



Маркеры тромботической опасности: комплекс тканевой активатор плазминогена/ингибитор тканевого активатора плазминогена 1-го типа (часть 1)

М. М. ТАНАШЯН¹, Е. В. РОЙТМАН^{1,2*}, А. А. РАСКУРАЖЕВ¹, П. И. КУЗНЕЦОВА¹, А. С. МАЗУР¹

¹ Российский центр неврологии и нейронаук, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Поступила в редакцию 13.05.2025 г.; дата рецензирования 19.09.2025 г.

РЕЗЮМЕ

Система фибринолиза является одним из важнейших регуляторов гомеостаза и принимает участие в поддержании стабильного тока крови. Ключевым элементом данной системы является баланс активаторов и ингибиторов плазминогена, которые могут рассматриваться как маркеры нормальных физиологических и патологических реакций. Использование лабораторного определения уровня комплекса тканевого активатора плазминогена/ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1, t-PA/PAI-1) в клинической практике является перспективным в диагностическом и прогностическом отношении – в качестве биомаркера повышенного тромботического риска на ранних этапах развития осложнения заболевания. В данном обзоре представлена актуальная информация, посвященная структуре, функциям, диагностическим возможностям и применению в медицинской практике такого маркера тромботической опасности, как комплекс t-PA/PAI-1 при венозных тромбоэмболических осложнениях, сепсисе, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания и на фоне онкологического процесса.

Ключевые слова: комплекс тканевой активатор плазминогена/ингибитор тканевого активатора плазминогена-1, t-PA/PAI-1, система фибринолиза, тромбоз, лабораторная диагностика

Для цитирования: Танашян М. М., Ройтман Е. В., Раскуражев А. А., Кузнецова П. И., Мазур А. С. Маркеры тромботической опасности: комплекс тканевой активатор плазминогена/ингибитор тканевого активатора плазминогена 1-го типа (часть 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 97–106. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-97-106>.

Thrombotic risk markers: tissue plasminogen activator/tissue plasminogen activator inhibitor-1 complex (Part 1)

MARINE M. TANASHYAN¹, EUGENE V. ROITMAN^{1,2*}, ANTON A. RASKURAZHEV¹, POLINA I. KUZNETSOVA¹, ANDREY S. MAZUR¹

¹ Russian Center of Neurology and Neurosciences, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Received 13.05.2025; review date 19.09.2025

ABSTRACT

The fibrinolysis system is one of the most important regulators of homeostasis and participates in maintaining stable blood flow. The key element of this system is the balance of plasminogen activators and inhibitors, which can be considered as markers of normal physiological and pathological reactions. The use of laboratory determination of the level of the tissue plasminogen activator/tissue plasminogen activator inhibitor-1 (t-PA/PAI-1) complex in clinical practice is promising in diagnostic and prognostic terms as a biomarker of increased thrombotic risk in the early stages of the development of complications of the disease. This review will provide up-to-date information on the structure, functions, diagnostic capabilities, and use in medical practice of such a marker of thrombotic risk as the t-PA/PAI-1 complex in VTE, sepsis, DIC and oncology.

Keywords: tissue plasminogen activator/tissue plasminogen activator inhibitor-1, t-PA/PAI-1, fibrinolysis system, thrombosis, laboratory diagnostics

For citation: Tanashyan M. M., Roitman E. V., Raskurazhev A. A., Kuznetsova P. I., Mazur A. S. Thrombotic risk markers: tissue plasminogen activator / tissue plasminogen activator inhibitor-1 complex (Part 1). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 6, P. 97–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-6-97-106>.

* Для корреспонденции:

Евгений Витальевич Ройтман
E-mail: roitman@hemostas.ru

* Correspondence:

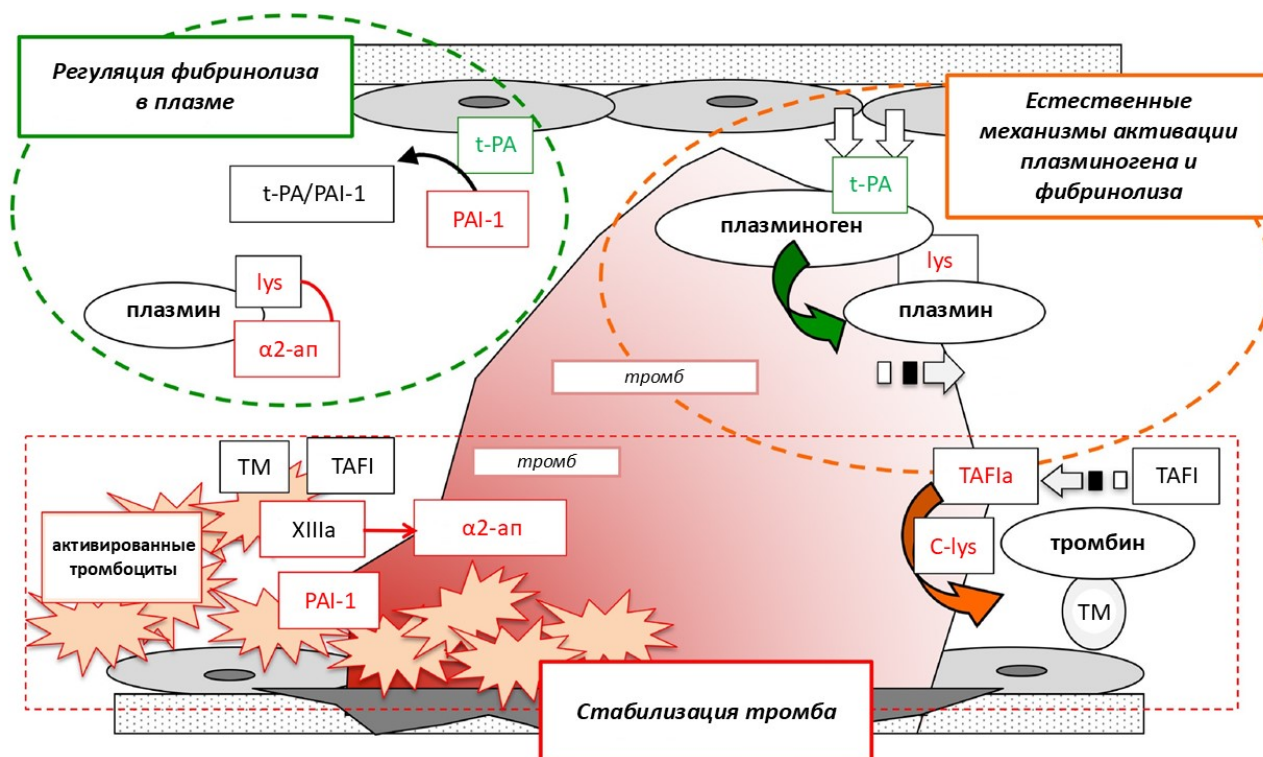
Eugene V. Roitman
E-mail: roitman@hemostas.ru

Введение

Фибринолиз является стратегически важным процессом протеолитического расщепления фибрина, направленный на растворение тромба и восстановление кровотока в сосудистом русле (рисунок).

