



Маркеры тромботической опасности: комплекс тканевой активатор плазминогена/ингибитор тканевого активатора плазминогена 1-го типа (часть 2)

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

¹ Российский центр неврологии и нейронаук

125367, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова

117513, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1

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/ингибитор 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 клиническому значению, пороговым значениям комплекса t-PA/PAI-1 и его диагностическим возможностям для его применения в медицинской практике при неврологических и сердечно-сосудистых заболеваниях, акушерской патологии, у пациентов с COVID-19, а также при метаболических нарушениях и в целом состояниях, связанных с повреждением эндотелиальных клеток и дисбалансом фибринолитической системы.

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 2) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2026. – Т. 23, № 1. – С. 110–117. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2026-23-1-110-117>.

Thrombotic risk markers: tissue plasminogen activator-inhibitor complex/ tissue plasminogen activator inhibitor-1 (part 2)

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

¹ Russian Center of Neurology and Neurosciences

80, Volokolamskoe shosse, Moscow, Russian Federation, 125367

² Pirogov Russian National Research Medical University

1, Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117513

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 practical applications, and diagnostic capabilities, and using such a marker of thrombotic risk as the t-PA/PAI-1 complex in neurological and cardiovascular diseases, obstetric pathology, in patients with COVID-19, as well as in metabolic disorders and in general conditions associated with damage to endothelial cells and an imbalance of the fibrinolytic system.

Keywords: tissue plasminogen activator-inhibitor complex/ tissue plasminogen activator inhibitor-1, t-PA/PAI-1, t-PAIC, 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-inhibitor complex/ tissue plasminogen activator inhibitor-1 (part 2). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2026, Vol. 23, № 1, P. 110–117. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2026-23-1-110-117>.

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

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

Неврологические заболевания

При проведении кросс-секционного сравнительного исследования 82 человек (основная группа – 39 человек с хроническими цереброваскулярными заболеваниями и группа кон-

троля – 43 добровольца без признаков цереброваскулярной патологии) выявлена обратная корреляционная взаимосвязь площади висцерального жира ($r = -0,299$), значений индекса массы тела (ИМТ) ($r = -0,242$) и соотношения окружности талии к окружности бедер ($r = -0,375$) с уров-

нем комплекса t-PA/PAI-1 [5]. Повышение t-PA ассоциировано с МРТ-маркерами хронического сосудистого поражения мозга в виде церебральной микроангиопатии, при этом уровень PAI-1 не коррелировал ни с концентрацией t-PA, ни со степенью выраженности нейровизуализационных изменений [8]. Помимо этого, повышение активности плазменного t-PA в динамике было связано с прогрессированием перивентрикулярного поражения белого вещества головного мозга [25]. О противоречивой роли t-PA в патогенезе ишемических нарушений мозгового кровообращения свидетельствуют и экспериментальные данные о протективной роли дефицита t-PA в отношении острого повреждения вещества мозга [39].

Особое значение в ангионеврологии имеют терапевтические аспекты применения рекомбинантного t-PA в качестве реперфузионного лечения острого ишемического инсульта (внутривенная тромболитическая терапия). До относительно недавнего времени в качестве основного тромболитического агента применялась альтеплаза, однако опубликованные результаты крупных клинических исследований демонстрируют по крайней мере не меньшую эффективность и ряда других рекомбинантных тканевых активаторов плазминогена. Так, ретеплаза (18+18 мг) по сравнению с альтеплазой статистически значимо увеличивала вероятность отличного функционального исхода (оценка по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS) = 0–1) и достижения функциональной независимости (mRS = 0–2) спустя 3 месяца после инсульта. Тенектеплаза (в дозе 0,25 мг/кг) также оказалась более эффективной, чем альтеплаза, в отношении функционального восстановления, ценой, однако, повышенного риска внутричерепного кровоизлияния (в дозе 0,1 мг/кг) [28]. В многофакторной модели логистической регрессии повышение концентрации комплекса t-PA/PAI-1 явилось независимым фактором риска перехода инфаркта мозга в злокачественный (HR = 1,131) [40].

Плазменная концентрация PAI-1 была значимо повышена у пациентов с неврологической патологией демиелинизирующего характера (рассеянным склерозом): так, у половины пациентов уровень PAI-1 был выше 40 нг/мл, при том, что в группе контроля медиана составила 13,8 нг/мл ($p = 0,009$) [18]. Повышение плазменной концентрации PAI-1, выявленной у пациентов с лобно-височной дегенерацией, может свидетельствовать, что помимо накопления бета-амилоида развитие нейродегенеративного процесса может быть связано с дисфункцией системы плазмина [6].

Таким образом, в неврологии роль системы tPA/PAI-1 не исчерпывается сосудистой патологией мозга, но в неожиданном аспекте оказывается потенциально патогенетически значимой и при нейродегенеративных и демиелинизирующих заболеваниях.

COVID-19

Активно изучаемым направлением со времен пандемии COVID-19 остается ряд нарушений в системе свертывания крови, включая повреждение эндотелия, активацию свертывания крови и внутрисосудистое отложение фибрина. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 активация свертывания крови может привести к повышенному тромбообразованию и даже к развитию ДВС-синдрома. В исследовании X. Jin et al. (2020) было отмечено, что уровни маркеров тромботической опасности, фибриногена, D-димера и международного нормализованного отношения у пациентов с COVID-19 были значительно выше, чем у здоровых добровольцев из контрольной группы ($p < 0,05$); кроме того, статистически значимо различались уровни вышеописанных биомаркеров у пациентов с тромботическими осложнениями при сравнении с пациентами без них [13]. Более того, у пациентов с тромботическими осложнениями отмечались высокие показатели смертности. Проведение однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа позволило выделить независимые факторы риска смертности у пациентов с COVID-19, которыми стали комплекс t-PA/PAI-1 и D-димер. Авторы исследования пришли к выводу, что для пациентов с COVID-19 необходим динамический мониторинг показателей гемостаза для снижения риска развития летальных ситуаций.

