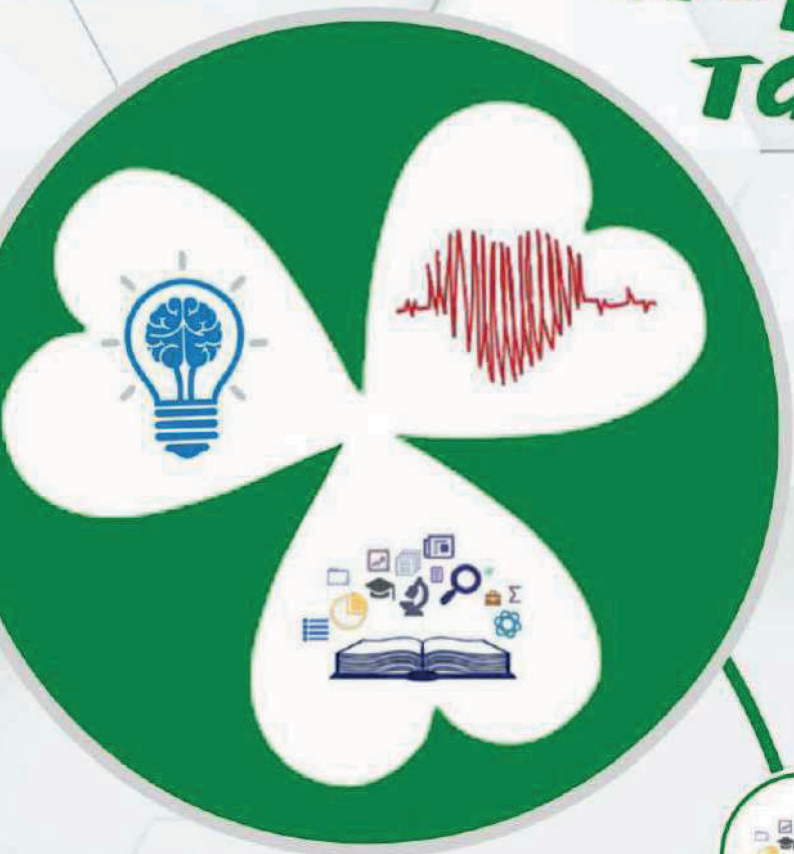




Наукові перспективи
Видавнича група

Перспективи та інновації науки



СЕРІЯ "ПЕДАГОГІКА"



СЕРІЯ "ПСИХОЛОГІЯ"



СЕРІЯ "МЕДИЦИНА"



Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Видавнича група «Наукові перспективи»

Луганський державний медичний університет

Громадська наукова організація «Система здорового довголіття в мегаполісі»

Громадська організація «Християнська академія педагогічних наук України»

Громадська організація «Всеукраїнська асоціація педагогів і психологів з
духовно-морального виховання»

*за сприяння КНП "Клінічна лікарня №15 Подільського району м.Києва",
Центру дієтології Наталії Калиновської*

«Перспективи та інновації науки»

(Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)

Випуск № 14(32) 2023

Київ – 2023

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University

Publishing Group «Scientific Perspectives»

Luhansk State Medical University

Public scientific organization "System of healthy longevity in the metropolis"

Public organization "Christian Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine"

Public organization "All-Ukrainian Association of Teachers and Psychologists of
Spiritual and Moral Education"

*with the assistance of the KNP "Clinical Hospital No. 15 of the Podilsky District of Kyiv", Nutrition Center of
Natalia Kalinovska*

"Prospects and innovations of science"

(Series "Pedagogy", Series "Psychology", Series "Medicine")

Issue № 14(32) 2023

Kiev – 2023

УДК 616.127-005.8 : 616.155.2: 616.132.2 -089.819.5

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1000-1006](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1000-1006)

Козачишин Наталія Іванівна асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка,13, м. Київ, 01601, тел.: (096)158-25-78, <https://orcid.org/0000-0002-2185-8845>

Пленова Ольга Миколаївна кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка,13, м. Київ, 01601, тел.: (096) 500- 47-93, <https://orcid.org/0000-0003-2875-2514>

ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ ПІСЛЯ СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

