

УДК 616.831-005.1-036.12:575.224  
DOI: 10.26435/UC.V012(39).728

А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка, М.С. Кишеня, П.А. Чернобривцев

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА rs1799768 ГЕНА PAI-1 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКИХ СУБДУРАЛЬНЫХ ГЕМАТОМ

Хроническая субдуральная гематома (ХСГ) – одно из часто встречающихся нейрохирургических заболеваний с распространенностью 1,5-5% случаев на 100 тыс. населения в год. У пожилых людей заболеваемость возрастает и в возрасте старше 70 лет достигает 58 случаев на 100 тыс. [1]. Основным методом лечения ХСГ является оперативное удаление гематомы с декомпрессией головного мозга и предотвращением рецидивов, однако, пока нет единого мнения относительно оптимальной хирургической техники лечения [2], так как частота рецидивов остается высокой, достигая 33% [3].

Субдуральное пространство не существует в физиологических условиях. Между твердой мозговой и паутинной оболочками находится слой рыхло расположенных пограничных клеток, не имеющих плотных контактов, и по гистогенетическим характеристикам являющихся фибробластами. Слой пограничных клеток пересекают мостиковые вены, разрыв которых даже при незначительной травме сопровождается кровоизлиянием с расслоением клеток и межклеточного вещества и формированием гематомы. Травма и кровоизлияние приводят к развитию воспаления, являющегося начальным звеном патогенеза ХСГ [4], что подтверждалось более высоким содержанием провоспалительных цитокинов в жидкости ХСГ по сравнению с системными уровнями [5]. Спустя 3 недели после травмы образуется мембрана с тонкими неокпиллярами, что приводит к дальнейшим микрокровоизлияниям и увеличению объема ХСГ. С целью предотвращения кровотечения физиологически активируется система гемостаза с одновременным участием фибринолитической реакции. Избыточное поступление фибринолитических и антикоагулянтных факторов вызывает разжижение субдуральных тромбов и непрерывное кровотечение из неокпилляров в мембране гематомы [6]. Локальному гиперфибринолизу и периодическим кровотечениям способствует так же инфильтрация эозинофилов

в наружную мембрану за счет содержащегося в их гранулах плазминогена. Нарушение равновесия в системе свертывания, фибринолиза и механизмах его поддержания может предрасполагать к развитию продолжающихся кровотечений с увеличением объема ХСГ и прогрессированием компрессионного повреждения мозга.

С целью проведения субдуральной тромболитической терапии для улучшения эвакуации гематомы активно применяют тканевой активатор плазминогена (tPA). Установлено, что введение tPA является эффективным способом устранения масс-эффекта, дислокационного синдрома, обусловленного гематомой [7]. tPA дополнительно разжижает гематому, способствуя вымыванию сгустков, значительно увеличивая послеоперационный дренаж и уменьшая частоту рецидивов. Однако, неоднородность результатов лечения с применением фибринолитиков во многом объяснима различной активностью эндогенных регуляторов системы свертывания и фибринолиза крови. На концентрацию данных регуляторов могут влиять полиморфные варианты генов, отвечающих за высокую или низкую транскрипционную активность и синтез, кодируемых генами продуктов.

В патогенезе заболеваний, связанных с нарушением регуляции системы фибринолиза, особое место занимает ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1), который обеспечивает равновесие между фибринолитическим действием плазмина, и его дефицитом и может привести к повышенному риску кровотечения. Ответственным за синтез PAI-1 является одноименный ген (*PAI-1*) (*SERPINE1*, Serpin peptidase inhibitor, clade E), генетические мутации которого влияют на активность системы фибринолиза. Вариабельность генетического полиморфизма может способствовать изменению уров-

ня биосинтеза PAI-1 и ослаблять фибринолиз за счет ограничения превращения плазминогена в плазмин. [8].

