizsgálatok alapján történt a koncentrációk meghatározása, valamint a részecske és sejtszám arányé is, amely minden esetben 10:1 volt. A minták végtérfogata 1,0 ml volt. Az inkubáció után a nem fagocitált zimozán részecskék fluoreszcenciáját tripánkék (Sigma-Aldrich Kft., Budapest, Magyarország) festéssel kioltottuk. A sejteket 4%-os paraformaldehid (Sigma-Aldrich Kft., Budapest, Magyarország) oldattal fixáltuk, sejtmagjukat 4',6'-diamidino-2-fenillindollal [(DAPI), Sigma-Aldrich Kft., Budapest, Magyarország] festettük. A monociták azonosítására indirekt immunfluoreszcens módszert alkalmaztunk (Pál és mtsai, 2015). Először CD14 ellenes (Becton Dickinson Hungary Kft., Környe, Magyarország), majd DyLight 594 fluoreszcens festéssel konjugált IgG monoklonális antitestekkel (Vector Laboratories Kft., Peterborough, Anglia) specifikusan jelöltük a monocitákat. A minták kiértékelését Axioplan fluoreszcens mikroszkóp (Zeiss, Oberkochen, Németország) segítségével végeztük, randomszerűen kiválasztott látótereken megszámoltuk a sejtek által bekebelezett részecskéket. A DAPI esetében a gerjesztő fény hullámhossza 358 nm, az emittált fény hullámhossza 461 nm, míg a DyLight 594 fluoreszcens festéknél ugyanezek az értékek 594 nm, illetve 618 nm. A fagocitózis mértékét a fagocitózis indexel (FI) fejeztük ki (100 sejt által bekebelezett részecskék száma/100).

3.6. A polimorfonukleáris leukociták migrációjának vizsgálata

A PMNL-kat (1×10^5) 4 órán keresztül 37°C -on migrációs kamrákban (VWR Kft., Debrecen, Magyarország) alifás alkoholok különböző koncentrációival inkubáltuk 400 μl Hank's oldatban. A kezelések során az etanolt, a metanolt, és az EAA-k keverékét 0,0005 mM; 0,005 mM; 0,05; 0,5 mM koncentrációkban alkalmaztuk. Ugyanilyen koncentrációkat használtunk, amikor a sejteket egyidejűleg 10 mM etanollal és az EAA-k keverékével kezeltük. Az EAA-k keveréke metanolt, 1- és 2-propanolt, 1- és 2-butanolt, izo-butanolt, továbbá izoamil-alkoholt tartalmazott egyenlő arányban. A PMNL-k életképességét az alkoholos kezelést követően tripánkék festéssel ellenőriztük, az életképes sejtek aránya minden esetben 90% fölötteinek bizonyult. A vizsgálatok során az alkohollal nem kezelt sejteket tekintettük kontrollnak. Előzetes vizsgálatok alapján történt a koncentrációk meghatározása. A migrációs kamra felső része a sejteken kívül Hanks' oldatot és különböző koncentrációban EAA-kat tartalmazott. A kamra alsó részében a Hanks' oldathoz, kemotaktikus ágens, végkoncentrációban 10^{-6} M N-formil-metionil-leucil-fenilalanint [(FMLP), Sigma-Aldrich Kft., Budapest, Magyarország], és a kamra felső részében lévő koncentrációkkal azonos

töménységben EAA-kat adtuk. Az elegy végtérfogata 1,0 ml volt. A kamra alsó és felső részét egy membrán választotta el egymástól. Négy órás inkubációt követően a PMNL-k egy része átjutott a membránon a membrán alsó felszínére, a másik része a membrán felső felszínén maradt. A membrán felső felszínéről a sejteket vattadarabbal eltávolítottuk. Ezt követően a membrán alsó felszínén lévő sejteket 4%-os paraformaldehid oldattal 20 percig fixáltuk, a membránt mikroszkóp tárgylemezre helyeztük, majd a PMNL-k sejtmagját fluoreszcens festékekkel, DAPI-val jelöltük. A minták kiértékelését Axioplan fluoreszcens mikroszkóp (Zeiss, Oberkochen, Németország) segítségével végeztük, hét randomszerűen kiválasztott látótérben megszámláltuk a membránon átjutott sejteket.

3.7. A polimofonukleáris leukociták membrán fluiditásának vizsgálata

A biológiai membránok rendezettségi paraméterei spektrometriai módszerekkel is mérhetőek (Aricha és mtsai, 2004; Huffer és mtsai, 2011). A fluoreszcens spektrometriai módszerrel a sejtmembránban lévő molekulák rotációs mobilitásról kaphatunk felvilágosítást, ezáltal tudjuk kiszámítani az anizotrópiát (Aricha és mtsai, 2004). A rotációs mobilitás a sejtmembránban elhelyezkedő foszfolipid molekulák feji része és a hozzájuk kapcsolódó szénhidrát láncok egymáshoz való elmozdulását jelenti (Aricha és mtsai, 2004; Huffer és mtsai, 2011). A fluoreszcencia anizotrópia és a membrán fluiditás között fordított összefüggés áll fenn, tehát minél nagyobb az anizotrópia értéke, annál kisebb a rotációs mobilitás és a membrán fluiditása (Huffer és mtsai, 2011). Az fluoreszcencia anizotrópiát az alábbi képlet szerint számítottuk ki:

$$r = \frac{I_{VV} - G \times I_{VH}}{I_{VV} + 2 \times G \times I_{VH}}$$

A képletben az I_{VV} a vertikálisan polarizált fény intenzitását, az I_{VH} a horizontálisan polarizált fény intenzitását, a G a műszerre és a mérési paraméterekre jellemző korrekciós faktort, az r pedig a fluoreszcencia anizotrópia értékét jelenti.

A PMNL-kat (1×10^5) alifás alkoholok különböző koncentrációival 1 órán keresztül 37°C -on inkubáltuk Eppendorf csövekben 1000 μl Hank's oldatban. A kezeléseket során az etanolt, a metanolt, és az EAA-k keverékét 0,0005 mM; 0,005 mM; 0,05; 0,5 mM koncentrációkban alkalmaztuk. Ugyanezen koncentrációk voltak akkor is, amikor a sejteket egyidejűleg 10 mM etanollal és alifás alkoholok keverékével kezeltük. Az EAA-k keveréke metanolt, 1- és 2-propanolt, 1- és 2-butanolt, izo-butanolt, továbbá izoamil-alkoholt tartalmazott egyenlő arányban. A vizsgálatok során az alkohollal nem kezelt sejteket tekintettük kontrollnak. A koncentrációk meghatározása itt is előzetes vizsgálatok alapján történt. A minták végtérfogata

1,0 ml volt. Kezelést követően a sejteket 10 percen keresztül Eppendorf centrifugával (Sigma 1-15 P, Osterode, Németország) 400 g-n centrifugáltuk, majd Hanks' oldattal mostuk. A membrán fluiditást fluoreszcencia anizotrópiás módszerrel határoztuk meg (Aricha és mtsai, 2004). A PMNL-k membránját 1-6-difenil-1,3,5-hexatriénnel [(DPH), Sigma-Aldrich Kft., Budapest, Magyarország] jelöltük úgy, hogy 20 percen keresztül 37 °C-on inkubáltuk a sejteket 0,1 µM koncentrációjú DPH oldatban. Ezután a sejteket Hanks' oldattal mostuk, hogy membránhoz nem kötődött festéket eltávolítsuk. A fluoreszcencia intenzitás mérését Horiba Jobin Yvon Fluorolog 3 spektrofluoriméterrel (Horiba Jobin Yvon S.A.S., Longjumeau, Franciaország) végeztük. A fluoreszcens festék gerjesztése 350 nm-en történt, az emissziót 400-450 nm közötti tartományban mértük szobahőmérsékleten.

3.8. A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat populációs alapú becslése

A regisztrált és nem regisztrált szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat populációs alapú becslését egy korábbi tanulmányban alkalmazott módszerrel, a Monte Carlo szimuláció segítségével végeztük (Lachenmeier & Rehm, 2013a). Becslésünkhöz az alábbi adatokra volt szükség: az egy főre eső alkoholfogyasztási adatok, melyek a WHO kiadványából származtak, a különböző alkoholok koncentrációja a tömény szeszesitalokban (etanol és EAA-k), a teljes populációra vonatkozó átlagos testtömeg ($73,9 \pm 14,9$ kg), ezen belül a férfiak ($82,0 \pm 13,1$ kg) és a nők ($67,2 \pm 12,8$ kg) átlagos testtömege normál eloszlást feltételezve mindhárom populációban (EFSA, 2012; Marmet és mtsai, 2014; WHO, 2015).

A Monte Carlo szimulációkat az @Risk for Excel szoftver 7.5-ös verziójával (Palisade Corporation, Ithaca, NY, USA) végeztük 10 000 iteráció, Latin Hypercube mintavétel és Mersenne Twister véletlenszám-generátor alkalmazásával (Lachenmeier & Rehm, 2013a). A regisztrált és a nem regisztrált szeszesitalokban lévő etanol és az EAA-k koncentrációinak legjobban illeszkedő eloszlásait Chi-négyzet statisztikával választottuk ki, alsó határértékként nullát alkalmaztunk. A legjobban illeszkedő eloszlásokra vonatkozó képletek a dolgozat „Függelékének” 3. sz. mellékletében az 1. táblázatban vannak feltüntetve, míg az EK kiszámolására használt toxikológiai határértékek, valamint a populációs alapú kockázatbecslés paramétereinek kiszámításához használt képletek ugyanott a 2., illetve a 3. táblázatban találhatóak.

A regisztrált és nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó expozíció becslésére három forgatókönyvet alkalmaztunk. Az első, melyet „populációs átlagnak” neveztünk, és ebben az esetben a 15 évnél idősebb korosztály egy főre eső éves alkoholfogyasztását vettük

figyelembe. A második scenáriónál a „rendszeres ivók” egy főre eső alkoholfogyasztásával számoltunk. A rendszeres ivók számát úgy határozzák meg, hogy a 15 évnél idősebbek számából kivonják az absztinensek számát (WHO 2018). A harmadik forgatókönyvnél két alkategóriát képeztünk. Az „A” verzióban a „krónikus nagyivók”, fogyasztását vettük figyelembe, ez férfiaknál 60 g/nap, nőknél 40 g/nap etanol fogyasztásnak felelt meg. A „B” verzióban ugyanezzel a fogyasztási adatokkal számoltunk, de tekintetbe vettük a regisztrált és a nem regisztrált alkoholfogyasztás arányát is. Az egyes forgatókönyvek alapján számított egy főre eső éves alkoholfogyasztásra vonatkozó adatok a 2. táblázatban láthatók, míg az adatok számításának a folyamata a dolgozat „Függelékének” 2. sz. mellékletében részletesen le van írva. A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó etanol és EAA expozíciót mg/kg/nap-ban becsültük meg.

nem	populációs átlag [liter/fő/év]		rendszeres fogyasztók [liter/fő/év]		krónikus nagyivók (A verzió) [liter/fő/év]		krónikus nagyivók (B verzió) [liter/fő/év]	
	regisztrált tömény szeszesitalok	nem regisztrált tömény szeszesitalok	regisztrált tömény szeszesitalok	nem regisztrált tömény szeszesitalok	regisztrált tömény szeszesitalok	nem regisztrált tömény szeszesitalok	regisztrált tömény szeszesitalok	nem regisztrált tömény szeszesitalok
férfi	5,9	3,1	7,0	3,6	27,8	27,8	8,09	4,17
nő	2,1	1,1	2,6	1,4	18,5	18,5	5,39	2,78
mindkét nem	3,9	2,0	4,7	2,4	-	-	-	-

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó etanol és EAA expozíció becslésére felhasznált egyéb adatok

átlagos testtömeg**: férfiak: 82,0 ± 13,1 kg

az EAA-k koncentrációja a tömény szeszesitalmintákban

nők: 67,2 ± 12,8 kg

(GC/MS méréseink eredményei szerint)

mindkét nem: 73,9 ± 14,9 kg

forrás: *World Health Organization. Global Information System on Alcohol and Health, 2015.

**EFSA Scientific Committee. EFSA Journal 2012; 10: 2579.

2. táblázat

Az expozícióbecsléshez felhasznált alkoholfogyasztásra vonatkozó adatok*

Az expozíció becslését követően, az egészségkockázatot az EK módszerrel határoztuk meg. Az EK definíció szerint a kérdéses anyag toxikológiai határértékének és az általa okozott becsült expozíciónak a hányadosa (Lachenmeier & Rehm, 2013a). Az etanol, a metanol és az 1-butanol esetében a toxikológiai határérték a Benchmark dózis konfidencia intervallumának alsó határa [Benchmark Dose Level (BMDL)] volt. A BMDL értékeit egerekben határozták meg, az etanolnál a BMDL_{1,5}, a metanolnál a BMDL_{0,5} értékkel számoltunk (Lachenmeier és mtsai, 2011b; U.S EPA, 2004; EPA IRIS, 2013). Az 1-butanolnál a patkányokban meghatározott BMDL₁₀ értékkel használtuk (Sitarek és mtsai, 1994; EPA IRIS, 2011). Az említett alkoholokon kívül a tömény szeszesitalokban lévő EAA-k BMDL-ra vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre, ezért az 1-propanol, a 2-butanol, az izobutanol és az izoamil-alkohol esetében a BMDL helyett a patkányokban meghatározott NOAEL értékeivel számoltunk (EPA IRIS, 1986; Lachenmeier és mtsai, 2008). Az etanolra és az EAA-ra vonatkozó toxikológiai határértékek és azok forrásai a dolgozat „Függelékében” a 2. táblázatban található. Az expozícióbecslések bizonytalansága és a fajok közötti különbségek miatt a 100-nál kisebb EK értéket tekintik fokozott egészségkockázatnak (Lachenmeier & Rehm, 2013a). Kombinált expozíció esetén az EAA-k fogyasztásából (kivéve a metanolt) adódó egészségkockázat becslésére a kombinált expozíciós küszöbértéket (EK_c) a következőképpen számítottuk ki (Sitarek és mtsai., 1994; U.S. EPA, 2011; Wilkinson és mtsai, 2000):

$$EK_c = \frac{1}{\left(\frac{1}{EK_{1-propanol}}\right) + \left(\frac{1}{EK_{1-butanol}}\right) + \left(\frac{1}{EK_{2-butanol}}\right) + \left(\frac{1}{EK_{izobutanol}}\right) + \left(\frac{1}{EK_{izoamil alkohol}}\right)}$$

3.9. Statisztikai elemzés

A regisztrált és a nem regisztrált minták etanol és EAA tartalmának statisztikai összehasonlítását az IBM SPSS program 22.0 verziójával végeztük (22.0.1-es verzió, IBM Inc, Armonk, New York, USA). A különböző etanol tartalmú minták összehasonlíthatósága érdekében a tömény szeszesitalok EAA tartalmát egy liter abszolút etanolra vonatkoztatva mg/liter egységben adtuk meg. Az EAA-k koncentrációját nullának tekintettük abban az esetben, ha mennyiségük a GC/MS mérés detektálhatósági határa alatt volt. A statisztikai elemzés céljából a mintákat két csoportra osztottuk, az egyikbe a regisztrált (n=119), a másikba a nem regisztrált (n=87) tömény szeszesitalok tartoztak. A regisztrált italokból két alcsoportot képeztünk: gyümölcsből (n=53) és gabonafélékből (n=49) előállított tömény szeszesitalok. Az összes nem regisztrált tömény szeszesitalt (n=87) gyümölcsből készül, ezért ebben az esetben

nem képeztünk alcsoportokat. Az agavéből (n=3), a melaszból (n=7) és az ismeretlen alapanyagból előállított (n=7) regisztrált és nem regisztrált tömény szeszesitalokat a kis mintaszám miatt nem bontottuk alcsoportokra. Az adatsorok normalitás vizsgálatára Shapiro-Wilk próbát alkalmaztunk. Mivel azok nem bizonyultak normál eloszlásúnak, a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok etanol és EAA koncentrációjának összehasonlítását Mann-Whitney U teszttel végeztük. Ugyanezt a módszert használtuk az egyes alcsoportok összehasonlítására is. Az eredményeket oszlopdiagramon ábrázoltuk, a mediánt és az interkvartilis tartományt tüntettük fel. A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok etanol és EAA koncentrációja közötti különbséget akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a megfelelő csoportok összehasonlításnál a p érték kisebb volt, mint 0,05.

A kezeletlen, illetve az EAA-kal kezelt PMNL-k és monociták fagocitózisának, valamint a PMNL-k migrációjának és membrán fluiditásának a mértékét egy-szemponos variancia-analízissel [One-way Analysis of Variance (ANOVA)] hasonlítottuk össze, az átlagok páronkénti összehasonlítását Neumann-Keuls-féle post hoc teszttel végeztük. Az eredmények közötti különbséget akkor tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, ha a p értéke 0,05-nél kisebb volt. Az eredményeinket vonaldiagramokon ábrázoltuk. A grafikonokon hat független kísérlet eredményéből számított átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórás (\pm SD) látható.

Az EK értékek megoszlásának összehasonlítására Kolmogorov-Smirnov próbát használtunk. Ebben az esetben a statisztikai elemzés Stata 10.1 for Windows (StataCorp LLC, College Station, TX, USA) szoftver segítségével történt. Az EK értékek megoszlását dobozdiagramokon mutattuk be, és az ábrákon a mediánt, az interkvartilis tartományt, továbbá az 1%-os és a 99 %-os percentilis értékeket tüntettük fel. A megoszlás közötti különbséget akkor tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, ha a p értéke 0,05-nél kisebb volt.