На рисунке представлен естественный механизм активации плазминогена и фибринолиза, а также его регуляция эндотелиальными клетками и тромбоцитами [44]. В верхнем правом углу (оранжевая область) показан естественный механизм активации плазминогена и фибринолиза. Эндотелиальные

клетки сосудов экспрессируют тканевой активатор плазминогена (t-PA) и поддерживают адекватный фибринолитический потенциал на своей поверхности. Когда образуется фибрин, t-PA и плазминоген накапливаются на его поверхности через C-концевые остатки лизина (lys), которые затем запускают активацию плазминогена и фибринолиз [5]. В нижнем правом углу (красная область) показана ингибирующая функция эндотелиальных клеток в отношении фибринолиза. Когда тромбин образуется рядом с эндотелиальными клетками, экспрессирующими тромбомодулин (ТМ), происходит целый



Ключевые этапы в системе фибринолиза [адаптировано из 44]
Key steps in the fibrinolytic system [adapted from 44]

каскад реакций, направленный на ингибирование фибринолиза: связанный с тромбомодулином тромбин эффективно генерирует карбоксипептидазу В, далее происходит преобразование активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFIa), который специфически расщепляет С-концевые остатки лизина и ингибирует фибринолиз [3]. В нижнем левом углу (красная область) продемонстрирована ингибирующая функция тромбоцитов в отношении фибринолиза. Активированные тромбоциты выделяют ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) и каталитическую субъединицу фактора XIIIa, которая образует поперечные связи между α_2 -антиплазмином (α_2 -ап) и фибрином для стабилизации тромба. Механизмы, представленные в (2) и (3), координируются для защиты гемостатических тромбов от преждевременного лизиса [2]. В левом верхнем углу (зеленая область) показана регуляция фибринолиза. В плазме свободный t-PA и свободный плазмин эффективно ингибируются PAI-1 и α_2 -антиплазмином соответственно.

Тканевой активатор плазминогена (t-PA) является одним из основных элементов антитромбогенной активности эндотелия, обеспечивающий превращение неактивного плазминогена в плазмин [5]. Ключевая роль в синтезе t-PA лежит на эндотелиальных клетках сосудов, в связи с чем второе название t-PA – васкулярный активатор плазминогена. К факторам, стимулирующим выработку t-PA, относятся: стресс, замедление кровотока, влияние вазоактивных веществ (гистамин, серотонин), повреждение интимы. Напротив, ингибирующими факторами являются

атеросклероз и сахарный диабет [3]. Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) является основным физиологическим ингибитором активаторов плазминогена – t-PA и активатора плазминогена урокиназного типа (urokinase plasminogen activator, u-PA), относящийся к семейству серпинов. Концентрация PAI-1 в кровотоке варьирует в широком диапазоне – от 1 до 50 нг/мл; однако важно понимать, что колебания уровня фермента в плазме крови не отражают его реальную ингибирующую способность, поскольку большая часть PAI-1 высвобождается активированными тромбоцитами в тромбе [2]. Синтез PAI-1 осуществляется во многих тканях организма, при этом наибольший вклад отводится тромбоцитам и эндотелиоцитам, за которыми следуют адипоциты, гепатоциты и др. Уровни t-PA и PAI-1 могут варьировать по различным причинам. Повышение уровня маркеров фибринолиза отмечается в острой фазе воспаления, при беременности, а также меняется в зависимости от циркадного ритма [1].

Вообще, связывание и инактивация t-PA с помощью PAI-1 происходит очень быстро, а сам комплекс t-PA/PAI-1 с массой примерно 110 кДа достаточно стабилен в физиологических условиях [43]. Активация системы фибринолиза происходит при превращении плазминогена в плазмин под воздействием t-PA; при этом фибринолитической активностью обладает только свободный t-PA – PAI-1 и другие ингибиторы образуют ферментативно неактивный комплекс с t-PA. С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяется как свободный, так и связанный с ингибиторами t-PA (PAI-1, антиплазмин и С1-ингибитор), суммарно они составляют так на-

зываемый «t-PA-антиген». Известно, что уровень PAI-1 значительно коррелирует с уровнем именно t-PA-антигена, что с учетом выраженных циркадных колебаний и вариабельности концентрации PAI-1 у одного и того же обследуемого позволило предложить измерение t-PA-антигена как косвенного показателя активности PAI-1. В конце прошлого века был предложен метод, обнаруживающий t-PA в комплексе с PAI-1, в качестве нового маркера фибринолитической системы, более значимо ассоциированный с клиническими тромботическими событиями [27, 36]. Помимо классического ИФА, комплекс t-PA/PAI-1 можно определять с помощью хемилюминесцентных наборов, однако существует вариабельность в отношении референсных уровней [13]. Нормальный уровень комплекса t-PA/PAI-1 в плазме находится в диапазоне 7–20 нг/мл.

Результаты многолетних исследований t-PA и PAI-1 при различных патологических состояниях продемонстрировали их важную роль как биомаркеров крови при целом спектре заболеваний и патофизиологических процессов: сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных заболеваниях, метаболических нарушениях, воспалении и старении.

Венозные тромбозмболические осложнения

Венозная тромбозмболия (ВТО) – одно из трех наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний в мире и один из основных факторов, влияющих на послеоперационную смертность и внезапную внутрибольничную смертность среди госпитализированных пациентов [4, 35]. Многочисленные исследования направлены на разработку специализированных шкал и определение специфических биомаркеров крови с целью определения риска развития венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) [12, 24]. Так, Z. Wu et al. (2025) проанализировали диагностические возможности прогнозирования тромбоза глубоких вен (ТГВ) с использованием тромботических маркеров крови и шкалы Каприни (Caprini score, шкала для оценки риска развития ВТЭО у пациентов хирургического профиля) среди 1797 пациентов, которые были госпитализированы для хирургического лечения травматических переломов с июня 2022 г. по декабрь 2023 г. При проведении однофакторного анализа возраст, послеоперационный балл по шкале Каприни, количество дней пребывания в стационаре, а также комплекс плазмин- α_2 -антиплазмин (1,07 мкг/мл (0,73–1,72) vs. 0,88 мкг/мл (0,59–1,32); $p = 0,007$) и комплекс t-PA/PAI-1 (8,50 нг/мл (5,45–12,38) vs. 6,93 нг/мл (4,98–9,62); $p = 0,020$) были достоверно связаны с возникновением ТГВ [48]. Y. Yang et al. (2022) обнаружили, что у пациентов с ТГВ после эндопротезирования коленного сустава PAI-1 и тромбин-антитромбиновый комплекс (ТАТ) были более информативными в прогнозе тромботического осложнения, чем D-димер [49].

W. Ren et al. (2020) оценивали ряд маркеров тромботической опасности – комплекс t-PA/PAI-1, комплекс ТАТ, комплекс плазмин- α_2 -антиплазмин (plasmin- α_2 -antiplasmin, PAP), ТМ, а также рассчитывали соотношение ТАТ/(t-PA/PAI-1) в рамках диагностики и прогноза развития тромбоза воротной вены у 175 пациентов с циррозом печени [39]. Авторы продемонстрировали статистически значимое повышение маркеров тромботической опасности у пациентов с циррозом печени при сравнении с контрольной группой, а у пациентов с тромбозом воротной вены значения ТАТ и ТАТ/(t-PA/PAI-1) были значительно выше, чем у пациентов без тромбоза. Кроме того, повышенные значения ТАТ и соотношения ТАТ/(t-PA/PAI-1) могут быть полезны для прогнозирования развития ТГВ у пациентов с циррозом печени.

У пациентов с ожирением наблюдалось повышение риска ВТЭО, сопоставимое с увеличением плазменной концентрации PAI-1 (независимое от возраста/пола): так, при уровне PAI-1 в пределах верхнего терциля (т. е. $> 7,45$ нг/мл) отношение рисков (hazard ratio, HR) для ВТЭО составило 1,73 (95% доверительный интервал (ДИ) = 1,27–2,35) [14]. В этом же исследовании было продемонстрировано, что PAI-1 составляет до 15% риска ВТЭО при ожирении независимо от так называемого хронического резидуального воспаления, отраженного уровнем С-реактивного белка. Активность PAI-1 (а не PAI-1 антигена) является потенциально диагностически значимым биомаркером ВТЭО, причем уровень PAI-1 $> 12,8$ нг/мл является таковым с чувствительностью 71% и специфичностью 89% [9]. Молекулярно-генетические альтерации, влияющие на активность PAI-1 (в частности, 4G/5G полиморфизм гена PAI-1), также являются предикторами ВТЭО, как это было продемонстрировано в метаанализе с участием более 8000 пациентов [51].