Ген PAI-1 расположен на 7 хромосоме и содержит 8 интронов и 9 экзонов. Полиморфизм rs1799768 гена PAI-1 обусловлен делецией в -675 положении промоторной области гена одного гуанинового нуклеотида (G) из 5-гуанинового нуклеотидного тракта. Наличие 5G-аллели характеризует основную или предковую аллельную конфигурацию PAI-1. Делеция нуклеотида G приводит к формированию минорной аллели 4G, которая отвечает за более высокие уровни PAI-1 в плазме, обуславливая гипофибринолитическое состояние и тромбообразование. Обнаружено повышение активности PAI-1 в плазме у лиц с гомозиготным вариантом генотипа по аллели 4G по сравнению с гомозиготным генотипом по аллели 5G. Присутствие гомозигот 4G/4G усиливает транскрипцию, увеличивая уровни PAI-1 в плазме, тогда как гомозиготы 5G/5G связаны с более низкими уровнями ингибитора. Функциональное значение полиморфизма rs1799768 гена PAI-1 определено для заболеваний, связанных с нарушением регуляции системы фибринолиза, и может явиться важной детерминантой в развитии и прогрессировании ХСГ.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить связь между генетическим полиморфизмом rs1799768 гена PAI-1 с развитием и прогрессированием ХСГ.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Среди больных было 197 (80,08%) мужчин и 49 (19,92%) женщин в возрасте от 19 до 75 лет. Лечение больных проводили с применением малоинвазивных операций с наложением 2 фрезевых отверстий и дренированием полости гематомы. Все пациенты были разделены на 2 группы: I группа – 184 человека с безрецидивным и II группа – 62 человека с рецидивирующим течением ХСГ. Контрольная группа включала 65 человек, перенесших легкую ЧМТ без развития ХСГ.

Анализ полиморфизма rs1799768 гена PAI-1 изучали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с электрофоретической разгонкой продуктов амплификации в 3% агарозном геле, приготовленном на TBE-буфере в горизонтальной камере при напряжении электрического поля 10 В/см от источника постоянного тока «Эльф-4» (ООО «ДНК-Технология», РФ). Для окрашивания фрагментов ДНК применяли 1% раствор бромистого этидия. Детекцию фрагментов ДНК осуществляли в проходящем ультрафиолетовом свете при длине волны 312 нм в трансиллюминаторе «TFX-20 M» («VilberLourmat», Франция).

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов цельной венозной крови выполняли с использованием комплекта реактивов «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», РФ). ПЦР проводили в амплификаторе «GeneAmp PCR System 2400» (AppliedBiosystems, Inc., США). Для каждого образца выделенной ДНК осуществляли амплификацию с двумя аллель-специфическими прай-

Таблица 1.

Распределение частот генотипов полиморфизма rs1799768 гена PAI-1 в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга в контрольной группе и в группах пациентов с ХСГ

Генотипы	HWE, f	Группа, n (f)	HWE, f	Группа, n (f)
		Контрольная группа		I + II группы
4G/4G	0,315	20 (0,308)	0,256	60 (0,244)
4G/5G	0,492	33 (0,508)	0,500	129 (0,524)
5G/5G	0,192	12 (0,185)	0,244	57 (0,232)
	$\chi^2=0,06; p=0,970$		$\chi^2=0,59; p=0,744$	
		I группа		II группа
4G/4G	0,284	50 (0,272)	0,183	10 (0,161)
4G/5G	0,498	96 (0,522)	0,489	33 (0,532)
5G/5G	0,218	38 (0,207)	0,328	19 (0,306)
	$\chi^2=0,42; p=0,810$		$\chi^2=0,47; p=0,790$	

Примечание: n – количество пациентов с соответствующим генотипом; f – частота встречаемости генотипа в группе;  $\chi^2$  – критерий Пирсона; p – достоверность различий при сравнении групп

Таблица 2.

