

KRZYSZTOF KUMAŃSKI<sup>1</sup>, AGNIESZKA KAMIŃSKA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Miejski Ośrodek Profilaktyki i Terapii Uzależnień  
Niciarniana 41, 92-320 Łódź*

<sup>2</sup>*Praktyka Lekarska  
Mehoffera 160 J/1, 03-081 Warszawa  
E-mail: mopitu@hot.pl*

## ALKOHOL A HEMOSTAZA

Jak wiadomo, hemostaza jest jednym z czynników homeostazy, zapewnia bowiem utrzymywanie stałości środowiska wewnętrznego organizmu poprzez zabezpieczanie układu krzepnięcia krwi, a więc utrzymywanie jej w stanie płynnym. Zapobiega to tzw. wynaczynieniu, czyli wypływami z koryta naczyniowego, zarówno w stanach fizjologicznych, jak też w wypadkach uszkodzeń tętnic, tętniczek, żył czy naczyń włosowatych. Na proces hemostazy składają się czynności specyficznych, rozpuszczalnych białek krzepnięcia, łącznie z ich inhibitorami, oddziaływanie płytek krwi, jak również i samych ścian naczyń krwionośnych, układ fagocytów i w końcowym etapie zjawiska, fibrynoliza z jej enzymami i inhibitorami (TYRUIN i KHANIN 2006).

W ramach fizjologii kręgowców zjawisko krzepnięcia krwi jest jednym z najciekawszych w ogóle, a jego znaczenie biologiczne jest niesłychanie ważne, gdyż przede wszystkim zapobiega utracie krwi w przypadku zranienia czy wewnętrznych krwotoków. Procesy krzepnięcia polegają ogólnie na tworzeniu czopu hemostatycznego, który zapobiega wypływowi krwi z naczyń i procesach antykoagulacyjnych, które na drodze wielu biochemicznych oddziaływań ograniczają wielkość owego czopu, likwidują powstały skrzep i zapewniają tym samym zachowanie płynności krążącej krwi.

Istnieją różne zjawiska chorobowe, w których równowaga między procesem prokoagulacyjnym a procesem odwrotnym, czyli antykoagulacyjnym jest zachwiana. Prowadzi to do różnego rodzaju patologii samego

procesu krzepnięcia, jak i patologii w likwidowaniu zakrzepu, który powstał w danym naczyniu krwionośnym. Jednym z powodów takich patologii okazał się stres oksydacyjny. Wielu autorów (GUGLIUCCI 2003; NIELSEN i współaut. 2004; NOWAK i współaut. 2004, 2007; VADSETH i współaut. 2004) wskazuje właśnie na istotną rolę reaktywnych form tlenu (RFT) i azotu w modyfikacji procesu samego krzepnięcia i fibrynolizy.

Powstawanie skrzepu inicjują trombocyty, czyli płytki krwi, które są jej najmniejszymi elementami morfologicznymi. Nie mają one jądra, podobnie jak u ssaków erytrocyty, a kształt dysku o średnicy około 2-4  $\mu\text{m}$  nadaje im objętość około 6-8  $\mu\text{m}^3$ . Na błonie zewnętrznej mają one specyficzne receptory, które reagują na substancje grupowe krwi układu ABH, antygeny HLA ludzkich leukocytów i charakterystyczne antygeny trombocytarne; są one ważne w prawidłowych układach transfuzji krwi. W procesie krzepnięcia mają znaczenie też inne receptory płytek, np. glikoproteinowe (GP) o symbolach Ia, Ib, IIa, IIb itd. Pozwalają one na adhezję trombocytów i ich agregację przy uczestnictwie różnego rodzaju specyficznych białek jako ligandów. Gdy liczba tych receptorów jest zbyt mała, bo ulegają one np. uszkodzeniom, procesy krzepnięcia krwi nie są prawidłowe. Liczba trombocytów u ludzi waha się w dość szerokich granicach i wynosi 150-450 tysięcy na  $\mu\text{L}$ . Aby przebieg krzepnięcia mógł odbywać się prawidłowo, ta liczba powinna utrzymywać się zasadniczo właśnie w obrębie wymienionych granic. Inicjując proces krzepnięcia trombocyty tworzą tzw. czop trombo-

cytarny w tym miejscu, w którym nastąpiło uszkodzenie naczynia krwionośnego, a głównie jego śródbłonna. Aktywują się one wtedy i na zasadzie adhezji przylegają nie tylko do siebie, ale i do błony podstawnej naczynia. Taki czop wypełnia ubytek w uszkodzonym miejscu ściany naczynia, a proces ten jest fizjologicznie bardzo skomplikowany.

