

# Изменение уровня маркеров оксидативного стресса у пациентов с хронической венозной недостаточностью на фоне терапии диосмином

**В основе патогенеза многих нарушений в человеческом организме лежит свободнорадикальное окисление и вызванный им оксидативный стресс. Нивелировать последствия этих процессов могут антиоксиданты, к числу которых относится и натуральный флавоноид – диосмин.**

Диосмин широко применяется при различных сосудистых патологиях и особенно хорошо зарекомендовал себя у пациентов с хронической венозной недостаточностью (ХВН). Благодаря своей антиоксидантной активности он нейтрализует действие свободных радикалов, а следовательно, снижает уровень биомаркеров оксидативного стресса: простагландинов и их предшественников – изопростанов. Именно изменение их уровня в крови оценивалось у пациентов с ХВН на фоне терапии диосмином. Качественный анализ проводился с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (HPLC-MS). По результатам исследования было отмечено статистически значимое снижение уровня изопростана через 3 мес лечения в основной группе, однако наиболее впечатляющие результаты удалось получить среди курящих пациентов.

## Введение

Диосмин (диосметин 7-О-рутинозид) – натуральный флавоноид, представитель семейства Рутовых (Rutaceae), в большом количестве содержащийся в цитрусовых. Впервые был выделен в 1925 г. из Норичника узловатого (*Scrophularia nodosa*). Сегодня также может быть получен путем дегидрогенезации другого флавоноида – гесперидина. Широкий спектр биологических свойств диосмина подтвержден в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, где кроме основного антиоксидантного действия он показал антигипергликемический, противовоспалительный, антимуtagenный и противоязвенный эффекты.

Выраженное положительное влияние диосмина на сердечно-сосудистую систему делает его сегодня одним из наиболее предпочтительных препаратов в лечении ХВН – прогрессирующего заболевания, частота которого с каждым годом увеличивается. ХВН характеризуется морфологическими и функциональными нарушениями венозной системы, проявляющимися варикозным расширением вен, отеками, структурными изменениями кожных покровов нижних конечностей и образованием трофических язв.

На первой стадии заболевания отмечается устойчивая венозная гипертензия, обусловленная главным образом клапанной недостаточностью. За счет рефлюкса венозной крови увеличивается гидростатическое давление и кровоток в микроциркуляторном русле. Это способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию капилляров и инициации воспалительной реакции с повышением проницаемости сосудистой стенки и развитием отека. В результате ряда клинических исследований было показано, что диосмин снижает выраженность боли и отека у пациентов с ХВН благодаря улучшению лимфатического дренажа и микроциркуляции. Также он повышает резистентность и тонус сосудистой стенки, эластичность вен. Снижает капиллярную фильтрацию и гиперпроницаемость сосудов.

Противовоспалительный эффект диосмина реализуется за счет подавления синтеза провоспалительных цитокинов

путем блокирования транскрипционного фактора NF-κB и редукции рецепторов T-клеток. Вследствие этого проявления ХВН (отек, боль, чувство тяжести и скованности в нижних конечностях) регрессируют, а качество жизни улучшается.

Значительное ослабление симптомов ХВН на фоне приема диосмина может быть также связано и с его антиоксидантной активностью, поскольку свободные радикалы оказывают повреждающее действие на клетку с последующим высвобождением медиаторов воспаления и развитием оксидативного стресса. Последний, в свою очередь, играет очень важную роль в патофизиологии многих нарушений в человеческом организме, а простагландины и их изомеры – изопростаны рассматриваются как биомаркеры оксидативного стресса. Так, например, повышенный уровень изопростанов отмечается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Изопростаны, прежде всего F<sub>2</sub>-изопростаны (F<sub>2</sub>-isoP), а также изофураны являются основным продуктом неферментативного перекисного окисления липидов (ПОЛ) – полиненасыщенных жирных кислот клеточной мембраны. И если циркулирующие в крови изопростаны через некоторое время выводятся из организма с мочой, то промежуточные продукты их синтеза еще долго обнаруживаются в сосудистом русле. К ним относятся четыре региоизомерных ряда F<sub>2</sub>-IsoP – 5-, 8-, 12- и 15-F<sub>2</sub>-IsoP, а также iPF<sub>2α</sub>-VI, iPF<sub>2α</sub>-IV, iPF<sub>2α</sub>-V и iPF<sub>2α</sub>-III соответственно. Также следует учитывать, что изопростан F<sub>2</sub> может быть синтезирован в организме не только из арахидоновой кислоты, но и быть продуктом ПОЛ эйкозапентаеновой или докозагексановой кислот.