Иммуногистохимический анализ венозных тромбов, полученных в ходе экспериментальных исследований, показал значимое изменение соотношения t-PA/PAI-1 в зависимости от временных характеристик: так, в тромбах давностью до 7 дней соотношение составляло $< 0,2$, в то время как более «старых» тромбах оно было $> 0,2$ [37].

Независимыми факторами риска тромбоза среди пациентов с антифосфолипидным синдромом (АФС) при проведении бинарного логистического регрессионного анализа стали пожилой возраст (отношение шансов (ОШ) = 1,126; $p = 0,002$), повышенный уровень ТМ (ОШ = 1,325; $p = 0,048$), удлиненное протромбиновое время (ОШ = 4,127; $p = 0,008$). При сравнительном анализе уровней маркеров тромботической опасности среди двух групп (основная – пациенты с АФС и тромбозом, группа контроля – пациенты с АФС без тромбоза) не было отмечено статистически значимых различий по комплексам t-PA/PAI-1 ($p = 0,137$), ТАТ ($p = 0,156$) и PAP ($p = 0,949$) [19].

В недавно проведенном обзоре, посвященном клиническим эффектам применения дозирован-

ной перемежающейся вазокомпрессии, оценивалась нефармакологическая стимуляция фибринолитических реакций в результате применения перемежающейся пневматической компрессии. Были отмечены разнонаправленные изменения в виде повышения уровня t-PA через 30 мин после проведения сеанса и снижение концентрации PAI-1 в плазме крови. Авторы предполагают, что данные изменения на фоне проводимой манипуляции могут иметь значение при поиске средств терапевтического воздействия для коррекции патологических состояний, сопровождающихся гипофибринолизом [3].

Таким образом, t-PA/PAI-1 в различных комбинациях могут служить предикторами ВТЭО, причем их ассоциация сохраняет статистическую значимость независимо от других значимых биомаркеров.

Сепсис/синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Ранняя диагностика сепсиса у пациентов с высоким риском коагулопатии имеет большое значение. Несмотря на то, что для выявления развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) широко используются такие признанные маркеры, как протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень D-димера и количество тромбоцитов, эти маркеры обладают низкой чувствительностью при ранней диагностике ДВС-синдрома. Говоря про t-PA и PAI-1, важно отметить, что на ранних стадиях сепсиса содержание t-PA повышается, что может привести к гиперфибринолизу и кровотечениям, а на поздних стадиях (или при тяжелом течении) отмечается доминирование PAI-1, подавляющего фибринолиз и способствующего развитию ДВС-синдрома и органной недостаточности [18]. Комплексы t-PA/PAI-1 и ТАТ и ТМ продемонстрировали свою ценность в прогнозировании неблагоприятных исходов [29]. Кроме того, комплекс t-PA/PAI-1 был связан с органной недостаточностью, вызванной образованием микротромбов [45]. В исследовании J. Zhang et al. (2021) оценивали роль комплекса t-PA/PAI-1 и растворимого ТМ в качестве биомаркеров для прогнозирования и ранней оценки септического шока и вызванного сепсисом ДВС-синдрома [50]. При проведении сравнительного анализа между основной (179 пациентов с сепсисом) и контрольной (125 пациентов без сепсиса) группами отмечались статистически значимые различия по представленным выше биомаркерам. Далее, основная группа в соответствии с 60-дневной смертностью была разделена на подгруппы: выжившие ($n = 93$) и умершие ($n = 86$). В однофакторном анализе возраст, баллы шкал APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; система классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья II) и SOFA (Sequential Organ Failure Assessment; шкала оценки тяжести органной дисфункции),

значения протромбинового времени, тромбинового времени, D-димера, растворимого ТМ, комплексов ТАТ и t-PA/PAI-1 у умерших были выше, чем у выживших. Как показал регрессионный анализ Кокса, оценка по шкале APACHE II, возраст, растворимый ТМ (ОШ = 1,012; 95% ДИ = 1,003–1,022; $p = 0,012$) и комплекс t-PA/PAI-1 (ОШ = 1,014; 95% ДИ = 1,004–1,025; $p = 0,009$) были независимыми предикторами 60-дневной смертности пациентов с сепсисом. Авторы исследования считают, что растворимый ТМ и комплекс t-PA/PAI-1 связаны с неблагоприятным исходом сепсиса, а растворимый ТМ может быть использован для раннего прогнозирования ДВС-синдрома и септического шока [29]. В другом исследовании была подтверждена роль комплекса t-PA/PAI-1 в качестве независимого фактора риска развития септического шока, коррелирующего с тяжестью шокового состояния [52]. Исследователи определили пороговое значение комплекса t-PA/PAI-1, равное 17,9 нг/мл, при котором все значения, равные или превышающие данный уровень, были связаны с более высоким баллом по шкалам APACHE II и SOFA, а также имели низкий процент выживаемости.

PAI-1 может ингибировать опосредованное плазмином растворение микротромбов в микроциркуляторном русле и таким образом способствовать развитию ДВС-синдрома [27]. Согласно результатам ретроспективного одноцентрового исследования с участием 186 пациентов с сепсисом, PAI-1 был единственным независимым прогностическим маркером 28-дневной смертности среди биомаркеров сепсиса и маркеров фибринолиза/коагуляции с оптимальным пороговым значением 83 нг/мл (чувствительность – 75%, специфичность – 61%) [20]. Показатели шкалы диагностики ДВС-синдрома и шкалы SOFA были достоверно выше у пациентов с уровнем PAI-1 ≥ 83 нг/мл, чем у пациентов с уровнем PAI-1 < 83 нг/мл ($p < 0,01$). Другое ретроспективное когортное исследование, включавшее 103 пациентов, подтвердило, что у пациентов с сепсисом содержание PAI-1 составляло ≥ 83 нг/мл; кроме того, пациенты имели повышенный риск развития коагулопатии, органной недостаточности и смертности. Таким образом, эти результаты позволяют предположить, что уровень PAI-1 в 83 нг/мл может быть неблагоприятным прогностическим фактором при сепсисе [21].

У пациентов с сепсисом плазменный уровень комплекса t-PA/PAI-1 может служить независимым предиктором повреждения печени: на когорте из 546 пациентов прогностическая ценность пограничного значения данного индикатора в 11,9 нг/мл была продемонстрирована с помощью ROC-анализа (площадь под кривой = 0,862; 95% ДИ = 0,832–0,892) с уровнем чувствительности и специфичности в 88,4% и 65,4% соответственно [53].

В педиатрии комплекс t-PA/PAI-1 (совместно с комплексами ТАТ и PAP) может служить как маркером более тяжелого течения сепсиса, так и

независимым фактором риска его развития; в качестве пограничного значения определен уровень 5,5 нг/мл [9].

При ДВС-синдроме отмечается активация фибринолитической системы, ассоциированная с внутрисосудистой генерацией тромбина. В исследовании Н. Asakura et al. (1991) у большинства пациентов с ДВС-синдромом было выявлено повышение значений комплекса t-PA/PAI-1, что является свидетельством повышенной секреции t-PA эндотелием. При разрешении ДВС-синдрома отмечалось постепенное снижение концентрации данного маркера; у пациентов без клинического улучшения подобной динамики не отмечалось, что позволяет предположить предикторную роль комплекса t-PA/PAI-1 в отношении прогноза ДВС-синдрома [7]. Наряду с рядом других показателей тромботической опасности (в частности, растворимым ТМ и комплексом PAP) уровень комплекса t-PA/PAI-1 может быть использован для диагностики ДВС-синдрома, а также является предиктором неблагоприятного исхода [33]. Наибольшие абсолютные значения комплекса t-PA/PAI-1 наблюдались при развитии ДВС-синдрома на фоне сепсиса. Результаты ретроспективного наблюдения показывают значимость ассоциации комплекса t-PA/PAI-1 (в числе других маркеров гемостаза) со смертностью в группе пациентов, находящихся в критическом состоянии [17].

