

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Alkoholinių pagirių patofiziologija: literatūros apžvalga

Alcohol Hangover. Pathophysiological Mechanisms. Literature review

Ieva Semėnaitė, VI kursas, 11 grupė

Patologijos ir teismo medicinos katedra

Darbo vadovas:

Lektorius Artūras Barkus

Katedros vadovas:

Prof. Dr. Arvydas Laurinavičius

2024-05-10

ievamarija.semenaite@gmail.com

SANTRAUKA

Alkoholinės pagirios apibrėžiamos kaip nemalonūs psichiniai ir fiziniai simptomai, galintys pasireikšti po vienkartinio alkoholio vartojimo epizodo, kai alkoholio koncentracija kraujyje priartėja prie nulio. Pagirioms yra būdingi įvairūs fiziniai, psichologiniai ir kognityviniai simptomai. Pagirių pasireiškimo sunkumui įtakos turi asmeninės vartotojo savybės, vartojamo alkoholio charakteristikos ir kiti su alkoholio vartojimu susiję faktoriai, ypač alkoholio intoksikacijos stiprumas. Pagirios sukelia reikšmingų socioekonominių padarinių – sutrinkdoma kasdieninė veikla, atsiranda pravaikštos ir mažėja produktyvumas. Nepaisant to, jų patofiziologija vis dar nėra pilnai suprantama ir iki šiol nėra patvirtinto saugaus ir efektyvaus pagirių gydymo būdo. Šiuo metu sutariama, jog pagirių patofiziologijoje svarbus etanolio metabolizmas, jo metu susidarantys reaktyvūs deguonies junginiai ir pagrindinio etanolio metabolito – acetaldehido – toksiškos savybės. Acetaldehidas formuoja kenksmingus junginius bei sutrikdo įvairių organizmo baltymų fiziologines funkcijas, dėl to kyla oksidacinis stresas, savo ruožtu lemiantis sisteminio uždegiminio atsako formavimąsi. Etanolis laisvai pereina įvairias biologines membranas, taip pat ir hematoencefalinį barjerą, todėl oksidacinis stresas bei uždegimas vyksta ir galvos smegenyse, sukeldami mitochondrijų pažeidimą ir ląstelių apoptozę. Be to, etanolis sąveikauja su įvairiomis neuromediatorių sistemomis, sutrikdo slopinančių ir jaudinančių neuromediatorių balansą. Taigi, visi šie procesai vaidina svarbų vaidmenį alkoholinių pagirių patofiziologijoje.

RAKTAŽODŽIAI

alkoholis, etanolis, pagirios, metabolizmas, oksidacinis stresas, uždegimas, neuromediatoriai, mitochondrijos

SUMMARY

Alcohol hangover is defined as unpleasant mental and physical symptoms that can occur after a single episode of drinking, when blood alcohol concentration approaches zero. Hangovers are characterized by a range of physical, psychological, and cognitive symptoms. The severity of a hangover is influenced by a variety of factors, including personal characteristics of the user, the characteristics of the alcohol consumed, and other factors related to alcohol consumption,

especially the severity of alcohol intoxication. Although the socio-economic burden of hangovers is enormous - hangovers lead to disruption of daily activities, absenteeism, and loss of productivity – there is still no approved safe and effective treatment for this condition, partly because the pathophysiology of hangovers is still not fully understood. The current consensus is that ethanol metabolism, the reactive oxygen species it produces, and the toxic properties of acetaldehyde, the main metabolite of ethanol, are important in the pathophysiology of hangovers. Acetaldehyde forms toxic adducts with various proteins in the body and interfere with their physiological functions, leading to the formation of oxidative stress, which in turn leads to the development of a systemic inflammatory response. Ethanol easily crosses various biological membranes, including the blood-brain barrier, thus oxidative stress and inflammation also occur in the brain, leading to mitochondrial damage and cell apoptosis. Ethanol also interacts with various neurotransmitter systems, disrupting the balance between inhibitory and excitatory neurotransmitters. All of these processes play an important role in the pathophysiology of alcohol hangover.

KEYWORDS

alcohol, ethanol, hangover, metabolism, oxidative stress, inflammation, neurotransmitters, mitochondria

TURINYS

SANTRAUKA	2
RAKTAŽODŽIAI	2
SUMMARY	2
KEYWORDS	3
SANTRUMPOS	5
ĮVADAS	5
Pagirių apibrėžimas	5
Pagirių pasireiškimas	5
Darbo aktualumas	6
DARBO METODIKA	7
REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS	7
I. ETANOLIO METABOLIZMAS	7
II. ETANOLIS IR JO METABOLITAI	11
III. OKSIDACINIS STRESAS	13
IV. UŽDEGIMINIS ATSAKAS	15
V. PAGIRIOS SMEGENYSE	18
APIBENDRINIMAS	21
REKOMENDACIJOS	21
IŠVADOS	22
LITERATŪROS SĄRAŠAS	22

SANTRUMPOS

BAC - alkoholio koncentracija kraujyje

ADH - alkoholio dehidrogenazė

CYP2E1 - citochromas P450 2E1

ALDH - aldehido dehidrogenazė

MEOS - mikrosominė etanolį oksiduojanti sistema

MAA - malondialdehido-acetaldehido junginys

GABA - gama aminosviesto rūgštis

GLUT - glutamatas

ĮVADAS

Pagirių apibrėžimas

Etanolis yra dažniausiai pasaulyje vartojama psichoaktyvi medžiaga, o pagirios – dažna neigiama alkoholio vartojimo pasekmė (1,2). Alkoholinės pagirios apibrėžiamos kaip visuma neigiamų psichinių ir fizinių simptomų, kurie gali pasireikšti po vienkartinio alkoholio vartojimo epizodo, kai alkoholio koncentracija kraujyje (BAC) priartėja prie nulio (3). Dažniausiai pagirios pasireiškia tokiu atveju, kai suvartojama didesnis alkoholio kiekis nei įprasta specifiniam žmogui, tačiau pagirios gali pasireikšti suvartojus bet kokį alkoholio kiekį (4). Apie 10-20% žmonių, nurodo jog niekuomet nepatiria pagirių, nepriklausomai nuo išgerto alkoholio kiekio (5). Iki šiol nėra žinoma, kodėl kai kurie žmonės nepatiria pagirių.

Pagirių pasireiškimas

Alkoholinės pagirios gali pasireikšti įvairiausiai simptomais ir jų deriniais. Penning ir kt. (6) įvardijo net 47 pagirioms būdingus simptomus, iš kurių dažniausi – nuovargis, galvos skausmas,

pykinimas ir dėmesio sutrikimai. Kiti dažni simptomai - galvos svaigimas, mieguistumas, troškulys, raumenų skausmai, sumažėjęs budrumas, reakcijos laiko pablogėjimas bei nuotaikos pokyčiai - irzlumas, nerimas, prasta nuotaika (7–10) Pagirių pasireiškimas priklauso nuo daugybės veiksnių (11): lyties, amžiaus, genetinių ypatumų, mitybos, taip pat nuo alkoholio vartojimo aplinkybių: veiklos vartojant alkoholį (aktyvi/pasyvi veikla, tuštinimasis(12)), miego kokybės, dehidratacijos lygio, netgi vartojamo alkoholinio gėrimo spalvos (dėl tamsiuose gėrimuose esančių alkoholiui giminingų medžiagų, susijusių su sunkesnėmis pagiriomis) (11). Nors pagirios gali pasireikšti suvartojus bet kokį alkoholio kiekį, stipresnė intoksikacija siejama su sunkesnėmis pagiriomis (4). Taip pat stebimas atvirkštinės tolerancijos fenomenas: dažnas alkoholio vartojimas ir dažnos pagirios susijusios su vis didesniu patiriamų pagirių sunkumu (13).

Darbo aktualumas

Pagirių metu patiriami simptomai trukdo atlikti kasdienę veiklą, pavyzdžiui vairuoti automobilį (14,15), ar važiuoti dviračiu (16). Taip pat pagirios lemia darbo produktyvumo sumažėjimą ir pravaikštas (1,17), didesnę klaidų ir nelaimingų atsitikimų darbo vietoje riziką (18,19). Įvertinti alkoholinių pagirių ekonominę naštą visuomenei yra sudėtinga, daugelis tyrimų skaičiuoja ekonominę žalingo alkoholio vartojimo naštą, neišskiriant alkoholinių pagirių. JAV apskaičiuota žalingo alkoholio vartojimo ekonominė našta 2010 metais siekė beveik 250 mlrd. JAV dolerių, arba maždaug po 2 dolerius už kiekvieną gėrimą (20). Minesotos valstijoje 2019 metais nustatyta alkoholio vartojimo našta siekė 7,85 mlrd dolerių, arba daugiau nei 1000 dolerių gyventojui per metus (21). Abiejuose šiuose tyrimuose daugiau kaip 70 % nuostolių lėmė produktyvumo sumažėjimas bei pravaikštos. Jungtinėje Karalystėje su alkoholio vartojimu ir pagiriomis susijęs darbo produktyvumo sumažėjimas ir pravaikštos kasmet atsieina iki 1,4 milijardų svarų (22). Europoje darbo produktyvumo sumažėjimas dėl alkoholio vartojimo ir pagirių, kiekvienai šaliai kainuoja iki 0,64 % BVP per metus (23). Vienas tyrimas, vertinęs būtent alkoholinių pagirių ekonominę naštą atliktas Olandijoje - šio tyrimo duomenimis su alkoholinėmis pagiriomis susijęs produktyvumo praradimas Olandijai 2019 metais kainavo beveik 2,7 mlrd. eurų - beveik 0,3 % BVP (24).

Tačiau, nepaisant plataus alkoholio vartojimo ir pagirių paplitimo bei didelės socioekonominės naštos, šiuo metu nėra patvirtinto efektyvaus ir saugaus pagirių gydymo būdo (25,26). Per

paskutinius 15 metų alkoholinės pagirios susilaukė didesnio tyrėjų dėmesio. Plačiau išnagrinėti pagirių patofiziologijai svarbūs procesai: etanolio metabolizmas, oksidacinis stresas, uždegiminis atsakas bei neurocheminiai pokyčiai (11,27). Šiuo metu manoma, jog pagrindiniai procesai, lemiantys alkoholinių pagirių pasireiškimą, yra etanolio bei jo metabolitų sukeliamas oksidacinis stresas bei dėl to kylantis uždegiminis atsakas (28). Šio darbo tikslas – išnagrinėti naujausius tyrimus ir aprašyti šiuo metu žinomus alkoholinių pagirių patofiziologijos mechanizmus.

DARBO METODIKA

Literatūros paieška buvo atlikta PubMed (MEDLINE), Google Scholar, ClinicalKey elektroninėse duomenų bazėse. Pritaikyti filtrai: 10 paskutinių metų, anglų kalba, bet su keliomis išimtimis. Atlikta detali paieška su raktažodžių deriniais: *alcohol hangover definition or symptoms or costs or pathology or physiology or pathophysiology or mechanism or biochemistry or immune response or inflammation or neurochemistry or neurotransmitters or mitochondrial dysfunction, ethanol or alcohol metabolism or metabolites, acetaldehyde toxicity*.