Гипофибринолиз (часто, несмотря на наблюдаемые высокие уровни D-димера) при COVID-19 сопровождается значимым повышением концентрации комплекса t-PA/PAI-1, свидетельствующим о нейтрализации t-PA. Помимо этого, уровни PAI-1 комплекса t-PA/PAI-1 были ассоциированы с тяжестью коронавирусной инфекции [34]. Уровни t-PA и PAI-1 являлись независимыми предикторами тромбоза у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [22].

Таким образом, на основании продемонстрированных работ можно сделать вывод о том, что комплекс t-PA/PAI-1 является важным маркером тромботических событий, требующий динамического мониторинга с целью предотвращения развития летальных событий у пациентов с COVID-19.

Акушерская патология

Одним из ранних особенностей послеродового кровотечения является гиперфибринолиз, причем более тяжелые степени последнего сопровождаются постепенным снижением уровня комплекса t-PA/PAI-1 и повышением значений комплекса PAP [35]. Более того, авторами исследования высказывается предположение о возможности использования данного маркера в качестве раннего предиктора значимых послеродовых геморрагических осложнений. Вообще, при нормальной беременности

уровень t-PA повышается [12], однако его активность снижена за счет преобладания ингибиторов фибринолиза; при послеродовых кровотечениях за счет утраты факторов свертывания этот баланс может нарушаться и приводить к противоположным реакциям.

Постоянно и статистически значимо плазменная концентрация комплекса t-PA/PAI-1 была повышена у пациенток с гипертензией беременных, причем степень усиления фибринолиза была сопоставима с тяжестью основной патологии [32]. Определение комплекса t-PA/PAI-1 может также быть использовано с целью оценки риска преэклампсии у беременных [21]. Результаты проведенного систематического обзора и метаанализа продемонстрировали значимую взаимосвязь полиморфизма в гене *SERPINE1* с риском развития преэклампсии при наличии полиморфного гена PAI-1-675 (G5/G4) [4].

Использование комплекса t-PA/PAI-1 может быть полезно в клинической практике среди врачей акушеров-гинекологов, что обусловлено, с одной стороны, возможностью ранней идентификации послеродового кровотечения, а с другой стороны, возможностью стратификации риска развития преэклампсии у беременных с артериальной гипертензией.

Сердечно-сосудистые заболевания

Гемостаз – один из важнейших физиологических процессов, обеспечивающий целостность сосудов и достаточный кровоток во всей системе кровообращения. Баланс системы гемостаза поддерживается благодаря динамическому взаимодействию между эндотелием сосудов, тромбоцитами, системой коагуляции и фибринолиза. Поскольку PAI-1 является основным ингибитором фибринолитической системы, повышенный уровень PAI-1 приводит к гипофибринолитическому или протромботическому состоянию, которое может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний [29]. Согласно результатам многочисленных исследований, отмечается неоднозначная позиция в отношении значимости PAI-1 в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, так ряд исследований подтверждают убедительную роль PAI-1 в развитии инфаркта миокарда и инсульта [33], ишемической болезни сердца [31], венозного тромбоза [23]; однако другие исследования не смогли подтвердить данную значимость после учета других факторов риска, таких как возраст, пол и нарушения обмена веществ [14].

Повышение уровня PAI-1 в плазме крови через 6 и 18 часов после тромболитического лечения является предиктором повторной окклюзии инфаркт-зависимой артерии [26]. Наряду с другими работами эти данные свидетельствуют о необходимости расширения лабораторного спектра исследований за счет определения концентрации, в том числе PAI-1, с целью прогнозирования исходов реперфузионной терапии [2].

Согласно результатам проведенного исследования в рамках Стокгольмской программы эпидемиологии болезней сердца (Stockholm Heart Epidemiology Program, SHEEP) комплекс t-PA/PAI-1 может служить прогностическим маркером развития инфаркта миокарда [24]. Комбинация таких факторов риска, как сахарный диабет (ОШ = 7,9; 95% ДИ = 3,9–16,1) и курение (ОШ = 4,6; 95% ДИ = 3,3–6,5), в сочетании с высоким уровнем комплекса t-PA/PAI-1 значительно повышало вероятность возникновения инфаркта миокарда. Исследование Y. F. Feng et al. (2024) подтвердило ранее представленные данные о прогностической значимости комплекса t-PA/PAI-1 у пациентов с острым инфарктом миокарда и выявило значимые корреляции уровня данного биомаркера с клиническими исходами у пациентов данной группы [10]. Комплекс t-PA/PAI-1 продемонстрировал наивысшую диагностическую значимость среди 4 маркеров тромботической опасности, при этом площадь под кривой (при проведении ROC-анализа) для прогнозирования смерти после острого инфаркта миокарда составила 0,871 (95% ДИ = 0,833–0,904; чувствительность – 81,25%, специфичность – 88,75%). Определено пороговое значение комплекса t-PA/PAI-1 – 15,3 нг/мл, при котором повышение уровня биомаркера снижало выживаемость в представленной когорте пациентов: у 48/368 умерших пациентов отмечались более высокие значения комплекса t-PA/PAI-1, превышающие пороговое значения; при этом была зафиксирована обратная взаимосвязь у 320/368 выживших пациентов.

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса уровень комплекса t-PA/PAI-1 был статистически значимым предиктором смертности от любых причин (HR = 1,24) и сердечно-сосудистой смертности (HR = 1,26); причем в обоих случаях статистическая значимость сохранялась и при проведении многофакторного регрессионного анализа с включением в качестве ковариат традиционных сердечно-сосудистых факторов риска и уровня N-концевого прогормона мозгового натрийуретического пептида (N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP) [36]. Состояние гиперфибринолиза, развивающееся у пациентов с остановкой сердца, было ассоциировано со значимым повышением активности t-PA при значительном снижении уровня комплекса t-PA/PAI-1 [41]. При этом у пациентов с нарушением ритма сердца в виде фибрилляции предсердий обнаружена положительная корреляция tPA и PAI-1, вероятно, отражающая повышенное образование комплекса t-PA/PAI-1 [9].