Убедительный клинический пример использования комплекса t-PA/PAI-1 для ранней диагностики ДВС-синдрома приводят L. Ling et al. (2021) [30]. У пациента с лимфом-ассоциированным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом исследование комплекса изменений маркеров протромботической опасности (повышение уровней комплексов ТАТ и t-PA/PAI-1 при нормальной концентрации комплекса PAP) позволило на доклинической стадии определить подтвердившийся впоследствии ДВС-синдром и скорректировать терапию.

Учитывая все вышеописанные исследования, можно сделать вывод, что комплекс t-PA/PAI-1 может быть использован как маркер наиболее ранней диагностики и прогнозирования неблагоприятных осложнений и тяжести течения ДВС-синдрома/сепсиса, а также развития полиорганной недостаточности. Во всех представленных исследованиях были отмечены более высокие значения комплекса t-PA/PAI-1 при сравнении с контрольной группой, однако необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на определение референсного интервала для данного биомаркера.

Онкология

Раковые клетки обладают прокоагулянтными свойствами, которые вызывают агрегацию тромбоцитов, способствуют распространению метастазов и ускоряют прогрессирование опухоли. У онкологических больных риск развития ВТО в 4–7 раз выше, чем у населения в целом [31]. В двух прове-

денных исследованиях среди 177 пациенток с раком шейки матки [38] и 293 пациентов с раком желудка [26] оценивалась диагностическая роль маркеров тромботической опасности, и было отмечено, что наилучший результат в прогнозе ВТЭО продемонстрировал комплекс ТАТ. Однако при проведении ROC-анализа авторами был сделан вывод, что хотя отдельные маркеры тромботической опасности имеют клиническое значение для диагностики венозного тромбоза у пациенток с раком шейки матки, интеграция всех 4 биомаркеров (комплексы t-PA/PAI-1, ТАТ, PAP и ТМ) значительно улучшает диагностические возможности идентификации ВТЭО. Результаты другого исследования вышеописанных биомаркеров у 118 пациентов с раком легких также продемонстрировали статистически значимые изменения показателей тромботической опасности в крови у группы с венозными тромбозами [15].

t-PA и PAI-1 являются одними из наиболее активно вырабатываемых белков в нескольких типах мигрирующих или инвазивных опухолевых клеток. Несмотря на то что в некоторых исследованиях не удалось выявить корреляцию между повышенным уровнем PAI-1 и неблагоприятным клиническим прогнозом [28, 41], PAI-1 зарекомендовал себя как один из наиболее надежных прогностических биомаркеров при многих видах рака, включая рак молочной железы [25], яичников [34], мочевого пузыря [11], почек [54] и немелкоклеточный рак легких [40]. Более высокие уровни PAI-1 ассоциированы с усилением опухолевой инвазии и метастатического потенциала у пациентов с раком яичников [32]. Потенциальному объяснению роли PAI-1 в развитии и прогрессировании опухолевых заболеваний могут служить результаты недавней работы P. Gehlot et al. (2024), в которой подтвержден возраст-зависимый транспорт PAI-1 из ядра в цитоплазму [16].

Описана роль t-PA/PAI-1 при онкогематологических состояниях: при миелопролиферативных новообразованиях, в частности, выявлены признаки нарушения фибринолиза у пациентов с мутацией V617F в гене JAK2, сочетающиеся с повышением уровня PAI-1 [10]. Снижение резервов плазминогена, дефицит t-PA и преобладание активности ингибиторов фибринолиза отмечено у пациентов с истинной полицитемией, которые перенесли ишемический инсульт [6]. В другом исследовании, посвященном диагностическим возможностям маркеров тромботической опасности при BCR-ABL-отрицательных миелопролиферативных новообразованиях, было продемонстрировано, что по сравнению с пациентами без геморрагических и тромботических осложнений пациенты с тромботическими осложнениями имели более высокие значения вышеописанных биомаркеров [22].

У пациентов с раком молочной железы высокие уровни комплекса t-PA/PAI-1 были ассоциированы с увеличением безрецидивной и общей

выживаемости [46]. Низкие концентрации t-PA ($< 1,37$ нг/мл) и высокие PAI-1 ($> 3,04$ МЕ/мл) являлись независимыми предикторами рецидива рака молочной железы [47]. У пациентов со злокачественными опухолями желчного пузыря уровни комплекса t-PA/PAI-1 были значительно выше, чем у пациентов с доброкачественными полипами желчного пузыря [23].

Таким образом, по данным имеющихся на сегодняшний день исследований, повышение значений комплекса tPA/PAI-1 может быть неблагоприятным маркером вне зависимости от локализации и типа первичного опухолевого процесса, причем как за счет повышения риска онко-ассоциированных тромбоэмболических осложнений, так и за счет комплексной роли PAI-1 в прогрессировании и метастатическом поражении при злокачественных новообразованиях.

Заключение

Значение системы t-PA/PAI-1, по всей видимости, не исчерпывается регуляцией гемостаза, а играет гораздо более широкую (вероятно, далеко не до конца изученную) роль. Комплекс t-PA/PAI-1 может быть использован в качестве лабораторного биомаркера для оценки изменений в состоянии системы свертывания крови при таких критических состояниях, как сепсис и ДВС, а также при ВТЭО, в онкологии и в целом при процессах, связанных с повреждением эндотелиальных клеток и дисбалансом фибринолитической системы. Важно отметить, что результаты подавляющего большинства исследований демонстрируют необходимость комплексного оценивания маркеров тромботической опасности для идентификации тромботического процесса на самых ранних его этапах и прогнозирования исходов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that he has no conflict of interests.

Вклад авторов. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Танашян М. М., Ройтман Е. В. – формулирование целей и задач, руководство и координация работы, анализ источников, концептуальная проработка, написание и редактирование рукописи; Раскуражев А. А., Мазур А. С. – поиск и анализ данных, написание и редактирование рукописи; Кузнецова П. И. – поиск и анализ данных.

Contribution of each of the authors. All authors participated in conceptualizing the article and writing the manuscript. All authors approved the final version of the manuscript. Tanashyan M. M., Roitman E. V. – formulation of goals and objectives, work management and coordination, data analysis, article concept, text writing and editing; Raskurazhev A. A., Mazur A. S. – data search and analysis, text writing and editing; Kuznetsova P. I. – data search and analysis.

Использование искусственного интеллекта

Мы приветствуем использование моделей ChatGPT 5.0, ChatGPT 4.0, 01-preview и o1 (chatgpt.com), а также Grammarly (Grammarly.com) как инструмент сбора информации для справочных исследований, предложений по улучшению стиля написания, структуры набросков, корректуры и отзывов о рукописи на высоком уровне. Ни один контент, созданный компанией AI technologies, не был представлен как наша собственная работа.