Właściwie każdy etap tak przebiegającego procesu krzepnięcia krwi może być modyfikowany przez wpływ przyjmowanego alkoholu (RUBIN 1989, 1999; DELAHOUSSE i współaut. 2001; MICELL i współaut. 2003; BUDZYŃSKI i współaut. 2005; ENGSTROM i współaut. 2006; JELSKI i SZMITKOWSKI 2008), niekiedy nawet w układzie korzystnym (RIMM i współaut. 1999, CORRAO i współaut. 2000), gdyż niższe dawki alkoholu mogą zmniejszać ryzyko chorób naczyniowych, obniżając, między innymi, stopień agregacji płytek i modyfikować aktywację czynników krzepnięcia (RUBIN 1999, WAKABAYASHI i MARUMO 2002, MICELL i współaut. 2003).

Sama aktywacja płytek jest procesem bardzo złożonym i pozostaje pod wpływem wielu czynników (OLAS i WACHOWICZ 2003, 2007; KAROLCZAK i OLAS 2009), a przede wszystkim ugrupowań sulfhydrylowych. Wzrost koncentracji tych grup na powierzchni płytek jest właśnie jednym z czynników aktywacji i według KAROLCZAKA i OLAS (2009) przyspiesza zdecydowanie ten proces. Być może, ujawnia się to dzięki redukcji mostków dwusiarczkowych i uaktywnianiu się grup SH dotychczas (tzn. wtedy gdy płytki są w stanie nie zagregowanym), trudno wykrywalnych. Na temat wpływu glutationu zredukowanego na proces aktywacji płytek powstało już bogate piśmiennictwo (WACHOWICZ i współaut. 2002, ESSEX 2003, OLAS i WACHOWICZ 2003, ESSEX 2004, OLAS i współaut. 2004, DALLE-DONE i współaut. 2005, KAROLCZAK i współaut. 2009). Dla naszych rozważań jest ważne to, że stopień agregacji płytek obniżał się po przyjęciu alkoholu, jak również w układzie krwi wynaczynionej po dodaniu do jej środowiska etanolu (RUBIN 1999, MICELL i współaut. 2003).

Inhibycyjne działanie etanolu na agregację płytek krwi u właścicieli winnic produkujących wino we Francji zostało opisane już w 1979 r. przez RENAUD i współaut., a później przez BELLEVILLE (2002). Okazało się jednak, że po upływie około jednej godziny efekt ten zniknął, a potem tempo agregacji mogło się zwiększać (MIKHAILLIDIS i współaut. 1983, RENAUD i współaut. 1984). Inni badacze nie

zauważyli jednak wyraźniejszych zmian tego rodzaju po konsumpcji wina (np. SUHONEN i współaut. 1987).

Zaobserwowano, że u ludzi długi czas nadużywających alkoholu powiększa się nie tylko ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych, łącznie z układem wieńcowym, ale również wzrasta stopień komplikacji reakcji hemostatycznych, łącznie z zaburzeniami prawidłowego szlaku krzepnięcia krwi. Zjawiska te, ujawniając się właśnie na etapie nieprawidłowej agregacji płytek (WALLESTEDT i współaut. 1997, GACKO i współaut. 1998), stały się ciekawym tematem badań zespołu BUDZYŃSKIEGO i współaut. (2005). Autorzy ci wyszli z założenia, że patogeneza układu sercowo-naczyniowego związana jest także z układem krzepnięcia krwi, a ten jest podatny na różnego rodzaju zaburzenia, tak podczas chronicznego picia alkoholu przez pacjentów, jak i w okresie abstynencji i to trwającym dość długo, bo nawet sześć miesięcy. Po obserwacji mężczyzn uzależnionych od etanolu, ale nie używających go w okresie 2 tygodni, oraz pacjentów nie przyjmujących alkoholu w okresie 30 dni przed dokonanymi obserwacjami, stwierdzono zmiany w stężeniu fibrynogenu i zmiany w tzw. kompleksie TAT (kompleks trombina-antytrombina), w porównaniu do grupy kontrolnej. Po trwającej 4 tygodnie przerwie w picu alkoholu zmniejszyło się istotnie stężenie fibrynogenu i aktywność antytrombiny (AT), a nastąpił wzrost średniej wartości objętości płytek i czasu protrombinowego, szacowanego w ujęciu międzynarodowym jako INR (stosunek czasu tromboplastyny do czasu protrombiny). W tym wczesnym okresie przymusowej abstynencji wzrosły obserwowane wskaźniki u badanych pacjentów, między innymi nastąpił też wzrost liczby płytek krwi i nastąpiła aktywacja jej krzepnięcia, poza tym zwiększyła się objętość płytek krwi. Badania wspomnianego zespołu wniosły nowe, ciekawe spostrzeżenia do dyskusji nad wpływem alkoholu na zjawisko krzepnięcia krwi. Na temat tych zależności rozwija się zresztą stale ciekawa dyskusja interpretacyjna, gdyż okazuje się, iż działanie etanolu i na tym polu jest wielokierunkowe. Alkohol etylowy wpływa bowiem nie tylko bezpośrednio na krzepnięcie krwi, ale także czyni to poprzez swoje metabolity. Zasadnicze znaczenie ma tu osłabienie dynamiki tego procesu, a także obniżenie koncentracji fibrynogenu i pozostałych wielu czynników krzepnięcia w sa-