Распределение пациентов по генотипам *rs1799768* гена *PAI-1*, частоты генотипов, ассоциация и степень ассоциации с фактором различия между группами

Гено- типы	Группы		$\chi^2$	<i>p</i>	$\chi^2$	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ
	I+II	Контроль						
4G/4G	60 (0,244)	20 (0,308)			1,09	0,296	0,726	0,398-1,325
4G/5G	129 (0,524)	33 (0,508)	1,35	0,508	1,09	0,296	1,069	0,619-1,847
5G/5G	57 (0,232)	12 (0,185)			0,66	0,417	1,332	0,666-2,664
	I	Контроль						
4G/4G	50 (0,272)	20 (0,308)			1,94	0,163	0,840	0,452-1,559
4G/5G	96 (0,522)	33 (0,508)	0,35	0,838	0,04	0,846	1,058	0,601-1,863
5G/5G	38 (0,207)	12 (0,185)			0,14	0,705	1,150	0,559-2,364
	II	Контроль						
4G/4G	10 (0,161)	20 (0,308)			3,91	0,048	0,433	0,184-1,020
4G/5G	33 (0,532)	33 (0,508)	4,85	0,089	0,08	0,783	1,103	0,550-2,215
5G/5G	19 (0,306)	12 (0,185)			2,53	0,111	1,952	0,853-4,463
	II	I						
4G/4G	10 (0,161)	50 (0,272)			3,05	0,080	0,515	0,243-1,092
4G/5G	33 (0,532)	96 (0,522)	4,23	0,115	0,02	0,886	1,043	0,586-1,857
5G/5G	19 (0,306)	38 (0,207)			2,59	0,107	1,698	0,889-3,243

Примечание: n – количество пациентов с соответствующим генотипом; f – частота встречаемости генотипа в группе;  $\chi^2$  – критерий Пирсона; *p* – достоверность различий при сравнении групп

мерами, соответственно контекста *rs1799768*. Каждую пробу ДНК размещали в 2 лунки геля. В первую вводили амплифицированную реакционную смесь с праймерами специфическими к 5G-аллели, в другую – к 4G-аллели. В результате анализа выявляли следующие варианты генотипов: гомозиготы по предковой и минорной аллели 5G/5G и 4G/4G, соответственно, и гетерозиготу 5G/4G. В качестве реагентов для амплификации использовали тест-систему «SNP-экспресс, PAI-1-675 5G/4G» (НПФ «Литех», РФ).

Статистическую обработку данных проводили с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета компьютерных программ Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Достоверность различий в распределении частот генотипов и аллелей при сравнении групп по типу «случай-контроль» оценивали с помощью анализа таблиц сопряженности 3×2 и 2×2, соответственно по критерию Пирсона ( $\chi^2$ ). Исследуемые группы проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (HWE). Степень ассоциации генотипов и аллелей с заболеванием определяли по величине отношения шансов (ОШ) и 95% доверительному интервалу (95% ДИ). Все

различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа частот генотипов в исследуемых группах на их соответствие ожидаемым частотам для HWE приведены в таблице 1.

Полученные результаты свидетельствовали о статистически значимом совпадении частот генотипов исследуемых групп с ожидаемыми частотами HWE (для контроля:  $\chi^2=0,06$ ;  $p=0,970$ ; для пациентов обеих групп с ХСГ:  $\chi^2=0,59$ ;  $p=0,744$ ; для больных с ХСГ I группы:  $\chi^2=0,42$ ;  $p=0,810$  и для пациентов с ХСГ II группы:  $\chi^2=0,47$ ;  $p=0,790$ ), что отражало случайный характер наследования. В связи с этим, для последующей обработки данных могли быть использованы методы популяционной статистики, а полученные результаты применены для оценки генетического риска в отношении всей популяции.

Анализ распределения генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* между больными с ХСГ обеих групп и лицами контрольной группы (табл. 2.) показал отсутствие статистически значимой ассоциации с заболеванием ( $\chi^2=1,35$ ;  $p=0,508$ ).

Таблица 3.