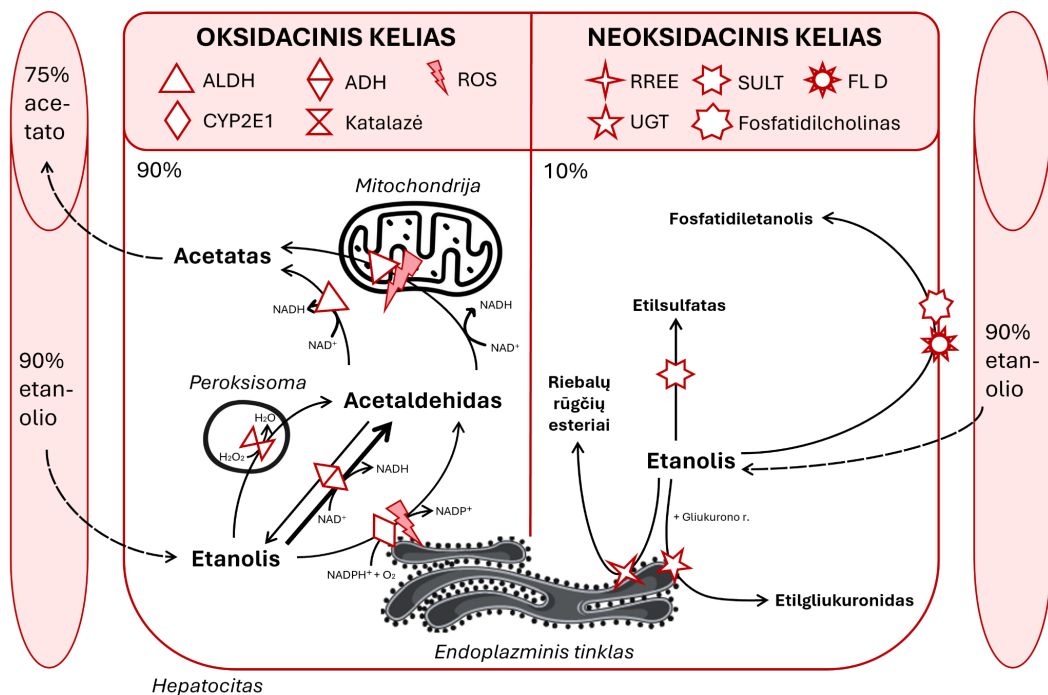
REZULTATAI IR JŲ APTARIMAS

I. ETANOLIO METABOLIZMAS

Paskutiniu metu atlikta nemažai tyrimų demonstruojančių etanolio metabolizmo greičio įtaką alkoholinių pagirių pasireiškimui. Dešimtį tokių tyrimų apžvelgė Mackus ir kt. (29)- nuo alkoholio metabolizmą skatinančių preparatų poveikio pagirioms tyrimų (28,30,31), iki tiesioginio etanolio eliminacijos greičio įtakos pagirių pasireiškimui (32) – visi tyrimai patvirtina, jog greitas etanolio metabolizmas lemia lengvesnes pagirias. Taigi, norint suprasti alkoholinių pagirių patofiziologiją svarbu įsigilinti į etanolio metabolizmo procesus.

Pavartojus alkoholio, nedidelė dalis etanolio yra iškart suskaidoma skrandyje. Visgi didesnė etanolio dalis keliauja virškinamuoju traktu ir yra greitai ir lengvai absorbuojama į kraujotaką, daugiausia skrandyje ir plonajame žarnyne (33). Etanolis lengvai pereina biologines membranas, įskaitant hematoencefalinį barjerą, todėl etanolio koncentracija visuose vandens turinčiuose audiniuose (įskaitant smegenis) atitinka jo koncentraciją kraujyje (34). Taigi, visi organizmo

audiniai ir ląstelės susiduria su etanoliu, ir jį metabolizuoja lokaliai priklausomai nuo skirtinguose audiniuose esančių fermentų. Pagrindiniai etanolio metabolizme dalyvaujantys fermentai yra alkoholio dehidrogenazė (ADH), citochromas P450 2E1 (CYP2E1), katalazė ir aldehido dehidrogenazė (ALDH). Šiame darbe aptarsime etanolio metabolizmą kepenyse, kur suskaidoma didžiausia dalis etanolio, ir smegenyse, kadangi daugelis pagirių simptomų (galvos skausmas, pykinimas, apatija, koncentracijos problemos ir kt.) leidžia įtarti patofiziologinius procesus, vykstančius galvos smegenyse. Kepenyse suskaidoma apie 90 % suvartoto alkoholio (35) oksidaciniu arba neoksidaciniu būdu (36) (1 PAVEIKSLAS)



1 PAVEIKSLAS: Etanolio metabolizmas hepatocite.

Santrumpos: ALDH – aldehido dehidrogenazė; ADH – alkoholio dehidrogenazė; ROS – reaktyviosios deguonies formos; CYP2E1 – citochromas P450 2E1; RREE – riebalų rūgščių etilo esteris; SULT – sulfotransferazė; FL D – fosfolipazė D; UGT – uridino difosfato gliukuroniltransferazė.

Papildyta schema iš Le Dare ir kt. (35).

Neoksidacinis kelias

Neoksidaciniu keliu suskaidoma apie 10 % kepenyse metabolizuojamo etanolio. Ne oksidaciniu

būdu etanolis gali būti glukuronizuojamas uridino difosfato gliukuroniltransferazės, sudarant etilgliukuronidą, bei sulfatuojamas sulfotransferazės, sudarant etilsulfatą. Etanolis taip pat gali būti verčiamas fosfatidiletanolio veikiant fosfolipazei D, arba prijungiamas prie riebalų rūgščių esterių sintazės pagalba sudarant riebalų rūgščių etilo esterius (37,38). Šių procesų vaidmuo alkoholinių pagirių patofiziologijoje nėra ištirtas, todėl daugiau dėmesio šiame darbe skirsime oksidaciniam etanolio skaidymui.

Oksidacinis kelias

Oksidaciniu būdu suskaidoma apie 90 % kepenyse metabolizuojamo etanolio. Etanolio metabolizmą sudaro du pagrindiniai etapai: etanolio vertimas į acetaldehidą ir acetaldehido vertimas į acetatą. Abiejų šių etapų metu NAD^+ verčiamas į NADH , todėl etanolis padidina NADH/NAD^+ santykį. Dėl to sutrinka riebalų rūgščių oksidacija, gliukoneogenezė, krebso ciklo ir kitos reakcijos (39), tai gali sukelti riebalų kaupimąsi kepenyse, hipoglikemiją bei laktatinę acidozę.

1. Etanolio vertimas acetaldehidu

Etanolio vertimas acetaldehidu vyksta trimis keliais: veikiant ADH, mikrosomų etanolį oksiduojančios sistemos (MEOS) keliu, arba veikiant katalazei.

Alkoholio dehidrogenazė

Pagrindinis fermentas, dalyvaujantis etanolio metabolizme yra ADH, etanolį verčiantis į acetaldehidą. Šiam fermentui reikalingas NAD^+ kofaktorius, kuris paverčiamas į NADH (40,41). Yra 5 ADH genetinės konfigūracijos, kurių pirmoji – ADH1 – yra svarbiausia etanolio metabolizme (42,43). Šis fermentas aktyviausias hepatocituose, tačiau taip pat gali būti aptinkamas virškinamajame trakte, plaučiuose, raumenyse, kraujagyslėse, inkstuose. Smegenyse taip pat galima aptikti ADH mRNR (44), tačiau po alkoholio vartojimo šis fermentas nepasižymi padidėjusiu aktyvumu (45), todėl jo svarba etanolio metabolizmui smegenyse nėra tiksliai žinoma.

MEOS

Apie 10% etanolio suskaidoma hepatocitų endoplazminiame tinkle mikrosominės etanolį oksiduojančios sistemos pagalba (46). Į šią sistemą įeina citochromo P450 (CYP) fermentai –

CYP2E1, CYP3A4, CYP1A2. Svarbiausias iš jų – CYP2E1(41), – naudodamas NADPH, etanolį verčia į acetaldehidą. Šis fermentas taip pat aptinkamas centrinėje nervų sistemoje ir prisideda prie etanolio skaidymo smegenyse (47,48). Šio proceso metu susidaro reikšmingas kiekis reaktyvių deguonies junginių (ROS) (49). Šių junginių sukeliamas oksidacinis stresas yra svarbus alkoholinių pagirių patofiziologijos veiksnys (11,50). Šis etanolio skaidymo kelias svarbesnis esant ilgalaikiam alkoholio vartojimui arba didelei kraujo etanolio koncentracijai (51). CYP2E1 susijęs su tolerancijos etanoliumi išsivystymu ilgą laiką vartojant alkoholį, kadangi etanolis sutrikdo proteosomų komplekso CYP2E1 skaidymą, tokiu būdu padidindamas CYP2E1 kiekį hepatocituose, taigi paspartindamas ir paties etanolio skaidymą (40,41,52). Ilgą laiką vartojant alkoholį, arba suvartojus didelį jo kiekį, didesnė dalis etanolio skaidoma CYP2E1, o šių metabolinių reakcijų metu susidarantys reaktyvūs junginiai gali būti viena iš priežasčių kodėl didesnio kiekio alkoholio suvartojimas lemia sunkesnes pagirias.

Katalazė

Peroksisomose randama katalazė verčia vandenilio peroksidą į vandenį ir deguonį (53). Taip pat, katalazė gali “peroksiduoti” etanolį ir versti jį į acetaldehidą (54). Kepenų katalazė įprastai nepasižymi dideliu aktyvumu, išskyrus oksidacinio streso fone padidėjus ląstelėje esančio vandenilio peroksido kiekiui (51,55), tačiau šis fermentas itin svarbus smegenyse vykstančiame etanolio metabolizme (56,57). Užblokavus šį fermentą pelių smegenyse nustatyta, jog katalazė atsakinga už beveik 50 % viso smegenis pasiekiančio etanolio suskaidymo (58). Šis fermentas yra aptinkamas visose smegenų ląstelėse ir kartu su CYP2E1 lemia acetaldehido susiformavimą smegenyse (41).

2. Acetaldehidas ir acetatas

Aldehido dehidrogenazė

Visų aukščiau aprašytų reakcijų metu susidaręs acetaldehidas fermento ALDH itin greitai oksiduojamas į acetatą. Tai vyksta greičiau nei kiti fermentai etanolį paverčia acetaldehidu, todėl organizme palaikoma maža acetaldehido koncentracija (29). ALDH veiklai reikalingas NAD⁺ kofaktorius, šio proceso metu susidaro NADH ir laisvieji radikalai, prisidedantys prie oksidacinio streso formavimosi. Pagrindiniai ALDH tipai – citozolyje randama ALDH1 ir mitochondrijose randama ALDH2, suskaidanti didžiąją dalį acetaldehido (59,60). Smegenyse

acetaldehidą daugiausia skaido astrocituose randama ALDH2(61). ALDH aktyvumui įtakos turi genetinė kompozicija – rytų Azijoje 15-40 % populiacijos turi ALDH2*2 alelį, kuris koduoja neaktyvų fermento variantą (41), lemiantį alkoholio netoleravimui būdingus simptomus - pykinimą, disfagiją, galvos skausmą, vazodilataciją (skruostų raudonį).

Acetato metabolizmas

Acetaldehido oksidacijos metu susidaręs acetatas dalinai oksiduojamas kepenyse, tačiau didžioji dalis, apie 75 %, palieka kepenis ir su krauju patenka į įvairius audinius (34). Acetatas acetylCoA sintazės verčiamas į acetylCoA – pagrindinį metabolitą, išgaunamą ir iš kitų maisto medžiagų. Tuomet jis gali būti panaudojamas įvairiose organizmo reakcijose, priklausomai nuo tuometinių organizmo energijos poreikių, bendros mitybinės ir hormoninės organizmo būklės – verčiamas CO₂, riebalų rūgštimis, ketonais, cholesteroliu arba steroidais (41).

II. ETANOLIS IR JO METABOLITAI

Etanolis

Didelis suvartoto etanolio kiekis lemia sunkesnes pagirias. Tai įrodo Van de Loo ir kt. (62) atliktame tyrime stebėta statistiškai reikšmingai didesnė šlapimo etanolio koncentracija tarp asmenų, patyrusių pagirias, lyginant su asmenimis kurie pagirių nepatyrė; bei stebėta reikšminga koreliacija tarp šlapimo etanolio koncentracijos ir tyrimo dalyvių patiriamų pagirių sunkumo. Scholey ir kt. (63) atliktas tyrimas parodė reikšmingą koreliaciją tarp praėjusios nakties alkoholio koncentracijos iškvėpiamame ore ir kitą dieną dalyvių subjektyviai vertinto patiriamų pagirių sunkumo.