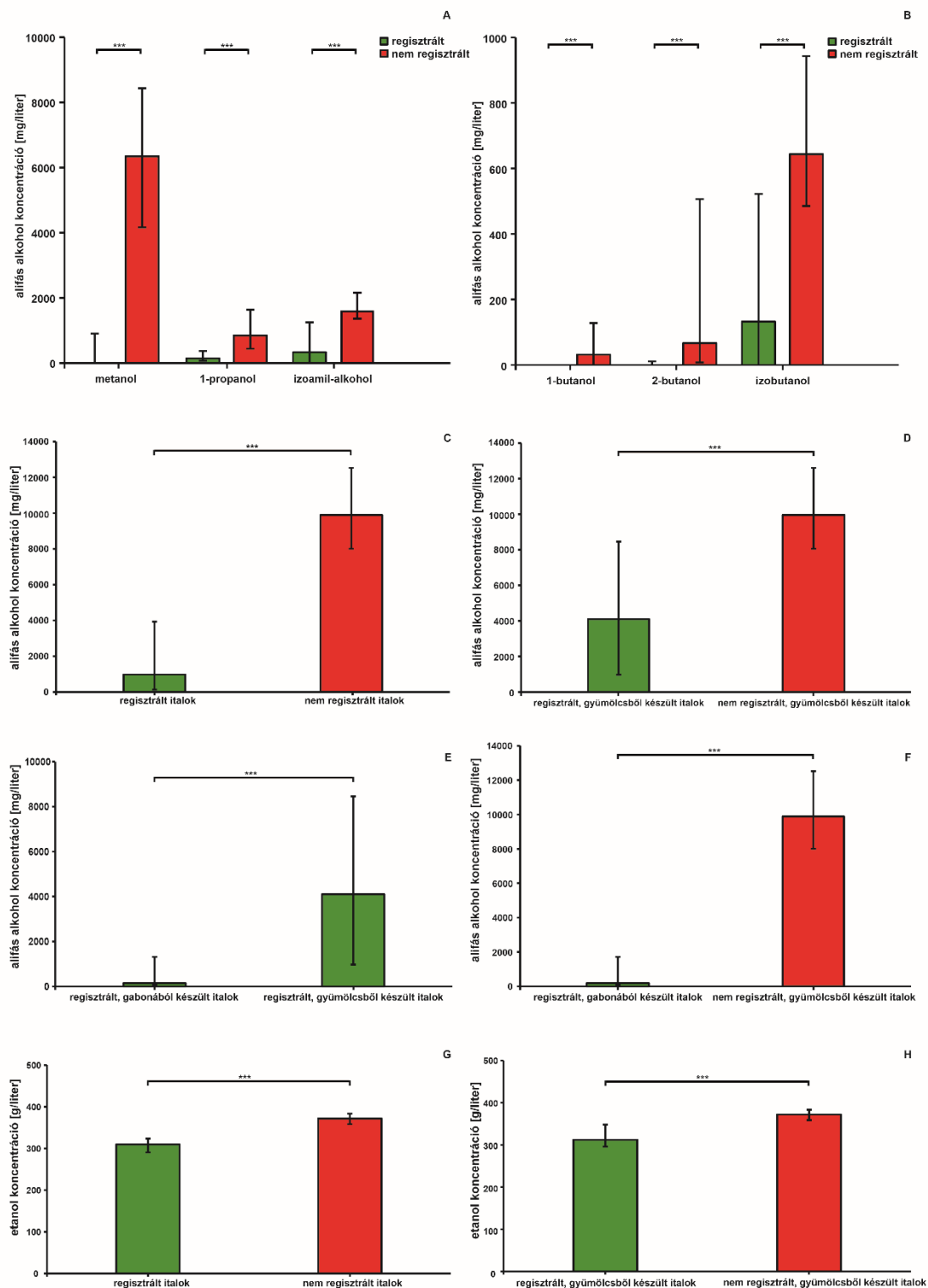
4. Eredmények

4.1. A regisztrált és a nem regisztrált forrásból származó tömény szeszesitalok etanol és egyéb alifás alkoholtartalma

A 7. ábra a regisztrált és a nem regisztrált forrásból származó tömény szeszesitalok etanol és EAA koncentrációját mutatja mg/literben kifejezve egy liter abszolút etanolra vonatkoztatva. A diagramon látható, hogy a regisztráltakhoz képest a nem regisztrált tömény alkoholos italok szignifikánsan több metanolt, 1-propanolt és izoamil-alkoholt tartalmaztak (7A ábra). A 7B ábrán megfigyelhető, hogy a regisztrált tömény szeszesitalokhoz képest a nem regisztráltak 1-butanol, 2-butanol és izobutanol koncentrációja is szignifikánsan nagyobb volt. A 7C ábra a regisztrált és a nem regisztrált forrásból származó tömény szeszesitalok összes EAA koncentrációját mutatja, és látható, hogy a regisztráltakhoz képest a nem regisztrált tömény alkoholos italok szignifikánsan több EAA-t tartalmaztak. Vizsgálataink során összehasonlítottuk a csak gyümölcsfélékből készült, regisztrált és nem regisztrált forrásból származó tömény szeszesitalok EAA koncentrációját is. Eredményeink szerint a nem regisztrált, gyümölcsből előállított italok szignifikánsan több EAA-t tartalmaztak, mint a regisztráltak (7D ábra). A 7E ábra a különböző alapanyagokból készült tömény szeszesitalok EAA koncentrációját mutatja. Megfigyelhető, hogy a regisztrált, gyümölcsből készült italok szignifikánsan több EAA-t tartalmaztak, mint a regisztrált, gabonafélékből előállított társaik (7E ábra). A nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesitalok EAA koncentrációja szintén szignifikánsan nagyobb volt a regisztrált, gabonából fermentált italokénál (7F ábra). A 7G ábra azt mutatja, hogy a regisztráltakhoz képest az etanol koncentrációja szignifikánsan magasabb volt a nem regisztrált tömény szeszesitalokban. Az etanol koncentrációja szintén szignifikánsan nagyobb volt a nem regisztrált, gyümölcsből készült italokban, mint a regisztrált forrásból származó, gyümölcsből előállított tömény szeszesitalokban (7H ábra).

A regisztrált, gyümölcsből készült szeszesitalminták között volt olyan, amely közel 2000,0 mg/liter (1949,9 mg/liter) 2-butanolt tartalmazott, azonban a nem regisztrált, gyümölcsből előállított tömény szeszesitalok között találtunk olyat, melyben a 2-butanol koncentrációja még ennél is több, 2760,4 mg/liter volt (Függelék, 3. sz. melléklet 4. táblázat). A regisztrált, gyümölcsből készült szeszesitalmintákból meghatározott legmagasabb 1-propanol koncentráció 6407,0 mg/liternek, míg ugyanez a nem regisztrált társaikból mérve 16222,0 mg/liternek bizonyult. A regisztrált, gyümölcsből előállított szeszesitalmintákból

meghatározott maximális metanol koncentráció 13569.8 mg/liter, míg ugyanez a nem regisztrált társaikból 14353,0 mg/liter volt.

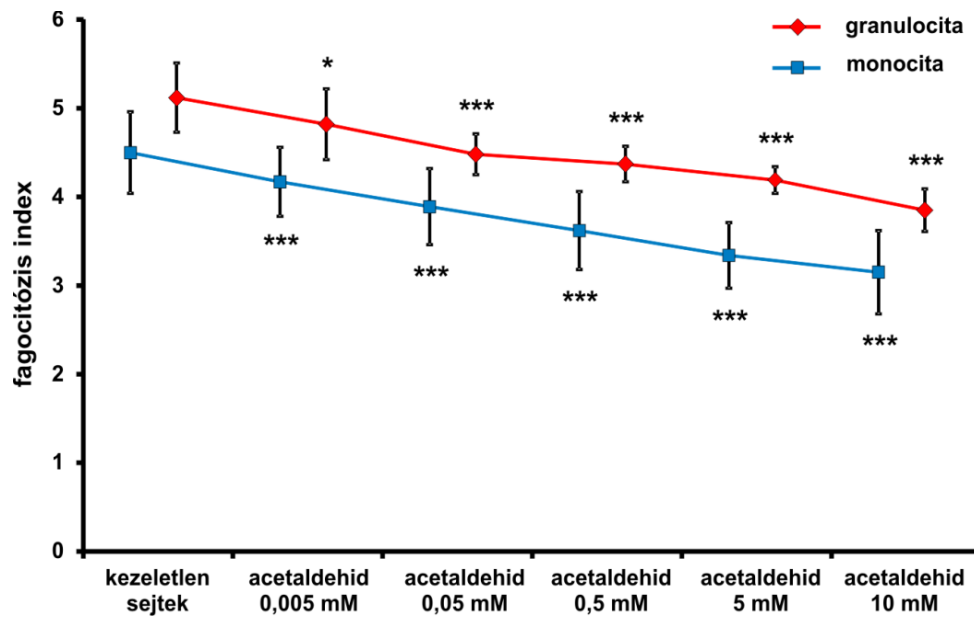


7. ábra: A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalokban előforduló alifás alkoholak koncentrációja

A tömény szeszesitalok regisztrált (n=119) és nem regisztrált (n=87) forrásból származtak. Az oszlopdiagramon a medián és az interkvartilis tartomány látható. ***p<0,001

4.2. Az alifás alkoholok metabolitjainak hatása a monociták és a polimorfonukleáris leukociták fagocitózisára

A 8. ábra mutatja az acetaldehid hatását a monociták és a PMNL-k fagocitózisára. Megfigyelhető, hogy az acetaldehid 0,005 mM-tól 10,0 mM-ig terjedően minden vizsgált koncentrációban szignifikánsan gátolta a monociták és a PMNL-k fagocitózisát.

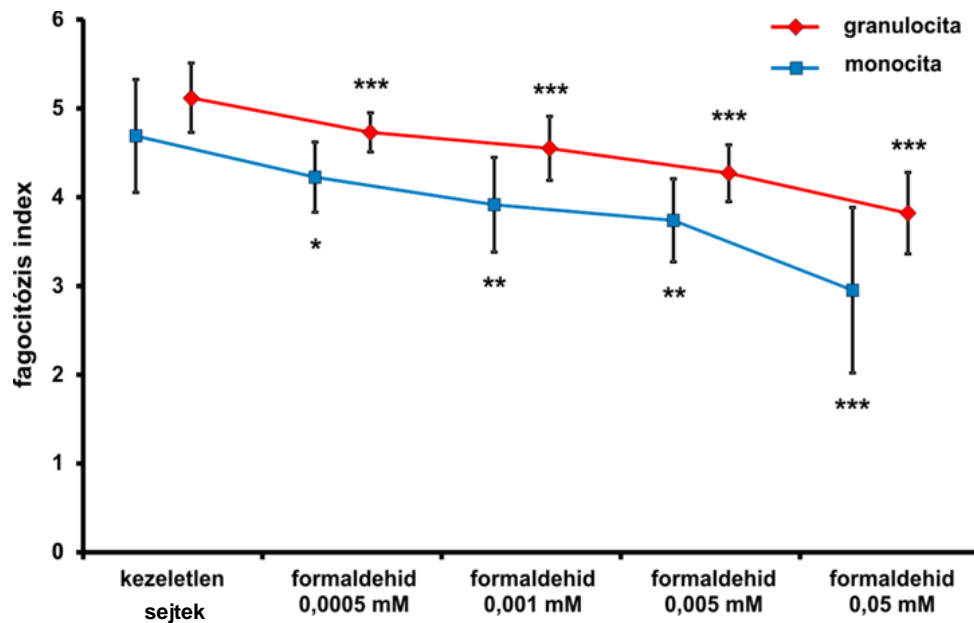


8. ábra: Az acetaldehid hatása a monociták és a PMNL-k (granulociták) fagocitózisára

Az ábrán hat független kísérlet eredményéből számított az átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórások (\pm SD) láthatóak.

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

A 9. ábrán a formaldehid hatása látható a monociták és PMNL-k fagocitózisára. A formaldehid 0,0005 mM - 0,05 mM közötti koncentrációtartományban szignifikánsan gátolta a sejtek fagocitózisát a kezeletlen sejtekhez viszonyítva.

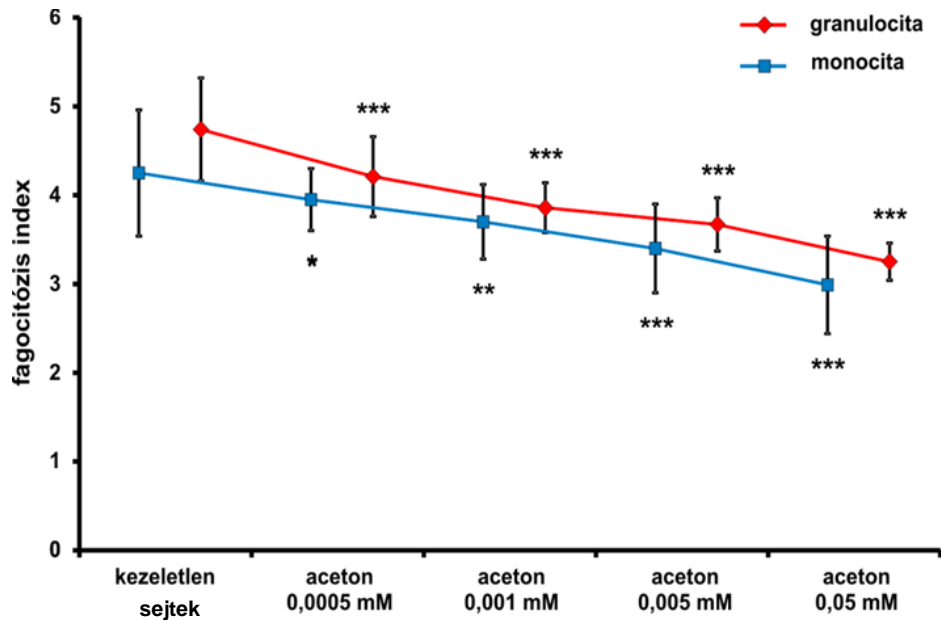


9. ábra: A formaldehid hatása a monociták és a PMNL-k (granulociták) fagocitózisára

Az ábrán hat független kísérlet eredményéből számított az átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórások (\pm SD) láthatóak.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

A 10. ábra az acetont mutatja a monociták és a PMNL-k fagocitózisára. Az acetonnal történt kezelés esetében minden vizsgált koncentrációban (0,0005 mM - 0,05 mM) szignifikánsan csökkent a monociták és a PMNL-k fagocitáló képessége a kezeletlen sejtekhez képest.

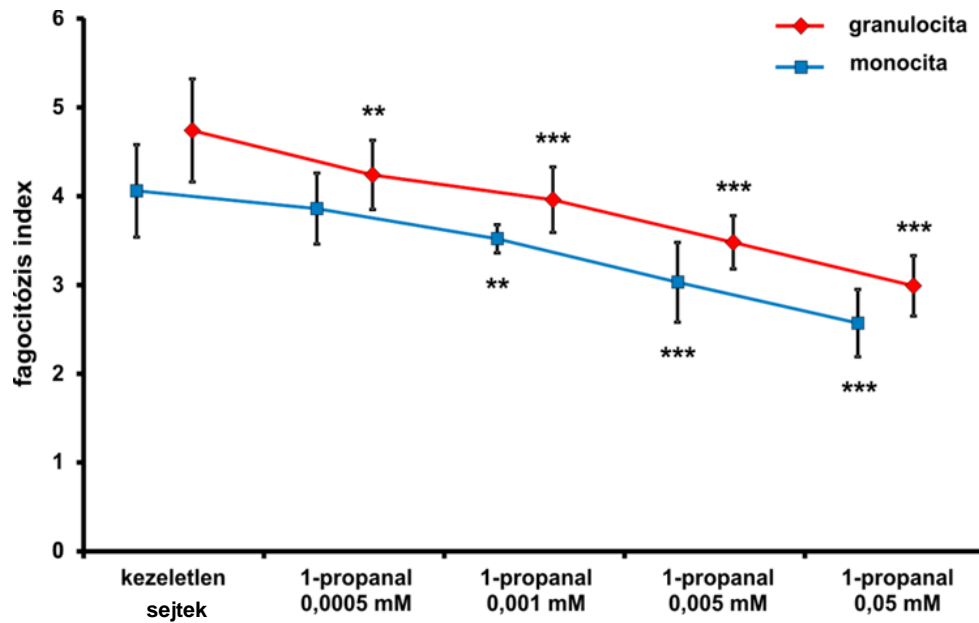


10. ábra: Az acetont hatása a monociták és a PMNL-k (granulociták) fagocitózisára

Az ábrán hat független kísérlet eredményéből számított az átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórások (\pm SD) láthatóak.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

A 11. ábra az 1-propanal hatását mutatja a monociták és a PMNL-k fagocitózisára. Az előbbi eredményekhez hasonlóan az 1-propanal minden vizsgált koncentrációban (0,0005 mM - 0,05 mM) szignifikánsan csökkentette a monociták és a PMNL-k fagocitózisát.

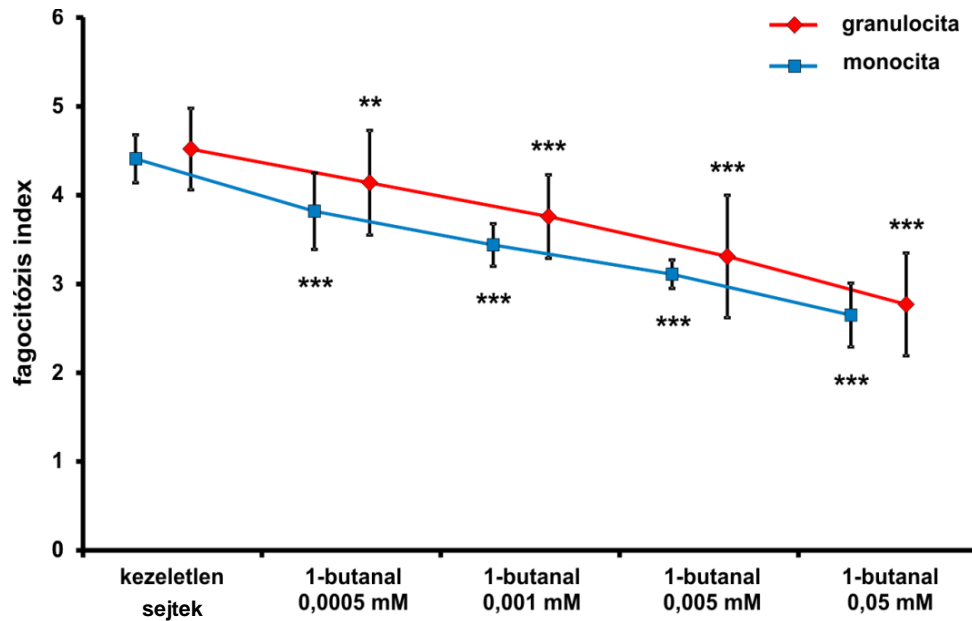


11. ábra: Az 1-propanal hatása a monociták és a PMNL-k (granulociták) fagocitózisára

Az ábrán hat független kísérlet eredményéből számított az átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórások (\pm SD) láthatóak.

** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

A 12. ábrán az 1-butanal hatása látható a sejtek fagocitózisára. A mononukleáris sejteket és a PMNL-kat az 1-butanallal kezelve szintén megfigyelhető a fagocitózis szignifikáns gátlása 0,0005 mM-tól 0,05 mM-ig terjedő koncentrációtartományban.

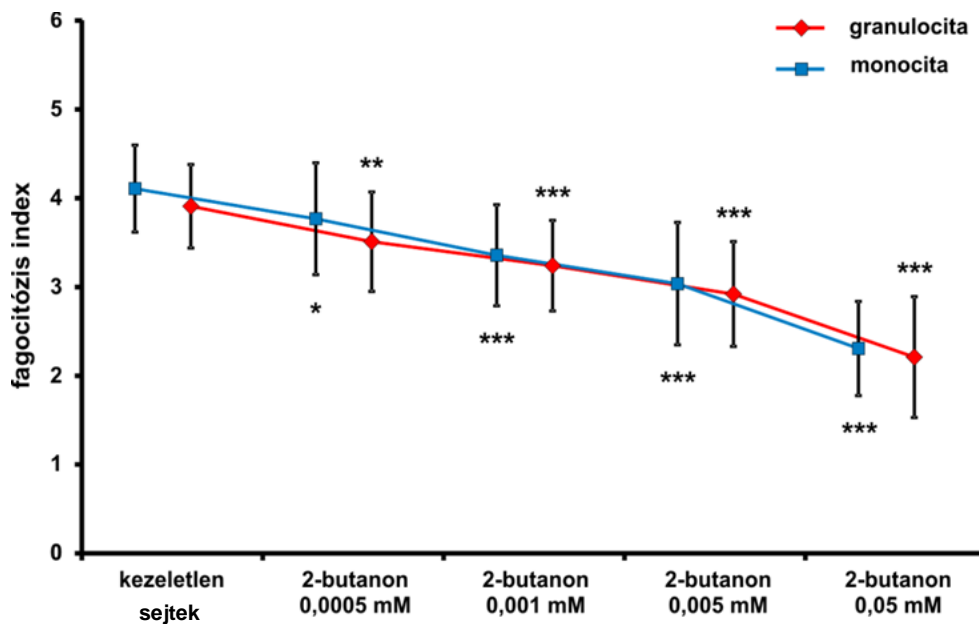


12. ábra: Az 1-butanal hatása a monociták és a PMNL-k (granulociták) fagocitózisára

Az ábrán hat független kísérlet eredményéből számított az átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórások (\pm SD) láthatóak.

** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

A 13. ábra azt mutatja, hogy a 2-butanont alkalmazva az inkubációs elegyben minden vizsgált koncentrációnál (0,0005 mM – 0,05mM) szignifikánsan gátlás volt megfigyelhető a monociták és PMNL-k fagocita aktivitásában a kezeletlen sejtekhez viszonyítva.