Acknowledging AI for scientific writing

We acknowledge the use of ChatGPT 5.0, ChatGPT 4.0, 01-preview and o1 models (chatgpt.com), as well as Grammarly (Grammarly.com) to generate information for background research, suggestions for improvements in writing style, outline structure, proofreading and high-level manuscript feedback. No content generated by AI technologies has been presented as our own work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жалялов А. С. Исследование пространственной динамики роста и лизиса фибринового сгустка в условиях тромболитической терапии: Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2019. 24 с.
2. Жалялов А. С., Баландина А. Н., Купраш А. Д. и др. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее нарушений // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 69–82. <http://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82>.
3. Момот А. П., Лебедева Е. И., Николаева М. Г. и др. Клинические эффекты применения дозированной перемежающейся вазокompрессии // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, № 4. – С. 35–42. <http://doi.org/10.17116/repro20192504135>.
4. Рябинкина Ю. В., Пирадов М. А., Танашян М. М. и др. Венозное тромбообразование и функциональное состояние системы гемореологии и гемостаза у пациентов с инсультом // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 6–13. <http://doi.org/10.17816/psaic76>.

REFERENCES

1. Zhalyalov A. S. Study of spatial dynamics of fibrin clot growth and lysis in thrombolytic therapy: Avtoref. dis... kand. med. nauk. Moscow, 2019. 24 p. (In Russ.).
2. Zhalyalov A. S., Balandina A. N., Kuprash A. D. et al. The overview of fibrinolysis system contemporary concepts and of its disorders diagnostic methods. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2017;16(1):69–82. (In Russ.). <http://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82>.
3. Momot A. P., Lebedeva E. I., Nikolaeva M. G. et al. Clinical effects of intermittent pneumatic compression. *Problemy reprodukcii*. 2019;25(4):35–42. (In Russ.). <http://doi.org/10.17116/repro20192504135>.
4. Ryabinkina Yu. V., Piradov M. A., Tanashyan M. M. et al. Venous thrombogenesis and functional state of the hemorheology and hemostasis system in stroke patients. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2016;10(1):6–13. (In Russ.). <http://doi.org/10.17816/psaic76>.

5. Танашян М. М., Раскуражев А. А., Шабалина А. А. и др. Биомаркеры церебрального атеросклероза: возможности ранней диагностики и прогнозирования индивидуального риска // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 20–25.
6. Танашян М. М., Шабалина А. А., Ройтман Е. В. и др. Тромбогенность у больных ишемическим инсультом на фоне истинной полицитемии // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. – 2020. – № 4. – С. 49–55. <http://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.052>.
7. Asakura H., Jokaji H., Saito M. et al. Changes in plasma levels of tissue-plasminogen activator/inhibitor complex and active plasminogen activator inhibitor in patients with disseminated intravascular coagulation // *Am J Hematol*. – 1991. – Vol. 36, № 3. – P. 176–183. <http://doi.org/10.1002/ajh.2830360304>.
8. Bai H., Shen L., Zhang H. et al. Clinical value of TAT, PIC and t-PAIC as predictive markers for severe sepsis in pediatric patients // *Front Pediatr*. – 2024. – Vol. 12. – 1336583. <http://doi.org/10.3389/fped.2024.1336583>.
9. Bollen L., Peetermans M., Peeters M. et al. Active PAI-1 as marker for venous thromboembolism: case-control study using a comprehensive panel of PAI-1 and TAFI assays // *Thromb Res*. – 2014. – Vol. 134, № 5. – P. 1097–1102. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.08.007>.
10. Bourrierne M.-C., Loyau S., Faille D. et al. Impaired fibrinolysis in JAK2V617F-related myeloproliferative neoplasms // *J Thromb Haemost*. – 2024. – Vol. 22, № 11. – P. 3199–3208. <http://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.07.031>.
11. Chan O. T. M., Furuya H., Pagano I. et al. Association of MMP-2, RB and PAI-1 with decreased recurrence-free survival and overall survival in bladder cancer patients // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 59. – P. 99707–99721. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.20686>.
12. Chen R., Petrazzini B. O., Malick W. A. et al. Prediction of venous thromboembolism in diverse populations using machine learning and structured electronic health records // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2024. – Vol. 44, № 2. – P. 491–504. <http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.320331>.
13. Chen Q., Shou W., Wu W. et al. Performance evaluation of thrombomodulin, thrombin-antithrombin complex, plasmin- α 2-antiplasmin complex, and t-PA: PAI-1 complex // *J Clin Lab Anal*. – 2019. – Vol. 33, № 6. – e22913. <http://doi.org/10.1002/jcla.22913>.
14. Frischmuth T., Hindberg K., Aukrust P. et al. Elevated plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 are associated with risk of future incident venous thromboembolism // *J Thromb Haemost*. – 2022. – Vol. 20, № 7. – P. 1618–1626. <http://doi.org/10.1111/jth.15701>.
15. Fu Y., Liu Y., Jin Y. et al. Value of coagulation and fibrinolysis biomarker in lung cancer patients with thromboembolism // *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. – 2018. – Vol. 21, № 8. – P. 583–587. <http://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2018.08.03>.
16. Gehlot P., Brunnert D., Kaushik V. et al. Unconventional localization of PAI-1 in PML bodies: A possible link with cellular growth of endothelial cells // *Biochem Biophys Rep*. – 2024. – Vol. 39. – 101793. <http://doi.org/10.1016/j.bbrep.2024.101793>.
17. Guo Q. Y., Peng J., Shan T. C. et al. Risk factors for mortality in critically ill patients with coagulation abnormalities: a retrospective cohort study // *Curr Med Sci*. – 2024. – Vol. 44, № 5. – P. 912–922. <http://doi.org/10.1007/s11596-024-2920-0>.
18. Hayashi M., Ohmori S., Kawai Y. Endothelial GATA3 is involved in coagulofibrinolytic homeostasis during endotoxin sepsis // *Exp Anim*. – 2025. – Vol. 74, № 1. – P. 104–113. <http://doi.org/10.1538/expanim.24-0079>.
19. Hong L. R., Chen Y. J., Jiang Q. L. et al. Predictive value of four items of new thrombus markers combined with conventional coagulation tests for thrombosis in antiphospholipid syndrome // *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2023. – Vol. 55, № 6. – P. 1033–1038. <http://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2023.06.012>.
20. Hoshino K., Kitamura T., Nakamura Y. et al. Usefulness of plasminogen activator inhibitor-1 as a predictive marker of mortality in sepsis // *J Intensive Care*. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 42. <http://doi.org/10.1186/s40560-017-0238-8>.
21. Hoshino K., Nakashio M., Maruyama J. et al. Validating plasminogen activator inhibitor-1 as a poor prognostic factor in sepsis // *Acute Med Surg*. – 2020. – Vol. 7, № 1. – e581. <http://doi.org/10.1002/ams2.581>.
22. Huang K., Mo Q., Liao C. et al. The clinical significance of TAT, PIC, TM, and t-PAIC in vascular events of BCR/ABL-negative myeloproliferative neoplasms // *Clin Exp Med*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 107. <http://doi.org/10.1007/s10238-024-01371-7>.
23. Huang L., Deng X., Fan R.-Z. et al. Coagulation and fibrinolytic markers offer utility when distinguishing between benign and malignant gallbladder tumors: A cross-sectional study // *Clin Chim Acta*. – 2024. – Vol. 560. – P. 119751. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119751>.
24. Jee J., Brannon A. R., Singh R. et al. DNA liquid biopsy-based prediction of cancer-associated venous thromboembolism // *Nat Med*. – 2024. – Vol. 30, № 9. – P. 2499–2507. <http://doi.org/10.1038/s41591-024-03195-0>.
5. Tanashyan M. M., Raskurazhev A. A., Shabalina A. A. et al. Biomarkers of cerebral atherosclerosis: the capabilities of early diagnosis and prognosis of individual risk. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2015;9(3):20–25. (In Russ.).
6. Tanashyan M. M., Shabalina A. A., Roitman E. V. et al. Thrombogenicity in patients with ischemic stroke and pre-existing polycythemia vera. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2020;(4):49–55. (In Russ.). <http://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.052>.
7. Asakura H., Jokaji H., Saito M. et al. Changes in plasma levels of tissue-plasminogen activator/inhibitor complex and active plasminogen activator inhibitor in patients with disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol*. 1991;36(3):176–183. <http://doi.org/10.1002/ajh.2830360304>.
8. Bai H., Shen L., Zhang H., Tang N. Clinical value of TAT, PIC and t-PAIC as predictive markers for severe sepsis in pediatric patients. *Front Pediatr*. 2024;12:1336583. <http://doi.org/10.3389/fped.2024.1336583>.
9. Bollen L., Peetermans M., Peeters M. et al. Active PAI-1 as marker for venous thromboembolism: case-control study using a comprehensive panel of PAI-1 and TAFI assays. *Thromb Res*. 2014;134(5):1097–1102. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.08.007>.
10. Bourrierne M.-C., Loyau S., Faille D. et al. Impaired fibrinolysis in JAK2V617F-related myeloproliferative neoplasms. *J Thromb Haemost*. 2024;22(11):3199–3208. <http://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.07.031>.
11. Chan O. T. M., Furuya H., Pagano I. et al. Association of MMP-2, RB and PAI-1 with decreased recurrence-free survival and overall survival in bladder cancer patients. *Oncotarget*. 2017;8(59):99707–99721. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.20686>.
12. Chen R., Petrazzini B. O., Malick W. A. et al. Prediction of venous thromboembolism in diverse populations using machine learning and structured electronic health records. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44(2):491–504. <http://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.320331>.
13. Chen Q., Shou W., Wu W. et al. Performance evaluation of thrombomodulin, thrombin-antithrombin complex, plasmin- α 2-antiplasmin complex, and t-PA: PAI-1 complex. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(6):e22913. <http://doi.org/10.1002/jcla.22913>.
14. Frischmuth T., Hindberg K., Aukrust P. et al. Elevated plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 are associated with risk of future incident venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2022;20(7):1618–1626. <http://doi.org/10.1111/jth.15701>.
15. Fu Y., Liu Y., Jin Y., Jiang H. Value of coagulation and fibrinolysis biomarker in lung cancer patients with thromboembolism. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2018;21(8):583–587. (In Chinese). <http://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2018.08.03>.
16. Gehlot P., Brunnert D., Kaushik V. et al. Unconventional localization of PAI-1 in PML bodies: A possible link with cellular growth of endothelial cells. *Biochem Biophys Rep*. 2024;39:101793. <http://doi.org/10.1016/j.bbrep.2024.101793>.
17. Guo Q. Y., Peng J., Shan T. C., Xu M. Risk factors for mortality in critically ill patients with coagulation abnormalities: a retrospective cohort study. *Curr Med Sci*. 2024;44(5):912–922. <http://doi.org/10.1007/s11596-024-2920-0>.
18. Hayashi M., Ohmori S., Kawai Y., Moriguchi T. Endothelial GATA3 is involved in coagulofibrinolytic homeostasis during endotoxin sepsis. *Exp Anim*. 2025;74(1):104–113. <http://doi.org/10.1538/expanim.24-0079>.
19. Hong L. R., Chen Y. J., Jiang Q. L. et al. Predictive value of four items of new thrombus markers combined with conventional coagulation tests for thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2023;55(6):1033–1038. (In Chinese). <http://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2023.06.012>.
20. Hoshino K., Kitamura T., Nakamura Y. et al. Usefulness of plasminogen activator inhibitor-1 as a predictive marker of mortality in sepsis. *J Intensive Care*. 2017;5(1):42. <http://doi.org/10.1186/s40560-017-0238-8>.
21. Hoshino K., Nakashio M., Maruyama J. et al. Validating plasminogen activator inhibitor-1 as a poor prognostic factor in sepsis. *Acute Med Surg*. 2020;7(1):e581. <http://doi.org/10.1002/ams2.581>.
22. Huang K., Mo Q., Liao C. et al. The clinical significance of TAT, PIC, TM, and t-PAIC in vascular events of BCR/ABL-negative myeloproliferative neoplasms. *Clin Exp Med*. 2024;24(1):107. <http://doi.org/10.1007/s10238-024-01371-7>.
23. Huang L., Deng X., Fan R.-Z. et al. Coagulation and fibrinolytic markers offer utility when distinguishing between benign and malignant gallbladder tumors: A cross-sectional study. *Clin Chim Acta*. 2024;560:119751. <http://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119751>.
24. Jee J., Brannon A. R., Singh R. et al. DNA liquid biopsy-based prediction of cancer-associated venous thromboembolism. *Nat Med*. 2024;30(9):2499–2507. <http://doi.org/10.1038/s41591-024-03195-0>.

