



Кабаева Е.Н.✉, Искров И.А., Цвирко Д.Г., Соколов-Воропаев А.А.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Агрегатометрия: клиническая трактовка и место в клинической практике

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кабаева Е.Н. – концепция и дизайн публикации, написание текста; Искров И.А. – концепция публикации, редактирование, систематический поиск литературы; Цвирко Д.Г. – концепция и дизайн публикации, редактирование статьи, написание резюме; Соколов-Воропаев А.А. – подготовка статьи к опубликованию.

Этическое заявление: исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Информированное согласие: до включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Подана: 16.04.2025

Принята: 19.05.2025

Контакты: kate_kabaeva@mail.ru

Резюме

В данной статье рассмотрены методы оптической и импедансной агрегатометрии тромбоцитов, их принцип работы, различия, преимущества и недостатки каждого из методов, их клиническая трактовка и место в клинической практике. Даны примеры оптических и импедансных агрегатограмм. Метод позволяет получить объективную информацию о функциональных свойствах тромбоцитов. Информация о скорости, степени и времени агрегации тромбоцитов позволяет назначать конкретному пациенту медикаментозную терапию с использованием лекарственных средств, снижающих агрегацию тромбоцитов. Врачи разных специальностей встречаются с необходимостью изучить и оценить состояние первичного гемостаза, и прежде всего это врачи-кардиологи, которые должны мониторировать прием аспириносодержащих препаратов или других антиагрегантных препаратов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор), врачи-неврологи, которые проводят лечение и профилактику инфарктов мозга с применением различных групп антикоагулянтов, в том числе препаратов из группы антиагрегантов.

Ключевые слова: агрегация, тромбоциты, гемостаз, агрегатометрия



Kabaeva E. ✉, Iskrov I., Tsvirko D., Sokolov-Voropayev A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Aggregatometry: Clinical Interpretation and Place in Clinical Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kabaeva K. – concept and design of the publication, systematic literature search, text writing; Iskrov I. – concept of publication, editing, systematic literature search; Tsvirko D. – concept and design of the publication, editing the article, writing a summary; Sokolov-Voropayev A. – preparing an article for publication.

Ethical statement: the study was carried out in accordance with the Good Clinical Practice standards and the principles of the Declaration of Helsinki.

Informed consent: written informed consent was obtained from all participants prior to enrollment in the study.

Submitted: 16.04.2025

Accepted: 19.05.2025

Contacts: kate_kabaeva@mail.ru

Abstract

The article discusses the methods of optical and impedance platelet aggregation, the principle of the methods, differences, advantages and disadvantages of each method, their clinical interpretation, and place in clinical practice. Examples of optical and impedance aggregograms are given. The method allows you to get objective information about the functional properties of platelets. Information about the rate, degree and time of platelet aggregation allows you to prescribe drug therapy for a specific patient using drugs that reduce platelet aggregation. Doctors of different specialties are faced with the need to study and evaluate the state of primary hemostasis, and first of all, these are cardiologists who must monitor the intake of aspirin-containing drugs or other antiplatelet drugs (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), neurologists who treat and prevent cerebral infarctions using various groups of anticoagulants. treatment includes drugs from the antiplatelet group.

Keywords: aggregation, platelets, hemostasis, aggregatometry

До недавнего времени методами оценки первичного гемостаза являлись тесты (пробы) Айви, Дьюка, количество тромбоцитов в общем анализе крови, ретракция кровяного сгустка и оптическая агрегатограмма, которая выполнялась в отдельных центрах, но не являлась общедоступным и принятым тестом. В настоящее время бурного развития лабораторной диагностики появился новый тест – импедансная агрегатометрия, которая должна помогать врачам различных специальностей оценивать функциональную активность (агрегационную способность) тромбоцитов на фоне приема антиагрегантных препаратов и исходное состояние тромбоцитарного звена гемостаза с целью предупреждения развития кровотечений как во время операции, так и на фоне проводимой антиагрегантной терапии. Особую роль приобретает контроль проводимой антикоагулянтной терапии, своевременная диагностика тромбоэмболических осложнений и их адекватная коррекция.

Система гемостаза, или свертывания крови, состоит из 3 основных компонентов [1]:

- сосудистая стенка;
- тромбоциты и клетки крови;
- система свертывания крови (ССК) – собственно факторы свертывания крови и противосвертывающая система.

Первичный гемостаз, или сосудисто-тромбоцитарный, или микроциркуляторный, реализуется путем прекращения или уменьшения кровопотери за счет:

- спазма травмированного сосуда;
- образования тромбоцитарного агрегата в зоне повреждения сосуда.

Первичный, или тромбоцитарный, гемостаз осуществляется посредством спазма мелких сосудов, адгезии, набухания и образования отростков тромбоцитов, их агрегации и секреции гранул, ретракции сгустка, образования белого тромбоцитарного тромба в сосудах микроциркуляции. Осуществляется первичный гемостаз в капиллярах, венозных и артериальных сосудах до 100–200 мкм в диаметре. В крупных сосудах тромбоцитарный тромб не выдерживает высокого давления и большой скорости кровотока и «вымывается». В крупных сосудах гемостаз осуществляется путем формирования более прочного окончательного красного кровяного тромба (фибринового). Тромбоциты представляют собой безъядерные дискообразные клетки диаметром 2–3 мкм, которые продуцируются мегакариоцитами костного мозга, откуда выделяются в кровоток и циркулируют около 10 дней. 1/3 всех тромбоцитов находится в селезенке, 2/3 циркулируют в крови. Нормальное содержание тромбоцитов в крови составляет 150–450 000/мкл.