Анотація. У статті представлені дані дослідження тромбоцитарного гемостазу у 61 хворого (середній вік ($61,6 \pm 9,8$)) з гострим коронарним синдромом (ГКС), яким проводилось черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). Метою роботи було проаналізувати зміни активності тромбоцитарної ланки на фоні застосуванні антитромбоцитарних препаратів після перкутанного втручання. Обстежуваних поділили на дві групи залежно від лікування: 1 група отримувала ацетилсаліцилову кислоту (АСК) і клопідогрель, а 2 група АСК та тикагрелор. Статистичну обробку даних здійснювали у програмі MedStat v.5.2. з використанням критерію Шапіро-Уїлка та критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні. Отримані дані вважали достовірними при $p < 0,05$. Після проведеної оцінки тромбоцитарного гемостазу спостерігали підвищення всіх параметрів спонтанної агрегації у групі хворих, які отримували подвійну терапію АСК+клопідогрель в порівнянні із групою контролю ($p < 0,01$) та групою АСК+ тикагрелор за ступенем, швидкістю ($p < 0,001$) і часом ($p < 0,01$). Використання індукторів свідчило про односпрямоване зниження показників функціональної активності тромбоцитів в обох групах лікування після проведення ЧКВ, однак виразнішого пригнічення тромбоцитарного гемостазу вдається досягти при застосуванні подвійної антитромбоцитарної терапії АСК з тикагрелором, у порівнянні з АСК та клопідогрелем. Достовірними виявились міжгрупові відмінності дії індукторів АК, АДФ та адреналіну ($p < 0,01$), однак ристоміцин-індукована агрегація виявилась достовірно значимою тільки у 2 групі хворих ($p < 0,01$). Таким чином, у пацієнтів з гострим коронарним синдромом на 2-3 добу після ЧКВ виразнішого пригнічення тромбоцитарного гемостазу

вдається досягти при застосуванні подвійної антитромбоцитарної терапії АСК з тикагрелором, у порівнянні з АСК та клопідогрелем, що підтверджує широту спектру антитромбоцитарної дії тикагрелору.

Ключові слова: тромбоцити, лазерна агрегатометрія, гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, інтервенційна кардіологія, антитромбоцитарна терапія.

Kozachyshyn Nataliia Ivanivna Assistant Department of Propaedeutics of Internal Medicine №1, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd. Kyiv, 01601, tel.: (096)158-25-78, <https://orcid.org/0000-0002-2185-8845>

Plienova Olha Mykolaivna Candidate of Medical Sciences docent of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine №1, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd. Kyiv, 01601, tel.: (096) 500-47-93, <https://orcid.org/0000-0003-2875-2514>

CHANGES IN THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF PLATELETS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER CORONARY ARTERY STENTING

Abstract. The article presents a study of platelet hemostasis in 61 patients (mean age (61.6 ± 9.8)) with acute coronary syndrome (ACS), who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). The aim of the work was to analyze changes in the activity of the platelet link against the background of the use of antiplatelet drugs after percutaneous intervention. The examinees were divided into two groups depending on the treatment: group 1 received acetylsalicylic acid (ASA) and clopidogrel, and group 2 received ASA and ticagrelor. Statistical processing was carried out using the MedStat v.5.2 using the Shapiro-Wilk test and the Wilcoxon-Mann-Whitney test. The data were reliable at $p < 0.05$. After the evaluation of platelet hemostasis, an increase in all parameters of spontaneous aggregation was observed in the group of patients who received double therapy ASA + clopidogrel in comparison with the control group ($p < 0.01$) and the ASA + ticagrelor group in terms of degree, speed ($p < 0.001$) and time ($p < 0.01$). The use of inducers showed a unidirectional decrease in the parameters of the functional activity of platelets in both treatment groups after PCI, however, a more pronounced inhibition of platelet hemostasis can be achieved with the use of dual antiplatelet therapy of ASA with ticagrelor, compared to ASA and clopidogrel. Intergroup differences in the effects of AC, ADP and adrenaline inducers were found to be significant ($p < 0.01$), however, ristomycin-induced aggregation was found to be significantly significant only in the 2nd group of patients ($p < 0.01$). In patients with acute coronary syndrome on the 2-3rd day after PCI, a more pronounced inhibition of platelet hemostasis can be achieved with the use of double antiplatelet therapy of ASA with ticagrelor,

compared to ASA and clopidogrel, which confirms the breadth of the spectrum of antiplatelet action of ticagrelor.