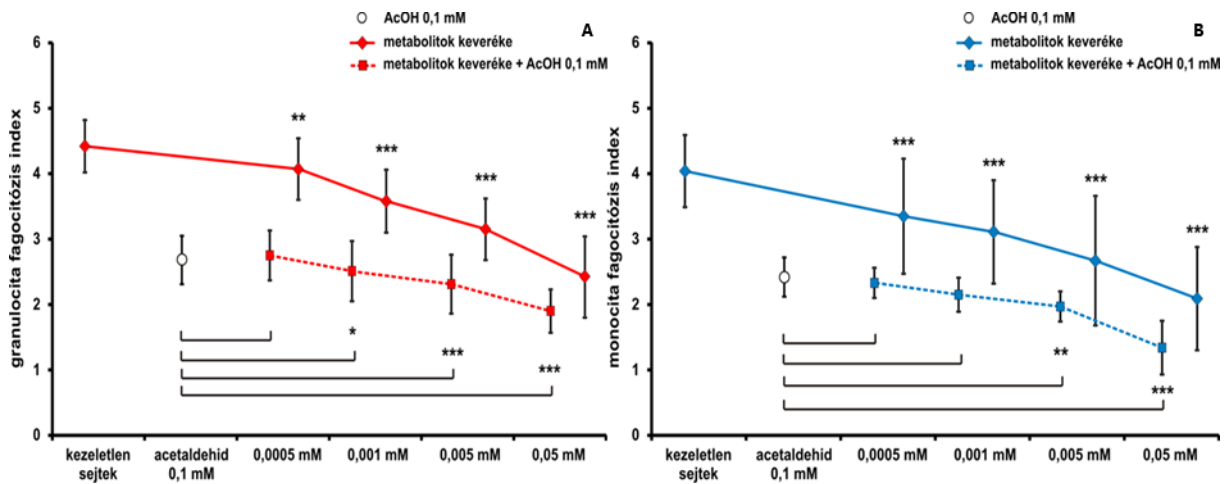


13. ábra: Az 2-butanon hatása a monociták és a PMNL-k (granulociták) fagocitózisára

Az ábrán hat független kísérlet eredményéből számított az átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórások (\pm SD) láthatóak.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

A 14. ábra az acetaldehid és az EAA metabolitok keverékének hatását mutatja a monociták és a PMNL-k fagocitózisára. Az EAA metabolitok minden vizsgált koncentrációban (0,0005 mM – 0,05 mM) szignifikánsan gátolták a monociták és a PMNL-k fagocita aktivitását. Az acetaldehidet és az alifás alkohol metabolitok keverékét együttesen használva az inkubációk során azt tapasztaltuk, hogy a kombinált expozíció hatására szignifikánsan tovább csökkent a PMNL-k (14A ábra) és a monociták (14B ábra) fagocitózisa a csak acetaldehiddel kezelt sejtekhez képest.



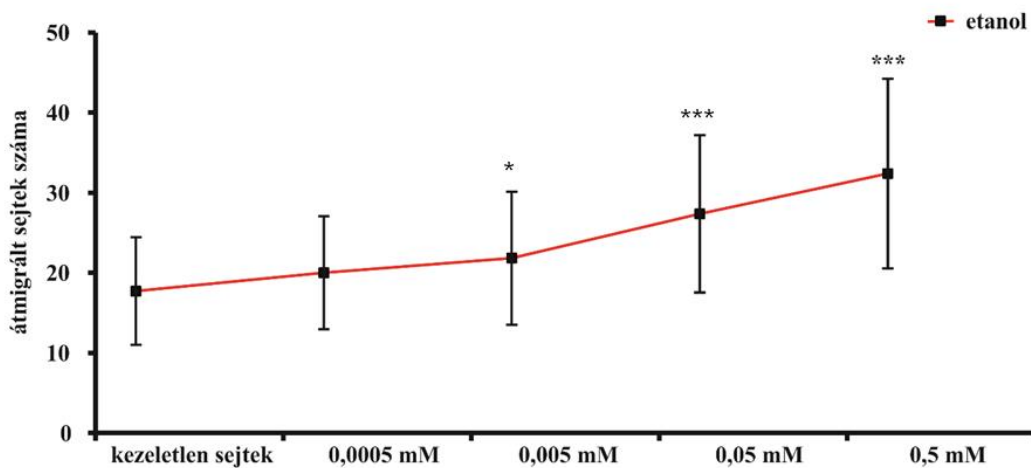
14. ábra: Az acetaldehid és az alifás alkohol metabolitok keverékének hatása a monociták és a PMNL-k (granulociták) fagocitózisára

Az ábrán hat független kísérlet eredményéből számított az átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórások (\pm SD) láthatóak.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

4.3. Az etanol, a metanol és az alifás alkoholok keverékének hatása a PMNL-k migrációs képességére és membrán fluiditására

A következő ábrákon az etanol, a metanol és az EAA-k keverékének, valamint az etanol és az EAA-k keverékének együttes (különböző koncentrációban) hatását mutatom be a PMNL-k migrációs képességére és membrán fluiditására. A 15. ábrán az etanol hatását figyelhetjük meg a PMNL-k migrációs képességére. Látható, hogy az etanol 0,005 mM és 0,5 mM közötti koncentrációtartományban, a kezeletlen sejtekhez képest szignifikánsan növelte a PMNL-k migrációját.

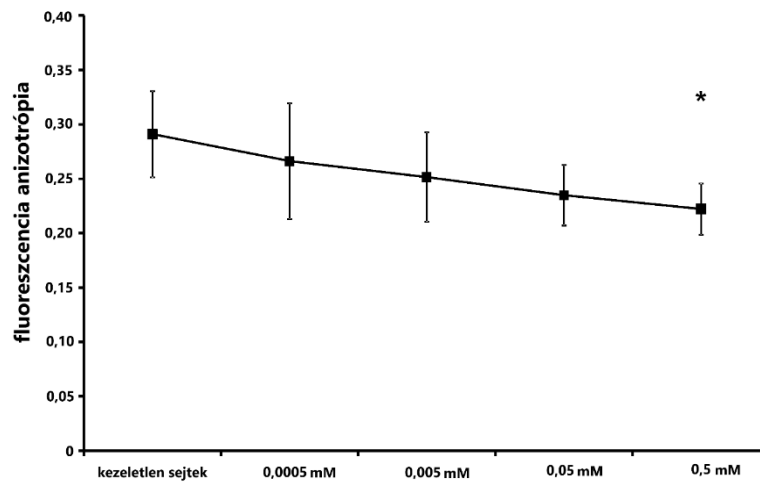


15. ábra: Az etanol hatása a polimorfonukleáris leukociták migrációs képességére

Az ábrán hat független kísérlet eredményéből számított az átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórások (\pm SD) láthatóak.

* $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

A 16. ábrán az etanol hatása látható a PMNL-k membrán fluiditására. A nem kezelt sejtekhez viszonyítva az etanol hatására csökkent a fluoreszcencia anizotrópia, szignifikáns változást 0,5 mM-os koncentrációnál okozott.

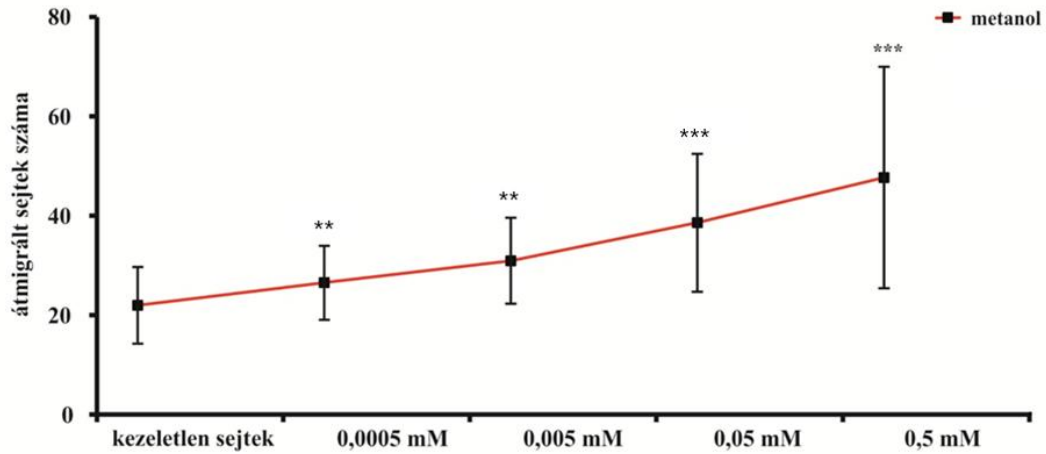


16. ábra: Az etanol hatása a polimorfonukleáris leukociták membrán fluiditására

Az ábrán hat független kísérlet eredményéből számított az átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórások (\pm SD) láthatóak.

* $p < 0,05$

A 17. ábra a metanol hatását mutatja a PMNL-k migrációjára. A metanol 0,0005 mM és 0,5 mM közötti koncentrációtartományban szignifikánsan fokozta a sejtek migrációs képességét.

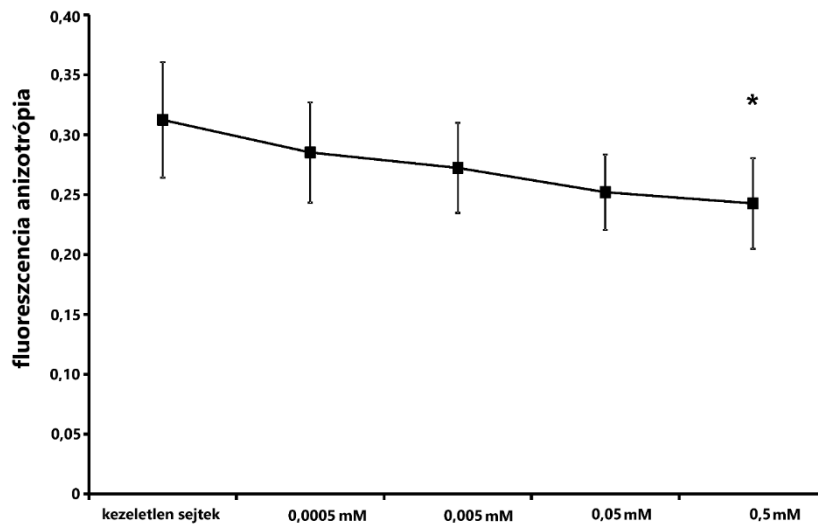


17. ábra: A metanol hatása a polimorfonukleáris leukociták migrációs képességére

Az ábrán hat független kísérlet eredményéből számított az átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórások (\pm SD) láthatóak.

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

A 18. ábra a metanol hatását mutatja a PMNL-k membrán fluiditására. Megfigyelhető, hogy a metanol a kezeltlen sejtekhez képest koncentrációtól függő módon csökkentette a fluoreszcencia anizotrópiát, szignifikáns változást 0,5 mM-os koncentrációnál idézett elő.

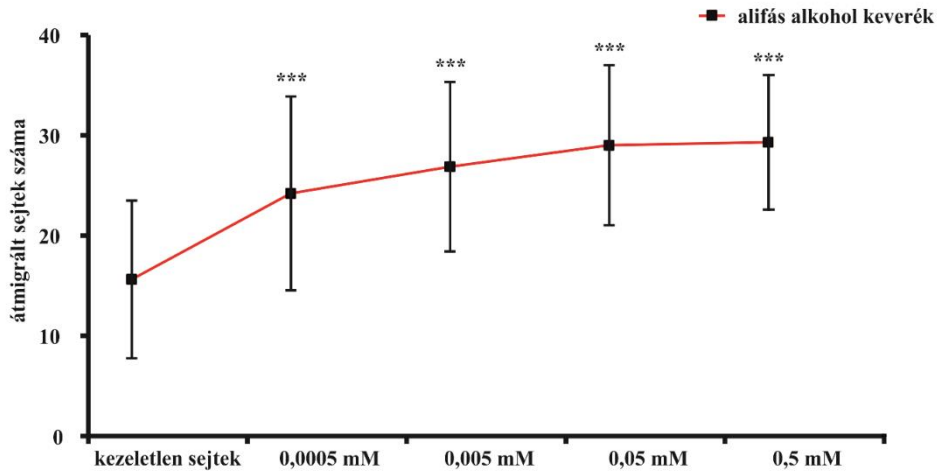


18. ábra: A metanol hatása a polimorfonukleáris leukociták membrán fluiditására

Az ábrán hat független kísérlet eredményéből számított az átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórások (\pm SD) láthatóak.

* $p < 0,05$

Az EAA-k keverékének hatása a PMNL-k migrációjára a 19. ábrán látható. Amikor a sejteket az EAA-k keverékével kezeltük, 0,0005 mM-os koncentrációtól szignifikáns növekedést tapasztaltunk a PMNL-k migrációs képességében.

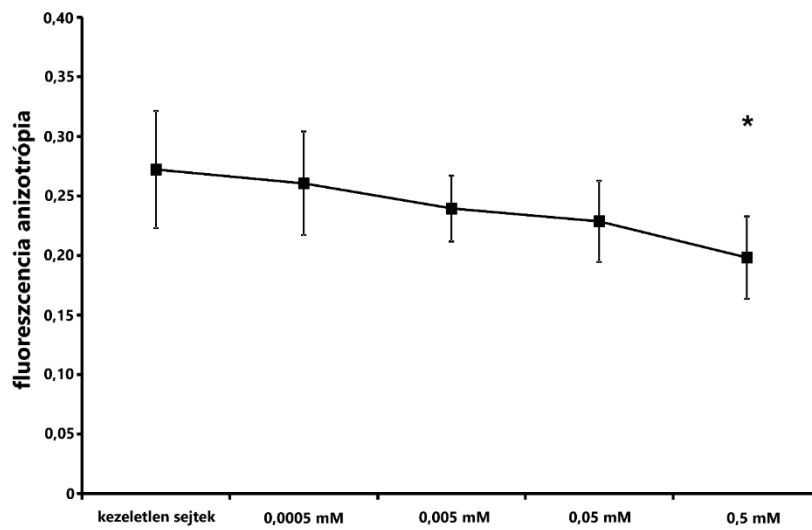


19. ábra: Az alifás alkoholok keverékének hatása a polimorfonukleáris leukociták migrációs képességére

Az ábrán hat független kísérlet eredményéből számított az átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórások (\pm SD) láthatóak.

*** $p < 0,001$

Az EAA-k keverékével történő kezelés során megfigyelhető volt fluoreszcencia anizotrópia csökkenése, a kontroll sejtekhez viszonyítva 0,5 mM-os koncentrációban okoztak szignifikáns változást (20. ábra).

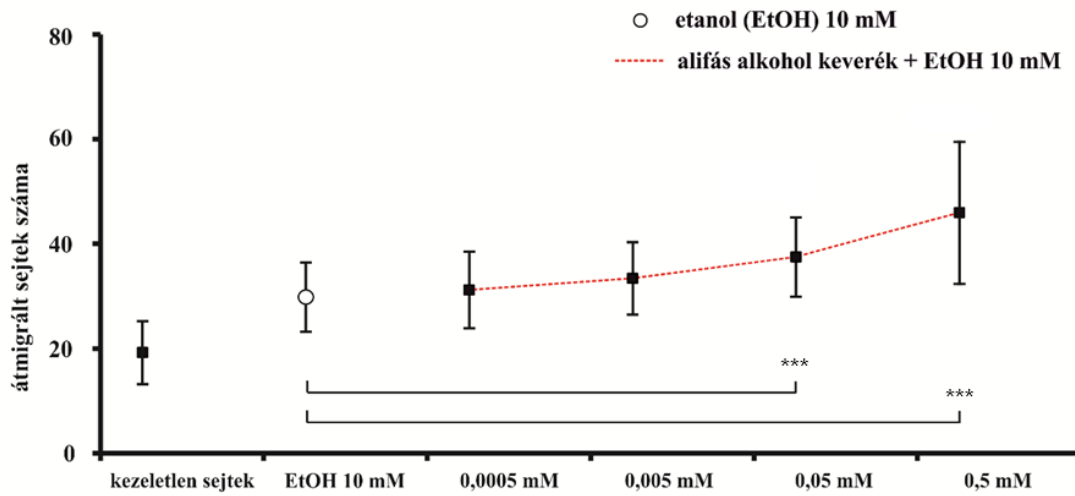


20. ábra: Az alifás alkoholok keverékének hatása a polimorfonukleáris leukociták membrán fluiditására

Az ábrán hat független kísérlet eredményéből számított az átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórások (\pm SD) láthatóak.

* $p < 0,05$

A 21. ábra azt mutatja, hogyan hat az etanol és az EAA-k keveréke együttesen a PMNL-k migrációjára. Megfigyelhető, hogy a csak etanollal kezelt sejtekhez képest, az EAA-k keveréke 0,05 mM-os koncentrációtól kezdődően tovább fokozta a PMNL-k migrációs képességét.

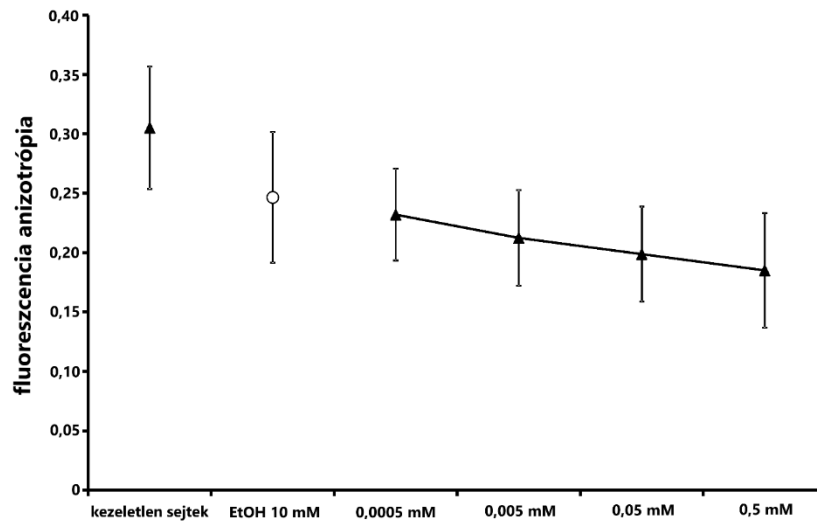


21. ábra: Az etanol és alifás alkoholok keverékének együttes hatása a polimorfonukleáris leukociták migrációs képességére

Az ábrán hat független kísérlet eredményéből számított az átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórások (\pm SD) láthatóak.

*** $p < 0,001$

A PMNL-kat 10,0 mM etanollal és az EAA-k keverékével együtt inkubálva azt tapasztaltuk, hogy a kombinált expozíció esetén az EAA-k keveréke tovább tudta csökkenteni a fluoreszcencia anizotrópiát a csak etanollal kezelt sejtekhez viszonyítva, de a változás nem volt szignifikáns (22. ábra).



22. ábra: Az etanol és alifás alkoholok keverékének együttes hatása a polimorfonukleáris leukociták membrán fluiditására

Az ábrán hat független kísérlet eredményéből számított az átlagértékek és a hozzájuk tartozó szórások (\pm SD) láthatóak.

4.4. A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat populációs alapú becslése

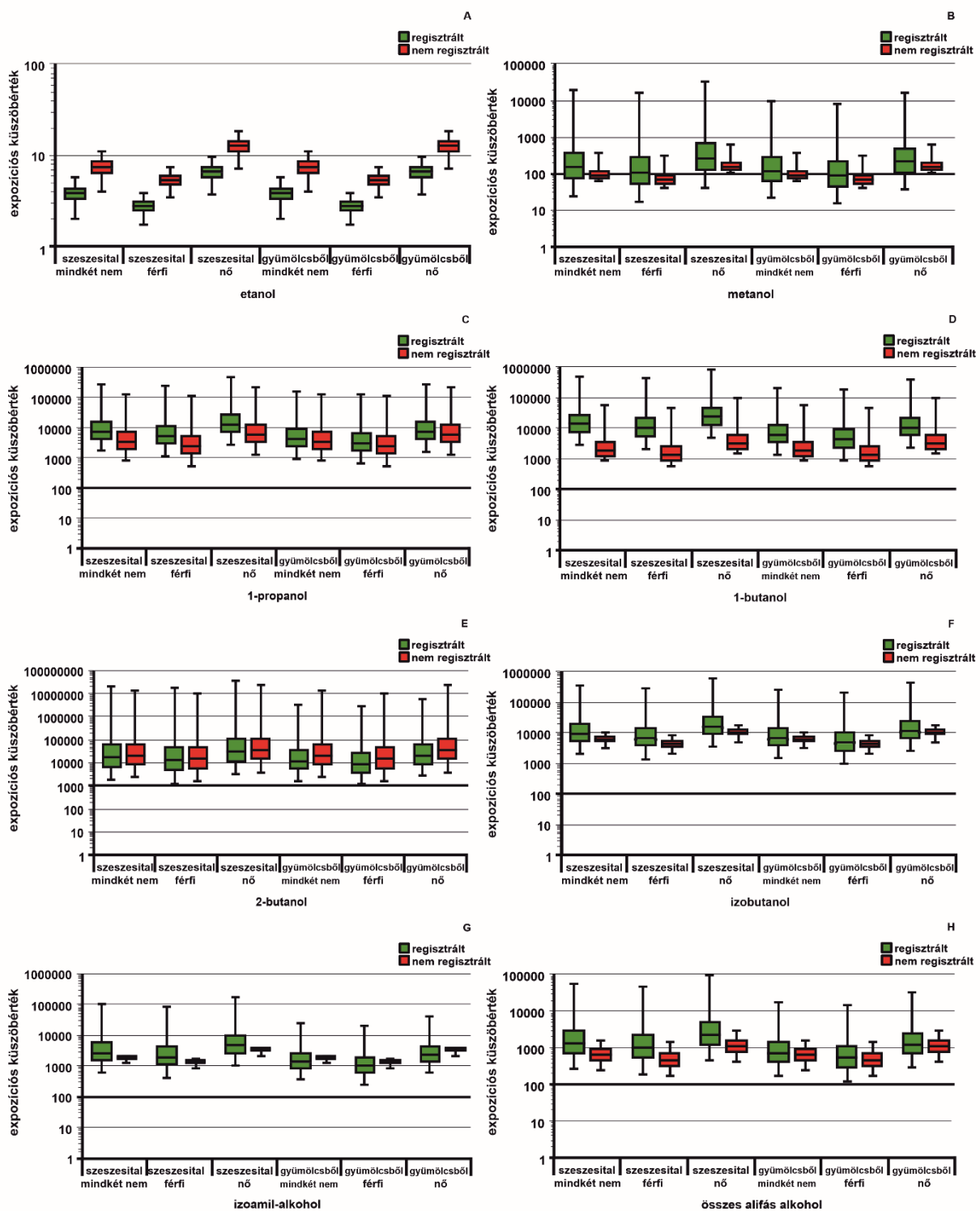
A tömény szeszesitalok fogyasztásával járó alifás alkohol expozícióbecslésére három alkoholfogyasztási szintet vettünk figyelembe, a férfiak, a nők, valamint a teljes lakosság regisztrált és nem regisztrált tömény szeszesital fogyasztását. A populációs alapú összehasonlító kockázatbecslés eredményeit a 23-26. ábrák szemléltetik a populációs átlagra (23. ábra), a rendszeres fogyasztókra (24. ábra) és a krónikus nagy ivókra (25. ábra és 26. ábra) vonatkozóan. Populációs szinten a 100-nál kisebb EK értékek már fokozott egészségkockázatot jelentenek. A 23A-26A ábrákon megfigyelhető, hogy az etanol EK értékei a gyümölcsből készült, regisztrált és nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztása esetén 20 alattiak voltak a férfiak, a nők és a teljes lakosság körében. A nem regisztráltakhoz képest populációs átlagnál és rendszeres ivóknál az EK értékei szignifikánsan kisebbek voltak a regisztrált szeszesitalok (alapanyagtól függetlenül) és a regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesitalok fogyasztása esetén (23A és 24A ábrák).