Оптическая агрегатометрия [2]. Принцип метода: регистрация на фотооптическом агрегометре изменения светопропускания (оптической плотности) обогащенной тромбоцитами плазмы при длине волны 500–700 нм после добавления индуктора агрегации и формирования тромбоцитарных агрегатов (рис. 1).

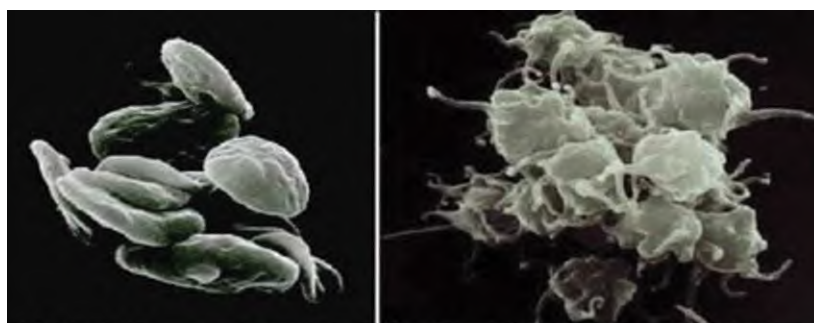
Исследование выполняется на плазме, обогащенной тромбоцитами – 200–250×10⁹/л. Центрифугирование плазмы при скорости 1000–1500 rpm в течение 5–7 минут позволяет получить плазму, богатую тромбоцитами. Добавление индукторов агрегации вызывает активацию тромбоцитов, изменение их формы с дискоидной на сферическую. Для инициации агрегации используют следующие индукторы.

Физиологические:

- АДФ в концентрации 0,5 мкмоль/л, дополнительное использование раствора АДФ в концентрации 1,5 мкмоль/л рекомендуется при тромбоцитопатиях различной этиологии (дефицит пула хранения, синдром Бернара – Сулье, тромбастения Гланцмана), когда тромбоциты слабо реагируют на низкие дозы АДФ;
- адреналин (не изменяет форму тромбоцитов);
- коллаген;
- тромбин.

Нефизиологические: ристоцетин.

Изменение светопропускания во времени отображается в виде агрегационной кривой. В зависимости от причины нарушения агрегации при добавлении определенного индуктора агрегация будет отсутствовать или значительно изменится форма кривой.



Resting platelets are smooth and disc shaped (left). Activated platelets have an irregular shape with many protruding pseudopodia.

(<http://www.perfusion.com/perfusion/articles/general/5905-platelet-anatomy/>)

Рис. 1. Тромбоциты в покое и при активации (микроэлектронная фотография)
Fig. 1. Platelets at rest and when activated (microelectronic photography)

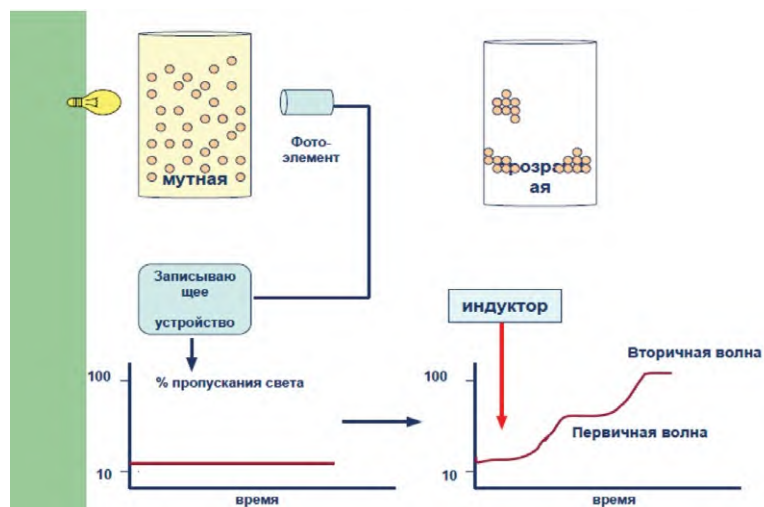


Рис. 2. Принцип метода оптической агрегатометрии
Fig. 2. The principle of optical aggregometry method

Классическая двухфазная кривая агрегации тромбоцитов. Процесс индуцированной агрегации тромбоцитов регистрируется графически и визуализируется в виде агрегатограмм, которые имеют определенные возможности в зависимости от применяемого индуктора диагностировать нарушения в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на уровне:

- первой фазы агрегации (фаза обратимой агрегации и частичной секреции);
- второй фазы агрегации (фаза необратимой агрегации и полной дегрануляции);
- состояния секреторной функции тромбоцитов.

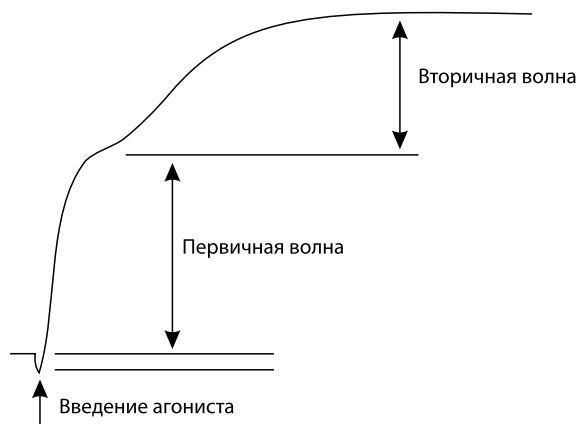


Рис. 3. Параметры оптической агрегатограммы
Fig. 3. Optical aggregatogram parameters

При введении адреналина и малых доз АДФ обычно образуется двухфазная кривая агрегации.