Keywords: platelets, laser aggregometry, acute coronary syndrome, myocardial infarction, interventional cardiology, antiplatelet therapy.

Постановка проблеми. Тромбоцити відіграють ключову роль в системі гемостазу. Маючи на своїй поверхні численні рецептори, разом із іншими біологічно активними речовинами вони беруть участь в алергічних реакціях, запальних процесах і, навіть, володіють протипухлинною дією. [1] Завдяки дослідженням на молекулярно-генетичному рівні ми маємо чітке уявлення про дію препаратів на конкретний рецептор. Контроль за терапією здійснюється на основі дослідження функціональної активності тромбоцитів. Аналіз агрегаційних властивостей при дії різних індукторів допомагає у клінічній практиці виявити зміни, які відбуваються на клітинному рівні і спрогнозувати подальший перебіг захворювання. Вкрай важливо відслідковувати ці процеси, щоб вибрати подальшу тактику фармакологічного лікування поряд з інтервенційними втручаннями.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Відомо, що на поверхні тромбоцитів є P2Y₁₂ рецептори, які мають визначальне місце у вивченні агрегаційного процесу. Завдяки індукції АДФ-шляхів, можливість використання клопідогрелю, тикагрелору та прасугрелю набуває широкого значення. [2] Представники інгібіторів P2Y₁₂ рецепторів наявні як в пероральних, так і внутрішньовенних формах і використовуються при різних клінічних станах з метою лікування та профілактики.[3] Пацієнтам, яким призначається антитромбоцитарна терапія, необхідний контроль за тривалістю та ефективністю, щоб мінімізувати ризики як ішемічних подій, так і кровотеч. [4] Однак, у клінічній практиці, не завжди вдається досягти бажаного ефекту пригнічення агрегаційних властивостей тромбоцитів. Це пов'язано з генетичними детермінантами дефекту P2Y₁₂ рецепторів. [5] Відповідно, виникає висока реактивність тромбоцитів – при використанні клопідогрелю до 30%, в той час як до тикагрелору 3-15%, а прасугрелю 0-3%. [6]Значення як високої, так і низької реактивності тромбоцитів є доволі актуальним питанням у пацієнтів з інвазивною стратегією лікування. Фармакодинамічна ефективність за даними функціональної активності тромбоцитів дозволяє оцінити віддалені наслідки серцево-судинних подій.[7] Інгібітори рецепторів P2Y₁₂, зокрема прасугрель та тикагрелор, виявились ефективними в інгібуванні реактивності тромбоцитів у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, яким проводилось черезшкірне коронарне втручання, навіть, з високим ризиком кровотеч, ішемічних подій чи при переході з клопідогрелю. [8] Таким чином, ЧКВ досі залишається інструментом для вибору інгібіторів P2Y₁₂ рецепторів, а клопідогрель, прасугрель і тикагрелор – найбільш часто використовуваними препаратами. Однак,

існують дослідження у розробці та впровадженні кращих фармакофоричних моделей, які б підвищили ефективність відомих нам інгібіторів. Вивчення цього питання залишається дискусійним і відкритим.[9]

Мета – дослідити характер змін активності тромбоцитарного гемостазу після перкутанного коронарного втручання на фоні гострого коронарного синдрому та використанні антитромбоцитарних препаратів.

Виклад основного матеріалу. Нами було обстежено 128 пацієнтів, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», з них – у 61 (середній вік $(61,6 \pm 9,8)$) діагностовано гострий коронарний синдром. Після проведеного ЧКВ, 11 пацієнтів були виключені із подальшого дослідження. На 2-3 добу сформували дві групи пацієнтів залежно від антитромбоцитарного лікування: 1 група ($n=28$), яка отримувала АСК і клопідогрель та 2 група ($n=22$) АСК та тикагрелор. Група контролю склала 25 осіб співставних за віком $(62,7 \pm 6,5)$.