Metanol tekintetében a regisztrált és a nem regisztrált szeszesitalok, valamint a gyümölcsből készült regisztrált és nem regisztrált tömény szeszesitalok ivása esetén az EK értékei 100 alá estek mind a három fogyasztási szinten (23B-26B ábrák).

Az 1-propanol- és az 1-butanolexpozíciónál az EK 1%-os percentilis értékei csak a krónikus nagyivóknál (A verzió) esett 100 alá a nem regisztrált, illetve a nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesitalok fogyasztása esetén (25C és 25D ábrák). Ugyanezen a fogyasztási szinten az izoamil-alkoholexpozíciónál az EK 1%-os percentilis értékei a regisztrált és a nem regisztrált, gyümölcsből előállított tömény szeszesitalok fogyasztása esetén estek 100 alá (25G ábra).

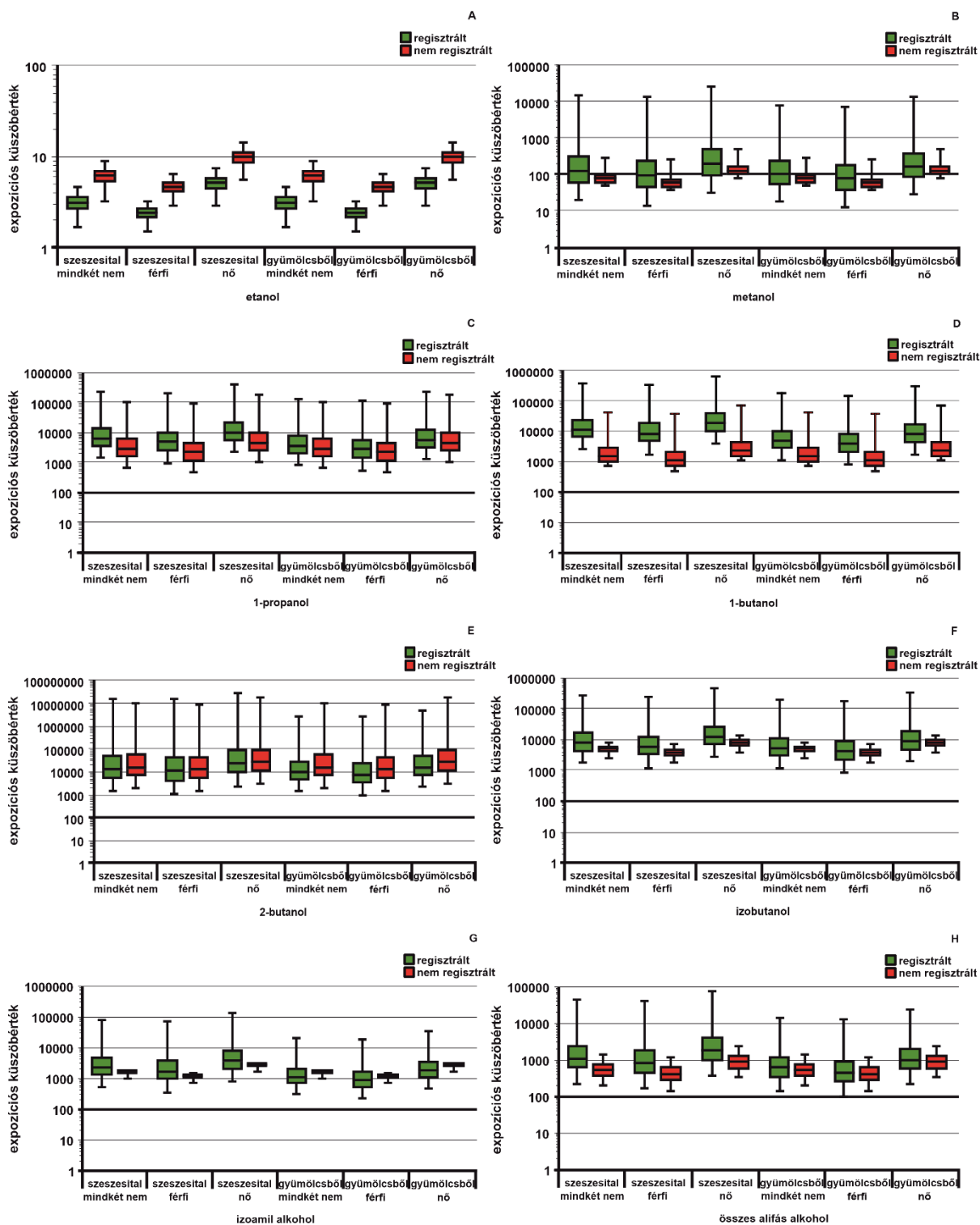
Az EAA-k együttes expozíciójából számított EK_c értékek eloszlása látható a 23H-26H ábrákon. Az EK_c értékei csak a krónikus nagyivóknál (A verzió, férfiak és nők) estek 100 alá a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok, továbbá a gyümölcsből előállított, regisztrált és nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztása esetén (25H ábra). Ezen kívül az EK_c 1%-os percentilis értéke a krónikus nagyivó férfiak esetében (B verzió) 100 alá esett a regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesitalok fogyasztása esetén (26H ábra). Amint azt a 23-26. ábrák mutatják, a nőkhöz képest az EK medián értékei alacsonyabbak voltak minden fogyasztási szinten a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalokat, valamint a regisztrált és a nem regisztrált gyümölcsből készült tömény szeszesitalokat fogyasztó

férfiaknál. A krónikus nagyivók kivételével (A verzió) az etanol- expozíció esetén szignifikáns különbség volt az EK értékeinek valószínűségi megoszlásában a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok, valamint a regisztrált és a nem regisztrált gyümölcsből készült tömény szeszesitalok fogyasztása esetén mindhárom fogyasztási szinten (23A-26A ábrák). Metanol, 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, izobutanol és izoamil-alkohol expozíciónál az EK, valamint kombinált expozíció estén az EKc értékeinek megoszlása szintén szignifikánsan különbözött a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok, valamint a regisztrált és a nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesitalok fogyasztása esetén mindhárom fogyasztási forgatókönyvnél (23B-23H, 24B-24H, 25B-25H, 26B-26H ábrák). A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat Az EK értékek valószínűségi megoszlásának összehasonlítása során kapott eredményeket a dolgozatom „Függelékének” 4. sz. mellékletében található 1-32. táblázatokban tüntettem fel.



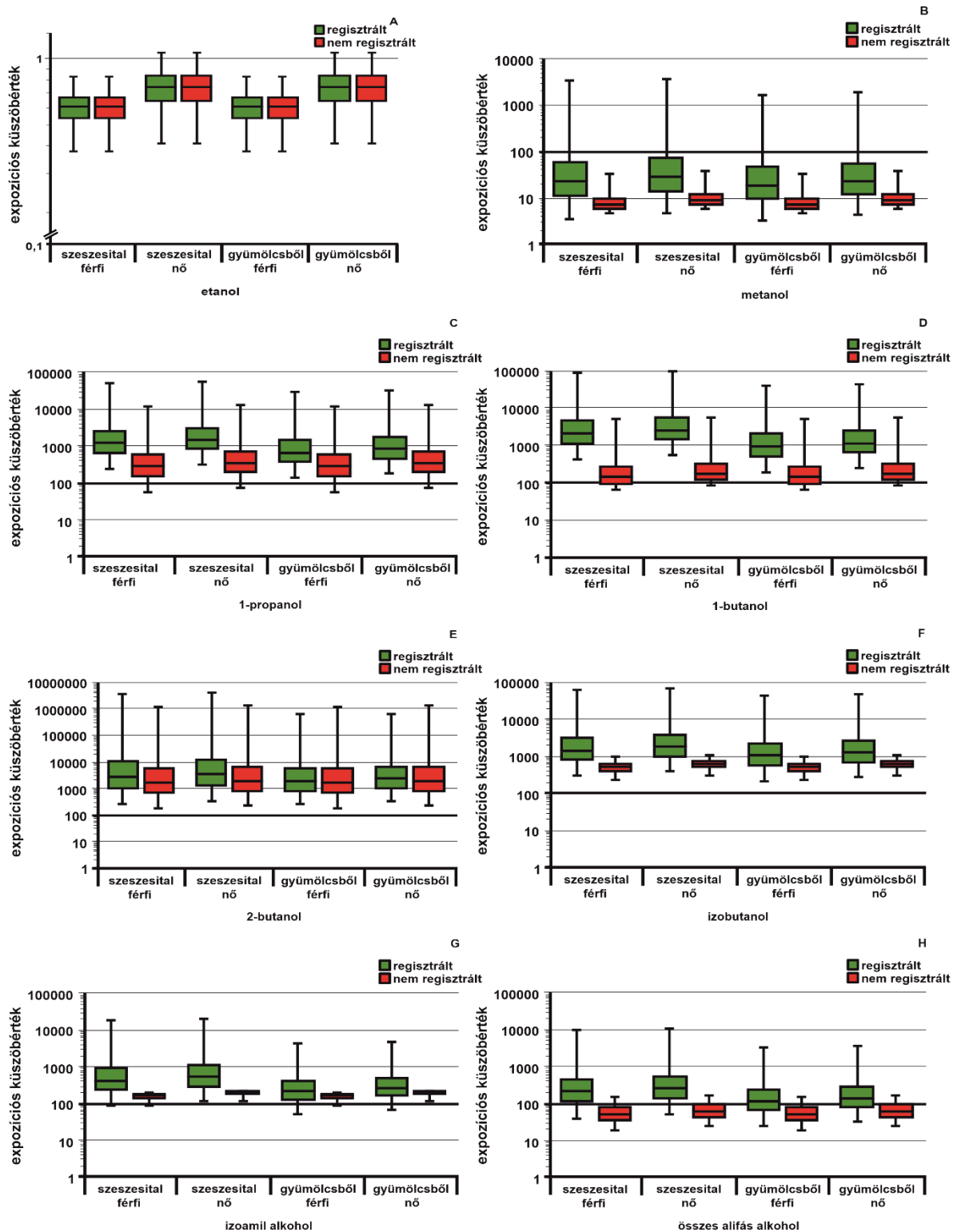
23. ábra: A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszessitalok fogyasztásból adódó egészségkockázat populációs átlagfogyasztásnál

Az etanol (A), a metanol (B), az 1-propanol (C), az 1-butanol (D), a 2-butanol (E), az izobutanol (F), az izoamil-alkohol (G) és a kombinált expozíció (az összes egyéb alifás alkohol, kivéve a metanol) expozíciós küszöbértékei (H) az átlagos alkoholfogyasztó nők, férfiak és a teljes populáció körében a regisztrált és a nem regisztrált, illetve a regisztrált és a nem regisztrált gyümölcsből készült tömény szeszessitalok ivása esetén. Az ábra az expozíciós küszöbértékek medián értékeit, interkvartilis tartományait, 1 % és 99%-os percentiliseiket mutatja.



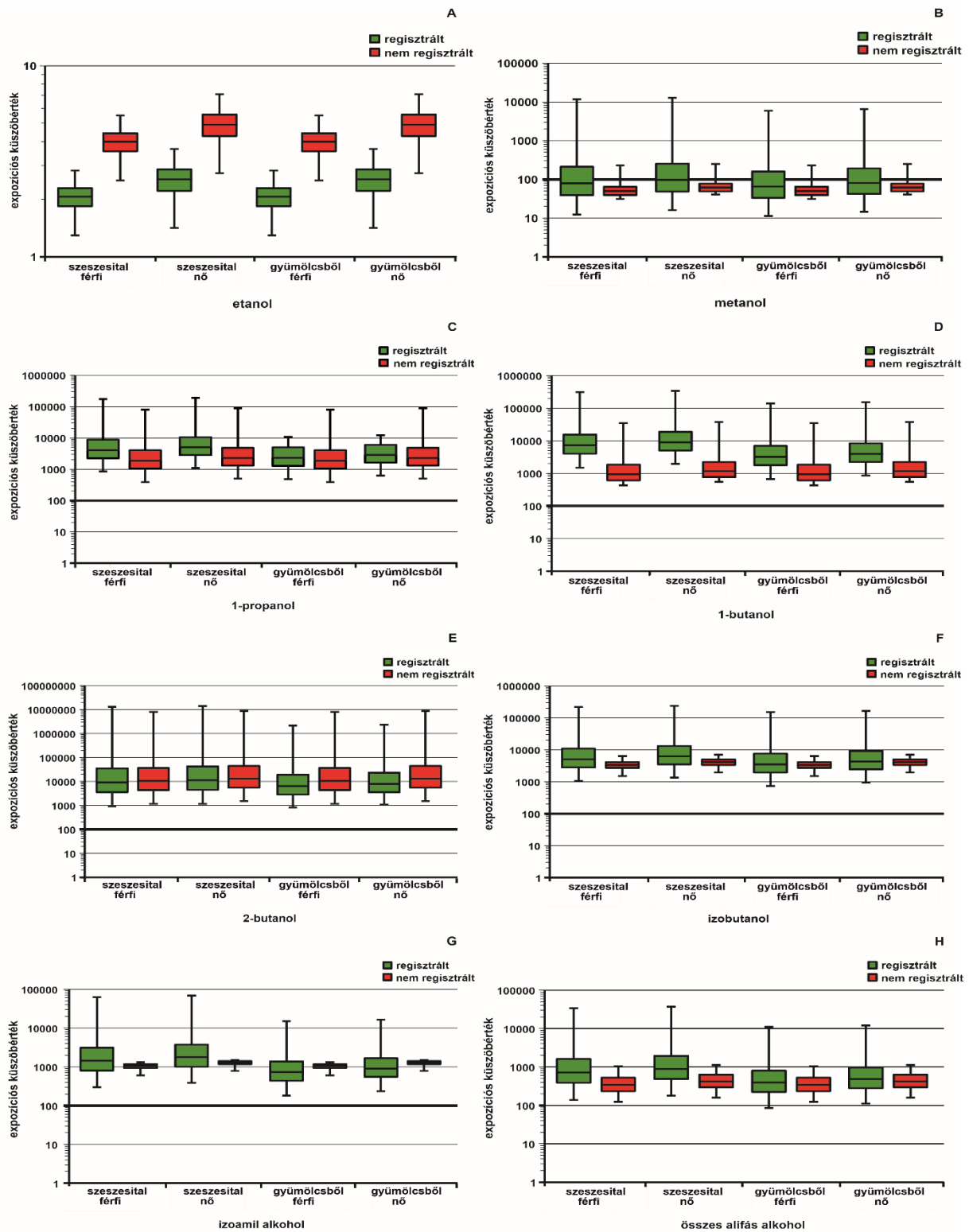
24. ábra: A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszitalok fogyasztásból adódó egészségkockázat a rendszeres alkoholfogyasztók körében

Az etanol (A), a metanol (B), az 1-propanol (C), az 1-butanol (D), a 2-butanol (E), az izobutanol (F), az izoamil-alkohol (G) és a kombinált expozíció (az összes egyéb alifás alkohol, kivéve a metanol) expozíciós küszöbértékei (H) a rendszeres alkoholfogyasztó nők, férfiak és a teljes populáció körében a regisztrált és a nem regisztrált, illetve a regisztrált és a nem regisztrált gyümölcsből készült tömény szeszitalok ivása esetén. Az ábra az expozíciós küszöbértékek medián értékeit, interkvartilis tartományait, 1 % és 99%-os percentiliseiket mutatja.



25. ábra: A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszessitalok fogyasztásból adódó egészségkockázat a krónikus nagyivók körében (A verzió)

Az etanol (A), a metanol (B), az 1-propanol (C), az 1-butanol (D), a 2-butanol (E), az izobutanol (F), az izoamil-alkohol (G) és a kombinált expoziáció (az összes egyéb alifás alkohol, kivéve a metanol) expoziációs küszöbértékei (H) a krónikus nagyivó nők és férfiak körében a regisztrált és a nem regisztrált, illetve a regisztrált és a nem regisztrált gyümölcsből készült tömény szeszessitalok ivása esetén. Az ábra az expoziációs küszöbértékek medián értékeit, interkvartilis tartományait, 1 % és 99%-os percentiliseiket mutatja.



26. ábra: A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszessitalok fogyasztásból adódó egészségkockázat a krónikus nagyivók körében (B verzió)

Az etanol (A), a metanol (B), az 1-propanol (C), az 1-butanol (D), a 2-butanol (E), az izobutanol (F), az izoamil-alkohol (G) és a kombinált expozíció (az összes egyéb alifás alkohol, kivéve a metanol) expozíciós küszöbértékei (H) a krónikus nagyivó nők és férfiak körében a regisztrált és a nem regisztrált, illetve a regisztrált és a nem regisztrált gyümölcsből készült tömény szeszessitalok ivása esetén. Az ábra az expozíciós küszöbértékek medián értékeit, interkvartilis tartományait, 1 % és 99%-os percentiliseiket mutatja.

5. Megbeszélés

Bár a túlzott mértékű alkoholfogyasztással kapcsolatos egészségkárosodások főként az etanolnak tulajdoníthatók, feltételezések szerint a szeszesitalokban, köztük a tömény szeszesitalokban legnagyobb koncentrációban lévő EAA-k is hozzájárulhatnak a megbetegedések kialakulásához (Rehm és mtsai, 2014). Ezért a fokozott EAA expozícióval összefüggő egészségkockázatok becsléséhez nélkülözhetetlen a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok EAA tartalmának szisztematikus vizsgálata és összehasonlítása.