В кардиоваскулярном контексте значимость комплекса t-PA/PAI-1 определяется его прогностической ролью: повышение этого маркера может свидетельствовать о высокой вероятности неблагоприятного исхода (как в острых, так и хронических состояниях).

Сводная таблица рекомендаций по применению комплекса t-PA/PAI-1 как диагностического и прогностического маркера
Summary table of recommendations for using the t-PA/PAI-1 complex as a diagnostic and prognostic marker

Клинический контекст	Пороговый уровень комплекса t-PA/PAI-1 (или PAI-1)	Интерпретация и предиктивное значение
Венозные тромбозы (ТГВ, ТЭЛА и пр.)	PAI-1 > 12,8 нг/мл	Если активность PAI-1 превышает ~12,8 нг/мл, риск ВТЭО резко повышен (как правило, за счет гипофибринолиза); при значениях ниже этого порога вероятность тромбоза существенно меньше
Сепсис, ДВС-синдром (тяжелый сепсис, септический шок)	PAI-1 ≥ 83 нг/мл Пороговый уровень t-PA/PAI-1 ≥ 17–18 нг/мл	PAI-1 ≥ 83 нг/мл – крайне неблагоприятный прогностический признак, характерный для высокой летальности на фоне ДВС и ПОН). Уровень t-PA/PAI-1 ≥ 17–18 нг/мл указывает на тромботический фенотип ДВС (как правило, на фоне септического шока) и высокий риск 60-дневной смертности; требует усиления терапии
Онкологические заболевания (злокачественные опухоли)	Комплекс t-PA/PAI-1 > верхней границы нормы (> 20 нг/мл) <i>Рак молочной железы:</i> t-PA < 1,37 нг/мл + PAI-1 > 3,04 МЕ/мл	Повышение уровня выше 20 нг/мл свидетельствует о протромботическом состоянии и агрессивности опухоли (риск ВТЭ, метастазов) – прогноз неблагоприятный. <i>При РМЖ сочетание низкого t-PA и высокого PAI-1 ассоциировано с высоким риском рецидива опухоли</i>
COVID-19 (тяжелое течение)	Уровень комплекса t-PA/PAI-1 > 20 нг/мл	Растущий уровень комплекса отражает подавление фибринолиза PAI-1 и указывает на высокий риск тромботических осложнений и летального исхода. Требуется динамический мониторинг и профилактика тромбозов
Акушерские осложнения (ДВС, преэклампсия)	Комплекс t-PA/PAI-1 снижается при ПРК. Комплекс t-PA/PAI-1 повышен при беременности	Резкое снижение комплекса t-PA/PAI-1 после родов на фоне гиперфибринолиза – ранний признак тяжелого послеродового кровотечения (ПРК, коагулопатия). Стойкое повышение комплекса во время беременности (особенно при АГ) ассоциировано с высоким риском преэклампсии; требует профилактики и наблюдения
Сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, ОКС)	Комплекс t-PA/PAI-1 > 15,3 нг/мл	В острый период инфаркта миокарда уровень комплекса >15,3 нг/мл ассоциирован с неблагоприятным прогнозом (высокий риск смерти, реинфаркта) и необходимостью усиления терапии. Повышение PAI-1 спустя 6–18 часов после тромболизиса предиктивно для повторной окклюзии сосуда
Неврологические нарушения (инсульт)	Комплекс t-PA/PAI-1 > 14 нг/мл	У пациентов с ишемическим инсультом значения комплекса >14 нг/мл в острый период предполагают высокую вероятность развития ВТЭО (ТГВ, ТЭЛА); показана активная тромбопрофилактика
Метаболический синдром, СД2	PAI-1 повышен (> верхней нормы, в верх. quartile)	Высокий PAI-1 при ожирении/диабете свидетельствует о гиперкоагуляции и связан с повышенным риском атеротромбоза (инфаркт миокарда, инсульт). Снижение PAI-1 – потенциальная профилактическая стратегия осложнений
Острый панкреатит (тяжелое течение)	Комплекс t-PA/PAI-1 значительно повышен в первые 48–72 ч	Если в течение 2–3 суток от начала панкреатита комплекс t-PA/PAI-1 значительно выше, чем при легком течении, высока вероятность некротического панкреатита и полиорганной недостаточности; требуется госпитализация в ОРИТ
Прочие состояния (ИТП, системные нарушения)	Уровень t-PA/PAI-1 повышен, несмотря на нормальные значения t-PA и PAI-1	Повышение уровня комплекса даже при отдельных нормальных значениях t-PA и PAI-1 указывает на скрытый протромботический риск (например, при аутоиммунной тромбоцитопении) и требует углубленного поиска причин гиперкоагуляции

Метаболические нарушения

Ингибитор активатора плазминогена-1 можно считать маркером развития метаболических нарушений, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД-2) и метаболический синдром. Гипергликемия и гиперинсулинемия, а также повышенный уровень свободных жирных кислот приводят к увеличению концентрации PAI-1 в крови [38]. С другой стороны, хроническое воспаление на фоне ожирения и СД-2 приводит к выработке воспалительных адипокинов, таких как интерлейкин-6 (interleukin, IL-6) и фактор некроза опухоли-α (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α), которые вызывают повышенную экспрессию PAI-1 в жировой ткани. Помимо положительной корреляции между маркерами воспаления и уровнем PAI-1, также была обнаружена связь между PAI-1 и липидным обменом при ожирении [19]. В этом отношении более высокий уровень PAI-1 приводит к увеличению фракции липопротеинов низкой плотности, которые в значительной степени способствуют формированию атерогенного липидного профиля и повышают риск сердечно-со-

судистых заболеваний при ожирении. В другом исследовании значения ИМТ и PAI-1 значительно коррелировали у людей с ожирением и избыточной массой тела [30].