З метою оцінки ефективності використання подвійної антитромбоцитарної терапії нами проводилось вивчення агрегаційних властивостей тромбоцитів на апараті BIOLA LA230-2 з вбудованою програмою AGGR. Індуктори агрегації – арахідонова кислота (АК), аденозиндифосфат (АДФ), колаген, адреналін та ристостоміцин були у дозах, затверджених у міжнародних протоколах [10], а методика дослідження за О. Борном [11]. В результаті отримали агрегатограми досліджених та контрольної групи. Оцінку проводили за показниками світлопропускання із визначення ступеня агрегації (%), швидкості (%/хв) та часу (хв). За допомогою програми MedStat v.5.2 здійснювали статистичну обробку даних. Оскільки, розподіл відрізнявся від нормального, значення наводились як медіана (Me) і квантілі $[Q1|Q3]$, а для перевірки використовували критерій Шапіро-Уїлка. Отримані дані вважали достовірними при $p < 0,05$.

Аналізуючи показники спонтанної агрегації за кривою світлопропускання (таблиця 1) спостерігали підвищення всіх параметрів у групі хворих, які отримували подвійну терапію АСК+клопідогрель в порівнянні із групою контролю ($p < 0,01$) та групою АСК+ тикагрелор за ступенем, швидкістю ($p < 0,001$) і часом ($p < 0,01$). При використанні індукторів, пригнічення ступеня активності тромбоцитів прослідковувалось в обох досліджуваних групах, в порівнянні із групою контролю ($p < 0,01$), однак ристоміцин-індукована агрегація виявилась достовірно значимою тільки у 2 групі хворих ($p < 0,01$). Достовірними виявились міжгрупові відмінності дії індукторів АК, АДФ та адреналіну ($p < 0,01$).

Таблиця 1

Показники кривої світлопропускання тромбоцитарного гемостазу після стентування коронарних артерій (Me (25 %; 75 %))

Показники		ГКС після стентування		Група контролю	p
		Група 1 (n=28)	Група 2 (n=22)		
Крива світлопропускання					
Спонтанна агрегація	Ступінь, %	3,65** [2,18; 6,13]	0,88 [0,54; 1,52]	0,41 [0,2; 0,81]	p ₁ -p ₂ <0,001
	Швидкість %/хв	1,95** [1,70; 2,40]	0,92 [0,83; 1,71]	1,13 [0,87; 1,63]	p ₁ -p ₂ <0,001
	Час, хв	4,44** [4,25; 4,52]	3,42 [1,53; 4,24]	2,42 [0,2; 3,06]	p ₁ -p ₂ <0,01
АДФ-індукована	Ступінь, %	19,75** [7,15; 43,0]	6,72** [2,49; 15,1]	63,2 [58; 68,1]	p ₁ -p ₂ =0,015
	Швидкість %/хв	53,8 [43,8; 72,6]	9,77** [5,07; 29,5]	71,1 [58,8; 75,5]	p ₁ -p ₂ <0,001
	Час, хв	1,33** [0,51; 2,53]	1,55** [0,41; 4,28]	4,39 [4,13; 4,46]	p ₁ -p ₂ =0,853
АК-індукована	Ступінь, %	10,6** [4,90; 58,5]	2,50** [1,23; 5,13]	64,9 [57,5; 71,2]	p ₁ -p ₂ <0,001
	Швидкість %/хв	10,65** [5,00; 19,3]	3,60** [2,57; 7,13]	68,1 [52,6; 83,6]	p ₁ -p ₂ =0,02
	Час, хв	4,34 [4,01; 4,54]	1,47** [0,13; 4,00]	4,48 [4,26; 4,54]	p ₁ -p ₂ <0,001
Адреналін-індукована	Ступінь, %	25,4** [16,9; 35,5]	6,96** [3,56; 13,9]	59,9 [48,3; 64,4]	p ₁ -p ₂ <0,001
	Швидкість %/хв	21,7** [12,2; 30,5]	11,14** [3,51; 24,1]	36,0 [29,6; 45,5]	p ₁ -p ₂ =0,062
	Час, хв	4,41** [4,18; 4,51]	4,14** [2,01; 4,46]	4,55 [4,49; 4,58]	p ₁ -p ₂ =0,012
Колаген-індукована	Ступінь, %	5,92** [1,07; 21,3]	1,96** [0,2; 8,48]	69,8 [64,4; 73,5]	p ₁ -p ₂ =0,056
	Швидкість %/хв	8,58** [2,52; 38,05]	3,56** [0,86; 7,38]	79,5 [71,7; 87,1]	p ₁ -p ₂ =0,028
	Час, хв	4,35 [3,01; 4,54]	3,05 [0,07; 4,48]	4,47 [4,37; 4,53]	p ₁ -p ₂ =0,037
Ристоміцин-індукована	Ступінь, %	54,15 [21,3; 81,9]	7,68** [3,0; 13,6]	65,7 [59,4; 75,3]	p ₁ -p ₂ <0,001
	Швидкість %/хв	55,4 [19,4; 104,5]	12,05** [3,58; 19,9]	58,3 [47,8; 72,6]	p ₁ -p ₂ <0,001
	Час, хв	4,04** [3,05; 4,33]	2,59** [1,21; 4,38]	4,41 [4,18; 4,47]	p ₁ -p ₂ =0,130