Вторая волна связана с реакцией высвобождения гранул тромбоцитов.

При введении других агонистов либо при высоких концентрациях индукторов возможно слияние первой и второй волн.

Основные параметры агрегатограммы можно интерпретировать только после предварительной оценки активности тромбоцитов по типам кривых агрегатограммы [3]:

- двухфазная/монофазная;
- обратимая/необратимая;
- отсутствие агрегации.

Степень агрегации – максимальный зарегистрированный % агрегации (светопропускание) $\approx 95\%$.

Скорость агрегации – агрегация (процент светопропускания) за 1 минуту.

Время агрегации – время достижения максимальной агрегации.

Длительность Lag-фазы – время от внесения индуктора (агониста) до начала агрегации.

Агрегационная активность в норме при использовании индукторов:

- АДФ (5,0 мкмоль/мл) – 60–90%;
- адреналин – 40–70%;
- коллаген – 50–80%.

Гипоагрегация – \searrow степени агрегации, \searrow скорости агрегации, \nearrow длительности Lag-фазы, нет второй волны.

Гиперагрегация – \nearrow степени агрегации, \nearrow скорости агрегации, \searrow длительности Lag-фазы, монофазная кривая.

Преимуществами оптической агрегатометрии, которая до настоящего времени является «золотым стандартом» для оценки функциональных свойств тромбоцитов, является то, что данный тест имеет высокую чувствительность для выявления



как повышения, так и подавления агрегации и имеет преимущество в выявлении тромбоцитопатий. Недостатком данного теста является то, что для его проведения требуется пробоподготовка, при этом выраженный хилез сыворотки крови (липемия), иктеричность и гемолиз влияют на результаты теста, поскольку этот метод основан на светопропускании [4].

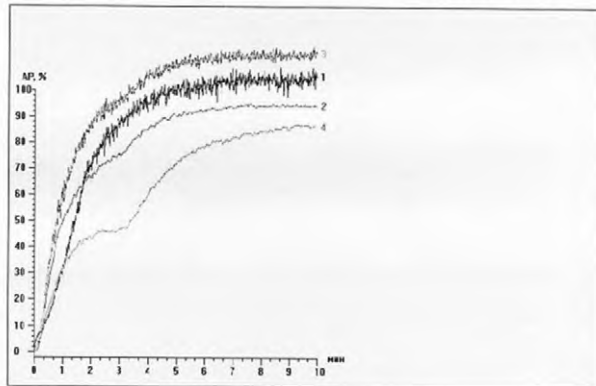
Примеры оптических агрегатограмм представлены на рис. 4–8.

Таблица 1
Изменения на агрегатограмме при различных тромбоцитарных патологиях
Table 1
Changes in the aggregatogram in various platelet pathologies

Ориентировочный диагноз	Изменения на оптической агрегатограмме
Тромбастения Гланцманна (нет GPIIb/IIIa), или афибриногенемия	Отсутствие или значительное снижение агрегации при стимуляции любыми агонистами, кроме ристоцетина
Синдром Бернара – Сулье (нет GPIb/IX/V), или болезнь Виллебранда	Отсутствие или значительное снижение агрегации с ристоцетином
Нарушение пула хранения	Первичная волна агрегации только с АДФ, адреналином и коллагеном
Действие аспирина, или аспириноподобный эффект	Присутствие только первичной волны с АДФ. Снижение или отсутствие агрегации с коллагеном
Действие клопидогрела	Отсутствие агрегации с АДФ

Агрегатометрия тромбоцитов оптическим методом

Тип прибора: Анализатор агрегации тромбоцитов AP 2110, SOLAR



№	Фамилия И.О.	Дата	Реагент	Результат	Норма, %
1		21/05/2020 11:29	Ристоцетин, мг/мл 1.0	106.0	55-100%
2		21/05/2020 11:18	АДФ, мкМ 1.5	95.3	55-74%
3		21/05/2020 11:07	АДФ, мкМ 2.5	114.9	66-84%
4		21/05/2020 10:56	Адреналин, мкМ 5.0	87.4	73-86%

Рис. 4. Нормальная агрегатограмма (оптическая)
Fig. 4. Normal aggregatogram (optical)

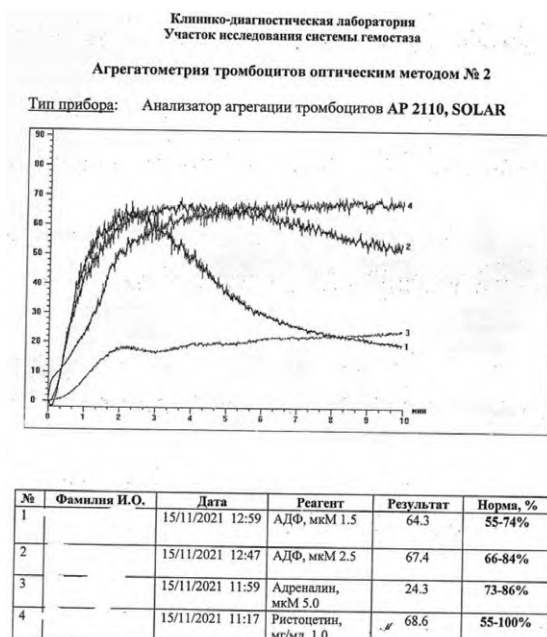


Рис. 5. Снижение агрегации с адреналином 5,0 – кривая № 3 (24% вместо нормы 73–86%) в оптической агрегатограмме
Fig. 5. Reduction of aggregation with epinephrine 5.0 – curve No. 3 (24% instead of the norm of 73–86%) in the optical aggregatogram