PAI-1 является потенциально значимым связующим звеном между ожирением/метаболическим синдромом и развитием нарушений мозгового кровообращения: повышение уровня PAI-1 ассоциировано с ожирением, а также с увеличением риска первого и повторных инсультов [7].

Другие состояния

Возраст является основным фактором риска для большинства хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром и СД-2. Широко известны ряд молекулярных механизмов старения, включающих укорочение теломер, нестабильность генома, потерю протеостаза и нарушение межклеточной коммуникации [3]. В 2008 г. был впервые использован термин SASP (senescence-associated secretory phenotype), обозначающий биоактивные молекулы, продуцируемые

стареющими клетками и называемые секреторным фенотипом, ассоциированным со старением [1]. Отмечено, что данные молекулы влияют не только на функции секретирующих клеток, но и на функции соседних клеток. PAI-1 относят к регуляторным факторам системы SASP. Многочисленные исследования отмечают роль повышенного уровня PAI-1 в прогрессировании старения, обусловленное процессами тромбообразования и фиброза. Таким образом, PAI-1 может выступать не только в качестве биомаркера крови, но и в качестве медиатора клеточного старения.

Маркеры тромботической опасности могут быть использованы для оценки тяжести острого панкреатита на самых ранних этапах развития заболевания [20]. Уровни комплексов t-PA/PAI-1, TAT, PAP и ТМ были статистически значимо повышены в группе пациентов с тяжелым острым панкреатитом при сравнении с группами пациентов с легким и умеренным острым панкреатитом. Так, у пациентов в течение 72 часов после начала заболевания значения комплексов t-PA/PAI-1 и TAT и растворимого ТМ предсказывали развитие тяжелой формы острого панкреатита, а в течение 48 часов после начала заболевания только комплексы t-PA/PAI-1 и TAT продемонстрировали свою прогностическую значимость в развитии тяжелой формы острого панкреатита.

У пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией активность t-PA была ниже, чем в группе контроля, при сопоставимом уровне комплекса t-PA/PAI-1; однако последний оказался статистически значимо выше в группе с тромботическими осложнениями (11,5 vs. 5,6 нг/мл; $p = 0,033$) при неотличающихся показателях t-PA и PAI-1 изолированно [27].

Дисбаланс системы ингибиторов/активаторов плазминогена может сопровождаться не только нарушениями гемостаза: так, дефицит PAI-1 (и, соответственно, неограниченное функционирование активаторов плазминогена) является критическим для развития легочной гипертензии вследствие вазоконстрикции и ремоделирования мелких легочных артерий [16]. Помимо этого, судя по обзору Y. Kanno (2024), немаловажную роль t-PA и PAI-1 могут играть в регуляции костного гомеостаза: так, фибринолитические факторы влияют на прогрессирование воспалительной деструкции костной ткани,

однако детальные механизмы этих феноменов остаются неясными [15].

Неочевидной является продемонстрированная в некоторых работах роль t-PA/PAI-1 в развитии депрессивных состояний: известно, например, что превращение нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) в активную форму происходит при непосредственном участии t-PA [17], а снижение уровня BDNF, как и повышение PAI-1, ассоциировано с депрессией [11]. При этом назначение антидепрессантов в течение 4 недель приводило к значимому повышению концентрации как BDNF, так и t-PA [37].

Клиническое применение комплекса t-PA/PAI-1

Таким образом, измерение уровня комплекса t-PA/PAI-1 позволяет выявлять пациентов с повышенной склонностью к тромбозам и помогает стратифицировать тромботический риск. Проведенный анализ проблемы позволил сформировать краткие рекомендации для использования комплекса t-PA/PAI-1 в качестве диагностического и прогностического маркера при разных состояниях и заболеваниях (таблица).

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. Клиническое применение комплекса t-PA/PAI-1 и пороговые значения этого маркера дают возможность использовать в качестве лабораторного параметра для оценки изменений в состоянии системы свертывания крови при неврологических и сердечно-сосудистых заболеваниях, акушерской патологии, у пациентов с COVID-19, а также при метаболических нарушениях и в целом состояниях, 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, связанного с публикацией данной статьи.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests related to publication of this article.

Вклад авторов: 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.