Az EAA-k mind a regisztrált, mind a nem regisztrált tömény szeszesitalokban előfordulhatnak, de a koncentrációjuk a különböző típusú alkoholos italokban jelentős mértékben különbözhet. Például egy vizsgálat során a különböző európai országokból származó regisztrált alkoholos italok EAA tartalmát határozták meg, és megállapították, hogy az analizált sör- és borminták átlagos EAA koncentrációja 98 mg/liter, illetve 351 mg/liter volt (Gilg, 2012). Lényeges eltérések lehetnek a különböző alapanyagokból készült tömény szeszesitalok EAA koncentrációjában is (Gilg, 2012; Lachenmeier és Musshoff, 2004). Korábbi kutatások szerint az EAA-k koncentrációja a gabonából készült tömény szeszesitalok közül a vodkában átlagosan 33 mg/liter, a skót whiskyben pedig 844 mg/liter volt (Gilg, 2012; Lachenmeier & Musshoff, 2004). Ennél több a gyümölcsből előállított tömény szeszesitalok átlagos EAA koncentrációja, mely akár 6356 mg/liter is lehet (Gilg, 2012). Azonban a nem emberi fogyasztásra szánt alkoholos készítmények (arcszeszek, parfümök, orvosi tinktúrák) többnyire nem tartalmaznak EAA-kat, viszont az etanolkoncentrációjuk még a tömény szeszesitalokénál is magasabb (Lang és mtsai., 2006; McKee és mtsai., 2005). Ezért a különböző típusú, és a jelentősen eltérő EAA tartalmú regisztrált és nem regisztrált szeszesitalok összehasonlítása félrevezető lehet. Arra vonatkozóan, hogy van-e szignifikáns különbség a regisztrált és a nem regisztrált szeszesitalok EAA tartalmában, általános következtetést levonni csak az azonos típusú és hasonló EAA koncentrációjú italok összehasonlítása után lehet. Az alacsony EAA tartalmú szeszesitalok torzító hatásának elkerülése érdekében vizsgálatunk során csak a regisztrált, gyümölcsből és gabonából készített, illetve a nem regisztrált, gyümölcsből előállított tömény szeszesitalok EAA alkoholkoncentrációját hasonlítottuk össze. Eredményeink megerősítik azt, hogy az etanol, a metanol, az 1-propanol, az 1-butanol, a 2-butanol, az izobutanol és az izoamil-alkohol koncentrációja a nem regisztrált tömény szeszesitalokban szignifikánsan magasabb volt, mint a regisztrált társaikéban (7A, 7B és 7G ábra). Ugyancsak szignifikánsan nagyobb volt a nem regisztrált tömény szeszesitalok összes EAA tartalma (7C. ábra).

Egy korábbi tanulmányban felvetődött, hogy ha regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok összehasonlításánál kizárják azokat a regisztrált tömény alkoholos italokat, amelyek kis mennyiségben tartalmaznak EAA-kat (vodka és whisky), akkor a legális és az illegális forrásból származó italok EAA koncentrációjában már nem lesz különbség (Rehm és mtsai., 2014; Lachenmeier és Rehm, 2013b). A feltételezés megalapozottságának ellenőrzése érdekében, először összehasonlítottuk a regisztrált, gabonából készült tömény szeszesitalok EAA tartalmát a regisztrált és a nem regisztrált gyümölcsből készült társaikkal. Eredményeink azt mutatták, hogy az EAA koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt a gabonából készült tömény szeszesitalokban, mint a regisztrált és a nem regisztrált gyümölcspárlatokéban (7E és 7F ábra). Ezért külön statisztikai elemzést végeztünk, az egybevetésből kizártuk a gabonából készült italokat, és csak a regisztrált és nem regisztrált gyümölcsből előállított tömény szeszesitalok EAA tartalmát hasonlítottuk össze. A koncentrációk közötti különbség ezt követően is megmaradt, és a nem regisztrált gyümölcspárlatok EAA tartalma szignifikánsan magasabb volt, mint a regisztrált társaiké (7H ábra). Ezek az eredmények azt támasztják alá, hogy a korábbi tanulmányban megfogalmazott feltételezés nem volt kellően megalapozott (Rehm és mtsai, 2014; Lachenmeier és Rehm, 2013b). Az általunk is megfigyelt különbségek egyik lehetséges oka az, hogy a tömény szeszesitalok készítéséhez eltérő desztillációs technológiát alkalmaznak, hiszen a regisztrált forgalomból vásárolható italok jellemzően ellenőrzött körülmények között, minősített nagyüzemi lepárló készülékkel készülnek. Ezzel szemben a nem regisztrált eredetű tömény szeszesitalok előállítási körülményei az iparitól jelentősen eltérhetnek és gyakran nem megfelelőek, valamint a lepárlást nem mindig szakember végzi (Rehm és mtsai, 2010). Az összetételben az eltérésekhez az italok gyártásához használt alapanyagok típusa szintén hozzájárulhat. Korábbi vizsgálatok kimutatták ugyanis, hogy a gabonafélékkel összehasonlítva a gyümölcsök erjedése során az etanol mellett jóval nagyobb arányban keletkeznek más alkoholok is, így például a gyümölcsökben lévő pektinből metanol jöhet létre (Savary és mtsai, 2003). Ezért, ha a gyümölcs cefre feldolgozása során nem megfelelő a desztilláció hatékonysága az EAA-k jóval nagyobb mennyiségben lehetnek jelen az elkészült párlatban (Milán és mtsai, 1990). Eredményeink összhangban állnak ezekkel a feltételezésekkel, és igazolják azt, hogy a tömény szeszesitalok EAA tartalmát a lepárlás során alkalmazott technológia, és a készítésükhöz használt alapanyagok típusa egyaránt befolyásolhatja, de a tömény szeszesitalok EAA koncentrációját meghatározó tényezők részletesebb feltáráshoz még további vizsgálatok szükségesek. Mivel a nem regisztrált forrásból származó tömény szeszesitalok a nagyobb EAA tartalmuk miatt megnövelhetik az alkoholfogyasztás okozta betegségterhet különösen a dolgozatom „Bevezetésében” említett

KKE országokban, ezért ott a megbetegedések primer prevenciójának érdekében a tömény szeszesitalok összetételének pontos ismeretére és minőségük ellenőrzésére kiemelt figyelmet kell fordítani.

Mivel a PMNL-k és a monociták az elfogyasztott tömény szeszesitalokkal a szervezetbe jutott alifás alkoholok biotranszformációja során képződő aldehidekkel is exponálódhatnak, indokolt volt annak vizsgálata, hogy befolyásolják-e ezek a metabolitok a patogén mikroorganizmusok elleni védekezésben fontos szerepet játszó PMNL-k és monociták fagocitózisát. Eredményeink szerint az EAA-k metabolitjai koncentrációtól függően gátolták a PMNL-k és a monociták fagocita aktivitását (8-13. ábrák). Kombinált expozíció esetén az egyedi metabolitokkal kezelt sejtekhez képest további csökkenést tapasztaltunk a PMNL-k és a monociták fagocitózisában. Az EAA-k metabolitjai az acetaldehiddel egyidejűleg nagyobb mértékben károsíthatják a fagocita funkciót, mert a kizárólag acetaldehiddel végzett kezeléshez viszonyítva, az EAA-k metabolitjainak elegyét és az acetaldehidet együttesen alkalmazva a fagocitózis gátlása még jobban növekedett (14A és 14B ábra). Ezekből az eredményekből arra következtethetünk, hogy az EAA-k metabolitjai szinergista módon csökkentették PMNL-k és a monociták fagocitózisát. A fagocitózis gátlása nem tulajdonítható a vizsgált aldehidek citotoxikus hatásának, mivel a metabolitokkal történt kezelést követően nem változott a PMNL-k és a monociták életképessége.

Krónikus nagyivóknál az acetaldehid is befolyásolhatja az immunrendszer működését (Tuma és Casey, 2003). A korábbi *in vitro* kísérletekben az EAA-k metabolitjai közül csak az acetaldehid monociták fagocitózisára gyakorolt hatását vizsgálták (Vrsalovic és mtsai, 2007). Megállapították, hogy az acetaldehid 0,0625 mM-os, 0,125 mM-os és 0,5 mM-os koncentrációban gátolta a sejtek fagocita aktivitását (Vrsalovic és mtsai, 2007). Hasonló koncentrációknál 0,05 mM és 0,5 mM, figyeltük meg mi is a fagocita funkció csökkenését, bár eredményeink szerint az acetaldehid már 0,0625 mM-nál kisebb, 0,005 mM-os koncentrációban is képes volt gátolni a PMNL-k és a monociták fagocitózisát (8. ábra).

Az *in vitro* kísérleteinkben megfigyelt koncentrációk ismeretében felmerült az a kérdés, hogy az EAA-t tartalmazó tömény szeszesitalok fogyasztása esetén az aldehidek koncentrációja a vérben elérheti-e azt az értéket, melynél *in vivo* körülmények között is várható a fagocitózis gátlása. A szakirodalomban csak kevés adat található az EAA-k metabolitjainak plazmakoncentrációjáról (Adachi és mtsai, 1989; Zuba és mtsai, 2002; Jones, 2000). Az eddigi toxikológiai vizsgálatokban alkoholmérgezést követően mérték a vérben az etanol mellett az acetaldehid és az aceton koncentrációját (Adachi és mtsai, 1989; Zuba és mtsai, 2002; Jones,

2000). Az egyik ilyen kutatás eredményei azt mutatták, hogy az etanol intoxikációt követően az érintett egyének vére 21 mM - 54 mM etanol koncentráció mellett, átlagosan 0,014 mM acetaldehidet tartalmazott (Adachi és mtsai, 1989). Egy másik vizsgálatban, ugyancsak etanol mérgezésben, nem sokkal a szeszesital elfogyasztása után az etanol átlagos koncentrációja 68 mM, míg az acetaldehidé 0,136 mM, az acetone pedig 0,172 mM volt (Zuba és mtsai, 2002). Egy detoxikálásra kórházba szállított férfi vérében 8 mM-os etanol, illetve 11,0 mM-os acetone koncentrációt mértek (Jones, 2000). A PMNL-k és a monociták fagocitózisát gátló legkisebb hatásos koncentrációk a mi kísérleti rendszerünkben az acetaldehid esetében 0,005 mM, az acetonnál 0,0005 mM volt. Összehasonlítva ezeket az adatokat az alkohol függőségben szenvedők vérében mért acetaldehid (0,014 mM; 0,136 mM) és acetone koncentrációkkal (0,172 mM; 11,0 mM) megállapítható, hogy ezek az in vivo értékek magasabbak az általunk meghatározott legkisebb hatásos koncentrációknál. Ezért megalapozott az a feltételezésünk, hogy alkohol függőségben szenvedőknél és krónikus nagyivóknál nemcsak az EAA-k, hanem azok metabolitjai is gátolhatják a PMNL- és a monociták fagocitózisát, ezáltal hozzájárulhatnak a fertőző betegségek iránti érzékenység kialakulásához. Ennek bizonyítására azonban további kutatások szükségesek.

Mivel az elfogyasztott tömény szeszesitalokkal EAA-k is a gyomor- és bélrendszerbe, illetve a májba jutnak, vizsgáltuk azt, hogy az etanolon kívül az EAA-k képesek-e befolyásolni a PMNL-k migrációját és membrán fluiditását, ezáltal növelni az alkoholos hepatitisz kialakulásának a kockázatát. Eredményeink azt mutatták, hogy in vitro körülmények között az etanol és a metanol koncentrációtól függően növelte a PMNL-k migrációját, és az etanol 0,005 mM, míg a metanol már egy nagyságrenddel kisebb, 0,0005 mM koncentrációban képes volt fokozni a sejtek migrációs képességét (15. és 17. ábra). Ugyanezek az alkoholok a PMNL-k membrán fluiditásának szignifikáns növekedését nagyobb, 0,5 mM koncentrációnál idézték elő (16. és 18. ábra). Kimutattuk azt is, hogy a PMNL-k migrációja akkor is megnőtt, ha a sejteket EAA-k 0,0005 mM-os keverékével kezeltük (19. ábra). Korábbi vizsgálatok során meghatározták, hogy az alkoholfüggőségben szenvedők vérében az etanol és az EAA-k koncentrációja tömény szeszesitalok fogyasztás után 10 mM, illetve 0,01–0,10 mM koncentráció tartományban volt (Ehrig és mtsai, 1988; Haffner és mtsai, 1993; Zuba és mtsai., 2002). Ezek az értékek lényegesen magasabbak azoknál a koncentrációknál, melyeknél a kísérleteink során növekedett a PMNL-k migrációja. Ezen kívül az EAA-k 0,05 mM-os keveréke 10 mM etanol jelenlétében a PMNL-k migrációs aktivitásának további növekedését okozta a csak 10 mM etanollal kezelt sejtekhez képest (21. ábra). Ebből arra következtethetünk,

hogy az EAA-k migrációt fokozó hatása még viszonylag nagy etanol koncentráció mellett is érvényesül. Bár a fluoreszcencia anizotrópia tovább csökkent amikor a sejteket EAA-k keverékével és 10 mM etanollal együtt kezeltük, a változás statisztikailag nem volt szignifikáns a csak 10 mM etanollal exponált PMNL-khoz képest (22. ábra). Ez az eredmény arra utal, hogy a magasabb etanol koncentráció esetén az EAA-k hatása a PMNL-k membrán fluiditására már nem mutatható ki.

Egy másik vizsgálatban az etanol, az 1-propanol és az 1-butanol az általunk alkalmazottnál nagyobb, 9,1–27,3 mM koncentrációnál, és rövidebb inkubációs idő esetén (15-30 perc) fokozta a PMNL-k migrációs képességet és membrán fluiditását (Tomonaga és mtsai, 1983; Yuli és mtsai, 1982). Az általunk végzett migrációs kísérletek során a sejteket 60 percen, míg a membrán fluiditás vizsgálatokor 4 órán keresztül inkubáltuk, és az EAA-k koncentrációja (0,0005 mM-0,5 mM) is lényegesen kisebb volt. Ezért feltételezhető, hogy hosszabb expozíciós idő esetén az EAA-k már alacsonyabb koncentrációkban is fokozhatják a PMNL-k migrációját és membrán fluiditását. Ennek az a toxikológiai jelentősége, hogy az EAA-k biológiai felezési ideje etanol jelenlétében 1,71 és 8,36 óra között változik (Bilzer és mtsai, 1991; Bonte és mtsai, 1981; Haffner és mtsai, 1993). Következésképpen feltételezhető, hogy az alkoholfüggőségben szenvedők PMNL-i *in vivo* körülmények között hosszú ideig exponálódhatnak EAA-kal, ezáltal növelhetik a sejtek migrációs aktivitását és membrán fluiditását. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy a tömény a szeszesitalokban található EAA-k az alkoholfüggőségben szenvedők szervezetében elért koncentrációnál hozzájárulnak a PMNL-k májba történő fokozott migrációjához. Ezért az etanollal együttesen hatva nagyobb mértékű májkárosodást okozhatnak, és ily módon növelhetik az alkoholos hepatitisz kialakulásának a kockázatát. Ennek igazolására azonban további *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok szükségesek.

A sejtmembrán számos egyéb funkciója mellett, védi a sejteket a környezeti hatásoktól (Huffer és mtsai, 2011). A sejtmembrán fizikai struktúráját azonban különböző kémiai vegyületek károsíthatják, ezek közül fiziológiás szempontból az egyik legjelentősebb az etanol, mely a szeszesitalokkal jut az emberi szervezetbe. Ezért vizsgálatokat végeztek arra vonatkozóan, hogy miként befolyásolja az etanol a sejtmembrán integritását (Huffer és mtsai, 2011). Korábbi eredmények bizonyítják, hogy az etanol beépülhet a sejtmembrán kettős lipid rétegébe, ezáltal fokozhatja annak fluiditását (Dolganiuc és mtsai 2006; McKarns és mtsai 1997). A lipid kettősrétegben bekövetkezett strukturális változások miatt károsodhat a membránhoz kötött fehérjék és ioncsatornák funkciója, inaktiválódhatnak bizonyos membránhoz kötött és cytoszolikus enzimek (Huffer és mtsai, 2011; Tóth és mtsai, 2014; Escribá és mtsai 2008).

Ennek hatására számos biológiai folyamat változhat meg, többek között a membrán transzport, enzimek reakciói és intracelluláris jelátviteli folyamatok (Huffer és mtsai, 2011; Tóth és mtsai, 2014; Escribá és mtsai 2008). Módosulhat a PMNL-k sejtmembránján található, és a fagocitózisban fontos szerepet játszó Fc gamma receptorok (Fc γ R-k) működése is (Blander 2007; Swanson és Hoppe, 2004; Underhill és mtsai 2004). PMNL-kon végzett kísérleteink igazolták, hogy nemcsak az etanol, hanem a metanol és az EAA-k elegye is képes megnövelni a sejtek membrán fluiditását, de nagyobb koncentrációban (0,5 mM) annál, ami a migrációt már fokozta (0,0005 mM). Ezért további vizsgálatok szükségesek arra vonatkozóan, hogy az EAA-k az alkoholfüggőségben szenvedők szervezetében elért koncentrációknál a membrán fluiditás változása milyen mértékben járulhat hozzá az alkoholos hepatitisz kialakulásához.

Tekintettel arra, hogy az EAA-k koncentrációja szignifikánsan magasabb volt a nem regisztrált tömény szeszesitalokban, meg akartuk határozni, hogy vajon van-e különbség a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából származó egészségkockázat között? Mivel a lakosság különböző csoportjain belül (rendszeres alkoholfogyasztók, krónikus nagyivók), a nők és a férfiak alkoholfogyasztásában különbségek vannak, fogyasztási szintenként és nemenként külön-külön kockázatbecslés végeztünk. A populációs alapú összehasonlító kockázatbecslésünk alapján elmondható, hogy az átlagos és a rendszeres alkoholfogyasztók egészségkockázata a regisztrált tömény szeszesitalok, és a regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesitalok fogyasztása esetén nagyobb, mint azoknál, akik ugyanezeknek a tömény szeszesitaloknak a nem regisztrált megfelelőit isszák (23. és 24. ábra). Ez azzal magyarázható, hogy az átlagos és a rendszeres alkoholfogyasztók egy főre jutó, regisztrált forrásból származó tömény szeszesital fogyasztása majdnem a kétszerese volt (átlagos fogyasztóknál 5,9 liter/fő/év, rendszeres fogyasztóknál 7 liter/fő/év; 2. táblázat) a nem regisztrált forrásból származó tömény szeszesital fogyasztásnak (átlagos fogyasztóknál 3,1 liter/fő/év, rendszeres fogyasztóknál 3,6 liter/fő/év; 2. táblázat). Ezért körükben nemcsak a regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó etanol, hanem az EAA expozíció is nagyobb volt annál, mint ami a nem regisztrált társaik fogyasztásából származott. Ezért a regisztrált forrásból származó tömény szeszesitalok ivása esetén az EAA expozícióval járó egészségkockázat szintén magasabbnak bizonyult a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódóhoz képest. Ezzel szemben a krónikus nagyivóknál nem volt szignifikáns különbség az etanol expozícióból adódó egészségkockázat között a regisztrált, illetve nem regisztrált tömény szeszesital fogyasztás esetén. Feltételezésünk szerint ez annak tulajdonítható, hogy az ebbe a csoportba tartozó egyének szervezetébe hasonló mennyiségű etanol jut a regisztrált és a nem

regisztrált tömény szeszesitalokból, és a gyümölcspárlatokból. Ezen kívül a metanol expozíció veszélyesnek bizonyult mindhárom fogyasztási szinten, mindegyik típusú tömény szeszesital fogyasztása esetén, de a legkockázatosabbnak a gyümölcsből előállított tömény szeszesitalok ivása adódott. Az EAA-k együttes expozíciójánál a harmadik forgatókönyv A változatát feltételezve csak a krónikus nagyivók voltak veszélyeztetve mind a regisztrált, mind a nem regisztrált tömény szeszesitalok és a gyümölcspárlatok fogyasztása esetén, de a nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesitalok ivása szignifikánsan magasabb egészségkockázatot jelentett (25. ábra). Ezzel szemben, a harmadik forgatókönyv B változatát feltételezve az EAA-k együttes expozíciójával járó kockázat nem volt nagyobb azoknál a krónikus nagyivóknál sem, akik nem regisztráltak, gyümölcsből készült tömény szeszesitalokat fogyasztottak (26. ábra). Ugyanakkor a krónikus nagyivók társadalmi-gazdasági státusza jellemzően alacsony, kevés jövedelemmel rendelkeznek, ezért körükben a nem regisztrált alkoholfogyasztási aránya valószínűleg nagyobb, mivel ezek a szeszesitalok olcsóbbak (Babor, 2010). Ebből kifolyólag, a nem regisztrált alkoholfogyasztás 15%-os fogyasztási arányából származó egészségkockázat valószínűleg alábecsült. Összehasonlító kockázatbecslésünk tehát arra utal, hogy az a nézet, miszerint a nem regisztrált alkoholfogyasztásával járó egyetlen egészségkockázat a magasabb etanol koncentrációjuknak tulajdonítható, csak részben helyes (Lachenmeier és Rehm, 2013a). Bár ez igaz lehet, ha az összesített adatokat vesszük figyelembe, részletesebb elemzéssel azonban azonosítottunk a lakosságon belül olyan csoportokat, melyek nem regisztrált alkoholfogyasztás esetén nagyobb kockázatnak vannak kitéve. További vizsgálatok szükségesek azonban a kapott eredményeink megerősítésére.