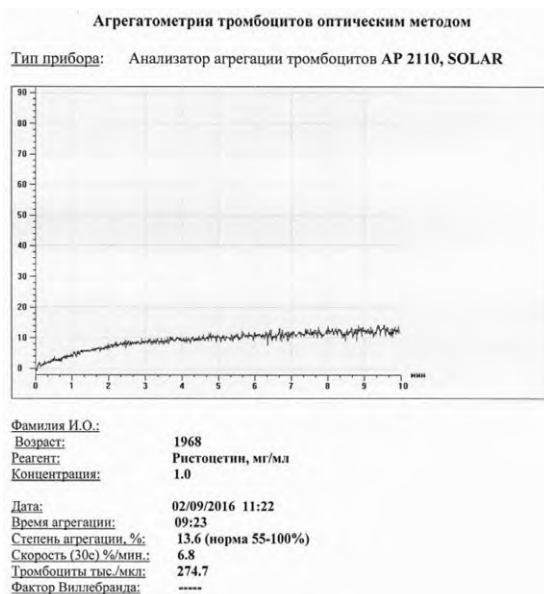
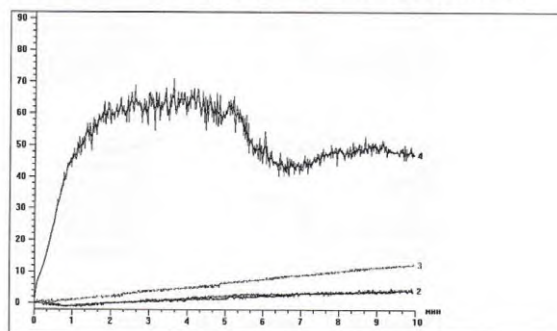


Рис. 6. Снижение агрегации с ристоцетином 1,0 до 13,6% (болезнь Виллебранда)
Fig. 6. Decrease in aggregation with ristocetin 1.0 to 13.6% (Willebrand's disease)



Агрегатометрия тромбоцитов оптическим методом № 1

Тип прибора: Анализатор агрегации тромбоцитов AP 2110, SOLAR

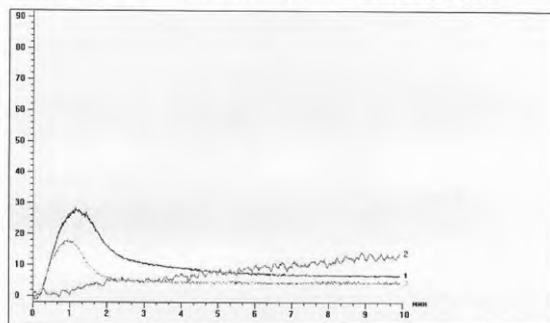


№	Фамилия И.О.	Дата	Реагент	Результат	Норма, %
1		17/11/2022 11:06	АДФ, мкМ 1.5	4.3	55-74%
2		17/11/2022 10:51	АДФ, мкМ 2.5	4.4	66-84%
3		17/11/2022 10:07	Адреналин, мкМ 5.0	12.4	73-86%
4		17/11/2022 09:39	Ристоцетин, мг/мл 1.0	65.8	55-100%

Рис. 7. Резкое снижение агрегации с адреналином 5,0 и АДФ в разных концентрациях (2,5 и 1,5) при нормальной агрегации с ристоцетином при тромбоцитопатии (либо приеме дезагрегантов)
Fig. 7. A rapid decrease in aggregation with adrenalin 5.0 and ADP in different concentrations (2.5 and 1.5) during normal aggregation with ristocetin during thrombocytopeny (or taking antiplatelet agents)

Агрегатометрия тромбоцитов оптическим методом

Тип прибора: Анализатор агрегации тромбоцитов AP 2110, SOLAR



№	Фамилия И.О.	Дата	Реагент	Результат	Норма, %
1		17/01/2017 11:24	АДФ, мкМ 2.5	27.8	66-84%
2		17/01/2017 11:25	Адреналин, мкМ 5.0	14.2	73-86%
3		17/01/2017 13:04	АДФ, мкМ 1.5	17.5	55-74%

Рис. 8. Резкое снижение агрегации с адреналином 5,0 14% и АДФ в разных концентрациях (2,5 и 1,5) при тромбоцитопатии либо приеме дезагрегантов
Fig. 8. A rapid decrease in aggregation with epinephrine 5.0 14% and ADP in different concentrations (2.5 and 1.5) during thrombocytopeny or taking antiplatelet agents

Существует такое понятие, как аспиринорезистентность. Основными ее видами являются [5]:

- клиническая – неспособность лекарственного средства (ЛС) предотвратить тромботический эпизод у конкретного пациента;
- биохимическая – недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема ЛС, установленное по результатам лабораторных тестов;
- истинная резистентность обусловлена полиморфизмом генов циклооксигеназы (ЦОГ), полиморфизмом рецепторов GP IIb/IIIa, GP Iba, P2Y1, P2Y12, ускоренным обновлением тромбоцитов;
- ложная резистентность:
 - низкая комплаентность пациента;
 - лекарственные взаимодействия;
 - недостаточная доза ЛС;
 - сниженная биодоступность;
 - нарушение регуляции альтернативных (нетромбоцитарных) путей продукции тромбоксана (ТхА2) в эндотелии, моноцитах, макрофагах.