Примітки:

1. p₁-p₂ – вірогідність різниці показників між хворими 1 та 2 групи

2. Ступінь вірогідності показників відносно групи контролю *p < 0,05;

**p < 0,01

Висновки:

1. Ранні відмінності між групами лікування та контрольними значеннями вказують на те, що застосування клопідогрелю не призводить до бажаного зниження показників спонтанної агрегації тромбоцитів, в той час, як у групі тикагрелору вдавалось досягти наближення активності тромбоцитів до референтних значень.

2. Застосування індукторів агрегації тромбоцитів свідчило про односпрямоване зниження показників функціональної активності тромбоцитів в обох групах лікування після проведення ЧКВ: проте, обумовлене механізмом дії препаратів пригнічення АК та АДФ агрегації тромбоцитів, виявилось у 4,2 та 3 рази, відповідно, потужнішим при застосуванні тикагрелору, ніж клопідогрелю. Подібна тенденція спостерігалась також при дослідженні адреналін-, та колаген-індукованої агрегації. Натомість, досягти зниження ристоміцин-індукованої агрегації тромбоцитів вдавалось лише у групі тикагрелору.

3. У пацієнтів з ГКС на 2-3 добу після ЧКВ виразнішого пригнічення тромбоцитарного гемостазу вдається досягти при застосуванні подвійної антитромбоцитарної терапії АСК з тикагрелором, у порівнянні з АСК та клопідогрелем, що підтверджує широту спектру антитромбоцитарної дії тикагрелору.

Література:

1. Cattaneo M. P2Y₁₂ receptors: structure and function. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13 Suppl 1:S10-6. doi: 10.1111/jth.12952.
2. Al-Najjar BO, Abbas MA, Sibai OA, Saqallah FG, Al-Kabariti AY. QSAR, structure-based pharmacophore modelling and biological evaluation of novel platelet ADP receptor (P2Y₁₂) antagonist. *RSC Med Chem.* 2022 Nov 22;14(2):239-246. doi: 10.1039/d2md00285j.
3. Cattaneo M. P2Y₁₂ receptors: structure and function. *J Thromb Haemost.* 2015 Jun;13 Suppl 1:S10-6. doi: 10.1111/jth.12952.
4. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, Valgimigli M, Angiolillo DJ. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy: *JACC Guideline Comparison.* *J Am Coll Cardiol.* 2018 Dec 11;72(23 Pt A):2915-2931. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.057.
5. Cattaneo M. The platelet P2Y₁₂ receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects. *Blood.* 2011 Feb 17;117(7):2102-12. Epub 2010 Oct 21. doi: 10.1182/blood-2010-08-263111.
6. Warlo EMK, Arnesen H, Seljeflot I. A brief review on resistance to P2Y₁₂ receptor antagonism in coronary artery disease. *Thromb J.* 2019 May 20;17:11. doi: 10.1186/s12959-019-0197-5.
7. Ferreira JL, Vivas D, De La Hera JM, Marcano AL, Lugo LM, Gómez-Polo JC, Silva I, Tello-Montoliu A, Marín F, Roldán I. High and low on-treatment platelet reactivity to P2Y₁₂ inhibitors in a contemporary cohort of acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res.* 2019 Mar;175:95-101. Epub 2019 Jan 31. doi: 10.1016/j.thromres.2019.01.021.
8. Chong Tou TJ, Liu PM, Wang JF, Sio Cham ZC, O U YF, Lei Sio ZW, Lei Put PZ, Lei Sok SM, Zhou SX, Wu W. [Impact of novel P2Y₁₂ receptor inhibitors on platelet reactivity in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2016 Feb;44(2):138-43. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.02.011.