25. Jevrić M., Matić I. Z., Krivokuća A. et al. Association of uPA and PAI-1 tumor levels and 4G/5G variants of PAI-1 gene with disease outcome in luminal HER2-negative node-negative breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy // *BMC Cancer*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 71. <http://doi.org/10.1186/s12885-018-5255-z>.
26. Ji Y., Qin Y., Tan Q. et al. Development of a chemiluminescence assay for tissue plasminogen activator inhibitor complex and its applicability to gastric cancer // *BMC Biotechnol.* – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 30. <http://doi.org/10.1186/s12896-024-00850-9>.
27. Johansson L., Jansson J. H., Boman K. et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31, № 1. – P. 26–32. <http://doi.org/10.1161/01.str.31.1.26>.
28. Li H., Shinohara E. T., Cai Q. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter polymorphism is not associated with the aggressiveness of disease in prostate cancer // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. – 2006. – Vol. 18, № 4. – P. 333–337. <http://doi.org/10.1016/j.clon.2006.02.005>.
29. Li Y., Li H., Wang Y. et al. Potential biomarkers for early diagnosis, evaluation, and prognosis of sepsis-induced coagulopathy // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2023. – Vol. 29. – 10760296231195089. <http://doi.org/10.1177/10760296231195089>.
30. Ling L., Huang X., Liu C. et al. Monitoring coagulation-fibrinolysis activation prompted timely diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis-related disseminated intravascular coagulation // *Thrombosis J.* – 2021. – Vol. 19, № 1. – P. 82. <http://doi.org/10.1186/s12959-021-00338-y>.
31. López-Núñez J. J., Trujillo-Santos J., Monreal M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer // *J Thromb Haemost.* – 2018. – Vol. 16, № 12. – P. 2391–2396. <http://doi.org/10.1111/jth.14305>.
32. Mathews S. G., Krishna R. B. D., Lavanya M. et al. The role of the plasminogen activator inhibitor 1 (pai1) in ovarian cancer: mechanisms and therapeutic implications // *Glob Med Genet.* – 2024. – Vol. 11, № 4. – P. 358–365. <http://doi.org/10.1055/s-0044-1791734>.
33. Mei H., Jiang Y., Luo L. et al. Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: A multi-center prospective observational study // *Thromb Res.* – 2019. – Vol. 173. – P. 20–26. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.11.010>.
34. Nakatsuka E., Sawada K., Nakamura K. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent prognostic factor of ovarian cancer and IMD-4482, a novel plasminogen activator inhibitor-1 inhibitor, inhibits ovarian cancer peritoneal dissemination // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, № 52. – P. 89887–89902. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.20834>.
35. Nicolaides A. N., Fareed J., Spyropoulos A. C. et al. Prevention and management of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence // *Int Angiol.* – 2024. – Vol. 43, № 1. – P. 1–222. <http://doi.org/10.23736/S0392-9590.23.05177-5>.
36. Nordenhem A., Wiman B. Tissue plasminogen activator (tPA) antigen in plasma: correlation with different tPA/inhibitor complexes // *Scand J Clin Lab Invest.* – 1998. – Vol. 58, № 6. – P. 475–483. <http://doi.org/10.1080/00365519850186274>.
37. Nosaka M., Ishida Y., Kuninaka Y. et al. Immunohistochemical detection of uPA, tPA, and PAI-1 in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age estimation // *Int J Legal Med.* – 2012. – Vol. 126. – P. 421–425. <http://doi.org/10.1007/s00414-012-0680-z>.
38. Qiu Y., Han S., Ji Y. Development of a thrombin-antithrombin complex detection kit and study in venous thromboembolism complicated by cervical cancer // *BMC Biotechnol.* – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 103. <http://doi.org/10.1186/s12896-024-00930-w>.
39. Ren W., Zhang J., Chen Y. Evaluation of coagulation, fibrinolysis and endothelial biomarkers in cirrhotic patients with or without portal venous thrombosis // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2020. – Vol. 26. – 1076029620982666. <http://doi.org/10.1177/1076029620982666>.
40. Sotiropoulos G. P., Kotopoulou M., Karampela I. et al. Circulating plasminogen activator inhibitor-1 activity: a biomarker for resectable non-small cell lung cancer? // *J BUON.* – 2019. – Vol. 24, № 3. – P. 943–954. PMID: 31424646.
41. Sternlicht M. D., Dunning A. M., Moore D. H. et al. Prognostic value of PAI1 in invasive breast cancer: evidence that tumor-specific factors are more important than genetic variation in regulating PAI1 expression // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2006. – Vol. 15, № 11. – P. 2107–2114. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0351>.
42. Swarbreck S. B., Secor D., Ellis C. G. et al. Effect of ascorbate on plasminogen activator inhibitor-1 expression and release from platelets and endothelial cells in an in-vitro model of sepsis // *Blood Coagul Fibrinolysis.* – 2015. – Vol. 26, № 4. – P. 436–442. <http://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000273>.
25. Jevrić M., Matić I. Z., Krivokuća A. et al. Association of uPA and PAI-1 tumor levels and 4G/5G variants of PAI-1 gene with disease outcome in luminal HER2-negative node-negative breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy. *BMC Cancer*. 2019;19(1):71. <http://doi.org/10.1186/s12885-018-5255-z>.
26. Ji Y., Qin Y., Tan Q. et al. Development of a chemiluminescence assay for tissue plasminogen activator inhibitor complex and its applicability to gastric cancer. *BMC Biotechnol.* 2024;24(1):30. <http://doi.org/10.1186/s12896-024-00850-9>.
27. Johansson L., Jansson J. H., Boman K. et al. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1, and tissue plasminogen activator/plasminogen activator inhibitor-1 complex as risk factors for the development of a first stroke. *Stroke*. 2000;31(1):26–32. <http://doi.org/10.1161/01.str.31.1.26>.
28. Li H., Shinohara E. T., Cai Q. Plasminogen activator inhibitor-1 promoter polymorphism is not associated with the aggressiveness of disease in prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006;18(4):333–337. <http://doi.org/10.1016/j.clon.2006.02.005>.
29. Li Y., Li H., Wang Y. et al. Potential Biomarkers for Early Diagnosis, Evaluation, and Prognosis of Sepsis-Induced Coagulopathy. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2023;29:10760296231195089. <http://doi.org/10.1177/10760296231195089>.
30. Ling L., Huang X., Liu C. et al. Monitoring coagulation-fibrinolysis activation prompted timely diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis-related disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis J.* 2021;19(1):82. <http://doi.org/10.1186/s12959-021-00338-y>.
31. López-Núñez J. J., Trujillo-Santos J., Monreal M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2018;16(12):2391–2396. <http://doi.org/10.1111/jth.14305>.
32. Mathews S. G., Krishna R. B. D., Lavanya M. et al. The role of the plasminogen activator inhibitor 1 (pai1) in ovarian cancer: mechanisms and therapeutic implications. *Glob Med Genet.* 2024;11(4):358–365. <http://doi.org/10.1055/s-0044-1791734>.
33. Mei H., Jiang Y., Luo L. et al. Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: A multi-center prospective observational study. *Thromb Res.* 2019;173:20–26. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.11.010>.
34. Nakatsuka E., Sawada K., Nakamura K. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent prognostic factor of ovarian cancer and IMD-4482, a novel plasminogen activator inhibitor-1 inhibitor, inhibits ovarian cancer peritoneal dissemination. *Oncotarget.* 2017;8(52):89887–89902. <http://doi.org/10.18632/oncotarget.20834>.
35. Nicolaides A. N., Fareed J., Spyropoulos A. C. et al. Prevention and management of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2024;43(1):1–222. <http://doi.org/10.23736/S0392-9590.23.05177-5>.
36. Nordenhem A., Wiman B. Tissue plasminogen activator (tPA) antigen in plasma: correlation with different tPA/inhibitor complexes. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998;58(6):475–483. <http://doi.org/10.1080/00365519850186274>.
37. Nosaka M., Ishida Y., Kuninaka Y. et al. Immunohistochemical detection of uPA, tPA, and PAI-1 in a stasis-induced deep vein thrombosis model and its application to thrombus age estimation. *Int J Legal Med.* 2012;126:421–425. <http://doi.org/10.1007/s00414-012-0680-z>.
38. Qiu Y., Han S., Ji Y. Development of a thrombin-antithrombin complex detection kit and study in venous thromboembolism complicated by cervical cancer. *BMC Biotechnol.* 2024;24(1):103. <http://doi.org/10.1186/s12896-024-00930-w>.
39. Ren W., Zhang J., Chen Y. Evaluation of Coagulation, Fibrinolysis and Endothelial Biomarkers in Cirrhotic Patients With or Without Portal Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620982666. <http://doi.org/10.1177/1076029620982666>.
40. Sotiropoulos G. P., Kotopoulou M., Karampela I. et al. Circulating plasminogen activator inhibitor-1 activity: a biomarker for resectable non-small cell lung cancer? *J BUON.* 2019;24(3):943–954.
41. Sternlicht M. D., Dunning A. M., Moore D. H. et al. Prognostic value of PAI1 in invasive breast cancer: evidence that tumor-specific factors are more important than genetic variation in regulating PAI1 expression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2107–2114. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0351>.
42. Swarbreck S. B., Secor D., Ellis C. G. et al. Effect of ascorbate on plasminogen activator inhibitor-1 expression and release from platelets and endothelial cells in an in-vitro model of sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(4):436–442. <http://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000273>.