Поскольку определение уровней F<sub>2</sub>-IsoP и их метаболитов может быть полезно для оценки эффективности клинических методов лечения, направленных на снижение оксидативного стресса и воспаления, целью исследования было выявить влияние терапии диосмином на уровень изопростанов (8-изо-15 (R) -PGF<sub>2α</sub>; 8-изо-PGF<sub>2α</sub>; 11β-PGF<sub>2α</sub>; 15 (R) -PGF<sub>2α</sub>) у пациентов с ХВН.

## Исследование Реактивы

Стандартизированные изопростаны, включая 8-изо-prostaglandin F<sub>2α</sub> (8-iso-PGF<sub>2α</sub>, 8-isoP), 8-изо-15(R)-prostaglandin F<sub>2α</sub> (8-изо-15(R)-PGF<sub>2α</sub>, 8,15-isoP), 11β-prostaglandin F<sub>2α</sub> (11β-PGF<sub>2α</sub>, 11-isoP), 15(R)-prostaglandin F<sub>2α</sub> (15(R)-PGF<sub>2α</sub>, 15-isoP) и дейтерированные внутренние стандарты 8-изо-prostaglandin F<sub>2α</sub>-d<sub>4</sub> (8-изо-PGF<sub>2α</sub>-d<sub>4</sub>, I.S.) были закуплены у SPI-BIO (Montigny le Bretonneux, Франция). Ацетонитрил для HPLC-MS был приобретен у Sigma-Aldrich (Польша). Муравьиная и соляная кислоты, а также этилацетат были куплены у P.O.Ch (г. Гливице, Польша). Ультрачистая вода заготавливалась при помощи системы HPLC (Hydrolab, Польша).

## Выборка пациентов

Пациенты были отобраны в период с апреля 2014 по февраль 2015 года

в отделении сосудистой хирургии и ангиологии Медицинского университета Люблина (Польша). В исследовании приняли участие 47 человек (мужчин – 57,4%, женщин – 42,6%, средний возраст – 61±10,4 года, из них курящих – 29,8%). Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом. Критерием включения было наличие ХВН 2-5 степени по классификации CEAP (варикозно расширенные вены – 48,9%, отеки – 36,2%, кожные изменения, обусловленные заболеванием вен, – 10,6%, те же кожные изменения и зажившая язва – 4,3%). Наличие сопутствующей патологии у пациентов: гипертензия – 44,7%, коронарная болезнь – 6,4%, сахарный диабет – 8,5%, инфаркт – 4,3%. Получали сердечно-сосудистую терапию: β-блокаторами – 10,6%, ацетилсалициловой кислотой – 31,9%, статинами – 10,6%; антидиабетическое лечение – 8,5%. Ни один из пациентов как минимум за 3 мес до исследования не принимал вазоактивные препараты.