Authors' contribution: 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 ИИ. 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. Бородин А. В., Дерябин П. И., Гриукова А. А., Никольский Н. Н. «Социальная жизнь» стареющих клеток: что такое SASP и зачем его изучать? // *Acta Naturae*. – 2018. – Т. 10, № 1. – С. 4–15.
2. Калинин Р. Е., Климентова Э. А., Сучков И. А. и др. Влияние системы фибринолиза на исходы применения тромболитической терапии при острой сосудистой патологии // *Неотложная медицинская помощь* // Журнал имени Н. В. Склифосовского. – 2024. – Т. 13, № 4. – С. 631–640. <http://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-631-640>.
3. Михеев Р. К., Андреева Е. Н., Григорян О. Р. и др. Молекулярные и клеточные механизмы старения: современные представления (обзор литературы) // *Проблемы эндокринологии*. 2023. – Т. 69, № 5. – С. 45–54. <http://doi.org/10.14341/probl13278>.
4. Николаева М. Г., Сердюк Г. В., Горбачева Т. И. и др. Связь преэклампсии с носительством полиморфного гена SERPINE1 (PAI-1-675 G4/G5). Систематический обзор. Метаанализ // *Проблемы репродукции*. 2016. – Т. 22, № 4. – С. 115–122. <http://doi.org/10.17116/repro2016224115-122>.
5. Танащян М. М., Антонова К. В., Лагода О. В. и др. Ожирение и протромботическое состояние крови у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2023. – № 3. – С. 53–62. <http://doi.org/10.25555/THR.2023.3.1069>.
6. Angelucci F., Veverova K., Katonová A. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in frontotemporal lobar degeneration // *J Cell Mol Med*. – 2024. – Vol. 28, № 5. – e18013. <http://doi.org/10.1111/jcmm.18013>.
7. Chen R., Yan J., Liu P. et al. Plasminogen activator inhibitor links obesity and thrombotic cerebrovascular diseases: The roles of PAI-1 and obesity on stroke // *Metab Brain Dis*. – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. 667–673. <http://doi.org/10.1007/s10111-017-0007-3>.
8. Dobrynina L. A., Shabalina A. A., Zabitova M. R. et al. Tissue plasminogen activator and MRI signs of cerebral small vessel disease // *Brain Sci*. – 2019. – Vol. 9, № 10. – P. 266. <http://doi.org/10.3390/brainsci9100266>.
9. Dungan G. D., Kantarcioglu B., Odeh A. et al. Vascular endothelial dysfunction and immunothrombosis in the pathogenesis of atrial fibrillation // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2024. – Vol. 30. – 10760296241296138. <http://doi.org/10.1177/10760296241296138>.
10. Feng Y. F., Su M. Y., Xu H. X. et al. Plasma tissue plasminogen activator-inhibitor complex levels in acute myocardial infarction patients: an observational study // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 722. <http://doi.org/10.1186/s12872-024-04406-9>.
11. Girard R. A., Chauhan P. S., Tucker T. A. et al. Increased expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is associated with depression and depressive phenotype in C57Bl/6J mice // *Exp Brain Res*. – 2019. – Vol. 237, № 12. – P. 3419–3430. <http://doi.org/10.1007/s00221-019-05682-0>.
12. Ishii A., Yamada S., Yamada R. et al. t-PA activity in peripheral blood obtained from pregnant women // *J Perinat Med*. – 1994. – Vol. 22, № 2. – P. 113–117. <http://doi.org/10.1515/jpme.1994.22.2.113>.
13. Jin X., Duan Y., Bao T. et al. The values of coagulation function in COVID-19 patients // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 10. – e0241329. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0241329>.
14. Jung R. G., Motazedian P., Ramirez F. D. et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis // *Thromb J*. – 2018. – Vol. 16. – P. 12. <http://doi.org/10.1186/s12959-018-0166-4>.
15. Kanno Y. The roles of fibrinolytic factors in bone destruction caused by inflammation // *Cells*. – 2024. – Vol. 13, № 6. – P. 516. <http://doi.org/10.3390/cells13060516>.

REFERENCES

1. Borodkina A. V., Deryabin P. I., Griukova A. A., Nikolsky N. N. "Social life" of senescent cells: what is SASP and why study it? *Acta Naturae*, 2018, no. 1, pp. 4–15. (In Russ.).
2. Kalinin R. E., Klimentova E. A., Suchkov I. A. et al. The effect of the fibrinolysis system on the outcomes of thrombolytic therapy in acute vascular pathology. *Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'. Zhurnal imeni N. V. Sklifosovskogo*, 2024, vol. 13, no. 4, pp. 631–640. (In Russ.). <http://doi.org/10.23934/2223-9022-2024-13-4-631-640>.
3. Mikheev R. K., Andreeva E. N., Grigoryan O. R. et al. Molecular and cellular mechanisms of ageing: modern knowledge (literature review). *Problemy Endokrinologii*, 2023, vol. 69, no. 5, pp. 45–54. (In Russ.). <http://doi.org/10.14341/probl13278>.
4. Nikolaeva M. G., Serdiuk G. V., Gorbacheva T. I. et al. Relationship between preeclampsia and SERPINE1 (PAI-1-675 G4/G5) gene polymorphism. Systematic review. A metaanalysis. *Problemy reprodukcii*, 2016, vol. 22, no. 4, pp. 115–122. (In Russ.). <http://doi.org/10.17116/repro2016224115-122>.
5. Tanashyan M. M., Antonova K. V., Lagoda O. V. et al. Obesity and prothrombotic state in patients with cerebrovascular diseases. *Tromboz, gemostaz i reologiya*, 2023, no. 3, pp. 53–62. (In Russ.). <http://doi.org/10.25555/THR.2023.3.1069>.
6. Angelucci F., Veverova K., Katonová A. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in frontotemporal lobar degeneration. *J Cell Mol Med*, 2024, vol. 28, no. 5, e18013. <http://doi.org/10.1111/jcmm.18013>.
7. Chen R., Yan J., Liu P. et al. Plasminogen activator inhibitor links obesity and thrombotic cerebrovascular diseases: The roles of PAI-1 and obesity on stroke. *Metab Brain Dis*, 2017, vol. 32, no. 3, pp. 667–673. <http://doi.org/10.1007/s10111-017-0007-3>.
8. Dobrynina L. A., Shabalina A. A., Zabitova M. R. et al. Tissue plasminogen activator and MRI signs of cerebral small vessel disease. *Brain Sci*, 2019, vol. 9, no. 10, pp. 266. <http://doi.org/10.3390/brainsci9100266>.
9. Dungan G. D., Kantarcioglu B., Odeh A. et al. Vascular endothelial dysfunction and immunothrombosis in the pathogenesis of atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2024, vol. 30, 10760296241296138. <http://doi.org/10.1177/10760296241296138>.
10. Feng Y. F., Su M. Y., Xu H. X. et al. Plasma tissue plasminogen activator-inhibitor complex levels in acute myocardial infarction patients: an observational study. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, vol. 24, no. 1, pp. 722. <http://doi.org/10.1186/s12872-024-04406-9>.
11. Girard R. A., Chauhan P. S., Tucker T. A. et al. Increased expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is associated with depression and depressive phenotype in C57Bl/6J mice. *Exp Brain Res*, 2019, vol. 237, no. 12, pp. 3419–3430. <http://doi.org/10.1007/s00221-019-05682-0>.
12. Ishii A., Yamada S., Yamada R. et al. t-PA activity in peripheral blood obtained from pregnant women. *J Perinat Med*, 1994, vol. 22, no. 2, pp. 113–117. <http://doi.org/10.1515/jpme.1994.22.2.113>.
13. Jin X., Duan Y., Bao T. et al. The values of coagulation function in COVID-19 patients. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 10, e0241329. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0241329>.
14. Jung R. G., Motazedian P., Ramirez F. D. et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*, 2018, vol. 16, pp. 12. <http://doi.org/10.1186/s12959-018-0166-4>.
15. Kanno Y. The roles of fibrinolytic factors in bone destruction caused by inflammation. *Cells*, 2024, vol. 13, no. 6, pp. 516. <http://doi.org/10.3390/cells13060516>.