mej krwi oraz zwiększenie tempa procesu fibrynolizy. Sądzi się, iż tego rodzaju oddziaływanie etanolu można interpretować jako korzystne w profilaktyce zaburzeń sercowo-naczyniowych, dotyczących właśnie krzepnięcia krwi. ZHANG i współaut. (2000) i RUF (2004) uważają np., że etanol przyjmowany w większych dawkach zmniejsza „czułość” receptorów w błonie komórkowej, a ponieważ estry etylowe kwasów tłuszczowych, jako produkty przejściowe jego metabolizmu, zmniejszają tempo tworzenia się tromboksanu, można domniemywać, że i na tej drodze dochodzi do hamowania agregacji płytek krwi (SALEM i LAPOSATA 2006). Niektórzy autorzy (BUDZYŃSKI i współaut. 2005) sądzą, że alkohol etylowy wpływa korzystnie na układ prostacyklin, które działają jako czynnik przeciwdziałający agregacji płytek. Płytki wydzielają swe prostacykliny do krwi, a te ujawniają działanie rozkurczowe na mięśniówkę naczyń krwionośnych i hamują agregację swych własnych komórek. Na ten temat rozwijają się także specjalistyczne badania. Na przykład MEHTA i współaut. (1987) stwierdzili już dość dawno, że etanol, jednakże w mniejszych stężeniach, powiększał działanie przeciwaagregacyjne prostacyklin na trombocyty, zwiększał też tempo syntezy prostacyklin. LEIGHTON i współaut. (2006), a nieco wcześniej LEIKERT i współaut. (2002), zauważyli, że etanol może wpływać na procesy generowania się tlenku azotu w śródbłonku naczyń, gdzie enzym, syntaza tlenku azotu, stymuluje ten proces. Jak wiadomo, tlenek azotu określany jest jako czynnik rozkurczowy w chorobach kardiologicznych i układu krążenia. Jest on jednak atakowany przez wolne rodniki w układzie antyoksydanty-utleniacze (OLAS i współaut. 2004, NOWAK i współaut. 2010). Antyoksydanty stają się tu konieczne do ochrony syntezy NO przed jego inaktywacją. Są wymieniane wśród nich, między innymi, niektóre flawonoidy, w stanie naturalnym występujące np. w czerwonym winie, jak kwercetyna. Kwercetyna ma również swe bogate piśmiennictwo (ROSS i KASUM 2002, VAN DER WOUDE i współaut. 2003, GRAJKA 2007, CZERWIEC 2010). Między innymi usuwa ona aniony nadtlenu, stymuluje tempo syntezy właśnie tlenku azotu, inhibuje agregację płytek i obniża wartości ciśnienia krwi poprzez oddziaływanie także na śródbłonek naczyń.