Kutatásunk egyik erőssége az, hogy elsőként hasonlítottuk össze a nagyszámú mintán a regisztrált és a nem regisztrált szeszesitalokban található EAA-k koncentrációit. Bár a nem regisztrált forrásból származó mintáink nem voltak reprezentatívak minden nem regisztrált tömény szeszesitaltípusra (vodka, whisky, konyak), reprezentatívak voltak azokra a nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesitalokra, melyeket a KKE országokban, köztük Magyarországon fogyasztanak. A vizsgálatunk másik erőssége az, hogy a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázatot különböző fogyasztási szinteken hasonlítottuk össze (2. táblázat), és külön-külön kockázatbecslést végeztünk a teljes lakosságra, a férfiakra és a nőkre. A kutatásunknak azonban néhány gyengesége is van. Először, a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalmintákat csak Magyarországon szereztük be, ami megnehezítheti eredményeink extrapolálását más KKE-i országokra. Másodsor, a krónikus nagyivóknál a kockázatbecslésünk azon feltételezésen

alapult, hogy az általuk elfogyasztott etanol csak regisztrált és nem regisztrált tömény szeszesitalal jut be a szervezetükbe. Ez az EAA expozíció túlbecsülését eredményezhette. Harmadszor, a BMDL értékek csak az etanol, a metanol és az 1-butanol esetében voltak elérhetőek, ezért a többi EAA esetében a NOAEL-értékeket használtuk az egészségkockázat becslésére. A BMDL értékekkel ellentétben, a NOAEL-ek nem nyújtanak információt a dózis-válasz összefüggésről. Ezért, amikor NOAEL-eket alkalmaztuk az EK értékek kiszámításához, a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok, valamint a regisztrált és a nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesitalok fogyasztásával járó egészségkockázatot valószínűleg alábecsültük. Ezért további toxikológiai vizsgálatokra van szükség a többi EAA BMDL értékének meghatározására, lehetővé téve ezzel az egészségkockázat pontosabb becslését.

6. Eredmények összefoglalása és következtetések

Eredményeinket összefoglalva elmondható, hogy:

1. Igazoltuk, hogy a nem regisztrált forgalomból származó tömény szeszesitalok EAA tartalma szignifikánsan nagyobb, mint a regisztrált forgalomból származóké. A nem regisztrált forrásból származó tömény szeszesitalok összetételük miatt, bizonyos KKE országokban megnövelhetik az alkoholfogyasztás okozta betegségterhet. Ezért a tömény szeszesitalok összetételének pontos ismerete és ellenőrzése fontos szerepet játszhat az alkoholfogyasztással kapcsolatos megbetegedések primer prevenciójában.
2. Bizonyítottuk, hogy nemcsak a tömény szeszesitalokban lévő EAA-k, hanem azok metabolitjai is koncentrációfüggő módon képesek gátolni a PMNL-k és monociták fagocitózist egyedi és acetaldehiddel kombinált expozíció esetén. Az EAA-k metabolitjai az acetaldehiddel együttesen hatva nagyobb mértékben károsíthatják a fagocita funkciót, mint az acetaldehid önmagában.
3. Igazoltuk, hogy a tömény szeszesitalokban található EAA-k metabolitjai toxikológiailag releváns koncentrációban képesek gátolni a PMNL-k és a monociták fagocitózist individuális expozíció esetén, és együttes hatásuk acetaldehiddel kombinált expozíciónál is kimutatható.
4. A tömény szeszesitalokban kimutatható EAA-k metabolitjai hozzájárulhatnak az etanol által indukált immunszuppresszióhoz, és ezáltal az alkohol függőségben szenvedőknél és a krónikus nagyivóknál fokozhatják a fertőző betegségek iránti érzékenységet.
5. A tömény szeszesitalokban lévő EAA-k individuális és etanollal kombinált expozíció esetén növelik a PMNL-k membrán fluiditását és migrációját. Alkohol függőségben szenvedőknél és krónikus nagyivóknál fokozhatják a PMNL-k szöveti infiltrációját, ezáltal az etanol mellett gyorsíthatják az alkoholos hepatitisz progresszióját.
6. Bizonyítottuk, hogy az átlagos és a rendszeres alkoholfogyasztók etanolexpozícióból adódó egészségkockázata a regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztása esetén

nagyobb, mint azoknál, akik a nem regisztrált tömény szeszesitalokat isszák. A regisztrált és nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásával járó metanolexpozíció fokozott egészségkockázatot jelent az átlagos és a rendszeres, valamint a krónikus nagyivók körében, de különösen magas a rizikó a gyümölcsből készült, nem regisztrált tömény szeszesitalok ivása esetén. Krónikus nagyivók körében az EAA-k együttes expozíciójával járó egészségkockázat egyaránt fokozott a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásakor, de a legnagyobb a nem regisztrált, gyümölcsből előállított tömény szeszesitalok ivásakor. Eredményeink alapján a gyümölcsből készült, nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztása jelenti a legnagyobb egészségkockázatot, ezért további vizsgálatokra van szükség annak megállapítására, hogy ennek mekkora szerepe van a KKE országokban a Nyugat-Európaéhoz képest magasabb alkoholfogyasztással összefüggő halálozásban.

7. Összefoglalás

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásával az etanol mellett egyéb alifás alkoholok (EAA-k), metanol, 1- és 2-propanol, 1- és 2-butanol, izobutanol és izoamil-alkohol is a szervezetbe jutnak. A nem regisztrált tömény szeszesitalok EAA koncentrációja eltérhet a regisztráltakétól. Ezért kutatásunk során arra a kérdésre kerestük a választ, hogy van-e különbség a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok EAA tartalmában. Korábbi kutatásaink igazolták, hogy az EAA-k csökkentik a polimorfonukleáris leukociták (PMNL-k) és monociták fagocitózisát. De nemcsak az EAA-k, hanem azok metabolitjai is befolyásolhatják ezeknek a sejteknek a működését. Ezért vizsgálni kívántuk, hogy egyedi és kombinált expozíció esetén miként hatnak az EAA-k metabolitjai a PMNL-k és monociták fagocitózisára, továbbá az EAA-k a PMNL-k membrán fluiditására és migrációjára. Célunk volt még annak vizsgálata, hogy van-e különbség a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából származó egészségkockázatban. Kutatásunkhoz tömény szeszesitalmintákat gyűjtöttünk regisztrált és nem regisztrált forrásokból, majd azok etanol és EAA koncentrációit gázkromatográfiás-tömegspektrometriás módszerrel határoztuk meg. A fagocitózis, a membrán fluiditás és a migráció vizsgálatához egészséges donorok véréből PMNL-kat és monocitákat szeparáltunk, majd a fagocitózis vizsgálatánál az EAA-k metabolitjaival, míg a migráció és membrán fluiditás meghatározásakor EAA-kal különböző koncentrációban kezeltük a sejteket. A fagocitózis és a migráció esetében a minták kiértékelését fluoreszcens mikroszkóp segítségével végeztük, a membrán fluiditást fluoreszcencia anizotrópiás módszerrel határoztuk meg. A tömény szeszesitalok fogyasztásával járó egészségkockázat populációs alapú becsléséhez Monte Carlo valószínűségi szimulációt alkalmaztunk. Eredményeink szerint az EAA-k koncentrációja külön-külön, és az összes EAA tartalma a nem regisztrált tömény szeszesitalmintákban szignifikánsan magasabb volt a regisztráltakéhoz képest. Az acetaldehid és az EAA-k metabolitjainak keveréke, valamint az acetaldehid és az EAA-k metabolitjainak elegye együttesen koncentrációtól függő módon, toxikológiailag releváns koncentrációkban gátolta a PMNL-k és monociták fagocitózisát. Ennek szerepe lehet az alkohol függőségben szenvedőknél és krónikus nagyivóknál a fertőző betegségek iránti fokozott érzékenység kialakulásában. Az EAA-k növelték a PMNL-k migrációs képességét és membrán fluiditását. Túlzott alkoholfogyasztás esetén az etanol mellett fokozhatják a PMNL-k szöveti infiltrációját, ezáltal gyorsíthatják az alkoholos hepatitisz progresszióját. Kockázatbecslésünk alapján a gyümölcsből készült, nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztása jelenti a legnagyobb egészségkockázatot, ezért további vizsgálatokra van szükség annak megállapítására, hogy ennek mekkora szerepe van a közép- és kelet-európai országokban a Nyugat-Európához képest magasabb alkoholfogyasztással összefüggő halálozásban.

8. Summary

By consuming recorded and unrecorded spirits, in addition to ethanol other aliphatic alcohols (OAAs) such as methanol, 1- and 2-propanol, 1- and 2-butanol, isobutanol and isoamyl alcohol can also be ingested. The composition of unrecorded spirits may differ from their recorded counterparts. Therefore, our aim was to ascertain whether there is any difference in the amounts of OAAs in recorded and unrecorded spirits. Our previous research has demonstrated that OAAs reduce the phagocytosis by polymorphonuclear leukocytes (PMNLs) and monocytes. However, metabolites of OAAs can also influence the function of PMNLs and monocytes. Therefore, the other objective of our study was to measure PMNL and monocyte phagocytosis following treatment of the cells with metabolites OAAs alone and in combination with acetaldehyde as well as examine the effect of OAAs on migration and membrane fluidity of PMNs. In addition, our purpose was to determine whether there is any difference in the health risk from consumption of recorded and unrecorded spirits. Spirit samples were collected from recorded and unrecorded sources and then their ethanol and OAA concentrations were determined by gas chromatography/mass spectrometry. PMNLs and monocytes were separated from human peripheral blood. To investigate phagocytosis, the cells were treated individually with metabolites of OAAs and in combination with acetaldehyde. To examine migration and membrane fluidity of PMNLs, the cells were treated separately with methanol, ethanol, and mixture of OAAs. The phagocytosis, migration, and membrane fluidity was examined by fluorescence microscopy, migration chambers, and fluorescence anisotropy method, respectively. To compare the health risks associated with the consumption of recorded and unrecorded spirits, a population-based risk assessment was performed by a Monte Carlo type probabilistic simulation. Our results showed that the concentration of OAAs in unrecorded spirits was significantly higher than those in their recorded counterparts. Metabolites of OAAs inhibited phagocytosis by PMNLs and monocytes in a concentration-dependent manner and when combined with acetaldehyde, they caused a further decrease in phagocytic activity. In combination with acetaldehyde, they may inhibit phagocytosis at toxicologically relevant concentrations in alcohol abusers and chronic heavy drinkers, thereby contributing to their increased susceptibility to infectious diseases. Our findings showed that OAAs increased the membrane fluidity and migration of PMNLs. Besides ethanol, OAAs may further enhance the infiltration of PMNLs into the liver in chronic heavy drinkers and in this manner exacerbate alcohol-induced hepatitis. Our risk assessment showed that consumption of unrecorded fruit spirits posed the highest health risk. Further studies are needed to assess whether there is any association between the increased risk from consumption of unrecorded fruit spirits and alcohol-related mortality in the countries of Central and Eastern Europe.

9. Irodalomjegyzék

Adachi J., Mizoi Y., Fukunaga T., Ogawa Y., Imamichi H. (1989): Comparative study on ethanol elimination and blood acetaldehyde between alcoholics and control subjects. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 13., 601-604.

Agilent MSD Productivity ChemStation for GC and GC/MSD Systems Rev. E.02.00.
<http://sim-gmbh.de/en/support/downloads/96-specification-eng/file.html>

Amulic B., Cazalet C., Hayes G. L., Metzler K. D., Zychlinsky A. (2012): Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu. Rev. Immunol.*, 30., 459-489.

Aricha B., Fishov I., Cohen Z., Sikron N., Pesakhov S., Khozin-Goldberg I., Dagan R., Porat N. (2004): Differences in Membrane Fluidity and Fatty Acid Composition between Phenotypic Variants of *Streptococcus pneumoniae*. *J. Bacteriol.*, 14., 4638-4644.

Árnyas E. M., Pál L., Baranyi G., Bujdosó O., Rácz G., Ádány R., McKee M., Szűcs S. (2016): Metabolites of aliphatic alcohols detected in alcoholic beverages inhibit phagocytosis. *Alcohol* 51., 388-394.

Árnyas E.M., Pál L., Kovács C., Ádány R., McKee M., Szűcs S. (2012): Aliphatic alcohols of illegally produced spirits can act synergistically on superoxide-anion production by human granulocytes. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 34., 844-851.

Babior B. M. (2004): NADPH oxidase. *Curr. Opin. Immunol.*, 16., 42-47.

Babor T. F. (2010): *Alcohol: No Ordinary Commodity – Research and Public Policy*, Oxford University Press, New York (NY).

Baker R.C., Kramer R.E. (1999): Cytotoxicity of short-chain alcohols. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 39., 127–150.

Bautista A.P. (2002): Neutrophilic infiltration in alcoholic hepatitis. *Alcohol*, 27., 17-21.

Bautista P. A., D'Souza N. B., Lang C.H., Spitzer J. J. (1992): Modulation of F-met-leu phe induced chemotactic activity and superoxide production by neutrophils during chronic ethanol intoxication. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 16., 788-794.

Bell S., Daskalopoulou M., Rapsomaniki E., George J., Britton A., Bobak M., Casas J. P., Dale C. E., Denaxas S., Shah A. D., Hemingway H. (2017): Association between clinically recorded

alcohol consumption and initial presentation of 12 cardiovascular diseases: population based cohort study using linked health records. *British medical journal*. 356:j909.

Bilzer N., Penners B. M., Conrad A. (1991): Die Methanolkinetik bei chronischem Alkoholismus. *Blutalkohol*, 28., 377-392.

Blander J.M (2007): Coupling Toll-like receptor signalling with phagocytosis: potentiation of antigen presentation. *Trends Immunol.*, 28., 19-25.

Bonte W., Rüdell E., Sprung R., Frauenrath C., Blanke E., Kupila G., Záh G. (1981): Experimentelle Untersuchungen zum Nacetaldehyd weis geringer Dosen höherer aliphatischer Alkohole im Blut von Versuchsteilnehmern, *Blutalkohol*, 18., 399-411.

Bujdosó O., Pál L., Árnýas E. (2017): Kereskedelmi és nem kereskedelmi forgalomból származó tömény szeszesitalok acetaldehyd tartalmának meghatározása.

Bujdosó O., Pál L., Nagy A., Árnýas E., Ádány R., Sándor J., McKee M., Szűcs S. (2019): Is there any difference between the health risk from consumption of recorded and unrecorded spirits containing alcohols other than ethanol? A population-based comparative risk assessment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 106., 334-345.

Dale D. C., Boxer L., Liles W. C. (2008): The phagocytes: neutrophils and monocytes. *Blood*, 112., 935-945.

Dessi, M., Noce, A., Bertucci, P., Manca di Villahermosa, S., Zenobi, R., Castagnola, V., Addressi, E., & Di Daniele, N. (2013): Atherosclerosis, Dyslipidemia, and Inflammation: The Significant Role of Polyunsaturated Fatty Acids, *International Scholarly Research Network Inflammation*, 2013, 191823.

Désy O., Carignan D., Pedro Campos-Lima O. (2012): Short-term immunological effects of non-ethanolic short-chain alcohols. *Toxicol. Lett.*, 210., 44-52.

Dolganiuc A., Bakis G., Kodys K. (2006): Acute ethanol treatment modulates Toll-like receptor-4 association with lipid rafts. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 30., 76-85.

Duong A., Steinmaus C., McHale C. M., Vaughan C. P., Zhang L. (2011): Reproductive and developmental toxicity of formaldehyde: a systematic review. *Mutat. Res.* 728., 118-38.

EFSA Scientific Committee. Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA Journal* 2012; 10., 2579, www.efsa.europa.eu.

Ehrig T., Bohren K. M., Wermuth B., von Wartburg J. P. (1988): Degradation of Aliphatic Alcohols by Human Liver Alcohol Dehydrogenase: Effect of Ethanol and Pharmacokinetic Implications. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 12, 789-794.

English D., Andersen B.R. (1974): Single-step separation of red blood cells. Granulocytes and mononuclear leukocytes on discontinuous density gradients of Ficoll-Hypaque. *J. Immunol. Methods.*, 5, 249-252.

Escribá P.V., González-Ros J.M., Goni F.M., Kinnunen P.K., Vígh L., Sánchez-Magraner L., Fernández A.M., Busquets X., Hováth I., Barceló-Coblijn G. (2008): Membranes: a meeting point for lipids, proteins and therapies. *J. Cell. Mol. Med.*, 12., 829-875.

Fadda F., Rossetti Z. L. (1998): Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Prog. Neurobiol.*, 56., 385-431.

Faurschou M., Borregaard N. (2003): Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microb. Infec.*, 5., 1317-1327.

Faustman, E.M., Omenn, G.S., (1996): Chapter 4. Risk assessment. In: Klaassen, C.D., Amdur, M.O., Doull, J. (Eds.), *Casarett and Doull's Toxicology, the Basic Science of Poisons*, fifth ed. McGraw-Hill, New York, pp. 75–88.

Filippi M-D. (2019): Neutrophil transendothelial migration: updates and new perspectives. *Blood*, 133., 2149-2158.

Forslid J., Hed J. (1982): In vitro effect of hydrocortisone on the attachment and ingestion phases of immunoglobulin G- and complement component 3b-mediated phagocytosis by human neutrophils. *Infect. Immun.*, 38., 811-816.

Gerhardt T., Ley K. (2015): Monocyte trafficking across the vessel wall. *Cardiovasc. Res.*, 107., 321–330.

Gilg T. (2012): Besonderheiten (unfallflucht, nacetaldhid trunk, begleitstoffanalyse). In: Madca, B., Mußhoff, F., Berghausn, G., Hrsg (Eds.), *Verkehrsmedizin: Fahreignung, Fahrsicherheit, Unfallkonstruktion*. Köln. Deutscher Ärzte-Verlag, 480-485.

- Goldstein D. B. (1986): Effect of alcohol on cellular membranes. *Ann. Emerg. Med.*, 15., 1013-1018.
- Gramenzi A., Caputo F., Biselli M., Kuria F., Loggi E., Andreone P., Bernardi M. (2006): Review article: Alcoholic liver disease—Pathophysiological aspects and risk factors. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 24., 1151–1161.
- Guo R., Ren J. (2010): Alcohol and acetaldehyde in public health: from marvel to menace. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.*, 7., 1285–1301.
- Haffner H. T., Batra A., Wehner H. D., Besserer K., Mann K. (1993): Methanol level and methanol elimination in alcoholic patients. *Blutalkohol.*, 30., 52-62.
- Hardy S. J., Robinson B. S., Poulos A., Harvey D. P., Ferrante A., Murray A. W. (1991): The neutrophil respiratory burst. Responses to fatty acids, N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine and phorbol ester suggest divergent signalling mechanisms. *Eur. J. Biochem.*, 198., 801-806.
- Hed J., Hallden G., Johansson S. G., Larsson P. (1987): The use of fluorescence quenching in flow cytofluorometry to measure the attachment and ingestion phases in phagocytosis in peripheral blood without prior cell separation. *J. Immunol. Methods.* 101., 119-125.
- Huffer S., Clark M. E., Ning J. C., Blanch H. W., Clark D. S. (2011): Role of Alcohols in Growth, Lipid Composition, and Membrane Fluidity of Yeasts, Bacteria, and Archaea. *Appl. Environ. Microbiol.*, 77., 6400–6408.
- International Agency for Research on Cancer (2009): Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. <http://monographs.iarc.fr>
- International Agency for Research on Cancer (2012): A Review of Human Carcinogens: Personal Habits and Indoor Combustions, Volume 100E, Lyon.
- Jareo P.W., Preheim L.C., Gentry M.J. (1996): Ethanol Ingestion Impairs Neutrophil Bactericidal Mechanisms against *Streptococcus pneumoniae*. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 20., 1646-1652.
- Jones A. W. (2000): Elimination half-life of acetone in humans: case reports and review of the literature. *J. Anal. Toxicol.*, 24., 8-10.

Kantari C., Pederzoli-Ribeil M., Witko-Sarsat V. (2008): The role of neutrophils and monocytes in innate immunity. *Contrib. Microbiol.*, 15., 118-146.