## Подготовка образцов крови

Кровь у пациентов брали до начала терапии и через 3 мес после ее завершения. Больным был назначен диосмин в дозе 600 мг 2 р./день (препарат Флебодиа производства «Лаборатория Иннотек Интернасьональ», Франция). Образцы крови собирали в центрифужных пробирках (Sarstedt Monovette EDTA KE, Германия), содержащих ЭДТА (1 мг/мл) и восстановленный глутатион (1 мг/мл). Сразу центрифугировали при 1500 об./мин в течение 10 мин при 4 °C (центрифуга Эппендорфа 5702). 890 мкл плазмы переносили в 2-миллиметровые пробирки Эппендорфа, которые содержали 100 мкл бутилированного гидрокситолуола (200 мкл/мл) для предотвращения окисления, и хранили при -80 °C для дальнейшего анализа.

## Выделение изопростанов

К 400 мкл размороженной плазмы было добавлено 4 мл воды, подкисленной соляной кислотой (pH<sub>2</sub>) и 4 мл этилацетата. Для достижения конечной концентрации 100 пг/мл перед экстракцией дополнительно использовался дейтерированный внутренний стандарт, 8-изоP-d<sub>4</sub>. Полученную смесь встряхивали в течение 10 мин и центрифугировали 4 мин при 4400 об./мин. Верхний органический слой дважды собирали и экстрагировали этилацетатом. Затем 8 мл забранного органического слоя выпаривали под слабой струей азота. Сухой остаток повторно растворяли в 400 мкл подвижной фазы и использовали для дальнейшего анализа LC/MS.

## Анализ LC/MS

В исследовании была использована система LC-MS8050 Shimadzu, состоящая из двоичного насоса (NEXERA X2 LC-30 AC), термостата (СТО-20AC PROMINENCE COLUMN OVEN), автосамплера (NEXERA X2 SIL-30AC) и тройного квадрупольного масс-спектрометра (Shimadzu, Япония), оборудованного источником ESI, работающим в режиме отрицательных ионов. Для всех анализов использовалась колонка C18 Kinetex, Phenomenex (150×2,1 мм; 2,6 мкм) при подерживаемой температуре 50 °C.

В качестве подвижных фаз применялись растворы 0,015% муравьиной кислоты в воде (раствор «А») и 0,01% муравьиной кислоты в ацетонитриле (раствор



«В»). Использованный градиент: 15% раствора «В» сохраняли в течение 1 мин, затем линейный градиент от 15 до 100% раствора «В» в течение 7 мин. Поток составлял 0,7 мл/мин, а объем инъекции – 50 мкл. Для сбора данных использовался множественный мониторинг реакции. Количественная оценка проводилась с применением нескольких реакций мониторинга m/z 353,10 → 193,10 для всех изопростанов и 357,20 → 197,10 для 8-изо-простагландина F<sub>2α</sub>-d<sub>4</sub>, при сборе и анализе данных использовалось программное обеспечение LabSolutions 5.60 SP1.

## Статистический анализ

Статистический анализ результатов (программное обеспечение Statistica 10, StatSoft Polska Sp. z o.o.) проводился с использованием метода описательной статистики со следующими параметрами: размер группы; среднее арифметическое; среднее, минимальное и максимальное значение переменных; стандартное отклонение и средняя стандартная ошибка. Оценка значимости различий между курящими и некурящими проводилась на основании U-критерия теста Манна-Уитни.

## Результаты и их обсуждение

Определение уровня F<sub>2</sub>-изопростана позволяет оценить выраженность оксидативного стресса *in vivo* и указывает на его роль в патогенезе различных заболеваний. Некоторые литературные данные свидетельствуют о связи между концентрацией изопростанов в крови или моче с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, их повышенный уровень по сравнению с контрольной группой отмечается у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (35,4 против 29,9 пг/мл соответственно) и атеросклеротическими поражениями (75,9 и 11,7 пг/мл соответственно).

Диосмин, как и большинство флавоноидов, обладает способностью связывать свободные радикалы и, следовательно, должен снижать концентрацию маркеров оксидативного стресса, таких как изопростаны. Поэтому целью данного исследования было оценить влияние 3-месячного лечения диосмином (2×600 мг) на уровень изопростана у пациентов с ХВН. Для этого определялись значения 4 соединений: 8-изо-15 (R) -PGF<sub>2α</sub>, 8-изо-PGF<sub>2α</sub>, 11β-PGF<sub>2α</sub> и 15 (R) -PGF<sub>2α</sub>.