Sądzi się jednak, że wspomniany typ oddziaływania etanolu na skupianie się płytek krwi zależy też od upływu czasu od przyjęcia

alkoholu. Już przed 25 laty zaobserwowano, że zaledwie pół godziny od spożycia, hamuje on szybkość agregacji płytek, po upływie 4 godzin zaś zwiększa wtórną agregację wywołowaną przez ADP, a także trombinę (HILBOM i współaut. 1985). Zauważono też ciekawe zjawisko wpływu etanolu na agregację płytek wtedy, gdy spożywa się w pokarmie większe ilości kwasów tłuszczowych nasyconych (BELLEVILLE 2002). Wpływ ten jest wtedy wyraźnie silniejszy i można sugerować, iż zjawisko to związane jest z powiększeniem się pod wpływem alkoholu płynności błon komórkowych u tych osób, które wzbogacają swą dietę właśnie w tłuszcze pochodzenia zwierzęcego.

Okazuje się też, że etanol, mimo iż sprzyja hamowaniu agregacji płytek, może ją także przyspieszać, co oznacza, że może aktywować, jak i inhibować płytki krwi. Gdy ulegają one aktywacji, obniża się w nich koncentracja cAMP, prawdopodobnie poprzez obniżenie się aktywności cykazy adenylowej. Być może, jak sądzą inni badacze (DEITRICH i współaut. 1996, RABBANI i współaut. 1999), na te reakcje ma wpływ także enzym fosfodiesteraza, która rozkłada cAMP. Aktywność tego enzymu zwiększa się przez jego fosforylację wywołaną właśnie alkoholem przyjmowanym przez pijących nadmiernie. Hamowanie aktywacji płytek może ujawniać się także po przyjęciu alkoholu na drodze przemian metabolicznych kwasu arachidonowego i zachwiania prawidłowej homeostazy jonów wapnia. W eksperymencie *in vitro* alkohol hamował wnikanie jonów  $Ca^{2+}$  do płytek krwi (WANNAMETHEE i współaut. 2003). Potwierdzono też, że wpływ alkoholu na układ krzepnięcia krwi może być znacznie szerszy, gdyż odnosi się także do fibrynogenu, czynnika VII i VIII oraz czynnika von Willebranda (MUKAMAL i współaut. 2001, JELSKI i SZMITKOWSKI 2008). SIERKSMA i współaut. (2002) sądzą, iż alkohol spożywany w niskich stężeniach, np. w postaci piwa, ale długotrwale, bo w okresie co najmniej 3 tygodni, obniża zawartość fibrynogenu i czynnika VII we krwi, bez względu na płeć i rodzaj przyjmowanego etanolu, choć z tymi danymi dyskutują, podkreślając ich niejednoznaczność WANNAMETHEE i współaut. (2003).

Według PASTENA i GRENETTA (2006) alkohol niezależnie od rodzaju wypitego trunku w postaci wina czy wódki, przyspiesza fibrynolizę poprzez oddziaływanie na śródbłonek w naczyniach krwionośnych, który wydzielają tzw. tkankowy aktywator plazminogenu

(BOOYSE i współaut. 1999). PASTEN i GRENETT (2006) zauważyli te zjawiska również po wypiciu czerwonego wina.

Jest wiadome, że zwiększone tempo agregacji płytek i obniżenie aktywności fibrynolizy ujawnia się głównie w porannych godzinach doby (JELSKI i SZMITKOWSKI 2008). Sugerują oni w związku z tym, że aby osłabić ryzyko zawału serca o tej porze, byłoby wskazane wypić „umiarkowaną ilość alkoholu” w „późnych godzinach popołudniowych”, co pozwoli na zmniejszenie się możliwości tworzenia się w tym czasie zakrzepów. Według wcześniejszych badań AIKENS i współaut. (1998) takie spożywanie etanolu może

przyśpieszać likwidację, czyli rozpuszczanie skrzepów już wytworzonych, choć ENGSTROM i współaut. (2006) zwracali później uwagę, iż chodzi tu o niewielkie dawki alkoholu. Zbyt duże, powyżej 100 mg w litrze, mogą wywoływać efekt przeciwny, tzn. nie hamować likwidacji skrzepu i nie zwalniać tempa fibrynolizy, a przyśpieszać powstawanie zakrzepów, zwłaszcza gdy pacjent znajdzie się w stanie głębokiej nietrzeźwości.

Na temat wpływu alkoholu na układ krążenia krwi i choroby sercowo-naczyniowe, związane z jej krzepliwością oraz różnego rodzaju kardiopatie istnieje dalsza, bogata, specjalistyczna literatura.