Karavitis J., Kovács E.J. (2011): Macrophage phagocytosis: effect of environmental pollutants, alcohol, cigarette, smoke and other external factors. *J. Leukoc. Biol.*, 90., 1065-1078.

Karlmark K. R., Tacke F., Dunay I. R. (2012): Monocytes in health and disease. *Eur. J. Microbiol. Immunol.*, 2., 97-102.

Lachenmeier D. W., Musshoff F. (2004): Begleitstoffgehalte alkoholischer Getränke. *Rechtsmedizin.*, 14., 454–462.

Lachenmeier D. W., Rehm J. (2013a): Unrecorded alcohol – no worries besides ethanol: a population-based probabilistic risk assessment. In book: *Alcohol Policy in Europe: Evidence from AMPHORA* Edition: 2nd Chapter: 11 Publisher: The AMPHORA project Editors: Anderson P, Braddick F, Reynolds J, Gual A. 94-106.

Lachenmeier D. W., Sohnius E. M. (2008): The role of acetaldehyde outside ethanol metabolism in the carcinogenicity of alcoholic beverages: evidence from a large chemical survey. *Food. Chem. Toxicol.*, 46., 2903-2911.

Lachenmeier D.W., Monakhova Y. B., Rehm J. (2014): Influence of unrecorded alcohol consumption on liver cirrhosis mortality. *World. J. Gastroenterol.*, 20., 7217–7222.

Lachenmeier D.W., Rehm J. (2013b): What is the main source of human exposure to higher alcohols and is there a link to immunotoxicity? *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 35., 451–453.

Lachenmeier D.W., Rehm J., Gmel G. (2007): Surrogate alcohol: what do we know and where do we go? *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 31., 1613-1624.

Lachenmeier, D.W., Ganss, S., Rychlak, B., Rehm, J., Sulkowska, U., Skiba, M., Zatonski, W. (2009b): Association between quality of cheap and unrecorded alcohol products and public health consequences in Poland. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 33., 1757-1769.

Lachenmeier, D.W., Leitz, J., Schoeberl, K., Kuballa, T., Straub, I., Rehm, J. (2011a): Quality of illegally and informally produced alcohol in Europe: Results from the AMPHORA project. *Adicciones.*, 23., 133-140.

Lachenmeier D.W, Kanteres F., Rehm, J. (2011b): Epidemiology-based risk assessment using the benchmark dose/margin of exposure approach: the example of ethanol and liver cirrhosis. *Int. J. Epidemiol.*, 40., 210-218.

Lachenmeier, D.W., Sarsh, B., & Rehm, J., (2009a): The composition of alcohol products from markets in Lithuania and Hungary, and potential health consequences: a pilot study. *Alcohol Alcohol.*, 44., 93-102.

Lämmermann T., Germain R. N. (2014): The multiple faces of leukocyte interstitial migration. *Semin. Immunopathol.*, 36., 227–251.

Lang K., Väli M., Szűcs S., Ádány R., McKee M. (2006): The composition of surrogate and illegal alcohol products in Estonia. *Alcohol Alcohol.*, 41., 446-450.

Lau A.H., Szabó íg., Thomson A.W. (2009): Antigen-presenting cells under the influence of alcohol. *Trends. Immunol.*, 1., 13-22.

Liew P. X. és Kubes P. (2019): The neutrophil's role during health and diseases. *Physiol. Rev.* 99., 1223–1248.

Marmet S, Rehm J, Gmel G, Frick H. (2014): Alcohol-attributable mortality in Switzerland in 2011 age-specific causes of death and impact of heavy versus non-heavy drinking. *Swiss. Med. Wkly.*, 144, w13947.

McKarns S.C., Hansch C., Caldwell W.S. (1997): Correlation between hydrophobicity of short-chain aliphatic alcohols and their ability to alter plasma membrane integrity. *Fundam, Appl, Toxicol.*, 36., 62-70.

McKee M., Szűcs S., Sárváry A., Ádány R., Kiryanov N., Saburova L., Tomkins S., Andreev E., Leon D. A. (2005): The composition of surrogate alcohols consumed in Russia. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 29.,1884-1888.

Tóth M. E., Víg L., Sántha M. (2014): Alcohol stress, membranes, and chaperones. *Cell Stress and Chaperones.*, 19., 299–309.

Milán C., Mauricio J. C., Ortega J. M. (1990): Alcohol and aldehyde dehydrogenase from *Saccharomyces cerevisiae*: specific activity and influence on the production of acetic acid, ethanol and higher alcohols in the first 48 h of fermentation of grape must. *Microbios.*, 64., 93-101.

- Molina P.E., Happel K.I., Zhang P., Kolls J.K., Nelson S. (2010): Focus on: Alcohol and the Immune System. *Alcohol. Res. Health.*, 33., 97-108.
- Nelson S., Kolls J.K. (2002): Alcohol, host defence and society. *Nat. Rev. Immunol.*, 2., 205-209.
- Nielsen G. D., Larsen S. T., Wolkoff P. (2012): Recent trend in risk assessment of formaldehyde exposures from indoor air. *Arch. Toxicol.*, 87., 73-98.
- Nourshargh S., Alon R. (2014): Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity.*, 41., 694-707.
- Ozen O. A., Akpolat N., Songur A., Kus I., Zararsiz I., Ozacmak V. H., Sarsilmaz M. (2005): Effect of formaldehyde inhalation on Hsp70 in seminiferous tubules of rat testes: an immunohistochemical study. *Toxicol. Ind. Health.*, 21., 249–254.
- Pál L., Árnýas E.M., Bujdosó O., Baranyi G., Rác G., Ádány R., McKee M., Szűcs S. (2015): Aliphatic alcohols in spirits inhibit phagocytosis by human monocytes. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 37., 193-201.
- Pál L., Árnýas E.M., Tóth B., Ádám B., Rác G., Ádány R., McKee M., Szűcs S. (2013): Aliphatic alcohol contaminants of illegally produced spirits inhibit phagocytosis by human granulocytes. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 35., 251-256.
- Patel S., Behara R., Swanson G. R., Forsyth C. B., Voigt R. M., Keshavarzian A. (2015): Alcohol and the Intestine. *Biomolecules.*, 5., 2573–2588.
- Popova S., Rehm J., Patra J., Zatonsky W. (2007): Comparing alcohol consumption in central and eastern Europe to other European countries. *Alcohol. Alcohol.*, 42., 465-473.
- Purohit V., Bode J. C., Bode C., Brenner D. A., Choudhry M. A., Hamilton F., Turner R. J. (2008): Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin and medical consequences. *Alcohol.*, 42., 349-361.
- Ramaiah S.K., Jaeschke H. (2007): Role of neutrophils in the pathogenesis of acute inflammatory liver injury. *Toxicol. Pathol.*, 35., 757-766.
- Rehm J., Kailasapillai S., Larsen E., Rehm M.X., Samokhvalov A.V., Shield K.D, Roerecke M., Lachenmeier D.W. (2014): A systematic review of the epidemiology of unrecorded alcohol consumption and the chemical composition of unrecorded alcohol. *Addiction.*, 109., 880-893.

- Rehm J., Kanteres F., Lachenmeier D.W. (2010): Unrecorded consumption, quality of alcohol, and health consequences. *Drug. Alcohol. Rev.*, 29., 426–436.
- Rehm J., Room R., Graham K., Monteiro M., Gmel G., Sempos C.T. (2003): The relationship of average volume of alcohol consumption and patterns of drinking to burden of disease: an overview. *Addiction.*, 98., 1209-1228.
- Rehm J., Shield K.D. (2013): Global alcohol-attributable deaths from cancer, liver cirrhosis, and injury in 2010. *Alcohol. Res.*, 35., 174-83.
- Reinisch N., Wiedermann C.J., Ricevuti G. (2000): Inhibition of Human Peripheral Blood Neutrophil Respiratory Burst by Alcohol-Based Venipuncture Site Disinfection. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 7., 980–982.
- Savary B. J., Nuñez A. (2003): Gas chromatography-mass spectrometry method for determining the methanol and acetic acid contents of pectin using headspace solid-phase microextraction and stable isotope dilution. *J. Chromatogr. A.*, 31., 1017., 151-159.
- Serbina N. V., Jia T, Hohl T. M., Pamer E. G. (2008): Monocyte-Mediated Defense Against Microbial Pathogens. *Annu. Rev. Immunol.*, 26., 421–452.
- Sitarek, K., Berlińska, B., Barański, B., (1994): Assessment of the effect of n-butanol given to female rats in drinking water on fertility and prenatal development of their offspring. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health.*, 7., 365-370.
- Smith J.A. (1994): Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword. *J. Leukoc. Biol.* 56., 672-686.
- Smyth A., Teo K. K., Rangarajan S., O'Donnell M., Zhang X., Rana P., et al. (2015): Alcohol consumption and cardiovascular disease, cancer, injury, admission to hospital, and mortality: a prospective cohort study. *The Lancet* 386., 1945-1954.
- Spengler, M.I., Svetaz, M.J., Leroux, M.B., Bertoluzzo, S.M., Parente, F.M., & Bosch, P. (2014): Lipid peroxidation affects red blood cells membrane properties in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 58., 489-495.
- Strubelt O., Deters M., Pentz R., Siegers C.P., Younes M. (1999): The toxic and metabolic effects of 23 aliphatic alcohols in the isolated perfused rat liver. *Toxicol. Sci.*, 49., 133–142.

- Summers C., Rankin S. M., Condliffe A. M., Singh N., Peters A. M., Chilvers E. R. (2010): Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends Immunol.*, 31., 318-324.
- Swanson J. A., Hoppe A. D. (2004): The coordination of signalling during Fc receptor mediated phagocytosis. *J. Leukoc. Biol.*, 76., 1093-1103.
- Szabo G., Mandrekar P. (2009): A recent perspective on alcohol, immunity, and host defence. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 33., 220-232.
- Szabo Gy. (1999): Consequences of alcohol consumption on host defence. *Alcohol. Alcohol.*, 34., 830-841.
- Szűcs S., Sárváry A., McKee M., Ádány R. (2005): Could the high level of cirrhosis in central and eastern Europe be due to the quality of alcohol consumed? An exploratory investigation. *Addiction* 100., 536-542.
- Tomonaga A., Hirota M., Snyderman R. (1983): Effect of membrane fluidizers on the number and affinity of chemotactic factor receptors on human polymorphonuclear leukocytes. *Microbiol. Immunol.*, 27., 961-972.
- Tuma D.J., Casey C.A. (2003): Dangerous by-products of alcohol breakdown-focus on adducts. *Alcohol. Res. Health* .27., 285-290.
- Underhill D.M., Gantner B. (2004): Integration of Toll-like receptor and phagocytic signalling for tailored immunity. *Microbes. Infect.*, 6., 1368-1373.
- Uribe-Querol E., Rosales C. (2020): Phagocytosis: Our Current Understanding of a Universal Biological Process. *Front. Immunol.*, 11., 1066.
- U.S. EPA. (1986). Rat oral sub-chronic toxicity study with isobutyl alcohol. Office of Solid Waste, Washington, DC.
- U.S. EPA National Toxicological programme. (2004): Toxicology and carcinogenesis. Studies of urethane, ethanol, and urethane/ethanol (urethane, CAS No. 51-79-6; ethanol, CAS No. 64-17-5) in B6C3F1 mice (drinking water studies). *Natl. Toxicol. Program. Tech. Rep. Ser.*, 510., 1-346.
- U.S. EPA. Toxicological review of n-Butanol (external Review Draft). September 2011. EPA/635/R-11/081A. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC.

U.S. EPA. (2013). Toxicological review of Methanol (Noncancer) (CASRN 67-56-1) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-11-001F. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC.

Vrsalovic M., Vrsalovic M. M., Presecki A. V., Lukac J. (2007): Modulating role of alcohol and acetaldehyde on neutrophil and monocyte functions in vitro. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 50., 462-465.

Wang N., Yang Y., Zhang L., Ye L. (2006): Reproductive toxicity of formaldehyde on male mice. *Community Medical Journal*, 4., 13–15.

Wang X., Duan L., Yan Y., Yang X. (2005): Study on formaldehyde's effect on germ cells in male mice. *Journal of Central China Normal University*, 39., 373–378.

Wilkinson, C.F., Christoph, G.R., Julien, E., Kelley, J.M., Kronenberg, J., McCarthy, J., Reiss, R. (2000): Assessing the risks of exposures to multiple chemicals with a common mechanism of toxicity: how to cumulate? *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 31., 30-43.

Wood A. M., Kaptoge S., Butterworth A. S., Willeit P., Warnakula S., Bolton T., MMath et al. (2018): Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *The Lancet* 391., 1513-1523.

World Health Organization (2018): Global status report on alcohol and health. Geneva.

World Health Organization (1989): International Programme On Chemical Safety, Environmental Health Criteria 89: Formaldehyde.

World Health Organization (1995): International Programme On Chemical Safety, Environmental Health Criteria 167: Acetaldehyde.

World Health Organization (1998): International Programme On Chemical Safety, Environmental Health Criteria 207: Acetone.

World Health Organization (2010): WHO guidelines for indoor air quality: Selected pollutants. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf.

World Health Organization (WHO) (1987): International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 65, Butanols: four isomers, 1-Butanol, 2-Butanol, tert-Butanol, Isobutanol. Geneva.

- World Health Organization (1990a): International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 103, 1-propanol. Geneva.
- World Health Organization (1990b): International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 102, 2-propanol. Geneva.
- World Health Organization (2014): Global status report on alcohol and health. Geneva.
- World Health Organization (2015): Global Information system on Alcohol and Health (GISAH). World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- Xing, S-y; Ye, L.; Wang, N-n. (2007): [Toxic effect of formaldehyde on reproduction and heredity in male mice]. *Journal of Jilin University*, 33., 716–718.
- Xu R., Huang H., Zhang Z., Wang F.S. (2014): The role of neutrophils in the development of liver diseases. *Cell. Mol. Immunol.*, 11., 224-231.
- Yang, X., Askarova, S., & Lee, J.C. (2010): Membrane Biophysics and Mechanics in Alzheimer's Disease. *Mol. Neurobiol.*, 41., 138-148.
- Yuli I., Tomonaga A., Snyderman R. (1982): Chemoattractant receptor functions in human polymorphonuclear leukocytes are divergently altered by membrane fluidizers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 79., 5906-5910.
- Zakhari S. (2006): Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol. Res. Health.*, 29., 245-254.
- Zakhari S. (2013): Alcohol metabolism and epigenetics changes. *Alcohol. Res.*, 35., 6-16.
- Zimmerli B., Schlatter J. (1991): Ethyl carbamate: analytical methodology, occurrence, formation, biological activity and risk assessment. *Mutat. Res.*, 259., 325-350.
- Zuba D., Piekoszewski W., Pacetaldehyd J., Winnik L., Parczewski A. (2002): Concentration of ethanol and other volatile compounds in the blood of acutely poisoned alcoholics. *Alcohol.*, 26., 17-22.
- Zuible A., Wiener E., Wickramasinghe S.N. (1992): In vitro effects of ethanol on the phagocytic and microbial killing activities of normal human monocytes and monocyte-derived macrophages. *Clin. Lab. Haematol.*, 14., 137-147.
- Zychlinsky A., Weinrauch Y., Weiss J. (2003): Introduction: Forum in immunology on neutrophils. *Microb. Infec.* 5, 1289-1291.



Nyilvántartási szám: DEENK/27/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Bujdosó Orsolya

Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Bujdosó, O.**, Pál, L., Nagy, A. C., Árnycs, E., Ádány, R., Sándor, J., McKee, M., Szűcs, S.: Is there any difference between the health risk from consumption of recorded and unrecorded spirits containing alcohols other than ethanol? A population-based comparative risk assessment.
Regul. Toxicol. Pharmacol. 106, 334-345, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.05.020>
IF: 2.652
2. Pál, L., **Bujdosó, O.**, Szűcs, S., Baranyi, G., Borbásné Sebestyén, V., Vámosi, G., Rácz, G., Ádány, R., McKee, M., Árnycs, E.: How do methanol and higher alcohols found in alcoholic beverages affect membrane fluidity and migration of granulocytes?
J. Food Biochem. 42 (5), 1-8, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jfbc.12593>
IF: 1.358
3. Árnycs, E., Pál, L., Baranyi, G., **Bujdosó, O.**, Rácz, G., Ádány, R., McKee, M., Szűcs, S.: Metabolites of Aliphatic Alcohols Detected in Alcoholic Beverages Inhibit Phagocytosis.
Alcohol Alcohol. 51 (4), 388-394, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/agv132>
IF: 2.757





További közlemények

4. Pál, L., Muhollari, T., **Bujdosó, O.**, Fehérné Baranyai, E., Nagy, A. C., Árnas, E., Ádány, R., Sándor, J., McKee, M., Szűcs, S.: Heavy metal contamination in recorded and unrecorded spirits. Should we worry?

Regul. Toxicol. Pharmacol. 116, 1-10, 2020.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104723>

IF: 2.652 (2019)

5. Pál, L., Árnas, E., **Bujdosó, O.**, Baranyi, G., Rác, G., Ádány, R., McKee, M., Szűcs, S.: Aliphatic alcohols in spirits inhibit phagocytosis by human monocytes.

Immunopharmacol. Immunotoxicol. 37 (2), 193-201, 2015.

DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/08923973.2015.1009998>

IF: 1.617

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 11,036

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,767**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.01.21.



10. Tárgyszavak

alkoholfogyasztás, regisztrált szeszitalok, nem regisztrált szeszitalok, alifás alkoholok, polimorfonukleáris leukociták, monociták, fagocitózis, membrán fluiditás, populációs alapú összehasonlító kockázatbecslés

key words: alcohol consumption, recorded spirits, unrecorded spirits, aliphatic alcohols, polymorphonuclear leukocytes, monocytes, phagocytosis, membrane fluidity, population-based comparative risk assessment

11. Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Szűcs Sándornak a dolgozat elkészítésében nyújtott segítségéért, rendkívül értékes tanácsaiért és türelméért, valamint Dr. Pál Lászlónak a gyakorlatban nyújtott segítségéért. Dr. Ádány Róza professzornőnek, Dr. Balázs Margit professzornőnek és Dr. Sándor János professzor úrnak, hogy lehetővé tették számomra a kutatást a Népegészség- és Járványtani Intézetben. Szintén köszönettel tartozom Dr. Martin McKee professzornak az European Centre on Health of Societies in Transition (London School of Hygiene and Tropical Medicine) igazgatójának az angol nyelvű közlemények szakmai és nyelvi lektorálásáért. Külön köszönöm Kovács Györgynének, Dr. Rácz Gábornak, Baranyi Gergőnek és Erdei Dóra Szibillnek a laboratóriumi munkában nyújtott segítségét. Köszönettel tartozom a Debreceni Egyetem, Népegészség- és Járványtani Intézet minden munkatársának, akik segítségükkel hozzájárultak disszertációm elkészítéséhez. Végül köszönöm a férjemnek, családomnak, barátaimnak, hogy türelmükkel és tanácsadásukkal segítették munkámat.

A doktori értekezés elkészítését támogatták a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 és az EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 projektek, melyeket az Európai Szociális Alap finanszírozott. A munkát a Magyar Tudományos Akadémia (szerződés szám: 2011 TKI 473) és az Emberi Erőforrások Minisztériuma (szerződés szám: 1E4DBNX1EG03 320 és 1Q4DBNX1STIP 320) is támogatta.