Etanolis gali laisvai judėti per biologines membranas, tame tarpe ir hematoencefalinį barjerą (64), taigi etanolis gali tiesiogiai veikti smegenis, sąlygoti centrinio pobūdžio simptomus bei neurocheminius pokyčius, kuriuos plačiau aptarsime V skyriuje.

Acetaldehidas

Pagrindinis etanolio metabolitas, svarbus pagirių patofiziologijoje yra oksidaciniu būdu susidarantis acetaldehidas. Šis metabolitas yra chemiškai reaktyvus, galintis reaguoti su įvairiais ląsteliniiais komponentais ir formuoti metaboliškai aktyvius ar citotoksiškus junginius (34). Ilgą laiką vartojant alkoholį acetaldehidas gali sukelti uždegiminiuosius procesus visame organizme,

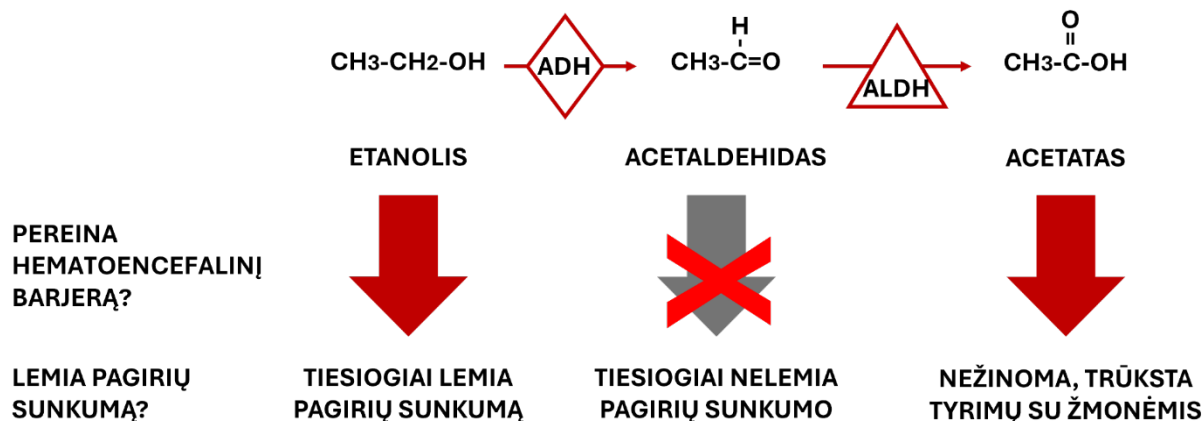
alkoholinio vaisiaus sindromą, angiogenezę bei vėžinių ląstelių proliferaciją (35). Nors acetaldehidas nepereina hematoencefalinio barjero (65), jis gali būti sintetinamas lokaliai iš smegenis pasiekusio etanolio, veikiant smegenų katalazei bei CYP2E1. Smegenyse acetaldehidas gali formuoti įvairius junginius, pvz. salsolinolį (prisijungęs prie dopamino) ir sukelti oksidacinį stresą, bei sumažinti smegenų energetines atsargas sutrikdydamas mitochondrijų veiklą (45,66,67).

Nors daugelyje tyrimų (28,68,69) reikšmingos koreliacijos tarp acetaldehido koncentracijos kraujyje ir patiriamų pagirių sunkumo nenustatyta, ALDH2*2 alelį turintys asmenys įprastai patiria sunkesnes pagirias (70). Taip pat, ilgą laiką vartojant alkoholį ALDH kiekis organizme mažėja – tai lemia didesnę acetaldehido koncentraciją kraujyje (35,41). Šis procesas yra susijęs su atvirkštinės pagirių tolerancijos fenomenu – kuo daugiau ir dažniau alkoholio vartojama, tuo sunkesnės patiriamos pagirios (13). Šiuo metu sutariama, jog acetaldehidas, nors ir nedaro tiesioginės įtakos alkoholinių pagirių pasireiškimui, gali netiesiogiai sąlygoti pagirias nulemdamas oksidacinio streso ir uždegiminio atsako formavimąsi (28,29). Šie mechanizmai plačiau aptarti III ir IV skyriuose.

Acetatas

Iš acetaldehido išgaunamas acetatas yra acto rūgšties druska, jo vartojimas su maistu yra laikomas saugiu. Nors acetatas gali pereiti hematoencefalinį barjerą, viename tyrime su žiurkėmis nustatyta, jog acetatas, aptinkamas smegenyse, yra didžiaja dalimi produkuotas ne hepatocituose, kaip manyta anksčiau, o astrocituose aptinkamos ALDH2 (61). Taip pat šio tyrimo metu nustatyta jog acetatas lemia gama-aminosviesto rūgšties (GABA) sintezę smegenėlėse, prisidedamas prie slopinančio etanolio poveikio ir motorinių funkcijų sutrikdymo. Kraujyje aptinkamas acetatas yra siejamas su galvos skausmu – tyrime su dializuojamais pacientais, kraujo acetato koncentracijos padidėjimas reikšmingai koreliavo su galvos skausmo pasireiškimu (71). Tokia koreliacija nustatyta ir Maxwell ir kt. (69) atliktame pagirių galvos skausmo modelyje su žiurkėmis. Deja, acetato vaidmuo alkoholinių pagirių patofiziologijoje vis dar nėra pilnai ištyrinėtas.

Svarbiausia etanolio metabolizmo reakcija ir metabolitų vaidmuo pagirių pasireiškimui apibendrinta 2 PAVEIKSLE.



2 PAVEIKSLAS: Etanolio ir jo metabolitų numanomas vaidmuo alkoholinių pagirių patofiziologijoje.

Santrumpos: ADH – alkoholio dehidrogenazė, ALDH – aldehido dehidrogenazė.

Koreguota schema iš van de Loo ir kt. (29).

III. OKSIDACINIS STRESAS

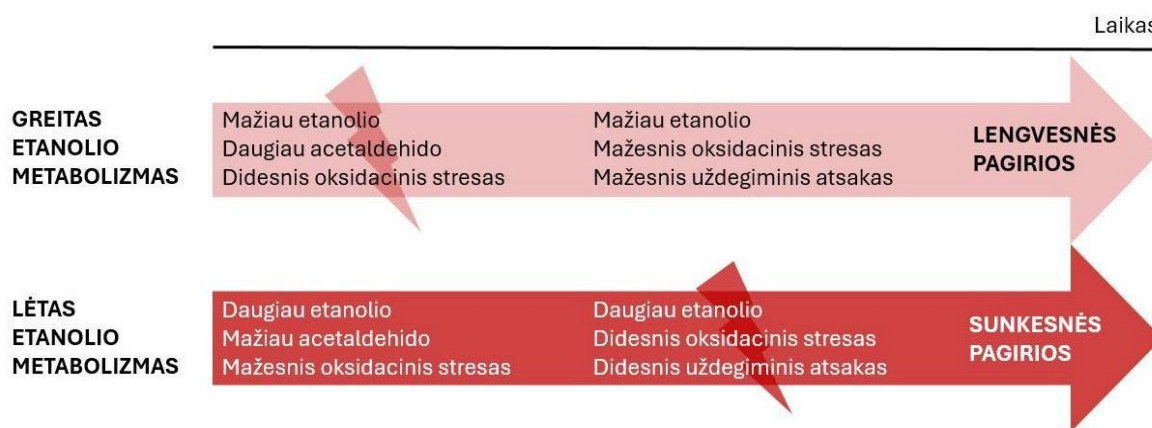
Oksidacinis stresas – tai tokia organizmo būklė, kuomet cirkuliuojančių reaktyvių junginių kiekis viršija antioksidacinėmis savybėmis pasižyminčių junginių kiekį. Etanolis paveikia abi šias grandis (55,72). Kaip aptarta aukščiau, etanolio metabolizmo metu CYP2E1 etanolį verčiant į acetaldehidą ir aldehido dehidrogenazei acetaldehidą verčiant į acetatą susidaro reaktyvūs junginiai – deguonies arba azoto molekulės, turinčios nesuporuotų elektronų. Didelis kiekis tokių molekulių sąlygoja lipidų peroksidaciją ir acetaldehido junginių su baltymais ar kitais aldehidais formavimąsi (73). Šie junginiai gali sukelti uždegiminį atsaką, pavyzdžiui malondialdehido ir acetaldehido junginys (MAA), kurį organizmas atpažįstama kaip svetimkūnį (74,75).

Įprastai laisvieji radikalai yra nuklenksminami cirkuliuojančių antioksidantų. Tačiau acetaldehido gebėjimas jungtis prie baltymų aminorūgščių amino grupių lemia ir šios grandies sutrikdymą.

Glutathionas pasižymi stipriomis antioksidacinėmis savybėmis, tačiau acetaldehidui prisijungus prie šio baltymo sutrikdoma jo funkcija – taip dar labiau išbalansuojama laisvųjų radikalų ir antioksidantų pusiausvyra (41,76,77). Oksidacinio streso vaidmenį pagirių patofiziologijoje demonstruoja keletas tyrimų. Mammen ir kt. (78) atliko tyrimą, kurio metu stebėtas iš gvazdikėlių išskirto polifenolio ekstrakto (Clovinol) poveikis pagirių pasireiškimui. Tyrimo

dalyviams skirta tabletė Clovinol arba placebo ir 240 ml 42,8 % stiprumo alkoholinio gėrimo, kurį dalyviai turėjo suvartoti per 4 valandas. Atlikti kraujo tyrimai prieš alkoholio vartojimą, bei praėjus 0,5, 2, 4 ir 12 valandų. Kraujyje vertinti uždegiminiai rodikliai, antioksidantai glutationas ir superoksido dismutazė (SOD), oksidacinio streso biomarkeriai 8-izoprostanas ir malondialdehidai. Praėjus 14 val. nuo alkoholio vartojimo, tyrimo dalyviai vertino patiriamų pagirių simptomų sunkumą. Nors etanolio koncentracija kraujyje tarp Clovinol ir placebo preparatą gavusių tyrimo dalyvių nesiskyrė, stebėtas reikšmingas pagirių sunkumo sumažėjimas Clovinol preparatą gavusioje grupėje. Van de Loo ir kt. (28) atliko statistinę šio tyrimo duomenų analizę ir nustatė antioksidantų glutationo ir SOD koncentracijos sumažėjimą pavartojus alkoholio, tačiau tarp šių pokyčių ir pagirių stiprumo koreliacijos neaptikta. Malondialdehido koncentracija po 0,5 val. neigiamai koreliavo su pagirių sunkumu, t.y. didesnis malondialdehido kiekis (tad ir didesnis oksidacinis stresas) pirmomis valandomis nuo alkoholio vartojimo susijęs su lengvesnėmis pagiriomis. Iš kitos pusės, reikšminga koreliacija stebėta tarp 8-izoprostanos koncentracijos padidėjimo po 12 val. ir pagirių sunkumo. Tai reiškia, jog didesnis oksidacinis stresas praėjus daugiau laiko nuo alkoholio vartojimo lemia sunkesnes pagirias. Šie radiniai, atvaizduoti 3 PAVEIKSLE, patvirtina jog greitesnis etanolio metabolizmas, pasižymintis didesniu oksidaciniu stresu pirmomis intoksikacijos valandomis, lemia lengvesnes pagirias. Didelė dalis bandymų sukurti efektyvų pagirių prevencijos ir gydymo būdą remiasi antioksidantų (glutationo, cisteino, vitaminų C ir E) kiekiu organizme didinimu. Deja, tyrimų su šiais preparatais rezultatai nevienareikšmiai. Gyvūnų modeliuose stebėtas glutationu praturtinto maisto veiksmingumas sumažinant etanolio ir acetaldehido koncentraciją kraujyje (79), bei L-cisteino (glutationo prekursoriaus) veiksmingumas sumažinant seilių acetaldehido koncentraciją vartojant alkoholį (80). Kim it kt. (81) atliktame tyrime su pelėmis vertintas glutationo ir cisteino mišinio poveikis alkoholio pagirioms – mišinių gavusių pelių organizme stebėtas reikšmingai didesnis etanolio metabolizme dalyvaujančių fermentų aktyvumas ir mažesnės etanolio bei acetaldehido koncentracijos praėjus valandai nuo etanolio (2ml/kg) skyrimo; taip pat stebėta sumažėjusi CYP2E1 mRNR bei didesnė antioksidacinių fermentų ekspresija – supresuota ROS bei malondialdehido produkcija. Nors gyvūnų modeliai demonstruoja antioksidantų efektyvumą, tyrimai su žmonėmis tokių rezultatų neatkartoja, vis dar trūksta patikimų tyrimų, įrodančių antioksidantų veiksmingumą sumažinant žmonių patiriamas alkoholinių pagirias (82). Pastaraisiais metais atlikta keletas tokių tyrimų – Scholey ir kt. (83) tyrė L-cisteino, C ir B

vitaminų mišinio (Rapid Recovery) poveikį alkoholinėms pagirioms – teigiamo efekto nenustatyta. Taip pat ir Eriksson ir kt. (84,85) tyrime L-cisteinas nepasižymėjo pagirias palengvinančiu poveikiu. Coppersmith ir kt. (86) atliktame tyrime N-acetilcisteinas veiksmingai sumažino pagirių metu patiriamą pykinimą ir silpnumą, tačiau tik moterų tarpe. Taigi, šiai dienai sunku pasakyti, kokį vaidmenį antioksidantai galėtų atlikti alkoholinių pagirių prevencijoje ir gydyme, tačiau šiuo metu sutariama, jog oksidacinis stresas yra svarbus alkoholinių pagirių patofiziologijos veiksnys (28)