## ALKOHOL A HEMOSTAZA

### Streszczenie

Hemostaza zabezpiecza układ krążenia krwi przed jej utratą. Jest to skomplikowany proces, na który wpływa również przyjmowany do organizmu alkohol. Prawie każdy etap tego procesu może być modyfikowany przez etanol, w zależności od wielkości jego dawek. Jest tu istotna aktywacja płytek krwi,

ich stopień agregacji, reakcje śródbłonna naczyń krwionośnych, wielkość płytek (objętość), koncentracja fibrynogenu, poziom prostacyklin i wolnych rodników, a także tempo fibrynolizy. W artykule są dyskutowane te zjawiska na tle współczesnego piśmiennictwa.

## ALCOHOL AND HEMOSTASIS

### Summary

Hemostasis protects the blood circulatory system from a loss of all blood components. It is a very complicated process which may be modified by ethanol almost at each its phase in dependence on alcohol dose and time length of drinking. In this process following factors are of particular importance: activity and volume of platelets, extent of their ac-

tivation during aggregation, reactions in blood vessel's epithelium, fibrinogen concentration, levels of prostaglandine and free radicals, and thrombophilic conditions. In this article effects of alcohol on hemostasis are discussed in the context of the contemporary literature data.

## LITERATURA

- AIKENS M. L., GRENETT H. E., BENZA R. L., TABENGWA E. M., DAVIS G.C., BOOYSE F.M., 1998. *Alcohol-induced upregulation of plasminogen activator and fibrinolytic activity in cultured human endothelial cells*. Alcoholism Clin. Exp. Res. 22, 375–381.
- BELLEVILLE J., 2002. *The French paradox: possible involvement of ethanol in the protective effects against cardiovascular diseases*. Nutrition 18, 173–177.
- BOOYSE F. M., AIKENS M. L., GRENETT H. E., 1999. *Endothelial cell fibrinolysis: transcriptional regulation of fibrinolytic protein gene expression (t-PA, u-PA, and PAI-1) by low alcohol*. Alcohol Clin Exp. Res. 23, 1119–1124.
- BUDZYŃSKI J., KŁOPOCKA M., ŚWIĄTKOWSKI M., PULKOWSKI G., ZIOŁOWSKI M., KULAS A., KOTSCHY M., 2005. *Increased blood coagulation in alcohol dependent male patients during six-month abstinence period*. Adv. Clin. Exp. Med. 14, 323–331.
- CORRAO G., RUBBIATI L., BAGNARDI V., ZAMBON A., POIKOLAINEN K., 2000. *Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis*. Addiction 95, 1505–1523.
- CZERWIEC A., 2010. *Wpływ kwercetyny na wzrost hodowli fibroblastów oraz stres oksydacyjny wywołany etanolem*. Rozprawa doktorska. Śląski Uniwersytet Medyczny, Biblioteka, Sosnowiec, 9–92.
- DALLE-DONE J., GIUSTARINI D., COLOMBO R., MILZANI A., ROSSI A., 2005. *S-glutathionylation in human platelets by a thiol-disulfide exchange-independent mechanism*. Free Rad. Biol. Med. 38, 1501–1510.
- DEITRICH R. A., BLUDEAU P., ELK M., BAKER R., MENEZ J. F., 1996. *Effect of administered ethanol on protein kinase C in human platelets*. Alcohol Clin. Exp. Res. 20, 1503–1506.
- DELAHOUSSE B., MAILLOT F., GABRIEL I., SCHELLENBERG F., LAMISSE F., GRUEL Y., 2001. *Increased plasma fibrinolysis and tissue-type plasmino-*