43. Tjärnlund-Wolf A., Brogren H., Lo E.H. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and thrombotic cerebrovascular diseases // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, № 10. – P. 2833–2839. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.622217>.
44. Urano T., Castellino F. J., Suzuki Y. Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin // *J Thromb Haemost*. – 2018. – Vol. 16, № 8. – P. 1487–1497. <http://doi.org/10.1111/jth.14157>.
45. Watanabe R., Wada H., Miura Y. et al. Plasma levels of total plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) and tPA/PAI-1 complex in patients with disseminated intravascular coagulation and thrombotic thrombocytopenic purpura // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2001. – Vol. 7, № 3. – P. 229–233. <http://doi.org/10.1177/107602960100700309>.
46. de Witte J. H., Sweep C. G., Klijn J. G. et al. Prognostic value of tissue-type plasminogen activator (tPA) and its complex with the type-1 inhibitor (PAI-1) in breast cancer // *Br J Cancer*. – 1999. – Vol. 80, № 1–2. – P. 286–294. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690353>.
47. Wrzeszcz K., Słomka A., Zarychta E. et al. Tissue plasminogen activator as a possible indicator of breast cancer relapse: a preliminary, prospective study // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11, № 9. – P. 2398. <http://doi.org/10.3390/jcm11092398>.
48. Wu Z., Du Y., Cai X., Xu Q. Caprini score combined with thrombotic molecular markers for predicting DVT in patients with traumatic fractures // *Sci Rep*. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 1847. <http://doi.org/10.1038/s41598-025-85941-z>.
49. Yang Y., Feng G., Yan J. et al. Plasminogen activator inhibitor-1, thrombin-antithrombin, and prothrombin fragment F1+2 have higher diagnostic values than D-dimer for venous thromboembolism after TKA // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2022. – Vol. 28. – 10760296221097383. <http://doi.org/10.1177/10760296221097383>.
50. Zhang J., Xue M., Chen Y. et al. Identification of soluble thrombomodulin and tissue plasminogen activator-inhibitor complex as biomarkers for prognosis and early evaluation of septic shock and sepsis-induced disseminated intravascular coagulation // *Ann Palliat Med*. – 2021. – Vol. 10, № 10. – P. 10170–10184. <http://doi.org/10.21037/apm-21-2222>.
51. Zhang Q., Jin Y., Li X. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism – a meta-analysis and systematic review // *Vasa*. – 2020. – Vol. 49, № 2. – P. 141–146. <http://doi.org/10.1024/0301-1526/a000839>.
52. Zhong L., Dou J., Lin Q. et al. Tissue-type plasminogen activator-inhibitor complex as an early predictor of septic shock: a retrospective, single-center study // *Dis Markers*. – 2022. – 9364037. <http://doi.org/10.1155/2022/9364037>.
53. Zhou Y., He L.-P., Qi Y.-H. et al. Diagnostic value of tissue plasminogen activator-inhibitor complex in sepsis-induced liver injury: A single-center retrospective case-control study // *World J Hepatol*. – 2024. – Vol. 16, № 11. – P. 1255–1264. <http://doi.org/10.4254/wjh.v16.i11.1255>.
54. Zubac D. P., Wentzel-Larsen T., Seidal T. et al. Type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) and its impact on angiogenesis, progression and patient survival after radical nephrectomy // *BMC Urol*. – 2010. – Vol. 10. – P. 20. <http://doi.org/10.1186/1471-2490-10-20>.
43. Tjärnlund-Wolf A., Brogren H., Lo E. H., Wang X. Plasminogen activator inhibitor-1 and thrombotic cerebrovascular diseases. *Stroke*. 2012; 43(10):2833–2839. <http://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.622217>.
44. Urano T., Castellino F.J., Suzuki Y. Regulation of plasminogen activation on cell surfaces and fibrin. *J Thromb Haemost*. 2018;16(8):1487–1497. <http://doi.org/10.1111/jth.14157>.
45. Watanabe R., Wada H., Miura Y. et al. Plasma levels of total plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) and tPA/PAI-1 complex in patients with disseminated intravascular coagulation and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001;7(3):229–233. <http://doi.org/10.1177/107602960100700309>.
46. de Witte J. H., Sweep C. G., Klijn J. G. et al. Prognostic value of tissue-type plasminogen activator (tPA) and its complex with the type-1 inhibitor (PAI-1) in breast cancer. *Br J Cancer*. 1999;80(1–2):286–294. <http://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690353>.
47. Wrzeszcz K., Słomka A., Zarychta E. et al. Tissue Plasminogen Activator as a Possible Indicator of Breast Cancer Relapse: A Preliminary, Prospective Study. *J Clin Med*. 2022;11(9):2398. <http://doi.org/10.3390/jcm11092398>.
48. Wu Z., Du Y., Cai X., Xu Q. Caprini score combined with thrombotic molecular markers for predicting DVT in patients with traumatic fractures. *Sci Rep*. 2025;15(1):1847. <http://doi.org/10.1038/s41598-025-85941-z>.
49. Yang Y., Feng G., Yan J. et al. Plasminogen activator inhibitor-1, thrombin-antithrombin, and prothrombin fragment F1+2 have higher diagnostic values than D-dimer for venous thromboembolism after TKA. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221097383. <http://doi.org/10.1177/10760296221097383>.
50. Zhang J., Xue M., Chen Y. et al. Identification of soluble thrombomodulin and tissue plasminogen activator-inhibitor complex as biomarkers for prognosis and early evaluation of septic shock and sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Ann Palliat Med*. 2021;10(10):10170–10184. <http://doi.org/10.21037/apm-21-2222>.
51. Zhang Q., Jin Y., Li X. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 4G/5G promoter polymorphisms and risk of venous thromboembolism – a meta-analysis and systematic review. *Vasa*. 2020;49(2):141–146. <http://doi.org/10.1024/0301-1526/a000839>.
52. Zhong L., Dou J., Lin Q. et al. Tissue-Type Plasminogen Activator-Inhibitor Complex as an Early Predictor of Septic Shock: A Retrospective, Single-Center Study. *Dis Markers*. 2022;2022:9364037. <http://doi.org/10.1155/2022/9364037>.
53. Zhou Y., He L.-P., Qi Y.-H. et al. Diagnostic value of tissue plasminogen activator-inhibitor complex in sepsis-induced liver injury: A single-center retrospective case-control study. *World J Hepatol*. 2024;16(11):1255–1264. <http://doi.org/10.4254/wjh.v16.i11.1255>.
54. Zubac D. P., Wentzel-Larsen T., Seidal T., Bostad L. Type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) and its impact on angiogenesis, progression and patient survival after radical nephrectomy. *BMC Urol*. 2010;10:20. <http://doi.org/10.1186/1471-2490-10-20>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Российский центр неврологии и нейронаук»,
125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова» МЗ РФ,
117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Танашян Маринэ Мовсесовна