3 PAVEIKSLAS: Ryšys tarp etanolio metabolizmo greičio, oksidacinio streso, uždegimo ir pagirių sunkumo.

Redaguota schema iš van de Loo ir kt. (28).

IV. UŽDEGIMINIS ATSAKAS

Uždegimas yra svarbus įvairių ligų patofiziologijos veiksnys, galintis sukelti daugybę nepageidaujamų simptomų (87). Etanolis sukelia uždegiminį atsaką visame organizme (88–90). Etanolis yra atpažįstamas imuninį atsaką inicijuojančių monocitų ir mikroglijos toll-like receptorių TLR2 ir TLR4 (91), taip pat etanolis pažeisdamas žarnų gleivinę sukelia nesandarių žarnų (leaky gut) sindromą, kurio metu mikroorganizmai ir jų endotoksinai patenka į sisteminę kraujotaką (92). Negana to, kaip aptarta aukščiau, etanolio metabolizmo metu susidaręs acetaldehidas gali lengvai formuoti įvairius kenksmingus junginius (74,75), susidaro laisvieji radikalai ir oksidacinis stresas (45) – visi šie procesai sąlygoja uždegimines reakcijas, kurių metu stebimas citokinių ir chemokinių koncentracijos padidėjimas.

Priešuždegiminio pagirių gydymo efektyvumas

Uždegimo svarbą pagirių patofiziologijoje demonstruoja nesteroidinių vaistų nuo uždegimo veiksmingumas pagirių profilaktikai bei simptomų malšinimui. Kaviola ir kt. (93) atliko dvigubai-aklą tyrimą, kurio metu 30-čiai sveikų savanorių prieš vartojant alkoholį skirtas profilaktinis gydymas 200 mg tolfenaminės rūgšties. Tolfenaminė rūgštis yra prostaglandinų (PG) inhibitorius, priklausantis nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) grupei. Kitą rytą vertintas pagirių simptomų pasireiškimas ir subjektyvus pagirių stiprumas, taip pat tirtas 10-ies tyrimo dalyvių prostaglandinų PGE₂, PGF₂ α , tromboksano B₂ (TXB₂) ir 6-keto PGF₁ α kiekis kraujyje vos pavartojus alkoholio, bei praėjus 5, 10 ir 20 valandų. Tyrimo metu nustatyta, jog tolfenaminė rūgštis, lyginant su placebo grupe, statistiškai reikšmingai palengvino pagirių simptomus ($p < 0,01$), daugiausia galvos skausmą, burnos sausumą bei troškulį; taip pat tiriamojoje grupėje, lyginant su placebo grupe, stebėtas mažesnis subjektyvus patiriamų pagirių sunkumas ($p < 0,001$). Placebo grupėje stebėtas reikšmingas PGE₂ ir TXB₂ koncentracijos kraujyje padidėjimas, tuo tarpu tiriamojoje grupėje šie rodikliai buvo mažesni. Paratainen (94) peržiūrėjęs šio tyrimo rezultatus priėmė išvadą, jog alkoholis sąlygoja prostaglandinų sintezę, kurią galima pristabdyti su NVNU ir taip palengvinti pagirių pasireiškimą.

Citokinių pokyčiai pagirių metu

Van de loo ir kt. (28) apžvelgė daugybę tyrimų, vertinusių seilių, šlapimo bei kraujo citokinių pokyčius prieš ir po alkoholio vartojimo, bei įvairių uždegiminių rodiklių sąsajas su patiriamu pagirių sunkumu. Nors daugelis tyrimų remiasi skirtingomis metodologijomis, visų jų rezultatuose matyti įvairių uždegiminių rodiklių pokyčiai prieš alkoholio vartojimą ir pagirių metu. Dažniausiai pagirių metu stebėta padidėjusios IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, MCP-1, CRB, IFN- γ bei TNF- α koncentracijos seilėse ir/arba kraujyje, nors skirtinguose tyrimuose nustatyti skirtingų rodiklių pokyčiai. Taip pat ne viename jų nustatyta reikšminga koreliacija tarp uždegiminių rodiklių pokyčio prieš ir po alkoholio vartojimo ir patiriamų pagirių sunkumo (vertinamo dalyviams pildant pagirių simptomų pasireiškimo ir stiprumo klausimynus): Kim ir kt. (95) nustatė koreliacijas tarp kraujo IFN- γ , IL-12 padidėjimo ir pagirių sunkumo; Wiese ir kt. (96) tyrime pagirių sunkumas reikšmingai koreliavo su kraujo CRB padidėjimu, tokia koreliacija taip pat stebėta Van de loo ir kt. (28) išanalizuotame Mammen ir kt. (78) atliktame tyrime. Kitame Van de loo ir kt. (28) išanalizuotame tyrime (97), pagirių sunkumas reikšmingai

koreliavo su kraujo IL-6 ir TNF- α augimu. Van de Loo ir kt. (98) atliktame tyrime, koreliacijos tarp seilių IL-6 ir IL-10 padidėjimo su patiriamų pagirių sunkumu nenustatyta, tačiau seilių IL-6 padidėjimas reikšmingai koreliavo su galvos skausmo pasireiškimu. Įdomu tai, jog šiame tyrime taip pat buvo lyginami seilių citokinų pokyčių skirtumai tarp pagirioms atsparių ir jautrių asmenų, tačiau reikšmingo skirtumo nenustatyta.

Apskritai, tyrimai nagrinėjantys uždegiminių rodiklių pokyčius pagirių metu remiasi itin skirtingomis metodologijomis – tyrimo dalyviai vartoja skirtingus alkoholio kiekius, rodiklių pokyčiai matuojami skirtingais intervalais, tiriami skirtingi ėminiai (kraujas, seilės, šlapimas), todėl negalima vienareikšmiškai palyginti jų rezultatų. Nepaisant to, visuose tyrimuose matoma tai, jog alkoholio vartojimą seka uždegiminis atsakas, išliekantis ir pagirių metu.

Subjektyvi imuniteto būklė

Kitas būdas nagrinėti uždegiminių procesų svarbą alkoholinių pagirių patofiziologijoje – subjektyvios imuniteto būklės prieš ir po alkoholio vartojimo pokyčių tyrimai. Geru imunitetu laikomas kūno gebėjimas adekvačiai reaguoti į sveikatai kylančius iššūkius – pvz., infekcijas (99). Nėra žinoma, ar „geras imunitetas“ susijęs su didesnėmis ar mažesnėmis cirkuliuojančių citokinų koncentracijomis – imuninė sistema yra sudėtinga ir dinamiška, su daugybe skirtingų elementų, sąveikaujančių tarpusavyje, todėl subjektyvus imuniteto vertinimas gali būti naudingas rodiklis vertinant alkoholinių pagirių poveikį imuninės sistemos gebėjimui adekvačiai reaguoti į sveikatos būklei riziką keliančius dirgiklius.

Van de Loo ir kt. (100) atliko apklausą, kurios metu 341 studentas vertino savo imuniteto būklę (kiek kartų per paskutinius metus patyrė gerklės, galvos skausmus, peršalimą, slogą, kosulį, karščiavimą; sirgo pneumonija, bronchitu, sinusitu) bei paskutinių pagirių sunkumą. Kitas imuninės būklės tyrimas buvo atliktas Merlo ir kt. (101). Šio pusiau natūralistinio tyrimo metu buvo lyginamos seilių citokinų koncentracijos, tyrimo dalyvių subjektyvus imuniteto būklės vertinimas (nuo 1 iki 10) prieš ir po alkoholio vartojimo bei pagirių sunkumas. 14 tyrimo dalyvių teigė esantys atsparūs pagirioms, 15 - jautrūs. Abiejuose tyrimuose pastebėta, jog dalyviai, patiriantys pagirias, reikšmingai prasčiau vertina savo imuninę būklę, Merlo ir kt. tyrime taip pat stebėtas didesnis patiriančiųjų pagirias subjektyvus imuninės būklės pablogėjimas po alkoholio vartojimo, lyginant su asmenimis nepatiriančiais alkoholinių pagirių. Van de Loo ir kt. atliktoje apklausoje reikšmingos koreliacijos tarp paskutinių patirtų pagirių sunkumo ir pastarųjų metų

imuninės būklės nerasta, tuo tarpu Merlo ir kt. tyrime stebėta statistiškai reikšminga koreliacija tarp imuniteto būklės pokyčio (prieš ir po alkoholio vartojimo) ir alkoholinių pagirių stiprumo. Tokie rezultatai leidžia manyti jog imuninė būklė suprastėja būtent alkoholinių pagirių metu. Merlo ir kt. taip pat vertino dalyvių seilių citokinų pokyčius. Buvo nustatyta koreliacija tarp IL-1 β bei IL-6 didėjimo ir patiriamų pagirių sunkumo. Visų dalyvių seilių IL-1 β pokytis taip pat koreliavo su imuniteto būklės pokyčiais. Seilių citokinų pokyčiai tarp pagirioms jautrių ir atsparių dalyvių reikšmingai nesiskyrė, kaip ir anksčiau aprašytame van de Loo ir kt. tyrime (98). Remiantis šių tyrimų rezultatais galima teigti, jog alkoholinių pagirių metu nukenčia bendra imuniteto būklė, galimai dėl uždegiminių reakcijų į alkoholį.

V. PAGIRIOS SMEGENYSE

Kaip jau užsiminta anksčiau, daugelis pagirių simptomų (kognityviniai sutrikimai, nuotaikos sutrikimai, galvos skausmas, pykinimas ir kt.) leidžia įtarti patofiziologinius procesus vykstančius centrinėje nervų sistemoje. Daugiausia informacijos apie alkoholinių pagirių metu stebimus pokyčius smegenyse žinome iš tyrimų su gyvūnais, todėl turimi duomenys nebūtinai tiksliai atspindi procesus vykstančius žmogaus smegenyse.

Aukščiau aptarti alkoholinių pagirių veiksniai aktyvūs ir centrinėje nervų sistemoje – etanolui perėjus hemoencefalinį barjerą jis metabolizuojamas fermentų katalazės bei CYP2E1 į acetaldehidą, o šis – aldehido dehidrogenazės oksiduojamas į acetatą. Šių procesų metu smegenyse susidaro reaktyvūs junginiai, vystosi oksidacinis stresas, uždegimas. Šiame skyriuje aptarsime kitus svarbius procesus vykstančius smegenyse alkoholinių pagirių metu – mitochondrijų pažeidimą bei neuromediatorių ir jų receptorių pokyčius.