На рис. 9 показана агрегатограмма при оценке аспириночувствительности.

Помимо оптической агрегатограммы в клиническую практику активно внедряется метод импедансной агрегатометрии тромбоцитов, которая представляет собой графическое отображение изменения импеданса (сопротивления) во времени после формирования монослоя тромбоцитов на открытых частях электрода и стимуляции агрегации в цельной крови (в физиологическом окружении других форменных элементов крови) (рис. 10). Принцип метода импедансной агрегатометрии тромбоцитов заключается в графическом отображении изменения импеданса (сопротивления) во времени после формирования монослоя тромбоцитов на открытых частях электрода и стимуляции агрегации на монослое тромбоцитов при добавлении индуктора агрегации к цельной крови [6].

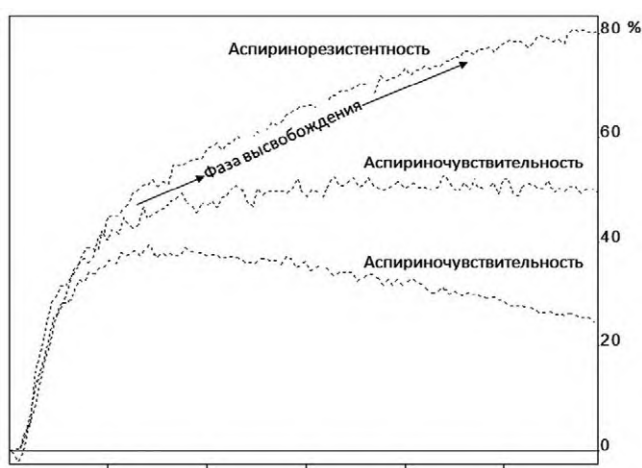


Рис. 9. Кривые агрегатограммы при оценке аспириночувствительности
Fig. 9. Curves of the aggregatogram in the assessment of aspirin sensitivity

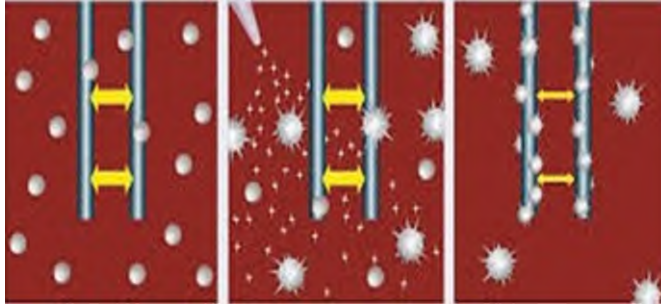


Рис. 10. Принцип метода импедансной агрегатометрии
Fig. 10. The principle of the impedance aggregatometry method

Принцип метода:

- две пары плоских медных электродов, покрытых серебром;
 - при инкубировании с цельной кровью на поверхности электродов образуется монослой неактивированных тромбоцитов;
 - при активации тромбоцитов они начинают налипать на этот монослой и таким образом изменять электрическое сопротивление (импеданс) между электродами.
- Метод позволяет диагностировать основные тромбоцитарные патологии и болезнь Виллебранда, осуществлять контроль действия любых антитромбоцитарных препаратов (аспирина, клопидогрела и пр.).

Преимущества импедансной агрегатограммы [7]:

- широкий спектр агонистов и концентраций индукторов агрегации;
- возможность комбинации с люминесцентным методом для детекции реакций высвобождения АТФ;
- измерение спонтанной агрегации;
- работает на цельной крови;
- нет ограничения на работу с липемичными и иктеричными образцами (метод неоптический);
- нет необходимости центрифугирования крови – нет дополнительного риска активации тромбоцитов;
- позволяет выполнять исследования очень быстро (~10 мин/тест) и выполнять большие объемы тестов в день;
- на один тест требуется малое количество цельной крови – ≈300 мкл;
- использование одноразовых электродов – нет необходимости их мыть.

Недостатки импедансной агрегатограммы:

- меньшая распространенность метода по сравнению с оптической агрегацией;
- большая стоимость оборудования;
- более высокая цена за тест при использовании одноразовых электродов;
- необходимость мыть многоразовые электроды перед каждым тестом;
- регистрация некоторых эффектов (например, дезагрегации) и диагностика некоторых тромбоцитарных патологий (например, типирование болезни Виллебранда) затруднена;
- ограничение при работе с тромбоцитами ниже 100 тыс/мкл (резко падает чувствительность метода).

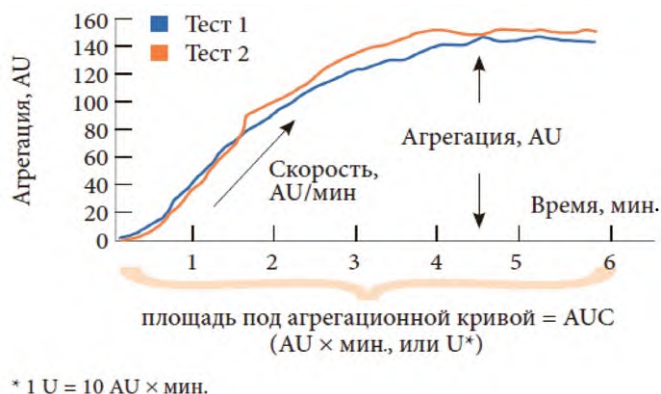


Рис. 11. Графическое изображение импедансной агрегатограммы
Fig. 11. Graphical representation of the impedance aggregatogram

Основные показатели импедансной агрегатометрии (рис. 11):

- Amplitude Curve – амплитуда кривой (степень агрегации, Ом);
- Slope Curve – наклон кривой (скорость агрегации, Ом/мин);
- Lag time – время задержки агрегации (сек.);
- Area Under Curve (AUC) – площадь под кривой (AU×мин.).