- gen activator:tissue-type plasminogen activator inhibitor ratios after ethanol withdrawal in chronic alcoholics. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 12, 59-66.
- ENGSTROM M., SCHOTT U., REINSTRUP P., 2006. *Ethanol impairs coagulation and fibrinolysis in whole blood: a study performed with rotational thromboelastometry.* *Blood Coagul. Fibrinolys.* 17, 661-665.
- ESSEX D.W., 2003. *Redox control of platelet aggregation.* *Biochemistry* 42, 129-136.
- ESSEX D.W., 2004. *Platelet surface glutathione reductase-like activity.* *Blood* 104, 12383-12385.
- GACKO M., SKRZYDLEWSKA E., WOROWSKA A., 1998. *Kliniczne aspekty zaburzeń hemostazy u osób nadużywających alkoholu.* *Post. Nauk Med.* 4, 55-58.
- GRAJKA W., 2007. *Przeciwoxidacyjne w żywności. Aspekty zdrowotne, technologiczne, molekularne i analityczne.* WNT, Warszawa.
- GUGLICCI A., 2003. *Human plasminogen is highly susceptible to peroxynitrite inactivation.* *Clin. Chem. Lab. Med.* 41, 1064-1068.
- HILLBOM M., KANGASAHU M., KASTE M., NUMMINEN H., VAPATALO H., 1985. *Acute ethanol ingestion increases platelet reactivity: is there a relationship to stroke?* *Stroke* 16, 19-23.
- JELSKI W., SZMITKOWSKI M., 2008. *Wpływ alkoholu etylowego na układ krzepnięcia.* *Pol. Merk. Lek.* 24, 131-133.
- KAROLCZAK K., OLAS B., 2009. *Mechanism action of homocysteine and its thiolactone in haemostasis system.* *Physiol. Res.* 58, 1-11.
- KAROLCZAK K., OLAS B., KOŁODZIEJCZYK J., 2009. *Rola tioli w aktywacji płytek krwi.* *Post. Biol. Kom.* 36, 101-120.
- LEIGHTON F., MIRANDA-ROTTMANN S., URQUIAGA I., 2006. *A central role of eNOS in the protective effect of wine against metabolic syndrome.* *Cell Biochem. Funct.* 24, 291-298.
- LEIKERT J. F., RATHEL T. R., WOHLFART P., CHEYNIER V., VALLMAR A. M., DIRSH V. M., 2002. *Red wine polyphenols enhance endothelial nitric oxide synthase expression and subsequent nitric oxide release from endothelial cells.* *Circulation* 106, 1614-1617.
- MEHTA P., MEHTA J., LAWSON D., PATEL S., 1987. *Ethanol stimulates prostacyclin biosynthesis by human neutrophils and potentiates anti-platelet aggregatory effects of prostacyclin.* *Thrombosis Res.* 48, 653-661.
- MICELL M., ALBERTI L., BENNARDINI F., DI SIMPLICIO P., SEGHERI G., RAO G. H. R., FRANCONI F., 2003. *Effect of low doses of ethanol on platelet function in long-life abstainers and moderate-wine drinkers.* *Life Sci.* 73, 1557-1566.
- MIKHAILLIDIS D. P., JEREMY J. Y., BARRADAS M. A., 1983. *Effect of ethanol on vascular prostacyclin (prostaglandin I<sub>2</sub>) synthesis, platelet aggregation, and platelet thromboxane release.* *Brit. Med. J.* 287, 1495-1498.
- MUKAMAL K. J., JADHAV P. P., D'AGOSTINO R. B., MASARO J. M., MITTLEMAN M. A., LIPINSKA I., SUTHERLAND P. A., MATHENEY T., LEVY D., WILSON P. W. F., ELLISON R. C., HALIT SILBERSHATZ H., MULLER J. E., TOFLER G. H., 2001. *Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring cohort.* *Circulation* 104, 1367-1373.
- NIELSEN V. G., CROW J. P., ZHOU F., PARKS D. A., 2004. *Peroxynitrite inactivates tissue plasminogen activator.* *Anesthesia Analgesia* 98, 1312-1317.
- NOWAK P., KOŁODZIEJCZYK J., WACHOWICZ B., 2004. *Peroxynitrite and fibrinolytic system: the effect of peroxynitrite on plasma activity.* *Mol. Cell Biochem.* 267, 141-146.
- NOWAK P., ŻBIKOWSKA H. M., PONCZEK M., KOŁODZIEJCZYK J., WACHOWICZ B., 2007. *Different vulnerability of fibrinogen subunits to oxidative/nitrative modifications induced by peroxynitrite: functional consequences.* *Thrombosis Res.* 121, 163-174.
- NOWAK P., OLAS B., WACHOWICZ B., 2010. *Stres oksydacyjny w przebiegu hemostazy.* *Post. Bioch.* 56, 239-247.
- OLAS B., WACHOWICZ B., 2003. *Rola reaktywnych form tlenu w płytkach krwi.* *Post. Biol. Kom.* 2, 325-337.
- OLAS B., WACHOWICZ B., 2007. *Role of reactive nitrogen species in blood platelet functions.* *Platelets* 23, 1-11.
- OLAS B., NOWAK P., KOŁODZIEJCZYK J., WACHOWICZ B., 2004. *The effects of antioxidants on peroxynitrite-induced changes in platelet proteins.* *Thrombosis Res.* 113, 399-406.
- PASTEN C., GRENETT H., 2006. *Wine, fibrinolysis and health.* *Revista Medica de Chile* 134, 1040-1048.
- RABBANI M., NELSON E. J., HOFFMAN P. L., TABAKOFF B., 1999. *Role of protein kinase C in ethanol-induced activation of adenylyl cyclase.* *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 23, 77-86.
- RENAUD S., DUMONT E., GODSEY F., SUPLISSON A., THEVENON C., 1979. *Platelet functions in relation to dietary fats in farmers from two regions of France.* *Thrombosis Haemostasis* 40, 518-531.
- RENAUD S., MCGREGOR L., MARTIN J. L., 1984. *Influence of alcohol on platelet functions in relation to atherosclerosis.* [W:] *Diet, diabetes and atherosclerosis.* POZZA G. (red.). Raven Press, 177-187.
- RIMM E. B., WILLIAMS P., FOSHER K., CIRQUI M., STAMPFER M. J., 1999. *Moderate alcohol intake and lower coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors.* *Brit. Med. J.* 319, 1523-1528.
- ROSS J. A., KASUM C. M., 2002. *Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effect, and safety.* *Ann. Rev. Nutr.* 22, 19-34.
- RUBIN R., 1989. *Ethanol interferes with collagen-induced platelet activation by inhibition of arachidonic acid mobilization.* *Arch. Biochem. Biophys.* 287, 99-113.
- RUBIN R., 1999. *Effects of ethanol on platelet function.* *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 23, 1114-1118.
- RUF J. C., 2004. *Alcohol, wine and platelet function.* *Biol. Res.* 37, 209-215.
- SALEM R. O., LAPOSATA M., 2006. *Activation and impairment of platelet function in vitro by fatty acid ethyl ester, a nonoxidative ethanol metabolite: effects of fatty acid esters on human platelets.* *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 30, 2079-2088.
- SIERKSMA A., VAN DER GAAG M. S., KLUFT C., HENDRIKS H. F. J., 2002. *Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study.* *Eur. J. Clin. Nutr.* 56, 1130-1136.
- SUHONEN O., AROMAA A., REUNANEN A., KNEKT P., 1987. *Alcohol consumption and sudden coronary death in middle-aged Finnish men.* *Acta Med. Scand.* 221, 335-341.
- TYURIN K. V., KHANIN M. A., 2006. *Hemostasis as an optimal system.* *Mathem. Biosci.* 204, 167-184.
- VADSETH C., SOUZA J. M., THOMSON L., SEAGRAVES A., NAGASWAMI C., SCHEINER T., TORBET J., VILAIRE G., BENNET J. S., MURCIANO J. C., MUZYKANTOV V., PENN M. S., HAZEN S. L., WEASEL J. W., ISCHIROPOULOS H., 2004. *Pro-thrombotic state induced by post-translational modification of fibrinogen by reactive nitrogen species.* *J. Biol. Chem.* 279, 8820-8826.
- VAN DER WOUDE H., GLISZCZYŃSKA-ŚWIGŁO A., STRUIJS K., SMEETS A., ALINK G. M., RIETJENS I. M. C. M.,