16. Kudryashova T. V., Zaitsev S. V., Jiang L. et al. PAI-1 deficiency drives pulmonary vascular smooth muscle remodeling and pulmonary hypertension // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2024. – Vol. 327, № 3. – L319–L326. <http://doi.org/10.1152/ajplung.00110.2024>.
17. Lee T. W., Tsang V. W., Birch N. P. Physiological and pathological roles of tissue plasminogen activator and its inhibitor neuroserpin in the nervous system // *Front Cell Neurosci*. – 2015. – Vol. 9. – P. 396. <http://doi.org/10.3389/fnecel.2015.00396>.
18. Lehtikainen J., Strandin T., Parantainen J. et al. Fibrinolysis associated proteins and lipopolysaccharide bioactivity in plasma and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis // *J Neuroimmunol*. – 2024. – Vol. 395. – P. 578432. <http://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2024.578432>.
19. Levine J. A., Oleaga C., Eren M. et al. Role of PAI-1 in hepatic steatosis and dyslipidemia // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 430. <http://doi.org/10.1038/s41598-020-79948-x>.
20. Liao C., Liu G., Li L. et al. Predictive value of thrombin-antithrombin III complex and tissue plasminogen activator-inhibitor complex biomarkers in assessing the severity of early-stage acute pancreatitis // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2024. – Vol. 39, № 10. – P. 2088–2096. <http://doi.org/10.1111/jgh.16641>.
21. Liu Z., Liu C., Zhong M. et al. Changes in coagulation and fibrinolysis in post-caesarean section parturients treated with low molecular weight heparin // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2020. – Vol. 26. – P. 1076029620978809. <http://doi.org/10.1177/1076029620978809>.
22. Marchetti M., Gomez-Rosas P., Russo L. et al. Fibrinolytic proteins and factor XIII as predictors of thrombotic and hemorrhagic complications in hospitalized COVID-19 patients // *Front Cardiovasc Med*. – 2022. – Vol. 9. – P. 96362. <http://doi.org/10.3389/fcvm.2022.896362>.
23. Meltzer M. E., Lisman T., de Groot P. G. et al. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1 // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, № 1. – P. 113–121. <http://doi.org/10.1182/blood-2010-02-267740>.
24. Nordenhem A., Leander K., Hallqvist J. et al. The complex between tPA and PAI-1: risk factor for myocardial infarction as studied in the SHEEP project // *Thromb Res*. – 2005. – Vol. 116, № 3. – P. 223–232. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.12.007>.
25. van Overbeek E. C., Staals J., Knottnerus I. L. et al. Plasma tPA-activity and progression of cerebral white matter hyperintensities in lacunar stroke patients // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 3. – e0150740. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0150740>.
26. Paganelli F., Alessi M. C., Morange P. et al. Relationship of plasminogen activator inhibitor-1 levels following thrombolytic therapy with rt-PA as compared to streptokinase and patency of infarct related coronary artery // *Thromb Haemost*. – 1999. – Vol. 82, № 1. – P. 104–108.
27. Schramm T., Rast J., Mehic D. et al. Fibrinolysis is impaired in patients with primary immune thrombocytopenia // *J Thromb Haemost*. – 2024. – Vol. 22, № 11. – P. 3209–3220. <http://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.07.034>.
28. Shahid S., Saeed H., Iqbal M. et al. Comparative efficacy and safety of tissue plasminogen activators (tPA) in acute ischemic stroke: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2025. – Vol. 34, № 3. – P. 108230. <http://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2025.108230>.
29. Sillen M., Declerck P. J. A Narrative review on plasminogen activator inhibitor-1 and its (patho)physiological role: to target or not to target? // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 2721. <http://doi.org/10.3390/ijms22052721>.
30. Somodi S., Seres I., Lőrincz H. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 level correlates with lipoprotein subfractions in obese nondiabetic subjects // *Int J Endocrinol*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 9596054. <http://doi.org/10.1155/2018/9596054>.
31. Song C., Burgess S., Eicher J. D. et al. Causal effect of plasminogen activator inhibitor type 1 on coronary heart disease // *J Am Heart Assoc*. – 2017. – Vol. 6, № 6. – e004918. <http://doi.org/10.1161/JAHA.116.004918>.
32. Sun Q., Lu Y., Zhong J. et al. A retrospective case-control study on the diagnostic values of hemostatic markers in hypertensive disorder of pregnancy // *Lab Med*. – 2023. – Vol. 54, № 4. – P. 392–399. <http://doi.org/10.1093/labmed/lmac128>.
33. Tofler G. H., Massaro J., O'Donnell C. J. et al. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study // *Thromb Res*. – 2016. – Vol. 140. – P. 30–35. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.02.002>.
34. Toomer K. H., Gerber G. F., Zhang Y. et al. SARS-CoV-2 infection results in up-regulation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Neuroserpin in the lungs, and an increase in fibrinolysis inhibitors associated with disease severity // *EJHaem*. – 2023. – Vol. 4, № 2. – P. 324–338. <http://doi.org/10.1002/jha2.654>.