Распределение пациентов по аллелям *rs1799768* гена *PAI-1*, частоты аллелей, ассоциация и степень ассоциации с фактором различия между группами

Аллели	Группы		$\chi^2$	<i>p</i>	ОШ	95% ДИ
	I+II	Контроль				
4G	249 (0,506)	73 (0,562)	1,26	0,261	0,800	0,542-1,18
5G	243 (0,494)	57 (0,438)			1,250	0,847-1,844
	I	Контроль				
4G	196 (0,533)	73 (0,562)	0,32	0,570	0,890	0,595-1,331
5G	172 (0,467)	57 (0,438)			1,124	0,752-1,681
	II	Контроль				
4G	53 (0,427)	73 (0,562)	4,55	0,033	0,583	0,355-0,958
5G	71 (0,573)	57 (0,438)			1,716	1,044-2,819
	II	I				
4G	53 (0,427)	196 (0,533)	4,10	0,043	0,655	0,435-0,988
5G	71 (0,573)	172 (0,467)			1,527	1,013-2,301

Примечания: n – количество пациентов с соответствующими аллелями; f – частота встречаемости аллелей в группе;  $\chi^2$  – критерий Пирсона; *p* – достоверность различий при сравнении групп

Сравнение частот генотипов *rs1799768* гена *PAI-1* у лиц контрольной группы и пациентов с ХСГ I и II групп не выявило достоверных различий между группами ( $\chi^2=0,35$ ; *p*=0,838 и  $\chi^2=4,85$ ; *p*=0,089, соответственно). При этом парные сравнения генотипов выявили достоверные различия в частотах генотипа 4G/4G ( $\chi^2=3,91$ ; *p*=0,048) со снижением шансов развития рецидивов ХСГ в 2,3 раза (ОШ=0,433; 95% ДИ 0,184-1,02). При сравнении частот генотипов между I (без рецидивов) и II (с рецидивами) группами значимые различия не обнаружены ( $\chi^2=4,23$ ; *p*=0,115). В связи с этим наличие у пациентов минорного генотипа 4G/4G может рассматриваться как фактор, снижающий риск развития рецидива ХСГ.

Анализ распределения частот аллелей *rs1799768* гена *PAI-1* при сравнении контрольной группы и обеих групп больных с ХСГ, а также с I группой выявил отсутствие статистически значимых различий ( $\chi^2=1,26$ ; *p*=0,261 и  $\chi^2=0,32$ ; *p*=0,570, соответственно) (табл. 3). В то же время проведенное сравнение частот распределения аллелей между группой контроля и II группой позволило установить значимые различия ( $\chi^2=4,55$ ; *p*=0,033) с увеличением риска развития рецидивов ХСГ в 1,72 раза (ОШ=1,716; 95% ДИ 1,044-2,819), обусловленное увеличением частоты встречаемости аллели 5G. У больных II группы по сравнению с I группой подтверждено влияние 5G-аллельного полиморфизма на развитие рецидивов: отмечены достоверные различия,

обусловленные увеличением частоты предковой 5G-аллели с уменьшением частоты минорной 4G-аллели ( $\chi^2=4,10$ ; *p*=0,043). При этом предковая 5G-аллель повышала риск развития рецидивов ХСГ в 1,53 раза (ОШ=1,527; 95% ДИ 1,013-2,301).

Полученные результаты позволяют рассматривать наличие у пациентов минорного генотипа 4G/4G, в качестве фактора, снижающего риск развития рецидивов ХСГ, что обусловлено увеличением синтеза PAI-1 и снижением фибринолитической активности в полости гематомы. В тоже время 5G-аллельный полиморфизм у больных с ХСГ, который сопряжен с активацией фибринолиза и повышенным риском кровотечения может быть определен в качестве фактора, увеличивающего генетический риск рецидивирования ХСГ. Установленные ассоциации полиморфных вариантов *rs1799768* гена *PAI-1* подчеркивают его патогенетическую роль в развитии ХСГ в результате способности влиять на ключевые локальные звенья заболевания, такие как гиперфибринолиз, повышенную кровоточивость и воспаление.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Повышенный генетический риск развития рецидивов ХСГ ассоциирован с 5G-аллельным полиморфизмом *rs1799768* гена *PAI-1*. В тоже время снижение риска рецидивирования заболевания обусловлено наличием у больных

генотипа 4G/4G. Дальнейшее изучение роли rs1799768 гена PAI-1 в патогенезе заболевания позволит разработать прогностические модели

и определить эффективные лечебные мероприятия, направленные на предупреждение развития рецидивов ХСГ.