В целом была отмечена высокая вариабельность уровней изопростана в исследуемой группе как до начала лечения (T<sub>0</sub>), так и после его завершения спустя 3 мес (T<sub>3m</sub>). Диапазон значений в точке T<sub>0</sub> составил 0,1-153,8 пг/мл (медиана 24,7 пг/мл) и в точке T<sub>3m</sub> – 0,1-118,1 пг/мл (медиана 12,7 пг/мл) соответственно. Среднее значение T<sub>0</sub> составило 39,65±42,1, уменьшившись

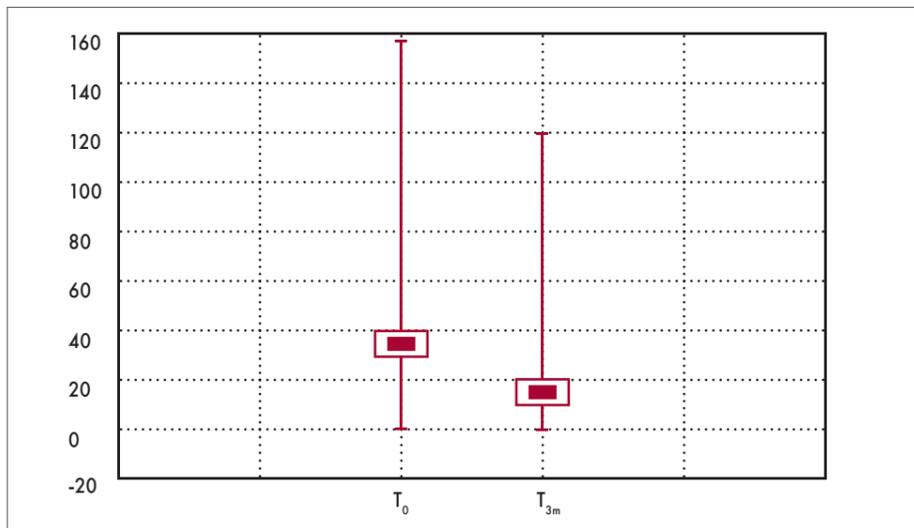


Рис. 1. Середнє мінімальне і максимальне содержание ізопростанів в плазмі до ( $T_0$ ) і спустя 3 мес ( $T_{3m}$ ) після лікування діосмином

в точці  $T_{3m}$  до  $23,97 \pm 31,3$  пг/мл, що являється статистично значимою різницею (рис. 1). Найбільш виражені зміни були відзначені для ізомерів:  $11\beta$ -PGF $2\alpha$  і  $15$  (R) -PGF $2$ . Також була проведена оцінка і інших показувачів, асоційованих з підвищеним ризиком ХВН (общий холестерин, ліпопротеїни високої щільності, ліпопротеїни низької щільності, фракція тригліцеридів і індекс маси тіла – ІМТ) до і після терапії діосмином, однак їх рівні залишилися незмінними.

В ході аналізу даних окремих учасників дослідження у 25 було відзначено статистично значиме зниження ізопростана. У 12 хворих зміни були незначущими, а у 7 їх рівень, навпаки, підвищився до 35 пг/мл. У 3 пацієнтів був виявлений аномальний рівень маркера (>93 пг/мл). Однак, ймовірно, це була маніфестація коморбидного стану, асоційованого з оксидативним стресом.