Mitochondrijų pažeidimas

Oksidacinis stresas gali pažeisti mitochondrijų DNR, sutrikdyti jų funkciją, dėl to pagaminama mažiau ATP. Sumažėjus ATP kiekiui smegenyse, neuronai lengviau depoliarizuojasi todėl stipriau ir lengviau reaguoja į stimulus, sutrinka smegenų slopinimo-jaudinimo procesų balansas. Mitochondrijų disfunkcija siejama su kognityvinių funkcijų sutrikimais (102,103), todėl mitochondrijų pažeidimas gali lemti fiziologinę ir kognityvinę pagirių simptomatiką.

Karadayian ir kt. atliko seriją tyrimų kurių metu stebėjo mitochondrijų pokyčius pelių smegenyse

alkoholinių pagirių metu. Viename tokių tyrimų (104) pelių smegenų žievėje stebėtas sumažėjęs deguonies suvartojimas, sumažėjęs mitochondrijų transmembraninis potencialas ir didesnė vandenilio peroksido produkcija – šie požymiai rodo mitochondrijų funkcionavimo sutrikimą, lemiantį mažesnę pagaminamo ATP kiekį. Taip pat nustatyta koreliacija tarp mitochondrijų disfunkcijos ir pagirių metu pasireiškiančių motorinių funkcijų sutrikimų. Kito tyrimo metu (105) lyginta smegenų žievės nesinapsinių ir sinaptosomų mitochondrijų pažeida bei jų bioenergetiniai skirtumai. Nustatyta, jog pagirių metu smegenyse išsivysto ryškus oksidacinis stresas dėl išskiriamo didelio kiekio reaktyviųjų deguonies junginių bei išiekuojamų antioksidantų atsargų. Taip pat sutrinka katalazės veikla ir viduląstelinė redukcijos-oksidacijos reakcijų homeostazė. Nors šie pakitimai vyksta visose mitochondrijose, labiausiai pažeidžiamos sinaptosomų mitochondrijos. Tai gali būti vienas iš veiksnių, lemiančių didesnio glutamato kiekio išskyrimą. Mitochondrijų pažeida stebima ne tik smegenų žievėje, bet ir smegenėlėse – kito tyrimo metu (106) smegenėlėse nustatytas padidėjęs deguonies sunaudojimas, sumažėjęs mitochondrijų membraninis potencialas bei padidėjusi superoksido anijonų bei vandenilio peroksido produkcija. Tai rodo, jog mitochondrijos savo funkciją atlieka neefektyviai – vietoj ATP susidaro reaktyvūs deguonies junginiai, dar labiau didinantys patiriamą oksidacinį stresą. Kitame tyrime (107) pelėms kartu su alkoholiu buvo skirta melatonino, pasižyminčio antioksidacinėmis savybėmis. Pagirių metu pelės, gavusios melatonino, pasižymėjo geresniu motoriniu funkcionavimu, jų smegenyse stebėta mažesnė mitochondrijų disfunkcija. Taigi, panašu, jog mitochondrijų disfunkciją pagirių metu lemia etanolio sukeltas oksidacinis stresas. Susidaro ydingas ratas – mitochondrijų disfunkcija lemia didesnę oksidacinį stresą, o šis – didesnę mitochondrijų disfunkciją.

Neseniai atliktame tyrime (108) taip pat vertinti neuronų apoptozės markeriai pagirių metu – nustatyta, jog pagirių metu padidėjęs mitochondrijų pralaidumas inicijuoja apoptozės procesus smegenų žievėje ir lemia ląstelių žūtį.

Visi šie tyrimai rodo, jog alkoholinių pagirių metu mitochondrijų veikla yra sutrikdyta įvairiose smegenų dalyse. Mažesnis pasiekiamos energijos kiekis smegenų žievėje, smegenėlėse bei hipokampe prisideda prie pagirių metu patiriamų centrinės kilmės simptomų pasireiškimo.

Neuromediatorių pokyčiai

Etanolis yra psichotropinis centrinės nervų sistemos depresantas, sukeliantis keleto

neuromediatorių sistemų – gama aminosviesto rūgšties (GABA), glutamato (GLUT), dopamino, serotonino, opioidinės sistemos pokyčius (11,109).

Daugiausia ištyrinėtas etanolio išbalansuojantis poveikis GABA ir GLUT neuromediatorių sistemoms. GABA yra pagrindinis nervų sistemą slopinantis neuromediatorius, lemiantis posinapsinio neurono inhibiciją ir nervinių impulsų sklidimo stabdymą. Etanolis pasižymi slopinančiu ir raminančiu poveikiu, kadangi jis prisijungia prie GABA-A receptorių kaip alosterinis modulatorius ir padidina jų jautrumą (110), taip pat etanolio metabolizmo metu susidarantis acetatas lemia intensyvesnę GABA sintezę (61). Be to, etanolis antagonistiškai veikia glutamaterginius receptorius (111). Glutamatas – pagrindinis nervų sistemos jaudinamasis neurotransmiteris, būtinas mokymuisi ir atminčiai. Etanolis sutrikdo glutamato išskyrimą bei sumažina glutamato receptorių jautrumą, taip dar labiau supresuodamas nervinių impulsų sklidimą smegenyse (112).

Ilgalaikis alkoholio vartojimas lemia adaptacinius smegenų pokyčius – bandant atsverti alkoholio slopinantį poveikį, sumažėja sintetamos GABA kiekis, suintensyvėja GLUT sintezė bei sumažėja GABA ir GLUT receptorių jautrumas. Kuomet organizme nebelieka alkoholio, pranyksta jo slopinantis poveikis ir smegenyse pasireiškia padidėjęs jaudrumas ir ekscitotoksiškumas – tai paaiškina po ilgalaikio alkoholio vartojimo nutraukimo pasireiškiančius abstinencijos sindromo simptomus (113).

Nesant ilgalaikio alkoholio vartojimo, pelėms vienkartinai skyrus didelį alkoholio kiekį (skirtinguose tyrimuose nuo 1,5g/kg iki 3g/kg etanolio) stebimi kiek kitokie pokyčiai – didelio kiekio glutamato išskyrimas ir nepakitęs glutamato receptorių jautrumas – tai lemia staigesnį neurotoksišką poveikį, galintį lemti neuronų mirtį (114). Jau praėjus 2 valandoms nuo etanolio skyrimo pelių smegenėlėse nustatytas sumažėjęs GABA ir padidėjęs GLUT kiekis (115). Deja, nėra tiksliai žinoma kokie neuromediatorių pokyčiai pasireiškia pagirių metu po vienkartinio gausaus alkoholio pavartojimo, tačiau viename tyrime su žiurkėmis nustatyta jog glutamato receptorių pokyčiai pagirių metu gali lemti didesnę nerimą (116). Kitame tyrime stebėtas azoto oksido (NO) produkcijos sinaptosomose sumažėjimas pagirių metu, veikiausiai nulemtas glutamato NMDA receptorių pokyčių, gali būti susijęs su motorinės funkcijos bei elgesio pokyčiais (117).

Etanolio poveikis dopamino ir serotonino sistemoms lemia intoksikacijos pradžioje jaučiamą euforiją ir malonumą. Etanolis padidina dopamino išskyrimą, ypač *nucleus accumbens* srityje,

atsakingoje už kognityvines, emocines ir psichomotorines funkcijas (118), taip pat lemia didesnį serotonerginės sistemos aktyvumą limbineje sistemoje, atsakingoje už emocijas (119). Deja, vis dar trūksta tyrimų demonstruojančių alkoholinių pagirių fone pasireiškiančius neurocheminius pokyčius žmonių smegenyse.

APIBENDRINIMAS

Nepaisant to, jog alkoholinės pagirios sukelia didelę socioekonominę žalą visuomenei, vis dar nėra sukurta veiksmingo ir saugaus pagirių profilaktikos ir gydymo būdo. Pastaruoju metu alkoholinės pagirios sulaukia didesnio tyrėjų dėmesio. Identifikuoti pagrindiniai pagirių patofiziologijos mechanizmai: etanolio metabolizmo procesų bei metabolitų sukeltas oksidacinis stresas, uždegiminis atsakas, mitochondrijų pažeidimas ir neuromediatorių sistemos sutrikdymas. Taip pat sutariama, jog didesnis suvartoto etanolio kiekis lemia sunkesnes pagirias, galimai dėl didesnio CYP2E1 fermento įsitraukimo, kuriam skaidant etanolį į acetaldehidą išskiriamas didesnis kiekis reaktyviųjų deguonies junginių. Lėtesnė etanolio apykaita taip pat yra susijusi su sunkesnėmis pagiriomis dėl didesnio oksidacinio streso ir uždegiminio atsako visame organizme pagirių metu. Vis dar trūksta tyrimų, kurie atskleistų patofiziologinius procesus vykstančius žmogaus smegenyse, tačiau iš gyvūnų modelių galime numanyti, jog etanolis lemia smegenų mitochondrijų pažeidimą, energijos apykaitos sutrikimus ir sutrikdo neuromediatorių balansą, lemdamas ekscitotoksiškumą. Šie procesai – etanolio metabolizmas, oksidacinis stresas, uždegimas, neurocheminiai smegenų pokyčiai ir mitochondrijų pažeidimas – svarbiausi alkoholinių pagirių patofiziologijos veiksniai.

REKOMENDACIJOS

Pagirių prevencija

Geriausias pagirių prevencijos būdas - alkoholio vartojimo mažinimas. Todėl vertėtų stiprinti priemones, nukreiptas į alkoholio žalos ir vartojimo mažinimą, taip sumažinant anksčiau aptartą pagirių sukeltą socioekonominę žalą. Šiam tikslui pasiekti svarbu remtis Pasaulio Sveikatos Organizacijos rekomendacijomis - 2010 metais išleistoje žalingo alkoholio vartojimo mažinimo

strategijoje (120) aprašytos įrodytos efektyvios priemonės mažinti alkoholio vartojimą valstybės mastu.

Tyrimai

Alkoholinės pagirios, nors pastaruoju metu ir susilaukė daugiau tyrėjų dėmesio, vis dar nėra iki galo suprastos. Daugybė atliktų tyrimų remiasi itin skirtingomis metodologijomis, todėl sunku palyginti jų rezultatus ir tiksliai nusakyti pagirių patofiziologijoje vykstančius procesus. Kita problema – daugelio su žmonėmis atliktų tyrimų dalyviai – jauni vyrai, todėl turima informacija nebūtinai atspindi pokyčius pasireiškiančius moterų ir vyresnių žmonių organizmuose. Ateityje norėtųsi išvysti daugiau tyrimų su skirtingomis demografinėmis grupėmis.

Daugiausia informacijos, ypač apie smegenyse vykstančius procesus, turime iš tyrimų su gyvūnais, kurie nebūtinai tiksliai atspindi procesus, vykstančius žmogaus organizme. Siekiant geriau suprasti pokyčius vykstančius žmogaus smegenyse, galėtų būti atlikta daugiau tyrimų, pasitelkiant magnetinio rezonanso, magnetinės spektroskopijos, elektroencefalografijos, magnetoencefalografijos, pozitronų emisijos tomografijos technologijas.

Šiame darbe liko nepaliesta alkoholinių pagirių metu stebimų humoralinių pokyčių tema.

Etanolis daro įtaką daugybei skirtingų hormonų, tačiau humoralinės sistemos pokyčiai pagirių metu yra mažai ištyrinėti. Ateityje norėtųsi išvysti daugiau tyrimų šia tema.

IŠVADOS

Šiuo metu sutariama jog pagrindiniai alkoholinių pagirių patofiziologijos veiksniai yra etanolio metabolizmo metu susidarantys reaktyvūs junginiai, kartu su acetaldehidu sąlygojantys oksidacinį stresą bei uždegiminį atsaką, kuris pasireiškia padidėjusiomis citokinų koncentracijomis, subjektyvios imuninės būklės pablogėjimu ir atspindi nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo veiksmingai slopinant pagirių metu patiriamus simptomus.