2003. *Biphasic modulation of cell proliferation by quercetin at concentrations physiologically relevant in humans*. *Cancer Lett.* 200, 41-47.
- WACHOWICZ B., OLAS B., ZBIKOWSKA H. M., BUCZYŃSKI A., 2002. *Generation of reactive oxygen species in blood platelets*. *Platelets* 13, 175-182.
- WAKABAYASHI I., MARUMO M., 2002. *Ethanol inhibits store-operated  $Ca^{2+}$  entry of platelets*. *Pharmacol. Toxicol.* 90, 226-228.
- WALLESTEDT S., CEDERBLAD G., KORSAN-BENGTSEN K., OLSSON R., 1997. *Coagulation factors and other plasma proteins during abstinence after heavy alcohol consumption in chronic alcoholics*. *Scand. J. Gastroenterol.* 12, 649-655.
- WANNAMETHEE S. G., LOWE G. D., SHAPER G., 2003. *The effects of different alcoholic drinks on lipids, insulin and haemostatic and inflammatory markers in older men*. *Thrombosis Haemostasis* 90, 1080-1087.
- ZHANG Q. H., DAS K., SIDDIQUI S., MYERS A. K., 2000. *Effects of acute, moderate ethanol consumption on human platelet aggregation in platelet-rich plasma and whole blood*. *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 24, 528-534.