Рассмотрим основные тесты импедансной агрегатограммы, названия которых отражают индукторы, которые добавляют при проведении теста для оценки эффективности различных антитромбоцитарных препаратов [8]:

- ASPI-тест – тест с арахидоновой кислотой, позволяет оценить эффективность терапии аспирином;
- ADP-тест – тест с АДФ, позволяет оценить эффективность терапии клопидогрелом, плавиксом и др.;
- TRAP-тест – тест с тромбином, позволяет оценить эффективность терапии антагонистами GP IIb/IIIa (агростат*, интегрилин*, тирофибан* и др.);
- COL-тест – тест с коллагеном, активация тромбоцитов коллагеном;
- RISTO-тест – тест с ристоцетином, позволяет оценить функциональную активность фактора фон Виллебранда;
- ADP-HS – тест клопидогрел + гепарин.

На приведенных далее рис. 12–15 показаны примеры импедансных агрегатограмм.

Агрегатограмму на рис. 12 можно трактовать как нормальную со склонностью к гиперкоагуляции (по TRAP-тесту) при условии, если пациент не принимает антиагреганты [9]. Рассмотрим показатели импедансной агрегатограммы более подробно. В голубых квадратах выделены названия тестов – ADP, ASPI, TRAP test. В красных квадратах указана реальная полученная площадь под кривой – Area under the curve – AUC×min, в скобках указаны среднепопуляционные нормы. Красной стрелкой указаны среднепопуляционные нормы для лиц без антиагрегантной терапии и не имеющих патологии тромбоцитов. Голубой стрелкой указана цель (Target), которой

* Данные препараты не зарегистрированы в Республике Беларусь.



Таблица 2
Антиагрегантные препараты, тесты и референтные значения на импедансной агрегатограмме
Table 2
Antiplatelet drugs and tests and reference values on the impedance aggregatogram

Лечение (антиагреганты)	Тесты и референтные значения на импедансной агрегатограмме
Отсутствует (здоровые доноры)	Самоиндукция (0–200 AU×min) ADP-тест (530–1220 AU×min) ASPI-тест (740–1360 AU×min) COL-тест (460–1160 AU×min) TRAP-тест (940–1560 AU×min)
Аспирин	ASPI-тест (200–300 AU×min) COL-тест (200–550 AU×min) TRAP-тест (940–1560 AU×min)
Клопидогрел, тиклопидин, дипиридамол	ADP-тест (300–500 AU×min) TRAP-тест (940–1560 AU×min)
Клопидогрел + гепарин	ADP-HS-тест (<250 AU×min)
Скрининг болезни Виллебранда	RISTO – low (15–337 AU×min) RISTO – high (986–2013 AU×min)
Тирофибан	TRAP-тест (300–500 AU×min)

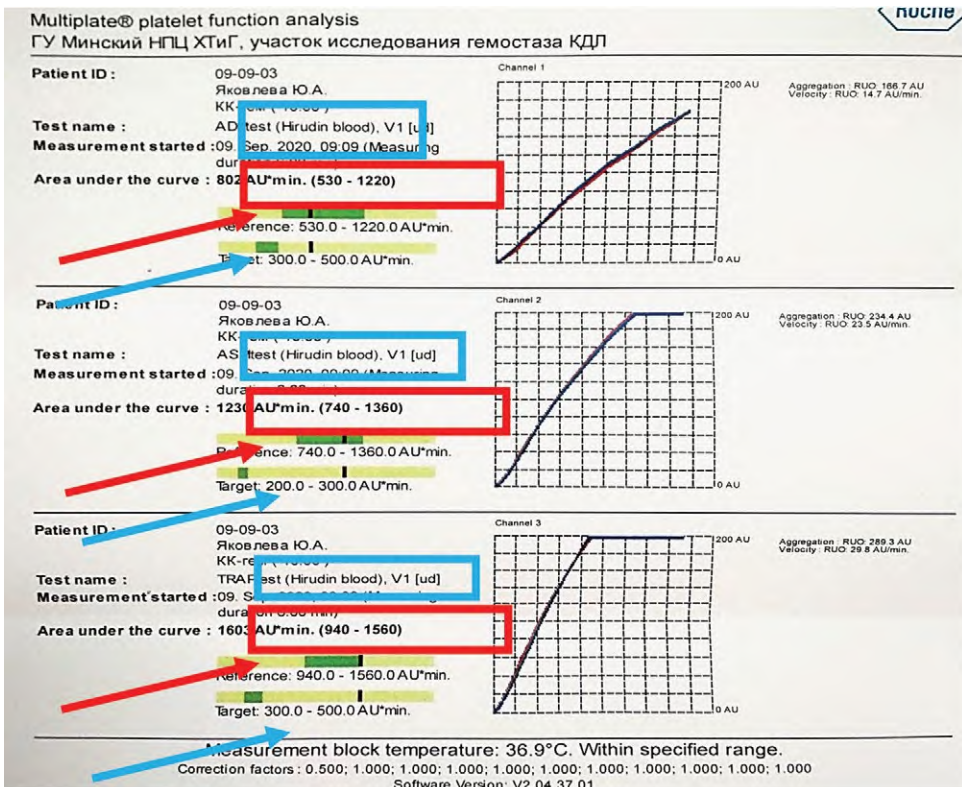


Рис. 12. Нормальная агрегатограмма с гиперкоагуляцией в тесте TRAP (AUC×min – 1603)
Fig. 12. Normal aggregatogram with hypercoagulation in TRAP (AUC×min – 1603 test)

необходимо достичь для каждого теста при приеме препарата. Так, при оценке приема аспириносодержащих препаратов мы должны достичь показателя Target 200–300 AUC×min. В случае, если полученный показатель в красной рамке превышает целевой уровень, пациент либо не принимает аспириносодержащие препараты, либо у него присутствует аспиринорезистентность, о чем было сказано выше (рис. 12).