12. Függelék

1. számú melléklet

a folyamat megnevezése	felhasznált anyagok	a gyártó neve	származási hely
gázkromatográfiás vizsgálat	etanol	Merck Kft.	Darmstadt, Németország
	metanol		
	1-propanol		
	2-propanol		
	1-butanol		
	2-butanol		
	izobutanol		
	izoamil-alkohol		
	acetonitril		
polimorfonukleáris leukociták és monociták kezelése	etanol	Sigma-Aldrich Kft.	Budapest, Magyarország
	metanol		
	1-propanol		
	2-propanol		
	1-butanol		
	2-butanol		
	izobutanol		
	izoamil-alkohol		
	Ficoll-Histopaque oldat (1,077 g/ml)		
	Ficoll-Histopaque oldat (1,119 g/ml)		
	paraformaldehid		
	N-formil-metionil-leucil-fenilalanin (FMLP)		
	4'6'-diamidino-2-fenillindolt (DAPI)		
formaldehid	Scharlab Magyarország Kft.	Debrecen, Magyarország	

1. táblázat

A kutatáshoz felhasznált anyagok

a folyamat megnevezése	felhasznált anyagok	a gyártó neve	származási hely
polimorfonukleáris leukociták és monociták kezelése	aceton	Alfa Aesar GmbH & Co KG	Németország
	acetaldehid		
	1-propanal		
	1-butanal		
	2-butanon	Merck Kft.	Darmstadt, Németország
migrációs vizsgálat	migrációs kamra	VWR Kft.	Debrecen, Magyarország
membrán fluiditás vizsgálat	1-6-difenil-1,3,5-hexatriént (DPH)	Sigma-Aldrich Kft.	Budapest, Magyarország
reagensek	nátrium-klorid	Reanal Finomvegyszergyár ZRt.	Budapest, Magyarország
	glükóz		
	kálium-klorid		
	kalcium-klorid		
	magnézium-klorid		
	nátrium-dihidrogén foszfát		
fagocitózis vizsgálat	zimoszán-A részecske (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	Sigma-Aldrich Kft.	Budapest, Magyarország
	fluoreszcein izotiocianát (FITC)		
	4',6'-diamidino-2-fenillindolt (DAPI)		
	paraformaldehid		
	anti-humán CD14 monoklonális antitest	Becton Dickinson Hungary Kft	Környe, Magyarország
	DyLight 594 anti-egér IgG antitest	Vector Laboratories Kft	Peterborough, Anglia
	sejttenyésztő kamra	VWR International Kft	Debrecen, Magyarország
	humán AB szérum	Debreceni Regionális Vérellátó Központ	Debrecen, Magyarország

2. táblázat

A kutatáshoz felhasznált anyagok

2. számú melléklet

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó etanol-expozíció kiszámítása és becslése

1. forgatókönyv: populációs átlagfogyasztás

A magyarországi regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó etanol-expozíció becsléséhez az adatok a WHO Global Information on Alcohol and Health (GISAH) kiadványából származtak (WHO, 2015). Ezek szerint hazánkban 2010-ben az egy főre jutó, abszolút etanolra átszámított alkoholfogyasztás 13,3 liter, nemekre bontva nőknél 7,1 liter, férfiaknál 20,4 liter volt. Ebből 11,3 liter regisztrált (az összes fogyasztás 85 %-a), míg 2,0 liter (az összes fogyasztás 15 %-a) nem regisztrált szeszesital volt. A megivott regisztrált szeszesitaloknak 34,3% volt tömény szeszesital, ami 3,9 liter/főnek felel meg, azaz az összes fogyasztás (13,3 liter/fő) 29,1 %-nak. Figyelembe véve a regisztrált (85 %) és a nem regisztrált (15%) szeszesitalok fogyasztási arányát, nőknél 2,1 liter/fő ($7,1 \times 0,85 \times 0,343$ liter/fő), férfiaknál 5,9 liter/fő ($20,4 \times 0,85 \times 0,342$ liter/fő) volt a regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztása. Arra vonatkozóan, hogy a nem regisztrált szeszesital fogyasztásból mennyi volt a tömény szeszesitalok fogyasztási aránya nem áll rendelkezésre adat. Korábbi tanulmányok azonban azt mutatták, hogy a Magyarországon megivott nem regisztrált szeszesitalok szinte kizárólag gyümölcsből készült tömény szeszesitalok (Popova és mtsai, 2007). Ezért az egy főre eső nem regisztrált tömény szeszesital fogyasztást egyenlőnek tekintettük a teljes (2,0 liter/fő) nem regisztrált alkoholfogyasztással. Tekintetbe véve a nem regisztrált szeszesitalok 15 %-os fogyasztási arányát, a nők 1,1 liter/fő ($7,1 \times 0,15$ liter/fő), a férfiak 3,1 liter/fő ($20,4 \times 0,15$ liter/fő) nem regisztrált tömény szeszesitalt ittak. A fent említett adatokat használtuk fel a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó EAA-expozíció becslésénél is.

2. forgatókönyv: rendszeres fogyasztók

A rendszeres alkoholfogyasztók egy főre eső összes, regisztrált és nem regisztrált alkoholfogyasztására vonatkozó adatok szintén a WHO GISAH kiadványából származnak (WHO 2015). Ezek alapján az egy főre jutó, abszolút etanolra átszámított alkoholfogyasztás 16,3 liter/fő, nemekre bontva nőknél 9,1 liter/fő, férfiaknál 23,9 liter/fő volt. Arra vonatkozóan, hogy a rendszeres ivók körében mennyi volt a tömény szeszesitalok fogyasztási aránya a regisztrált és a nem regisztrált szeszesital fogyasztáson belül, nem áll rendelkezésre adat. Ezért feltételeztük, hogy a tömény szeszesitalok fogyasztási aránya ugyanaz, mint a populációs

átlagfogyasztásnál, vagyis a regisztrált szeszesitalok 29,1 %-a, míg a nem regisztráltak 15,0%-a tömény szeszesital formájában került fogyasztásra. Ezek alapján a rendszeres fogyasztók egy főre jutó abszolút etanolra átszámított összes alkoholfogyasztásából 4,7 liter/fő regisztrált, míg 2,4 liter/fő nem regisztrált tömény szeszesital volt. Figyelembe véve a 29,1 % -os tömény szeszesital fogyasztási arányt a regisztrált italok esetében, a férfiaknál 7,0 liter/fő, nőknél 2,6 liter/fő volt a regisztrált tömény szeszesital fogyasztás. A nem regisztrált italok esetében 15%-os tömény szeszesital fogyasztási aránnyal számolva, férfiaknál 3,6 liter/fő, nőknél 1,4 liter/fő volt a nem regisztrált tömény szeszesital fogyasztás. A fent említett adatokat használtuk fel a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok, illetve a gyümölcsből előállított regisztrált és nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó EAA expozíció becslésénél is a rendszeres alkoholfogyasztóknál.

3. forgatókönyv: krónikus nagyivók, A változat

Az egészségkockázat legnagyobb fogyasztási szinten történő becsléséhez a krónikus nagyivók által megivott alkohol mennyiségét vettük figyelembe. Ebben az esetben az elfogyasztott alkohol mennyisége férfiak esetében 60 g/nap, míg nőknél 40 g/nap volt (Marmet és mtsai, 2014). Feltéve, hogy a krónikus alkoholfogyasztók csak tömény szeszesitalokat fogyasztanak, akkor a férfiak éves alkoholfogyasztása 27,8 liter/fő, a nők éves alkoholfogyasztása 18,5 liter/fő volt. A regisztrált és nem regisztrált szeszesitalok EAA expozíciójának becslésekor ezeket az alkoholemennyiségeket vettük figyelembe. Ezeket az adatokat használtuk fel a regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok, illetve a gyümölcsből készített regisztrált és nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó EAA expozíció becslésénél is a krónikus nagyivóknál.

3. forgatókönyv: krónikus nagyivók, B változat

Krónikus nagyivók esetében az egészségkockázat becslésekor az előbbinél egy alacsonyabb fogyasztási szintet is figyelembe vettünk. Az elfogyasztott alkohol mennyiségét ebben az esetben is férfiaknál 60 g/napnak, míg nőknél 40 g/napnak tekintettük (Marmet és mtsai, 2014). Figyelembe vettük azonban a regisztrált (85 %) és a nem regisztrált (15%) szeszesitalok fogyasztási arányát. Ezek alapján férfiaknál 23,6 liter/fő, nőknél 15,73 liter/fő volt a regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztása. A nem regisztrált tömény szeszesital fogyasztás esetében ez a mennyiség férfiaknál 4,17 liter/fő, nőknél 2,78 liter/fő volt. Magyarországon a megivott regisztrált szeszesitalok 34,3%-a tömény szeszesital, ezt tekintetbe véve az egy főre jutó regisztrált tömény szeszesital fogyasztás férfiaknál 8,09 liter/fő ($23,6 \times 0,343$), nőknél 5,39

liter/fő ($15,73 \times 0,343$). Korábbi tanulmányok azt mutatták, hogy a Magyarországon megivott nem regisztrált szeszesitalok szinte kizárólag gyümölcsből készült tömény szeszesitalok (Popova és mtsai, 2007). Ezért az egy főre eső nem regisztrált tömény szeszesital fogyasztást egyenlőnek tekintettük a teljes (15 %) nem regisztrált alkoholfogyasztással. Ezzel az aránnyal számolva a nők 2,78 liter/fő ($18,5 \times 0,15=2,78$), a férfiak 4,17 liter/fő ($27,8 \times 0,15=4,17$) nem regisztrált tömény szeszesitalt ittak. Mind a négy fogyasztási szintre vonatkozó alkoholfogyasztási adatokat a dolgozatom 2. táblázata mutatja. A kockázatbecslések eredményei ugyanott a 23-26. ábrákon láthatók.

3. számú melléklet

alkohol [abszolút alkohol mg/liter] ^c	alkoholok koncentrációinak legjobban illeszkedő eloszlásai a regisztrált szeszesitalokban^a	alkoholok koncentrációinak legjobban illeszkedő eloszlásai a nem regisztrált szeszesitalokban^b	alkoholok koncentrációinak legjobban illeszkedő eloszlásai a regisztrált gyümölcsből készült szeszesitalokban
metanol	RiskGamma (0.74998;4417.1)	RiskTriang (0;4899.6;14881)	RiskGamma (0.83195;4602.1)
etanol^c	RiskLoglogistic (0;309.25;13.826)	RiskInvgauss (370.02;66677.63)	RiskPearson5 (65.311;20617)
1-propanol	RiskExpon (388.1)	RiskExpon (1633.6)	RiskExpon (679.79)
1-butanol	RiskExpon (19.253)	RiskTriang (0;0;673.54)	RiskExpon (43.256)
2-butanol	RiskGamma (0.51665;575.99)	RiskGamma (0.5651;825.79)	RiskGamma (0.64204;569.91)
izobutanol	RiskExpon (334.85)	RiskLognorm (759.33;384.07)	RiskExpon (479.39)
izoamil alkohol	RiskExpon (759.7)	RiskPearson5 (9.4827;12713)	RiskGamma (1.2533;1110.3)

1. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált szeszesitalokban lévő etanol és egyéb alifás alkoholok koncentrációinak a legjobban illeszkedő eloszlásaira vonatkozó függvények^a

^aA legjobban illeszkedő eloszlásokat Chi-négyzet statisztikával választottuk ki az @Risk for Excel szoftver 7.5-ös verziójával, alsó határértékként nullát választottunk. A mag értékét 1-re állítottuk be minden elosztásra a RiskSeed () alkalmazásával.

^bMinden nem regisztrált tömény szeszesital gyümölcsből készült, ezért a nem regisztrált gyümölcsből készült tömény szeszesitalokban lévő etanol és egyéb alifás alkoholok koncentrációinak a legjobban illeszkedő eloszlásai megegyeztek a nem regisztrált tömény szeszesitalokéval.

^cAz etanol koncentrációját gramm/literben fejeztük ki.

alkohol	toxikológiai határértékek típusai	toxikológiai határértékek [mg/kg testtömeg/nap]	referencia
metanol	BMDL ₀₅ ^a	43.1	EPA IRIS, 2013
etanol	BMDL _{1.5}	440	Lachenmeier, et al., 2011, U. S. EPA, 2004
1-propanol	NOAEL ^b	296	Lachenmeier, et al., 2008
1-butanol	BMDL ₁₀	26.1	Sitarek, et al., 1994, EPA IRIS, 2011
2-butanol	NOAEL	347	Lachenmeier, et al., 2008
izobutanol	NOAEL	316	EPA IRIS, 1986
izoamil alkohol	NOAEL	206	Lachenmeier, et al., 2008

2. táblázat

Az etanol és az egyéb alifás alkoholok expozíciós küszöbértékének kiszámításához használt toxikológiai határértékek

^a**BMDL_x**: a referencia-dózis konfidencia intervallumának alsó határa, ahol a változás a válaszban valószínűleg kisebb, mint x%.

^b**NOAEL**: no observed adverse effect level (káros hatást még nem okozó dózis)

Referenciák

U.S. EPA. (2013): Toxicological review of Methanol (Noncancer) (CASRN 67-56-1) in support of summary information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-11-001F. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC.

https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0305_summary.pdf#nameddest=rfd.

- Lachenmeier, D.W., Kanteres, F., & Rehm, J. (2011): Epidemiology-based risk assessment using the benchmark dose/margin of exposure approach: the example of ethanol and liver cirrhosis. *Int J Epidemiol.* 40, 210-218.
- Lachenmeier, D.W., Haupt, S., & Schulz, K. (2008): Defining maximum levels of higher alcohols in alcoholic beverages and surrogate alcohol products. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 50, 313–321.
- Sitarek, K., Berlińska, B., & Barański, B. (1994): Assessment of the effect of n-butanol given to female rats in drinking water on fertility and prenatal development of their offspring. *Int J Occup Med Environ Health.* 7, 365-370.
- U.S. EPA. Toxicological review of n-Butanol (external Review Draft). September 2011. EPA/635/R-11/081A. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC. http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=504786.
- U.S. EPA. (1986): (Last Revised - 03/31/1987). Rat oral sub-chronic toxicity study with isobutyl alcohol. Office of Solid Waste, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0169_summary.pdf#nameddest=rfc.
- U.S. EPA National Toxicological programme. (2004): Toxicology and carcinogenesis. Studies of urethane, ethanol, and urethane/ethanol (urethane, CAS No. 51-79-6; ethanol, CAS No. 64-17-5) in B6C3F1 mice (drinking water studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 510:1-346.

paraméter	paraméterek kiszámításához használt képletek ^a
EAA^b expozíció [mg/kg testtömeg/nap]	= alkohol bevitel [abszolút alkohol liter/fő]/365 nap] * EAA-k koncentráció eloszlásának függvénye [abszolút alkohol mg/liter] /testtömeg eloszlásfüggvény [kg] ^c
etanolexpozíció [mg/ kg testtömeg/nap]	= alkohol bevitel [abszolút alkohol liter/fő]/365 [nap] * testtömeg eloszlásfüggvény [kg]* 0.789 [kg/L] ^d * 10 ⁶ ^e
EAA-k EK^f értékeinek számítása	= EAA toxikológiai határértéke [mg/kg testtömeg/nap]/EAA expozíció [mg/kg testtömeg/nap]
etanol EK számítása	= etanol toxikológiai határértéke [mg/kg testtömeg/nap]/etanolexpozíció [mg/kg testtömeg/nap]

3. táblázat

A populációs alapú kockázatbecslés paramétereinek kiszámításához használt képletek

^a@Risk for Excel software version 7.5 (Palisade Corporation, Ithaca, NY, USA) lett használva a számításokhoz.

^bEAA: egyéb alifás alkohol

^ctesttömeg eloszlásfüggvény [kg]: RiskNormal (73.9;14.9) mindkét nemre, RiskNormal (82;13.1) férfiakra, RiskNormal (67.2;12.8) nőkre. A mag értékét 1-re állítottuk be minden elosztásra a RiskSeed () használatával.

^detanol sűrűsége

^eátszámítás kg-ról mg-ra

^fEK: expozíciós küszöb

alkoholok	regisztrált minták száma	regisztrált minták koncentrációtartománya [mg/l]	regisztrált és gyümölcsből készült szeszesitalminták száma	regisztrált és gyümölcsből készült szeszesitalminták koncentrációtartománya [mg/l]	nem regisztrált és gyümölcsből készült szeszesitalminták száma	nem regisztrált és gyümölcsből készült szeszesitalminták koncentrációja [mg/l]
metanol	51	119.3 – 13569.8	43	150.8 – 13569.8	87	243.1 – 14353.0
1-propanol	104	33.1 – 6407.0	50	38.7 – 6407.0	86	152.8 – 16222.0
1-butanol	15	15.2 – 807.5	15	15.2 – 1840.2	44	31.5 – 664.3
2-butanol	36	2.5 – 1949.9	29	2.5 – 1949.9	67	2.2 – 2760.4
izobutanol	67	39.0 – 3169.3	43	71.7 – 3169.3	87	161.7 – 2371.0
izoamil-alkohol	77	24.1 – 5436.8	48	24.1 – 5436.8	87	161.7 – 2371.0

4. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalmintákban kimutatott egyéb alifás alkoholok koncentrációtartományai

4. számú melléklet

fogyasztók	összehasonlított EK*		p érték	összehasonlított EK*		p érték
	megoszlás			megoszlás		
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital-fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital-fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital-fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital-fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital-fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital-fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital-fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital-fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital-fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital-fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital-fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital-fogyasztás	< 0,001

1. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az etanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján populációs átlagfogyasztásnál

A táblázat a 23. ábra „A” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

2. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az etanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján rendszeres alkoholfogyasztásnál

A táblázat a 24. ábra „A” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	> 0,05	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	> 0,05
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	> 0,05	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	> 0,05

3. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az etanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (A verzió)

A táblázat a 25. ábra „A” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

4. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az etanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (B verzió)

A táblázat a 26. ábra „A” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

5. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása a metanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján populációs átlagfogyasztásnál

A táblázat a 23. ábra „B” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

6. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása a metanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján rendszeres alkoholfogyasztásnál

A táblázat a 24. ábra „B” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

7. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása a metanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (A verzió)

A táblázat a 25. ábra „B” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

8. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása a metanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (B verzió)

A táblázat a 26. ábra „B” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

9. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az 1-propanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján populációs átlagfogyasztásnál

A táblázat a 23. ábra „C” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

10. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az 1.propanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján rendszeres alkoholfogyasztásnál

A táblázat a 24. ábra „C” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

11. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az 1-propanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (A verzió)

A táblázat a 25. ábra „C” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

12. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az 1-propanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (B verzió)

A táblázat a 26. ábra „C” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

13. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az 1-butanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján populációs átlagfogyasztásnál

A táblázat a 23. ábra „D” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

14. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az 1-butanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján rendszeres alkoholfogyasztásnál

A táblázat a 24. ábra „D” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

15. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az 1-butanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (A verzió)

A táblázat a 25. ábra „D” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

16. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az 1-butanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (B verzió)

A táblázat a 26. ábra „D” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

17. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása a 2-butanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján populációs átlagfogyasztásnál

A táblázat a 23. ábra „E” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

18. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása a 2-butanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján rendszeres alkoholfogyasztásnál

A táblázat a 24. ábra „E” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

19. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása a 2-butanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (A verzió)

A táblázat a 25. ábra „E” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

20. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása a 2-butanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (B verzió)

A táblázat a 26. ábra „E” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

21. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az izobutanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján populációs átlagfogyasztásnál

A táblázat a 23. ábra „F” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

22. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az izobutanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján rendszeres alkoholfogyasztásnál

A táblázat a 24. ábra „F” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

23. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az izobutanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (A verzió)

A táblázat a 25. ábra „F” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

24. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az izobutanol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (B verzió)

A táblázat a 26. ábra „F” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

25. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az izoamil alkohol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján populációs átlagfogyasztásnál

A táblázat a 23. ábra „G” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

26. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az izoamil alkohol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján rendszeres alkoholfogyasztásnál

A táblázat a 24. ábra „G” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

27. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az izoamil alkohol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (A verzió)

A táblázat a 25. ábra „G” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

28. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az izoamil alkohol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (B verzió)

A táblázat a 26. ábra „G” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

29. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az összes alifás alkohol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján populációs átlagfogyasztásnál

A táblázat a 23. ábra „H” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	
mindkét nem	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készült tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

30. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az összes alifás alkohol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján rendszeres alkoholfogyasztásnál

A táblázat a 24. ábra „H” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

31. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az összes alifás alkohol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (A verzió)

A táblázat a 25. ábra „H” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.

fogyasztók	összehasonlított EK* megoszlás		p érték	összehasonlított EK* megoszlás		p érték
	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás		regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	
férfiak	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001
nők	regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001	regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	nem regisztrált, gyümölcsből készített tömény szeszesital- fogyasztás	< 0,001

32. táblázat

A regisztrált és a nem regisztrált tömény szeszesitalok fogyasztásából adódó egészségkockázat összehasonlítása az összes alifás alkohol expozíciós küszöbértékeinek valószínűségi megoszlása alapján krónikus nagyivóknál (B verzió)

A táblázat a 26. ábra „H” paneljén látható expozíciós küszöbértékek (EK*) megoszlásának Kolmogorov-Smirnov próbával végzett összehasonlításának az eredményeit mutatja.