Із досліджуваної групи 14 пацієнтів були курильщиками, тому у них

ожидался більш високий, порівняно з некурючими, рівень ізопростанів в крові, оскільки в численних дослідженнях було показано, що тютюновий дим сприяє розвитку оксидативного стресу за рахунок утворення вільних радикалів і пригнічення активності антиоксидантів. По даним різних авторів, рівень вільних і естерифікованих F $2$ -ізопростаганів в плазмі у курильщиків в 2 рази вище, ніж у некурючих, при цьому двотижневий відмова від куріння значно знижує їх кількість в крові. Дивно, що в нашому дослідженні різниця в обох досліджуваних групах до лікування діосмином не була статистично значимою: середнє значення маркерів оксидативного стресу у курильщиків і некурючих становило  $42,96 \pm 40,3$  і  $38,25 \pm 43,3$  пг/мл відповідно. Також в обох групах відсутні значимі відмінності по рівню холестерину в крові і ІМТ. Тем не менше частка пацієнтів з надзвичайно високим рівнем ізопростанів (>50 пг/мл) була вище серед курильщиків порівняно

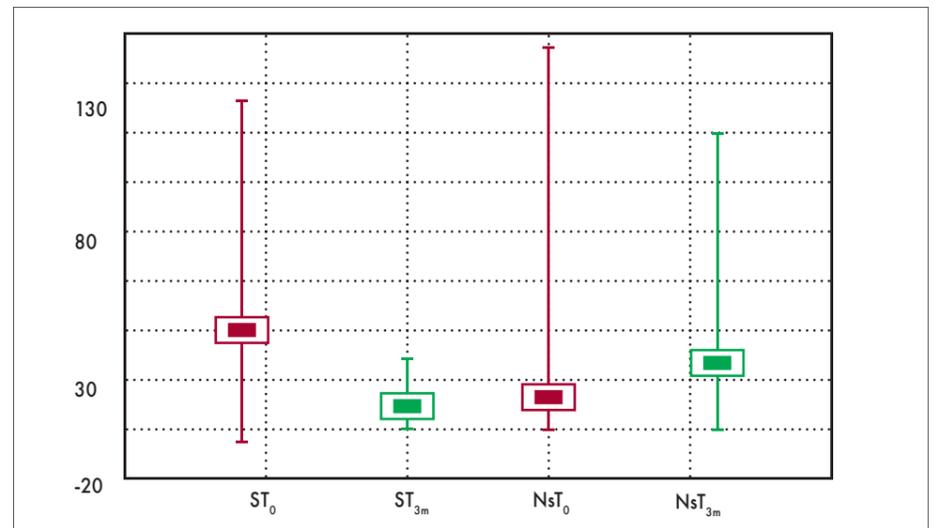


Рис. 2. Середнє мінімальне і максимальне содержание ізопростанів в плазмі до ( $T_0$ ) і спустя 3 мес ( $T_{3m}$ ) після лікування діосмином у курючих і некурючих пацієнтів (S – курючі, Ns – некурючі)

з некурючими (35,7 і 24,2% відповідно). Спустя 3 міс терапії Флебодією концентрація ізопростанів в крові у курильщиків значно знизилася ( $7,74 \pm 9,9$  пг/мл). У некурючих, в свою чергу, не було відзначено статистично значимих змін (рис. 2). Здатність до зниження рівня оксидативного стресу, спровокованого нікотинем, була доведена *in vivo* і у інших флавоноїдів, таких як сімларин і нарингенин, а також у антиоксиданта – вітаміну Е.

Необхідно відзначити, що описуване дослідження має декілька обмежень, причому найбільш важливим є відносно невелике число пацієнтів і гетерогенність з точки зору супутніх захворювань (сахарний діабет, ішемічна хвороба серця і артеріальна гіпертензія). Таким чином, вплив коморбидної патології на остаточні результати дослідження оцінити було складно, але статистично значимі відмінності в рівнях ізопростанів між хворими з коморбидними патологіями і без таких виявлено

не було. Сильною стороною дослідження є той факт, що всі пацієнти отримували терапію діосмином в відповідності з протоколом, а всі отримані результати були статистично оброблені.