35. Wang L., Zhong J., Xiao D. et al. Thrombomodulin (TM), thrombin-antithrombin complex (TAT), plasmin- α 2-plasmininhibitor complex (PIC), and
16. Kudryashova T. V., Zaitsev S. V., Jiang L. et al. PAI-1 deficiency drives pulmonary vascular smooth muscle remodeling and pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2024, vol. 327, no. 3, L319–L326. <http://doi.org/10.1152/ajplung.00110.2024>.
17. Lee T. W., Tsang V. W., Birch N. P. Physiological and pathological roles of tissue plasminogen activator and its inhibitor neuroserpin in the nervous system. *Front Cell Neurosci*, 2015, vol. 9, pp. 396. <http://doi.org/10.3389/fnecel.2015.00396>.
18. Lehtikainen J., Strandin T., Parantainen J. et al. Fibrinolysis associated proteins and lipopolysaccharide bioactivity in plasma and cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 2024, vol. 395, pp. 578432. <http://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2024.578432>.
19. Levine J. A., Oleaga C., Eren M. et al. Role of PAI-1 in hepatic steatosis and dyslipidemia. *Sci Rep*, 2021, vol. 11, no. 1, pp. 430. <http://doi.org/10.1038/s41598-020-79948-x>.
20. Liao C., Liu G., Li L. et al. Predictive value of thrombin-antithrombin III complex and tissue plasminogen activator-inhibitor complex biomarkers in assessing the severity of early-stage acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2024, vol. 39, no. 10, pp. 2088–2096. <http://doi.org/10.1111/jgh.16641>.
21. Liu Z., Liu C., Zhong M. et al. Changes in coagulation and fibrinolysis in post-caesarean section parturients treated with low molecular weight heparin. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, vol. 26, 1076029620978809. <http://doi.org/10.1177/1076029620978809>.
22. Marchetti M., Gomez-Rosas P., Russo L. et al. Fibrinolytic proteins and factor XIII as predictors of thrombotic and hemorrhagic complications in hospitalized COVID-19 patients. *Front Cardiovasc Med*, 2022, vol. 9, 96362. <http://doi.org/10.3389/fcvm.2022.896362>.
23. Meltzer M. E., Lisman T., de Groot P. G. et al. Venous thrombosis risk associated with plasma hypofibrinolysis is explained by elevated plasma levels of TAFI and PAI-1. *Blood*, 2010, vol. 116, no. 1, pp. 113–121. <http://doi.org/10.1182/blood-2010-02-267740>.
24. Nordenhem A., Leander K., Hallqvist J. et al. The complex between tPA and PAI-1: risk factor for myocardial infarction as studied in the SHEEP project. *Thromb Res*, 2005, vol. 116, no. 3, pp. 223–232. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.12.007>.
25. van Overbeek E. C., Staals J., Knottnerus I. L. et al. Plasma tPA-activity and progression of cerebral white matter hyperintensities in lacunar stroke patients. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 3, e0150740. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0150740>.
26. Paganelli F., Alessi M. C., Morange P. et al. Relationship of plasminogen activator inhibitor-1 levels following thrombolytic therapy with rt-PA as compared to streptokinase and patency of infarct related coronary artery. *Thromb Haemost*, 1999, vol. 82, no. 1, pp. 104–108.
27. Schramm T., Rast J., Mehic D. et al. Fibrinolysis is impaired in patients with primary immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*, 2024, vol. 22, no. 11, pp. 3209–3220. <http://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.07.034>.
28. Shahid S., Saeed H., Iqbal M. et al. Comparative efficacy and safety of tissue plasminogen activators (tPA) in acute ischemic stroke: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2025, vol. 34, no. 3, pp. 108230. <http://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2025.108230>.
29. Sillen M., Declerck P. J. A Narrative review on plasminogen activator inhibitor-1 and its (patho)physiological role: to target or not to target? *Int J Mol Sci*, 2021, vol. 22, no. 5, pp. 2721. <http://doi.org/10.3390/ijms22052721>.
30. Somodi S., Seres I., Lőrincz H. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 level correlates with lipoprotein subfractions in obese nondiabetic subjects. *Int J Endocrinol*, 2018, vol. 2018, 9596054. <http://doi.org/10.1155/2018/9596054>.
31. Song C., Burgess S., Eicher J. D. et al. Causal effect of plasminogen activator inhibitor type 1 on coronary heart disease. *J Am Heart Assoc*, 2017, vol. 6, no. 6, e004918. <http://doi.org/10.1161/JAHA.116.004918>.
32. Sun Q., Lu Y., Zhong J. et al. A retrospective case-control study on the diagnostic values of hemostatic markers in hypertensive disorder of pregnancy. *Lab Med*, 2023, vol. 54, no. 4, pp. 392–399. <http://doi.org/10.1093/labmed/lmac128>.
33. Tofler G. H., Massaro J., O'Donnell C. J. et al. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Thromb Res*, 2016, vol. 140, pp. 30–35. <http://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.02.002>.
34. Toomer K. H., Gerber G. F., Zhang Y. et al. SARS-CoV-2 infection results in upregulation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Neuroserpin in the lungs, and an increase in fibrinolysis inhibitors associated with disease severity. *EJHaem*, 2023, vol. 4, no. 2, pp. 324–338. <http://doi.org/10.1002/jha2.654>.
35. Wang L., Zhong J., Xiao D. et al. Thrombomodulin (TM), thrombin-antithrombin complex (TAT), plasmin- α 2-plasmininhibitor complex (PIC), and