*А.М. Кардаш, В.П. Кардаш, С.Я. Коровка, М.С. Кишеня, П.А. Чернобритцев*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

#### **РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА rs1799768 ГЕНА PAI-1 В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКИХ СУБДУРАЛЬНЫХ ГЕМАТОМ**

Хронические субдуральные гематомы (ХСГ) одни из часто встречающихся нейрохирургических заболеваний с распространенностью 1,5-5% случаев на 100 тысяч населения в год, требующих своевременной диагностики и лечения. С целью изучения роли полиморфизма rs1799768 гена PAI-1 в развитии и прогрессировании ХСГ исследованы образцы цельной крови 246 больных ХСГ и 65 пациентов с легкими черепно-мозговыми травмами без ХСГ. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции. Установлены ассоциации аллели 5G ( $\chi^2=4,55$ ;  $p=0,033$ ) с увеличением риска рецидивирования в 1,72 раза (ОШ=1,72; 95% ДИ 1,04-2,82) и гено-

типа 4G/4G ( $\chi^2=3,91$ ;  $p=0,048$ ) со снижением риска развития рецидивов в 2,31 раза (ОШ=0,43; 95% ДИ 0,18-1,02) по сравнению с контролем. Сравнение распределения частот аллелей в группах больных с рецидивами ХСГ и без таковых показало значимое увеличение предковой 5G-аллели в группе «случаев» ( $\chi^2=4,10$ ;  $p=0,043$ ) с повышением риска развития рецидивов гематомы в 1,53 раза (ОШ=1,53; 95% ДИ 1,03-2,30). Таким образом, установлена роль 5G-аллельного полиморфизма rs1799768 гена PAI-1 в формировании генетического риска развития рецидивов ХСГ.

**Ключевые слова:** хроническая субдуральная гематома, полиморфизм гена PAI-1, rs1799768.

*А.М. Kardash, V.P. Kardash, S.Ya. Korovka, M.S. Kishenya, P.A. Chernobrytsev*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

#### **ROLE OF PAI-1 GENE rs1799768 POLYMORPHISM IN CHRONIC SUBDURAL HEMATOMAS DEVELOPMENT**

Chronic subdural hematomas (CSDH) are one of the most common neurosurgical diseases with a prevalence of 1.5-5% of cases per 100 thousand population per year, requiring timely diagnosis and treatment. In order to study the role of the rs1799768 polymorphism of the PAI-1 gene in the development and progression of CSDH, whole blood samples from 246 patients with CSDH and 65 patients with mild traumatic brain injuries without CSDH were studied. Genotyping was performed using the polymerase chain reaction method. Associations of the 5G allele ( $\chi^2=4.55$ ;  $p=0.033$ ) with a 1.72-fold increase in the risk of recurrence (OR=1.72; 95% CI 1.04-2.82) and the 4G/4G genotype ( $\chi^2=3.91$ ;  $p=0.048$ ) with a 2.31-fold

decrease in the risk of relapse (OR=0.43; 95% CI 0.18-1.02) compared with controls. Comparison of the distribution of allele frequencies in the groups of patients with recurrent CSDH and without them showed a significant increase in the ancestral 5G allele in the group of "cases" ( $\chi^2=4.10$ ;  $p=0.043$ ) with an increase in the risk of hematoma recurrence by 1.53 times (OR=1.53; 95% CI 1.03-2.30). Thus, the role of the 5G allelic polymorphism rs1799768 of the PAI-1 gene in the formation of the genetic risk for the development of CSDH relapses has been established.

**Key words:** chronic subdural hematoma, PAI-1 gene polymorphism, rs1799768.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Mehta V., Harward S.C., Sankey E.W., Nayar G., Codd P.J. Evidence based diagnosis and management of chronic subdural hematoma: a review of the literature. J Clin Neurosci. 2018; 50: 7-15. doi: 10.1016/j.jocn.2018.01.050
2. Ducruet A.F., Grobelny B.T., Zacharia B.E., Hickman Z.L., DeRosa P.L., Andersen K.N., Sussman E., Carpenter A., Connolly Jr E.S. The surgical management of chronic subdural hematoma. Neurosurg Rev. 2012; 35: 155-169; discussion 169. doi: 10.1007/s10143-011-0349-y
3. Weigel R., Schmiedek P., Krauss J.K. Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2003; 74: 937-