Be to, iš tyrimų su gyvūnais žinoma jog etanolis tiesiogiai sąveikauja su įvairiomis neuromediatorių sistemomis, sutrikdydamas slopinančių ir jaudinančių signalų balansą ir sukeldamas ekscitotoksiškumą. Taip pat etanolis sukelia mitochondrijų pažeidimą, sutrikdo smegenų apsirūpinimą energija ir lemia apoptozės signalų paleidimą, lemiantį nervinių ląstelių žūtį. Deja, vis dar trūksta tyrimų, demonstruojančių pagirių metu vykstančius neurocheminius

pokyčius žmogaus smegenyse.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Frone MR. Employee Psychoactive Substance Involvement: Historical Context, Key Findings, and Future Directions. *Annu Rev Organ Psychol Organ Behav* [Prieiga per internetą]. 2019 m. sausio 21 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];6(1):273–97. Adresas: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-orgpsych-012218-015231>
2. Howland J, Rohsenow DJ, Allensworth-Davies D, Greece J, Almeida A, Minsky SJ, ir kt. The incidence and severity of hangover the morning after moderate alcohol intoxication. *Addiction* [Prieiga per internetą]. 2008 m. gegužės [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];103(5):758–65. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1360-0443.2008.02181.x>
3. Verster JC, Scholey A, Van De Loo AJAE, Benson S, Stock AK. Updating the Definition of the Alcohol Hangover. *J Clin Med* [Prieiga per internetą]. 2020 m. kovo 18 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];9(3):823. Adresas: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/3/823>
4. Verster JC, Kruisselbrink LD, Slot KA, Anogeianaki A, Adams S, Alford C, ir kt. Sensitivity to Experiencing Alcohol Hangovers: Reconsideration of the 0.11% Blood Alcohol Concentration (BAC) Threshold for Having a Hangover. *J Clin Med* [Prieiga per internetą]. 2020 m. sausio 9 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];9(1):179. Adresas: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/1/179>
5. Howland J, Rohsenow D, Edwards E. Are Some Drinkers Resistant to Hangover? A Literature Review. *Curr Drug Abuse Rev* [Prieiga per internetą]. 2008 m. sausio 1 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];1(1):42–6. Adresas: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1874-4737&volume=1&issue=1&spage=42>
6. Penning R, McKinney A, Verster JC. Alcohol Hangover Symptoms and Their Contribution to the Overall Hangover Severity. *Alcohol Alcohol* [Prieiga per internetą]. 2012 m. gegužės 1 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];47(3):248–52. Adresas: <http://academic.oup.com/alcalc/article/47/3/248/146372/Alcohol-Hangover-Symptoms-and-Their-Contribution>
7. Vatsalya V, Stangl BL, Schmidt VY, Ramchandani VA. Characterization of hangover following intravenous alcohol exposure in social drinkers: methodological and clinical implications. *Addict Biol* [Prieiga per internetą]. 2018 m. sausio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];23(1):493–502. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/adb.12469>
8. McKinney A. A Review of the Next Day Effects of Alcohol on Subjective Mood Ratings. *Curr Drug Abuse Rev* [Prieiga per internetą]. 2010 m. birželio 1 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];3(2):88–91. Adresas: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1874-4737&volume=3&issue=2&spage=88>
9. Mackus M, Van De Loo AJAE, Van Neer RHP, Vermeulen SA, Terpstra C, Brookhuis KA, ir kt. Differences in Next-Day Adverse Effects and Impact on Mood of an Evening of Heavy Alcohol Consumption between Hangover-Sensitive Drinkers and Hangover-Resistant Drinkers. *J Clin Med* [Prieiga per internetą]. 2023 m. kovo 7 d. [žiūrėta 2024 m.

- balandžio 4 d.];12(6):2090. Adresas: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/6/2090>
10. Kim AJ, Merlo A, Mackus M, Bruce G, Johnson SJ, Alford C, ir kt. Depression, Anxiety, and Stress among Hangover-Sensitive and Hangover-Resistant Drinkers. *J Clin Med* [Prieiga per internetą]. 2023 m. balandžio 7 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];12(8):2766. Adresas: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/8/2766>
 11. Palmer E, Tyacke R, Sastre M, Lingford-Hughes A, Nutt D, Ward RJ. Alcohol Hangover: Underlying Biochemical, Inflammatory and Neurochemical Mechanisms. *Alcohol Alcohol* [Prieiga per internetą]. 2019 m. gegužės 1 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];54(3):196–203. Adresas: <https://academic.oup.com/alcalc/article/54/3/196/5420612>
 12. Ryu T, Yang K, Chung BS. Defecation alleviates hangover by terminating intestinal drinking. *Arch Med Sci AMS*. 2023 m.;19(6):1909–12.
 13. Verster JC, Slot KA, Arnoldy L, Van Lawick Van Pabst AE, Van De Loo AJAE, Benson S, ir kt. The Association between Alcohol Hangover Frequency and Severity: Evidence for Reverse Tolerance? *J Clin Med* [Prieiga per internetą]. 2019 m. rugsėjo 21 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];8(10):1520. Adresas: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/10/1520>
 14. Alford C, Broom C, Carver H, Johnson SJ, Lands S, Reece R, ir kt. The Impact of Alcohol Hangover on Simulated Driving Performance during a ‘Commute to Work’—Zero and Residual Alcohol Effects Compared. *J Clin Med* [Prieiga per internetą]. 2020 m. gegužės 12 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];9(5):1435. Adresas: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/5/1435>
 15. Verster JC, Bervoets AC, De Klerk S, Vreman RA, Olivier B, Roth T, ir kt. Effects of alcohol hangover on simulated highway driving performance. *Psychopharmacology (Berl)* [Prieiga per internetą]. 2014 m. vasario 22 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.]; Adresas: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-014-3474-9>
 16. Hartung B, Schwender H, Mindiashvili N, Ritz-Timme S, Malczyk A, Daldrup T. The effect of alcohol hangover on the ability to ride a bicycle. *Int J Legal Med* [Prieiga per internetą]. 2015 m. liepos [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];129(4):751–8. Adresas: <http://link.springer.com/10.1007/s00414-015-1194-2>
 17. Ames GM, Grube JW, Moore RS. The relationship of drinking and hangovers to workplace problems: an empirical study. *J Stud Alcohol* [Prieiga per internetą]. 1997 m. sausio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];58(1):37–47. Adresas: <https://www.jsad.com/doi/10.15288/jsa.1997.58.37>
 18. Anderson P, Møller L, Galea G, World Health Organization, sudarytojai. Alcohol in the European Union: consumption, harm and policy approaches. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe; 2012. 149 p.
 19. Thørrisen MM, Bonsaksen T, Hashemi N, Kjekken I, Van Mechelen W, Aas RW. Association between alcohol consumption and impaired work performance (presenteeism): a systematic review. *BMJ Open* [Prieiga per internetą]. 2019 m. liepos [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];9(7):e029184. Adresas: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2019-029184>
 20. Sacks JJ, Gonzales KR, Bouchery EE, Tomedi LE, Brewer RD. 2010 National and State Costs of Excessive Alcohol Consumption. *Am J Prev Med* [Prieiga per internetą]. 2015 m. lapkričio [žiūrėta 2024 m. balandžio 29 d.];49(5):e73–9. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379715003542>
 21. Gloppen KM, Roesler JS, Farley DM. Assessing the Costs of Excessive Alcohol Consumption in Minnesota. *Am J Prev Med* [Prieiga per internetą]. 2022 m. spalio [žiūrėta

- 2024 m. gegužės 2 d.];63(4):505–12. Adresas:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379722002951>
22. Bhattacharya, A. Financial headache: the cost of workplace hangovers and intoxication to the UK economy. *Inst Alcohol Stud* [Prieiga per internetą]. 2019 m.; Adresas:
<https://www.ias.org.uk/uploads/pdf/IAS%20reports/rp35062019.pdf>
 23. Laramee P, Kusel J, Leonard S, Aubin HJ, Francois C, Daeppen JB. The Economic Burden of Alcohol Dependence in Europe. *Alcohol Alcohol* [Prieiga per internetą]. 2013 m. gegužės 1 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];48(3):259–69. Adresas:
<https://academic.oup.com/alcalc/article-lookup/doi/10.1093/alcalc/agt004>
 24. Severeijns NR, Sips ASM, Merlo A, Bruce G, Verster JC. Absenteeism, Presenteeism, and the Economic Costs of Alcohol Hangover in The Netherlands. *Healthcare* [Prieiga per internetą]. 2024 m. sausio 29 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];12(3):335. Adresas:
<https://www.mdpi.com/2227-9032/12/3/335>
 25. Roberts E, Smith R, Hotopf M, Drummond C. The efficacy and tolerability of pharmacologically active interventions for alcohol-induced hangover symptomatology: a systematic review of the evidence from randomised placebo-controlled trials. *Addiction* [Prieiga per internetą]. 2022 m. rugpjūčio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];117(8):2157–67. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/add.15786>
 26. Verster JC, Van Rossum CJI, Scholey A. Unknown safety and efficacy of alcohol hangover treatments puts consumers at risk. *Addict Behav* [Prieiga per internetą]. 2021 m. lapkričio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];122:107029. Adresas:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306460321002148>
 27. Verster JC, Arnoldy L, Benson S, Scholey A, Stock AK. The Alcohol Hangover Research Group: Ten Years of Progress in Research on the Causes, Consequences, and Treatment of the Alcohol Hangover. *J Clin Med* [Prieiga per internetą]. 2020 m. lapkričio 16 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];9(11):3670. Adresas: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/11/3670>
 28. Van De Loo AJAE, Mackus M, Kwon O, Krishnakumar IM, Garssen J, Kraneveld AD, ir kt. The Inflammatory Response to Alcohol Consumption and Its Role in the Pathology of Alcohol Hangover. *J Clin Med* [Prieiga per internetą]. 2020 m. liepos 2 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];9(7):2081. Adresas: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/7/2081>
 29. Mackus M, Loo AJVD, Garssen J, Kraneveld AD, Scholey A, Verster JC. The Role of Alcohol Metabolism in the Pathology of Alcohol Hangover. *J Clin Med* [Prieiga per internetą]. 2020 m. spalio 25 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];9(11):3421. Adresas:
<https://www.mdpi.com/2077-0383/9/11/3421>
 30. Lee MH, Kwak JH, Jeon G, Lee JW, Seo JH, Lee HS, ir kt. Red ginseng relieves the effects of alcohol consumption and hangover symptoms in healthy men: a randomized crossover study. *Food Funct* [Prieiga per internetą]. 2014 m. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];5(3):528. Adresas: <http://xlink.rsc.org/?DOI=c3fo60481k>
 31. Verster, Vermeulen, Loo, Balikji, Kraneveld, Garssen, ir kt. Dietary Nutrient Intake, Alcohol Metabolism, and Hangover Severity. *J Clin Med* [Prieiga per internetą]. 2019 m. rugpjūčio 27 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];8(9):1316. Adresas:
<https://www.mdpi.com/2077-0383/8/9/1316>
 32. Mackus M, Van De Loo AJ, Garssen J, Kraneveld AD, Scholey A, Verster JC. The Association between Ethanol Elimination Rate and Hangover Severity. *Int J Environ Res Public Health* [Prieiga per internetą]. 2020 m. birželio 17 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];17(12):4324. Adresas: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/12/4324>