На агрегатограмме на рис. 13 видно резкое угнетение агрегации в ADP- и ASPi-тестах, выходящее за нижнюю границу целевой нормы Target – 54 и 112 соответственно, говорит о выраженной гипоагрегации, вызванной приемом клопидогрела и аспирина, что может потребовать снижения дозы препаратов, особенно при наличии клинических признаков кровоточивости.

Таким образом, для оценки антиагрегантного эффекта аспирина мы ориентируемся на тест ASPi, при оценке антиагрегантного действия клопидогрела – на тест ADP и обращаем внимание на то, входит ли полученный результат в указанные целевые значения (Target).

На рис. 14 видно выраженное снижение агрегации до 78 AUC×min в тесте ASPi при целевом значении Target 200–300, что может потребовать снижения дозы

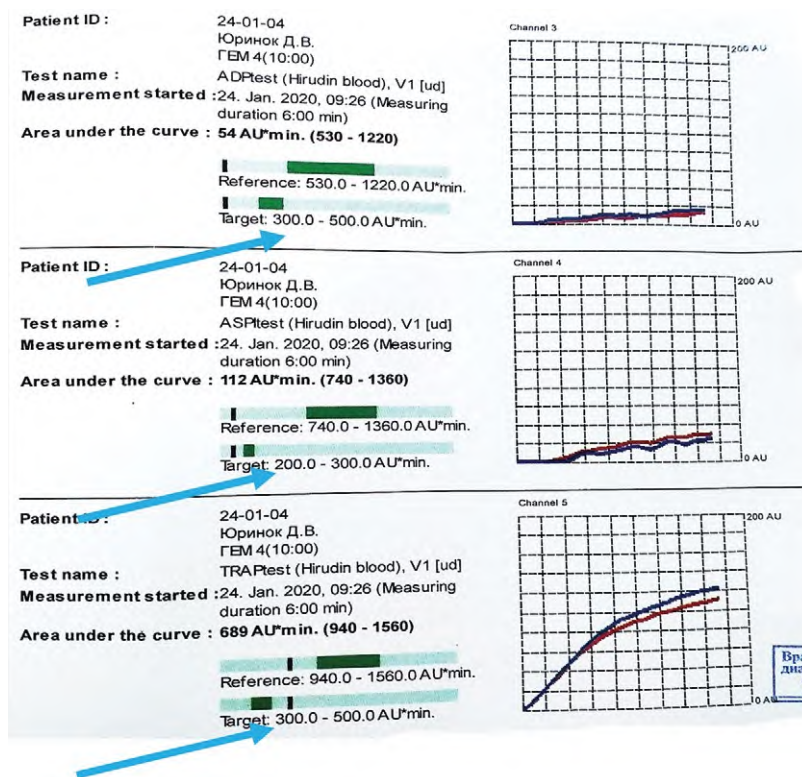


Рис. 13. Агрегатограмма у пациента на двойной антиагрегантной терапии (аспирин – клопидогрел)
 Fig. 13. Aggregatogram of a patient on dual antiplatelet therapy (Aspirin – Clopidogrel)

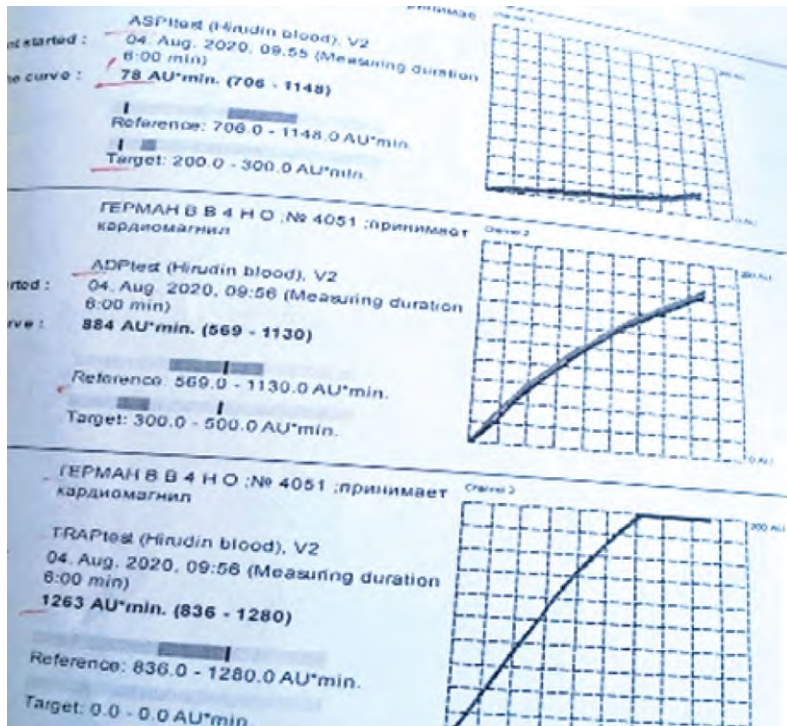


Рис. 14. Гипоагрегация в ASPI-тесте в агрегатограмме на антиагрегантной терапии аспирином
Fig. 14. Hypoaaggregation of the ASPI test in the aggregatogram for antiplatelet therapy with aspirin

аспирина вплоть до его отмены при геморрагическом синдроме. При этом тесты ADP и TRAP в пределах нормы.