### Висновки

В дослідженні було вивчено зміни рівня ізопростанів у хворих з ХВН на фоні 3-місячної терапії діосмином. В основній групі спостерігалося статистично значиме зниження концентрації ізопростанів в сироватці крові. Середнє значення в первинній точці становило  $39,65 \pm 42,1$ , а через 3 міс знизилось до  $23,97 \pm 31,3$  пг/мл. Найбільш значимі зміни спостерігалися у курючих пацієнтів, рівень ізопростанів у них знизився з  $42,96$  до  $7,74$  пг/мл. Таким чином, на основі отриманих даних можна зробити висновок про те, що діосмін має здатність до зниження оксидативного стресу і може бути успішно використаний в цій групі пацієнтів.

Підготувала Ірина Чумак



М.Ю. Ничитайло, д. мед. н., професор, І.І. Булик, Л.Р. Назарко, А.А. Горбунов, А.В. Колесник, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, м. Київ

## Диференційна діагностика та лікування парадуоденального панкреатиту

Продовження. Початок на стр. 24.

Проте віддалені результати даних втручань достеменно не вивчені [18]. Відмова пацієнтів від зміни стилю їхнього життя, включно з припиненням вживання алкоголю та куріння, призводить до ризику рецидиву захворювання у 24% хворих [12].

Незважаючи на наявність сучасних методів обстеження питань діагностики та лікування groove-панкреатиту залишаються невирішеними, що вимагає пошуку нових діагностичних алгоритмів. Диференціація ПДП зі злоякісними захворюваннями периампулярної зони вимагає комплексного обстеження, і лише сукупність результатів специфічних лабораторних та інструментальних обстежень (КТ ОЧП, МРТ ОЧП, МРХПГ, ЕУСГ з біопсією) дозволяють встановити вірний діагноз тільки у 75% пацієнтів.

ЕУСГ з біопсією та наступним цитологічним дослідженням, незважаючи на свою діагностичну цінність, не може виключити злоякісного новоутворення периампулярної зони, і лише заключне післяопераційне патологогістологічне дослідження матеріалу дозволяє верифікувати діагноз «groove-панкреатит». При хронічному панкреатиті морфологічно

виявляються ацинарні клітини, маленькі протоки та острівці, які, як правило, не повністю замінені фіброзною тканиною. Протокова аденокарцинома, зокрема високодиференційована, характеризується переважанням протокоподібних залоз, із низькою мітотичною активністю, із фіброзною стромою, що може імітувати хронічний панкреатит.

Використання соматостатинів, ендоскопічні втручання й дренажні операції не забезпечують стійкого терапевтичного ефекту й тривалої ліквідації симптомів ПДП. Найбільш ефективними оперативними втручаннями є такі, які дозволяють ліквідувати субстрат захворювання – ектопанувану тканину підшлункової залози.

При виборі операції слід врахувати стан підшлункової залози, ступінь запальних змін у ній, наявність явищ стенозу дванадцятипалої кишки та обтураційної жовтяниці. У разі «чистої» форми ПДП операцією вибору має бути панкреасрезервіруюча резекція дванадцятипалої кишки, тоді як при сегментарній формі найкращі результати лікування можна досягти за допомогою субтотальної резекції головки підшлункової залози з дренажуванням протокової системи підшлункової залози та біліарного тракту, що досягається Бернським

варіантом операції Бегера. При поєднанні дуоденальної непрохідності з іншими ускладненнями groove-панкреатиту, больовому синдромі та підозрі на злоякісний процес головки підшлункової залози показано виконання ПДР.

Враховуючи вищевикладене, на нашу думку, при обґрунтованій підозрі на рак головки підшлункової залози потрібно ширше ставити показання до резекції уражених ділянок панкреатодуоденальної зони з подальшим гістологічним та гістохімічним дослідженням, оскільки найкраща діагностика – це операція.