#### **REFERENCES**

1. Mehta V., Harward S.C., Sankey E.W., Nayar G., Codd P.J. Evidence based diagnosis and management of chronic subdural hematoma: a review of the literature. J Clin Neurosci. 2018; 50: 7-15. doi: 10.1016/j.jocn.2018.01.050
2. Ducruet A.F., Grobelny B.T., Zacharia B.E., Hickman Z.L., DeRosa P.L., Andersen K.N., Sussman E., Carpenter A., Connolly Jr E.S. The surgical management of chronic subdural hematoma. Neurosurg Rev. 2012; 35: 155-169; discussion 169. doi: 10.1007/s10143-011-0349-y
3. Weigel R., Schmiedek P., Krauss J.K. Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2003; 74: 937-

943. doi: 10.1136/jnnp.74.7.937
4. Holl D.C., Volovici V., Dirven C.M.F., Peul W.C., Kooten F., Jellema K., Gaag N.A., Miah I.P., Kho K.H., Hertog H.M., Lingsma H.F., Dammers R., Pathophysiology and Nonsurgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma: From Past to Present to Future. *World Neurosurg.* 2018; 116: 402-411.
  5. Pripp A.H., Stansic M. The correlation between pro- and anti-inflammatory cytokines in chronic subdural hematoma patients assessed with factor analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e90149.
  6. Edlmann E., Giorgi-Coll S., Whitfield P.C., Keri L.H., Carpenter K.L.H., Hutchinson P.J. Pathophysiology of chronic subdural haematoma: inflammation, angiogenesis and implications for pharmacotherapy *Journal of Neuroinflammation.* 2017; 14: 108.
  7. Tahsim-Oglou Y., Beseoglu K., Hänggi D., Stummer W., Steiger J.H. Factors predicting recurrence of chronic subdural haematoma: the influence of intraoperative irrigation and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis. *Acta Neurochirurgica.* 2012; 154: 1063-1068.
  8. Neils D.M., Singanallur P.S., Wang H., Tracy P., Klopfenstein J., Dinh D., Elwood P.W., Fassett D., McCall T., Lin J., Tsung A. Recurrence-free chronic subdural hematomas: A retrospective analysis of the instillation of tissue plasminogen activator in addition to twist drill or burr hole drainage in the treatment of chronic subdural hematomas. *World Neurosurg.* 2012; 78: 145-149.
943. doi: 10.1136/jnnp.74.7.937
  4. Holl D.C., Volovici V., Dirven C.M.F., Peul W.C., Kooten F., Jellema K., Gaag N.A., Miah I.P., Kho K.H., Hertog H.M., Lingsma H.F., Dammers R., Pathophysiology and Nonsurgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma: From Past to Present to Future. *World Neurosurg.* 2018; 116: 402-411.
  5. Pripp A.H., Stansic M. The correlation between pro- and anti-inflammatory cytokines in chronic subdural hematoma patients assessed with factor analysis. *PLoS One.* 2014; 9 (2): e90149.
  6. Edlmann E., Giorgi-Coll S., Whitfield P.C., Keri L.H., Carpenter K.L.H., Hutchinson P.J. Pathophysiology of chronic subdural haematoma: inflammation, angiogenesis and implications for pharmacotherapy *Journal of Neuroinflammation.* 2017; 14: 108.
  7. Tahsim-Oglou Y., Beseoglu K., Hänggi D., Stummer W., Steiger J.H. Factors predicting recurrence of chronic subdural haematoma: the influence of intraoperative irrigation and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis. *Acta Neurochirurgica.* 2012; 154: 1063-1068.
  8. Neils D.M., Singanallur P.S., Wang H., Tracy P., Klopfenstein J., Dinh D., Elwood P.W., Fassett D., McCall T., Lin J., Tsung A. Recurrence-free chronic subdural hematomas: A retrospective analysis of the instillation of tissue plasminogen activator in addition to twist drill or burr hole drainage in the treatment of chronic subdural hematomas. *World Neurosurg.* 2012; 78: 145-149.