На рис. 15 представлена гиперагрегация по тестам ADP и TRAP (выделено черным цветом). Данная ситуация может наблюдаться у пациентов при тромбозах до начала терапии, при беременности, а также при резистентности к клопидогрелу. По некоторым данным, резистентность к данному препарату может наблюдаться у 30% лиц в популяции, что обусловлено сложной кинетикой препарата – до превращения его в активную форму в печени проходит ряд преобразований. Поэтому при назначении клопидогрела пациенту впервые следует проконтролировать тест ADP для подтверждения его в целевом диапазоне.

Тактика врача при получении такой агрегатограммы будет зависеть от клинической ситуации:

- в случае наличия тромбоза – антикоагулянтная и/или антиагрегантная терапия;
- при приеме клопидогрела – замена препарата на другой антиагрегант (резистентность – неэффективность);
- при беременности – возможно назначение аспиринасодержащих препаратов (75 мг/сут) с 12 недель беременности, особенно это касается пациенток с отягощенным акушерским анамнезом – эклампсией, невынашиванием беременности или гестозом.

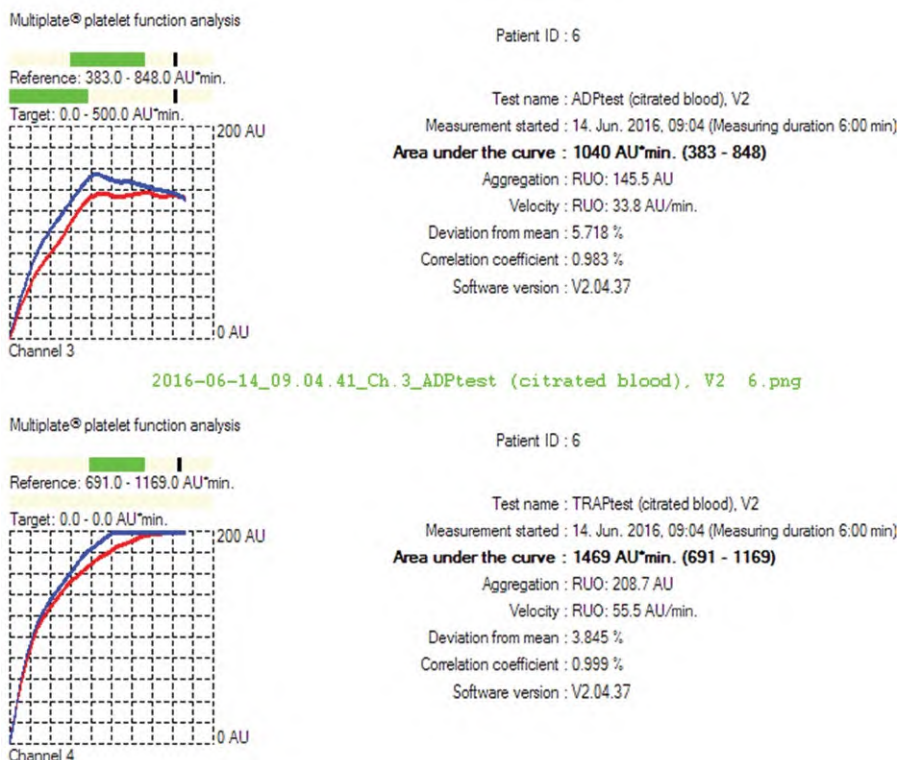


Рис. 15. Гиперагрегация в тестах ADP и TRAP: AUC×min 1040 и 1463 соответственно
Fig. 15. Hyperaggregation in the ADP and TRAP tests: AUC×min 1040 and 1463, respectively

Таким образом, агрегатометрия тромбоцитов – это лабораторный метод исследования функциональной активности тромбоцитов, который оценивает их способность к агрегации (склеиванию) под действием различных индукторов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rukavitsyn O. (ed.) *Hematology: national guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2020.
2. Kishkun A. *Laboratory and instrumental studies in diagnostics*. Moscow: GEOTAR-Media, 2019.
3. Balan V., Bokarev I. *Practical coagulology*. Moscow: Medical Information Agency, 2016.
4. Modern methods for assessing platelet function. *Clinical laboratory diagnostics*. 2021;6:345–350.
5. Aggregatogram in the diagnosis of thrombocytopathies. *Hematology and transfusiology*. 2019;64(3):280–287.
6. The role of the aggregatogram in the evaluation of antiplatelet therapy. *Cardiology*. 2020;5:78–84. Using the method to monitor the intake of aspirin, clopidogrel and other antiplatelet agents.
7. Hoffman R. et al. *Hematology: Basic Principles and Practice (8th Edition)*. Elsevier, 2023.
8. Michelson A.D. *Platelets (4th Edition)*. Academic Press, 2019.
9. Light transmission aggregometry and ATP release for the diagnostic assessment of platelet function. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2022;48(6):656–667. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1220324>