33. Paton A. Alcohol in the body. *BMJ* [Prieiga per internetą]. 2005 m. sausio 8 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];330(7482):85–7. Adresas: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.330.7482.85>
34. Wilson DF, Matschinsky FM. Ethanol metabolism: The good, the bad, and the ugly. *Med Hypotheses* [Prieiga per internetą]. 2020 m. liepos [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];140:109638. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987720300797>
35. Le Daré B, Lagente V, Gicquel T. Ethanol and its metabolites: update on toxicity, benefits, and focus on immunomodulatory effects. *Drug Metab Rev* [Prieiga per internetą]. 2019 m. spalio 2 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];51(4):545–61. Adresas: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03602532.2019.1679169>
36. J. Dinis-Oliveira R. Oxidative and Non-Oxidative Metabolomics of Ethanol. *Curr Drug Metab* [Prieiga per internetą]. 2016 m. kovo 7 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];17(4):327–35. Adresas: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-2002&volume=17&issue=4&spage=327>
37. Heier C, Xie H, Zimmermann R. Nonoxidative ethanol metabolism in humans—from biomarkers to bioactive lipids. *IUBMB Life* [Prieiga per internetą]. 2016 m. gruodžio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];68(12):916–23. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/iub.1569>
38. Schröck A, Henzi A, Bütikofer P, König S, Weinmann W. Determination of the formation rate of phosphatidylethanol by phospholipase D (PLD) in blood and test of two selective PLD inhibitors. *Alcohol* [Prieiga per internetą]. 2018 m. gruodžio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];73:1–7. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0741832918300016>
39. Xie N, Zhang L, Gao W, Huang C, Huber PE, Zhou X, ir kt. NAD⁺ metabolism: pathophysiologic mechanisms and therapeutic potential. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 m. spalio 7 d.;5(1):227.
40. Jiang Y, Zhang T, Kusumanchi P, Han S, Yang Z, Liangpunsakul S. Alcohol Metabolizing Enzymes, Microsomal Ethanol Oxidizing System, Cytochrome P450 2E1, Catalase, and Aldehyde Dehydrogenase in Alcohol-Associated Liver Disease. *Biomedicines* [Prieiga per internetą]. 2020 m. kovo 4 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];8(3):50. Adresas: <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/3/50>
41. Cederbaum AI. Alcohol Metabolism. *Clin Liver Dis* [Prieiga per internetą]. 2012 m. lapkričio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];16(4):667–85. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089326112000852>
42. Lee S, Chau G, Yao C, Wu C, Yin S. Functional Assessment of Human Alcohol Dehydrogenase Family in Ethanol Metabolism: Significance of First-Pass Metabolism. *Alcohol Clin Exp Res* [Prieiga per internetą]. 2006 m. liepos [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];30(7):1132–42. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1530-0277.2006.00139.x>
43. Eriksson CJP, Fukunaga T, Sarkola T, Chen WJ, Chen CC, Ju JM, ir kt. Functional Relevance of Human *ADH* Polymorphism. *Alcohol Clin Exp Res* [Prieiga per internetą]. 2001 m. gegužės [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];25(s1). Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1530-0277.2001.tb02391.x>
44. Galter D, Carmine A, Buervenich S, Duyster G, Olson L. Distribution of class I, III and IV alcohol dehydrogenase mRNAs in the adult rat, mouse and human brain. *Eur J Biochem*

- [Prieiga per internetą]. 2003 m. kovo [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];270(6):1316–26. Adresas: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1432-1033.2003.03502.x>
45. Hernández JA, López-Sánchez RC, Rendón-Ramírez A. Lipids and Oxidative Stress Associated with Ethanol-Induced Neurological Damage. *Oxid Med Cell Longev* [Prieiga per internetą]. 2016 m. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];2016:1–15. Adresas: <http://www.hindawi.com/journals/omcl/2016/1543809/>
 46. Hamitouche S, Poupon J, Dreano Y, Amet Y, Lucas D. Ethanol oxidation into acetaldehyde by 16 recombinant human cytochrome P450 isoforms: Role of CYP2C isoforms in human liver microsomes. *Toxicol Lett* [Prieiga per internetą]. 2006 m. gruodžio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];167(3):221–30. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378427406012884>
 47. Zhong Y, Dong G, Luo H, Cao J, Wang C, Wu J, ir kt. Induction of brain CYP2E1 by chronic ethanol treatment and related oxidative stress in hippocampus, cerebellum, and brainstem. *Toxicology* [Prieiga per internetą]. 2012 m. gruodžio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];302(2–3):275–84. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300483X12003344>
 48. Haorah J, Ramirez SH, Floreani N, Gorantla S, Morsey B, Persidsky Y. Mechanism of alcohol-induced oxidative stress and neuronal injury. *Free Radic Biol Med* [Prieiga per internetą]. 2008 m. gruodžio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];45(11):1542–50. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584908005042>
 49. Lu Y, Cederbaum AI. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free Radic Biol Med* [Prieiga per internetą]. 2008 m. kovo [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];44(5):723–38. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891584907007770>
 50. Peter Guengerich F, Avadhani NG. Roles of Cytochrome P450 in Metabolism of Ethanol and Carcinogens. Vasiliou V, Zakhari S, Mishra L, Seitz HK, sudarytojai. *Alcohol and Cancer* [Prieiga per internetą]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.]. p. 15–35. (Advances in Experimental Medicine and Biology; t. 1032). Adresas: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-98788-0_2
 51. Crabb DW, Liangpunsakul S. Acetaldehyde Generating Enzyme Systems: Roles of Alcohol Dehydrogenase, CYP2E1 and Catalase, and Speculations on the Role of Other Enzymes and Processes. Chadwick DJ, Goode J, sudarytojai. *Novartis Foundation Symposia* [Prieiga per internetą]. 1-asis leid. Wiley; 2006 [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.]. p. 4–22. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470511848.ch2>
 52. Liangpunsakul S, Kolwankar D, Pinto A, Gorski JC, Hall SD, Chalasani N. Activity of CYP2E1 and CYP3A enzymes in adults with moderate alcohol consumption: A comparison with nonalcoholics. *Hepatology* [Prieiga per internetą]. 2005 m. gegužės [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];41(5):1144–50. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hep.20673>
 53. Glorieux C, Calderon PB. Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. *Biol Chem* [Prieiga per internetą]. 2017 m. rugsėjo 26 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];398(10):1095–108. Adresas: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/hsz-2017-0131/html>
 54. Oshino N, Oshino R, Chance B. The characteristics of the ‘peroxidatic’ reaction of catalase in ethanol oxidation. *Biochem J* [Prieiga per internetą]. 1973 m. kovo 1 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];131(3):555–63. Adresas: <https://portlandpress.com/biochemj/article/131/3/555/7714/The-characteristics-of-the->

- peroxidatic-reaction-of
55. Wu D, Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Res Health J Natl Inst Alcohol Abuse Alcohol*. 2003 m.;27(4):277–84.
 56. Hipolito L, Sanchez M, Polache A, Granero L. Brain Metabolism of Ethanol and Alcoholism: An Update. *Curr Drug Metab [Prieiga per internetą]*. 2007 m. spalio 1 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];8(7):716–27. Adresas: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1389-2002&volume=8&issue=7&spage=716>
 57. Zimatkin SM, Buben AL. Ethanol oxidation in the living brain. *Alcohol Alcohol Oxf Oxfs*. 2007 m.;42(6):529–32.
 58. Zimatkin SM, Pronko SP, Vasiliou V, Gonzalez FJ, Deitrich RA. Enzymatic mechanisms of ethanol oxidation in the brain. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006 m. rugsėjo;30(9):1500–5.
 59. Crabb DW, Matsumoto M, Chang D, You M. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proc Nutr Soc*. 2004 m. vasario;63(1):49–63.
 60. Vasiliou V, Pappa A. Polymorphisms of human aldehyde dehydrogenases. Consequences for drug metabolism and disease. *Pharmacology*. 2000 m. rugsėjo;61(3):192–8.
 61. Jin S, Cao Q, Yang F, Zhu H, Xu S, Chen Q, ir kt. Brain ethanol metabolism by astrocytic ALDH2 drives the behavioural effects of ethanol intoxication. *Nat Metab*. 2021 m. kovo;3(3):337–51.
 62. Van de Loo A, Mackus M, Korte-Bouws G, Brookhuis K, Garssen J, Verster J. Urine ethanol concentration and alcohol hangover severity. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 m. sausio;234(1):73–7.
 63. Scholey A, Benson S, Kaufman J, Terpstra C, Ayre E, Verster JC, ir kt. Effects of Alcohol Hangover on Cognitive Performance: Findings from a Field/Internet Mixed Methodology Study. *J Clin Med*. 2019 m. kovo 30 d.;8(4):440.
 64. Fein G, Meyerhoff DJ. Ethanol in human brain by magnetic resonance spectroscopy: correlation with blood and breath levels, relaxation, and magnetization transfer. *Alcohol Clin Exp Res*. 2000 m. rugpjūčio;24(8):1227–35.
 65. Deitrich RA, Dunwiddie TV, Harris RA, Erwin VG. Mechanism of action of ethanol: initial central nervous system actions. *Pharmacol Rev*. 1989 m. gruodžio;41(4):489–537.
 66. Wanpen S, Govitrapong P, Shavali S, Sangchot P, Ebadi M. Salsolinol, a dopamine-derived tetrahydroisoquinoline, induces cell death by causing oxidative stress in dopaminergic SH-SY5Y cells, and the said effect is attenuated by metallothionein. *Brain Res [Prieiga per internetą]*. 2004 m. balandžio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];1005(1–2):67–76. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899304001519>
 67. Xie G, Krnjević K, Ye JH. Salsolinol modulation of dopamine neurons. *Front Behav Neurosci*. 2013 m.;7:52.
 68. Ylikahri RH, Leino T, Huttunen MO, Pösö AR, Eriksson CJ, Nikkilä null. Effects of fructose and glucose on ethanol-induced metabolic changes and on the intensity of alcohol intoxication and hangover. *Eur J Clin Invest*. 1976 m. sausio 30 d.;6(1):93–102.
 69. Maxwell CR, Spangenberg RJ, Hoek JB, Silberstein SD, Oshinsky ML. Acetate causes alcohol hangover headache in rats. *PloS One*. 2010 m. gruodžio 31 d.;5(12):e15963.
 70. Wall TL, Horn SM, Johnson ML, Smith TL, Carr LG. Hangover symptoms in Asian Americans with variations in the aldehyde dehydrogenase (ALDH2) gene. *J Stud Alcohol [Prieiga per internetą]*. 2000 m. sausio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];61(1):13–7.