9. Al-Najjar BO, Abbas MA, Sibai OA, Saqallah FG, Al-Kabariti AY. QSAR, structure-based pharmacophore modelling and biological evaluation of novel platelet ADP receptor (P2Y₁₂) antagonist. *RSC Med Chem*. 2022 Nov 22;14(2):239-246. doi: 10.1039/d2md00285j.

10. Koltai K, Kesmarky G, Feher G, Tibold A, Toth K. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 18;18(8):1803. doi: 10.3390/ijms18081803.

11. Born GV. Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate and its Reversal. *Nature*. 1962 Jun 9;194:927-929. <https://doi.org/10.1038/194927b0>

References:

1. Cattaneo M. P2Y₁₂ receptors: structure and function. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun; 13 Suppl 1:S10-6. doi: 10.1111/jth.12952. [in English]

2. Al-Najjar BO, Abbas MA, Sibai OA, Saqallah FG, Al-Kabariti AY. QSAR, structure-based pharmacophore modelling and biological evaluation of novel platelet ADP receptor (P2Y₁₂) antagonist. *RSC Med Chem*. 2022 Nov 22;14(2):239-246. doi: 10.1039/d2md00285j.[in English]

3. Cattaneo M. P2Y₁₂ receptors: structure and function. *J Thromb Haemost*. 2015 Jun;13 Suppl 1:S10-6. doi: 10.1111/jth.12952. [in English]

4. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, Valgimigli M, Angiolillo DJ. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Dual Antiplatelet Therapy: *JACC Guideline Comparison*. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Dec 11;72(23 Pt A):2915-2931. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.057. [in English]

5. Cattaneo M. The platelet P2Y₁₂ receptor for adenosine diphosphate: congenital and drug-induced defects. *Blood*. 2011 Feb 17;117(7):2102-12. Epub 2010 Oct 21. doi: 10.1182/blood-2010-08-263111. [in English]

6. Warlo EMK, Arnesen H, Seljeflot I. A brief review on resistance to P2Y₁₂ receptor antagonism in coronary artery disease. *Thromb J*. 2019 May 20;17:11. doi: 10.1186/s12959-019-0197-5. [in English]

7. Ferreira JL, Vivas D, De La Hera JM, Marcano AL, Lugo LM, Gómez-Polo JC, Silva I, Tello-Montoliu A, Marín F, Roldán I. High and low on-treatment platelet reactivity to P2Y₁₂ inhibitors in a contemporary cohort of acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2019 Mar;175:95-101. Epub 2019 Jan 31. doi: 10.1016/j.thromres.2019.01.021. [in English]

8. Chong Tou TJ, Liu PM, Wang JF, Sio Cham ZC, O U YF, Lei Sio ZW, Lei Put PZ, Lei Sok SM, Zhou SX, Wu W. [Impact of novel P2Y₁₂ receptor inhibitors on platelet reactivity in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2016 Feb;44(2):138-43. *Chinese*. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.02.011. [in English]

9. Al-Najjar BO, Abbas MA, Sibai OA, Saqallah FG, Al-Kabariti AY. QSAR, structure-based pharmacophore modelling and biological evaluation of novel platelet ADP receptor (P2Y₁₂) antagonist. *RSC Med Chem*. 2022 Nov 22;14(2):239-246. doi: 10.1039/d2md00285j.[in English]

10. Koltai K, Kesmarky G, Feher G, Tibold A, Toth K. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 18;18(8):1803. doi: 10.3390/ijms18081803. [in English]

11. Born GV. Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate and its Reversal. *Nature*. 1962 Jun 9;194:927-929. <https://doi.org/10.1038/194927b0> [in English]