д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зам. директора
по научной работе, руководитель 1-го неврологического
отделения Института клинической и профилактической
неврологии, Российский центр неврологии и нейронаук.
ORCID: 0000-0002-5883-8119, Scopus Author ID:
6506228066, WoS ResearcherID: F-8483-2014.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Russian Center of Neurology and Neurosciences,
80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, Russia, 125367

Pirogov Russian National Research Medical University,
1, Ostrovityanova str., Moscow, Russia, 117513

Tanashyan Marine M.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Deputy
Director for Science, Head of the 1st Neurological Department,
Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center
of Neurology and Neurosciences.
ORCID: 0000-0002-5883-8119, Scopus Author ID:
6506228066, WoS ResearcherID: F-8483-2014.

Ройтман Евгений Витальевич

д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, Российский центр неврологии и нейронаук; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова.

E-mail: roitman@HEMOSTAS.RU,

ORCID: 0000-0002-3015-9317, Scopus Author ID:

7004167632, WoS ResearcherID: M-6541-2017

Roitman Eugene V.

Dr. of Sci. (Biol.), Leading Research Fellow, Russian Center of Neurology and Neurosciences; Professor, Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University.

E-mail: roitman@HEMOSTAS.RU,

ORCID: 0000-0002-3015-9317, Scopus Author ID:

7004167632, WoS ResearcherID: M-6541-2017

Раскуражев Антон Алексеевич

канд. мед. наук, врач-невролог, старший научный сотрудник 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии, Российский центр неврологии и нейронаук.

ORCID: 0000-0003-0522-767X

Raskurazhev Anton A.

Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Senior Research Fellow, 1st Neurological Department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

ORCID: 0000-0003-0522-767X

Кузнецова Полина Игоревна

канд. мед. наук, научный сотрудник 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии, Российский центр неврологии и нейронаук.

ORCID: 0000-0002-4626-6520

Kuznetsova Polina I.

Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow, 1st Neurological Department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

ORCID: 0000-0002-4626-6520

Мазур Андрей Сергеевич

аспирант 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии, Российский центр неврологии и нейронаук.

ORCID: 0000-0001-8960-721X

Mazur Andrey S.

Postgraduate Student, 1st Neurological Department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences.

ORCID: 0000-0001-8960-721X