Adresas: <https://www.jsad.com/doi/10.15288/jsa.2000.61.13>

71. Diamond SM, Henrich WL. Acetate dialysate versus bicarbonate dialysate: a continuing controversy. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1987 m. sausio;9(1):3–11.
72. Das SK, Vasudevan DM. Alcohol-induced oxidative stress. *Life Sci.* 2007 m. birželio 27 d.;81(3):177–87.
73. Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, ir kt. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed Res Int.* 2014 m.;2014:761264.
74. Tuma DJ. Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury. *Free Radic Biol Med.* 2002 m. vasario 15 d.;32(4):303–8.
75. Tuma DJ, Casey CA. Dangerous byproducts of alcohol breakdown--focus on adducts. *Alcohol Res Health J Natl Inst Alcohol Abuse Alcohol.* 2003 m.;27(4):285–90.
76. Sultana R, Bhupanapadu Sunkesula SR, Sharma V, Reddanna P, Babu PP. Formation of acetaldehyde adducts of glutathione S-transferase A3 in the liver of rats administered alcohol chronically. *Alcohol Fayettev N.* 2005 m. sausio;35(1):57–66.
77. Tuma DJ, Hoffman T, Sorrell MF. The chemistry of acetaldehyde-protein adducts. *Alcohol Alcohol Oxf Oxfs Suppl.* 1991 m.;1:271–6.
78. Mammen RR, Natinga Mulakal J, Mohanan R, Maliakel B, Illathu Madhavamenon K. Clove Bud Polyphenols Alleviate Alterations in Inflammation and Oxidative Stress Markers Associated with Binge Drinking: A Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Crossover Study. *J Med Food.* 2018 m. lapkričio;21(11):1188–96.
79. Lee HS, Song J, Kim TM, Joo SS, Park D, Jeon JH, ir kt. Effects of a preparation of combined glutathione-enriched yeast and rice embryo/soybean extracts on ethanol hangover. *J Med Food.* 2009 m. gruodžio;12(6):1359–67.
80. Salaspuro V, Hietala J, Kaihovaara P, Pihlajarinne L, Marvola M, Salaspuro M. Removal of acetaldehyde from saliva by a slow-release buccal tablet of L-cysteine. *Int J Cancer.* 2002 m. sausio 20 d.;97(3):361–4.
81. Kim H, Suh HJ, Hong KB, Jung EJ, Ahn Y. Combination of Cysteine and Glutathione Prevents Ethanol-Induced Hangover and Liver Damage by Modulation of Nrf2 Signaling in HepG2 Cells and Mice. *Antioxidants [Prieiga per internetą].* 2023 m. spalio 20 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];12(10):1885. Adresas: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/10/1885>
82. Jayawardena R, Thejani T, Ranasinghe P, Fernando D, Verster JC. Interventions for treatment and/or prevention of alcohol hangover: Systematic review. *Hum Psychopharmacol.* 2017 m. rugsėjo;32(5).
83. Scholey A, Ayre E, Stock AK, Verster JC, Benson S. Effects of Rapid Recovery on Alcohol Hangover Severity: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Balanced Crossover Trial. *J Clin Med.* 2020 m. liepos 9 d.;9(7):2175.
84. Eriksson CJP, Metsälä M, Möykkynen T, Mäkisalo H, Kärkkäinen O, Palmén M, ir kt. L-Cysteine Containing Vitamin Supplement Which Prevents or Alleviates Alcohol-related Hangover Symptoms: Nausea, Headache, Stress and Anxiety. *Alcohol Alcohol Oxf Oxfs.* 2020 m. spalio 20 d.;55(6):660–6.
85. Benson S, Scholey A, Verster JC. L-cysteine and the Treatment of Alcohol Hangover: A Commentary on Eriksson *et al.* (2020). *Alcohol Alcohol [Prieiga per internetą].* 2021 m. rugpjūčio 30 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];56(5):628–9. Adresas: <https://academic.oup.com/alcalc/article/56/5/628/6124651>
86. Coppersmith V, Hudgins S, Stoltzfus J, Stankewicz H. The use of N-acetylcysteine in the

- prevention of hangover: a randomized trial. *Sci Rep* [Prieiga per internetą]. 2021 m. birželio 28 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 6 d.];11(1):13397. Adresas: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-92676-0>
87. Eklund CM. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Adv Clin Chem*. 2009 m.;48:111–36.
 88. Dukić M, Radonjić T, Jovanović I, Zdravković M, Todorović Z, Kraišnik N, ir kt. Alcohol, Inflammation, and Microbiota in Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2023 m. vasario 13 d.;24(4):3735.
 89. Bishehsari F, Magno E, Swanson G, Desai V, Voigt RM, Forsyth CB, ir kt. Alcohol and Gut-Derived Inflammation. *Alcohol Res Curr Rev*. 2017 m.;38(2):163–71.
 90. Anand SK, Ahmad MH, Sahu MR, Subba R, Mondal AC. Detrimental Effects of Alcohol-Induced Inflammation on Brain Health: From Neurogenesis to Neurodegeneration. *Cell Mol Neurobiol*. 2023 m. liepos;43(5):1885–904.
 91. Alfonso-Loeches S, Pascual-Lucas M, Blanco AM, Sanchez-Vera I, Guerri C. Pivotal role of TLR4 receptors in alcohol-induced neuroinflammation and brain damage. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2010 m. birželio 16 d.;30(24):8285–95.
 92. Calleja-Conde J, Echeverry-Alzate V, Bühler KM, Durán-González P, Morales-García J, Segovia-Rodríguez L, ir kt. The Immune System through the Lens of Alcohol Intake and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci* [Prieiga per internetą]. 2021 m. liepos 13 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];22(14):7485. Adresas: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/14/7485>
 93. Kaivola S, Parantainen J, Österman T, Timonen H. Hangover Headache and Prostaglandins: Prophylactic Treatment with Tolfenamic Acid. *Cephalalgia* [Prieiga per internetą]. 1983 m. kovo [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];3(1):31–6. Adresas: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1046/j.1468-2982.1983.0301031.x>
 94. Parantainen J. Prostaglandins in alcohol intolerance and hangover. *Drug Alcohol Depend* [Prieiga per internetą]. 1983 m. birželio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];11(3–4):239–48. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0376871683900169>
 95. Kim DJ, Kim W, Yoon SJ, Choi BM, Kim JS, Go HJ, ir kt. Effects of alcohol hangover on cytokine production in healthy subjects. *Alcohol Fayettev N*. 2003 m. lapkričio;31(3):167–70.
 96. Wiese J, McPherson S, Odden MC, Shlipak MG. Effect of *Opuntia ficus indica* on symptoms of the alcohol hangover. *Arch Intern Med*. 2004 m. birželio 28 d.;164(12):1334–40.
 97. Kim H, Kim YJ, Jeong HY, Kim JY, Choi EK, Chae SW, ir kt. A standardized extract of the fruit of *Hovenia dulcis* alleviated alcohol-induced hangover in healthy subjects with heterozygous ALDH2: A randomized, controlled, crossover trial. *J Ethnopharmacol*. 2017 m. rugsėjo 14 d.;209:167–74.
 98. Van De Loo AJ, Raasveld SJ, Hogewoning A, Zeeuw RD, Bosma ER, Bouwmeester NH, ir kt. Immune Responses after Heavy Alcohol Consumption: Cytokine Concentrations in Hangover-Sensitive and Hangover-Resistant Drinkers. *Healthcare* [Prieiga per internetą]. 2021 m. balandžio 1 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];9(4):395. Adresas: <https://www.mdpi.com/2227-9032/9/4/395>
 99. Verster JC, Kraneveld AD, Garssen J. The Assessment of Immune Fitness. *J Clin Med* [Prieiga per internetą]. 2022 m. gruodžio 20 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];12(1):22. Adresas: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/1/22>
 100. van de Loo AJAE, van Schroyen Lantman M, Mackus M, Scholey A, Verster JC.

- Impact of mental resilience and perceived immune functioning on the severity of alcohol hangover. *BMC Res Notes*. 2018 m. liepos 31 d.;11(1):526.
101. Merlo A, Mackus M, Van De Loo AJAE, Van Neer RHP, Vermeulen SA, Thijssen SS, ir kt. An evening of alcohol consumption negatively impacts next-day immune fitness in both hangover-sensitive drinkers and hangover-resistant drinkers. *Addict Behav* [Prieiga per internetą]. 2023 m. spalio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];145:107776. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306460323001715>
 102. Da Silva T, Wu A, Laksono I, Prce I, Maheandiran M, Kiang M, ir kt. Mitochondrial function in individuals at clinical high risk for psychosis. *Sci Rep*. 2018 m. balandžio 18 d.;8(1):6216.
 103. Khacho M, Clark A, Svoboda DS, MacLaurin JG, Lagace DC, Park DS, ir kt. Mitochondrial dysfunction underlies cognitive defects as a result of neural stem cell depletion and impaired neurogenesis. *Hum Mol Genet* [Prieiga per internetą]. 2017 m. rugsėjo 1 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];26(17):3327–41. Adresas: <https://academic.oup.com/hmg/article/26/17/3327/3865114>
 104. Bustamante J, Karadayian AG, Lores-Arnaiz S, Cutrera RA. Alterations of motor performance and brain cortex mitochondrial function during ethanol hangover. *Alcohol* [Prieiga per internetą]. 2012 m. rugpjūčio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];46(5):473–9. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0741832912000195>
 105. Karadayian AG, Lombardi P, Bustamante J, Lores-Arnaiz S. Alcohol hangover effects on brain cortex non-synaptic mitochondria and synaptosomes bioenergetics. *Alcohol* [Prieiga per internetą]. 2019 m. birželio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];77:113–23. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S074183291830199X>
 106. Karadayian AG, Bustamante J, Czerniczyniec A, Lombardi P, Cutrera RA, Lores-Arnaiz S. Alcohol hangover induces mitochondrial dysfunction and free radical production in mouse cerebellum. *Neuroscience* [Prieiga per internetą]. 2015 m. rugsėjo [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];304:47–59. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452215006193>
 107. Karadayian AG, Bustamante J, Czerniczyniec A, Cutrera RA, Lores-Arnaiz S. Effect of melatonin on motor performance and brain cortex mitochondrial function during ethanol hangover. *Neuroscience*. 2014 m. birželio 6 d.;269:281–9.
 108. Karadayian AG, Czerniczyniec A, Lores-Arnaiz S. Apoptosis Due to After-effects of Acute Ethanol Exposure in Brain Cortex: Intrinsic and Extrinsic Signaling Pathways. *Neuroscience* [Prieiga per internetą]. 2024 m. balandžio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];544:39–49. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452224000861>
 109. Chastain G. Alcohol, neurotransmitter systems, and behavior. *J Gen Psychol*. 2006 m. spalio;133(4):329–35.
 110. Davies M. The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2003 m. liepos;28(4):263–74.
 111. Läck AK, Ariwodola OJ, Chappell AM, Weiner JL, McCool BA. Ethanol inhibition of kainate receptor-mediated excitatory neurotransmission in the rat basolateral nucleus of the amygdala. *Neuropharmacology*. 2008 m. spalio;55(5):661–8.
 112. Hoffman PL, Rabe CS, Moses F, Tabakoff B. N-methyl-D-aspartate receptors and ethanol: inhibition of calcium flux and cyclic GMP production. *J Neurochem*. 1989 m. birželio;52(6):1937–40.
 113. Lovinger DM. Excitotoxicity and Alcohol-Related Brain Damage. *Alcohol Clin Exp Res*

- [Prieiga per internetą]. 1993 m. vasario [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];17(1):19–27.
Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1530-0277.1993.tb00720.x>
114. Ward RJ, Lallemand F, De Witte P. Biochemical and Neurotransmitter Changes Implicated in Alcohol-Induced Brain Damage in Chronic or „Binge Drinking“ Alcohol Abuse. *Alcohol Alcohol* [Prieiga per internetą]. 2009 m. sausio 20 d. [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];44(2):128–35. Adresas: <https://academic.oup.com/alcalc/article-lookup/doi/10.1093/alcalc/agn100>
115. Huangfu J, Lu J, Li C, Wang D, Luan C, Jiang X, ir kt. Evaluating and forecasting the associated main flavor components in Baijiu (Chinese distilled spirits) with alcohol metabolism and hangover symptoms through mice acute withdrawal model. *Food Sci Nutr* [Prieiga per internetą]. 2023 m. sausio [žiūrėta 2024 m. balandžio 7 d.];11(1):334–43. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/fsn3.3064>
116. Ezequiel Leite L, Nobre MJ. The negative effects of alcohol hangover on high-anxiety phenotype rats are influenced by the glutamate receptors of the dorsal midbrain. *Neuroscience* [Prieiga per internetą]. 2012 m. birželio [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];213:93–105. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452212003156>
117. Karadayian AG, Bustamante J, Lores-Arnaiz S. Alcohol hangover induces nitric oxide metabolism changes by impairing NMDA receptor-PSD95-nNOS pathway. *Nitric Oxide* [Prieiga per internetą]. 2021 m. rugsėjo [žiūrėta 2024 m. balandžio 4 d.];113–114:39–49. Adresas: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1089860321000446>
118. Bosse KE, Maina FK, Birbeck JA, France MM, Roberts JJP, Colombo ML, ir kt. Aberrant striatal dopamine transmitter dynamics in brain-derived neurotrophic factor-deficient mice. *J Neurochem*. 2012 m. vasario;120(3):385–95.
119. Dahchour A, Ward RJ. Changes in serotonin neurotransmission as assayed by microdialysis after acute, intermittent or chronic ethanol administration and withdrawal. *Fundam Clin Pharmacol* [Prieiga per internetą]. 2024 m. vasario [žiūrėta 2024 m. balandžio 8 d.];38(1):42–59. Adresas: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/fcp.12949>
120. World Health Organization. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol. 2010 m. [žiūrėta 2024 m. gegužės 3 d.];38. Adresas: <https://iris.who.int/handle/10665/44395>