- tissue plasminogen activator-inhibitor complex (t-PAIC) assessment of fibrinolytic activity in postpartum hemorrhage: a retrospective comparative cohort study // *Ann Transl Med.* – 2022. – Vol. 10, № 23. – P. 1273. <http://doi.org/10.21037/atm-22-5221>.
36. Winter M.-P., Kleber M. E., Koller L. et al. Prognostic significance of tPA/PAI-1 complex in patients with heart failure and preserved ejection fraction // *Thromb Haemost.* – 2017. – Vol. 117, № 3. – P. 471–478. <http://doi.org/10.1160/TH16-08-0600>.
37. Yang Z., Gao C., Li Z. et al. The changes of tPA/PAI-1 system are associated with the ratio of BDNF/proBDNF in major depressive disorder and SSRIs antidepressant treatment // *Neuroscience.* – 2024. – Vol. 559. – P. 220–228. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.09.005>.
38. Yarmolinsky J., Bordin Barbieri N., Weinmann T. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Sci Rep.* 2016. – Vol. 6. – P. 17714. <http://doi.org/10.1038/srep17714>.
39. Yip H.-K., Yuen C.-M., Chen K.-H. et al. Tissue plasminogen activator deficiency preserves neurological function and protects against murine acute ischemic stroke // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 205. – P. 133–141. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.168>.
40. Zhao X., Yang S., Lei R. et al. Value of novel thrombotic markers for predicting occurrence of the malignant cerebral artery infarction: a prospective clinical study // *Front Neurol.* – 2023. – Vol. 14. – 1238742. <http://doi.org/10.3389/fneur.2023.1238742>.
41. Zipperle J., Ziegler B., Schöchl H. et al. Conventional and pro-inflammatory pathways of fibrinolytic activation in non-traumatic hyperfibrinolysis // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11, № 24. – 7305. <http://doi.org/10.3390/jcm11247305>.
- and tissue plasminogen activator-inhibitor complex (t-PAIC) assessment of fibrinolytic activity in postpartum hemorrhage: a retrospective comparative cohort study. *Ann Transl Med*, 2022, vol. 10, no. 23, pp. 1273. <http://doi.org/10.21037/atm-22-5221>.
36. Winter M.-P., Kleber M. E., Koller L. et al. Prognostic significance of tPA/PAI-1 complex in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Thromb Haemost*, 2017, vol. 117, no. 3, pp. 471–478. <http://doi.org/10.1160/TH16-08-0600>.
37. Yang Z., Gao C., Li Z. et al. The changes of tPA/PAI-1 system are associated with the ratio of BDNF/proBDNF in major depressive disorder and SSRIs antidepressant treatment. *Neuroscience*, 2024, vol. 559, pp. 220–228. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2024.09.005>.
38. Yarmolinsky J., Bordin Barbieri N., Weinmann T. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*, 2016, vol. 6, pp. 17714. <http://doi.org/10.1038/srep17714>.
39. Yip H.-K., Yuen C.-M., Chen K.-H. et al. Tissue plasminogen activator deficiency preserves neurological function and protects against murine acute ischemic stroke. *Int J Cardiol*, 2016, vol. 205, pp. 133–141. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.11.168>.
40. Zhao X., Yang S., Lei R. et al. Value of novel thrombotic markers for predicting occurrence of the malignant cerebral artery infarction: a prospective clinical study. *Front Neurol*, 2023, vol. 14, 1238742. <http://doi.org/10.3389/fneur.2023.1238742>.
41. Zipperle J., Ziegler B., Schöchl H. et al. Conventional and pro-inflammatory pathways of fibrinolytic activation in non-traumatic hyperfibrinolysis. *J Clin Med*, 2022, vol. 11, no. 24, 7305. <http://doi.org/10.3390/jcm11247305>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Танашян Маринэ Мовсесовна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, зам. директора по научной работе, руководитель 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии, Российский центр неврологии и нейронаук (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-5883-8119 Scopus Author ID: 6506228066, WoS ResearcherID: F-8483-2014; **Ройтман Евгений Витальевич**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, Российский центр неврологии и нейронаук (Москва, Россия), профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова (Москва, Россия), e-mail: roitman@hemostas.ru, ORCID: 0000-0002-3015-9317, Scopus Author ID: 7004167632, WoS ResearcherID: M-6541-2017; **Раскуражев Антон Алексеевич**, кандидат медицинских наук, врач-невролог, старший научный сотрудник 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии, Российский центр неврологии и нейронаук (Москва, Россия), ORCID: 0000-0003-0522-767X; **Кузнецова Полина Игоревна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии, Российский центр неврологии и нейронаук (Москва, Россия), ORCID: 0000-0002-4626-6520; **Мазур Андрей Сергеевич**, аспирант 1-го неврологического отделения Института клинической и профилактической неврологии, Российский центр неврологии и нейронаук (Москва, Россия), ORCID: 0000-0001-8960-721X.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Tanashyan Marine M., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Deputy Director for Academic Affairs, Head of the 1st Neurological Department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-5883-8119, Scopus Author ID: 6506228066, WoS ResearcherID: F-8483-2014; **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 (Moscow, Russia), e-mail: roitman@hemostas.ru, ORCID: 0000-0002-3015-9317, Scopus Author ID: 7004167632, WoS ResearcherID: M-6541-2017; **Raskurazhev Anton A.**, Cand. of Sci. (Med.), Neurologist, Senior Research Fellow of the 1st Neurological Department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0003-0522-767X; **Kuznetsova Polina I.**, Cand. of Sci. (Med.), Research Fellow of the 1st Neurological Department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0002-4626-6520; **Mazur Andrey S.**, Postgraduate Student of the 1st Neurological Department, Institute of Clinical and Preventive Neurology, Russian Center of Neurology and Neurosciences (Moscow, Russia), ORCID: 0000-0001-8960-721X.