### Література

1. Хирургия поджелудочной железы / А.А. Шалимов, С.А. Шалимов, М.Е. Ничитайло, А.П. Радиховский. – Симферополь: Таврида, 1997. – 506 с.
2. Ничитайло М.Е. Кисты и кистозные опухоли поджелудочной железы / М.Е. Ничитайло, Ю.В. Снопко, И.И. Булик. – Киев: ЧАО «Полиграфкнига», 2012. – 54
3. Хронический панкреатит. Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения / А.А. Шалимов, В.В. Грубник, Дж. Горювич и др. – К.: Здоровья, 2000. – 255 с.
4. Pancreatico-duodenectomy for complicated groove pancreatitis / S.H. Rahman, C.S. Verbeke, D. Gomez [et al.] // HPB (Oxford). – 2007. – Vol. 9 (3). – P. 229-234.
5. Kim J.D. Characteristic clinical and pathologic features for preoperative diagnosed groove pancreatitis / J.D. Kim, Y.S. Han, D.L. Choi // J. Korean Surg. Soc. – 2011. – Vol. 80. – P. 342-347.
6. Groove pancreatitis: a diagnostic challenge / C. Triantopoulou, C. Dervenis, N. Giannakou [et al.] // Eur. Radiol. – 2009. – Vol. 19. – P. 1736-1743.
7. Groove pancreatitis / K. Tezuka, T.Y. Makino, I. Hirai, W. Kimura // Dig. Surg. – 2010. – Vol. 27. – P. 149-152.
8. Groove pancreatitis: a mini-series report and review of the literature / A. Manzelli, A. Petrou, A. Lazzaro [et al.] // JOP. – 2011. – Vol. 12. – P. 230-233.
9. Pancreatico-duodenectomy for complicated groove pancreatitis / S.H. Rahman, C.S. Verbeke, D. Gomez [et al.] // HPB (Oxford). – 2007. – Vol. 9. – P. 229-234.
10. Segmental groove pancreatitis accompanied by protein plugs in Santorini's duct / R. Shudo, T. Obara, S. Tanno [et al.] // J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 33. – P. 289-294.
11. Warsaw A. L. The cause and treatment of pancreatitis associated with pancreas divisum / A.L. Warsaw,

- J.M. Richter, R.H. Schapiro // Ann. Surg. – 1983. – Vol. 198. – P. 443-452.
12. «Paraduodenal» pancreatitis: results of surgery on 58 consecutive patients from a single institution / L. Casetti, C. Bassi, R. Salvia [et al.] // World J. Surg. – 2009. – Vol. 33. – P. 2664-2669.
13. MRI features of groove pancreatitis / R.H. Blasbalg, R.H. Baroni, D.N. Costa [et al.] // AJR. – 2007. – Vol. 189. – P. 73-80.
14. Adsay N.V. Paraduodenal pancreatitis: a clinicopathologically distinct entity unifying «cystic dystrophy of heterotopic pancreas», «para-duodenal wall cyst», and «groove pancreatitis» / N.V. Adsay, G. Zamboni // Semin. Diagn. Pathol. – 2004. – Vol. 21. – P. 247-254.
15. Nonneoplastic mimickers of pancreatic neoplasms / G. Zamboni, P. Capelli, A. Scarpa [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2009. – Vol. 133. – P. 439-453.
16. Relapsing pancreatitis associated with duodenal wall cysts / A. Holstege, S. Barner, H.J. Brambs [et al.] // Diagnostic approach and treatment. Gastroenterology. – 1985. – Vol. 88. – P. 814-819.
17. Chute D. J. Fine-needle aspiration features of paraduodenal pancreatitis (groove pancreatitis): a report of three cases / D.J. Chute, E.B. Stelow // Diagn. Cytopathol. – 2012.
18. Differential diagnosis of groove pancreatic carcinoma vs. groove pancreatitis: usefulness of the portal venous phase / K. Ishigami, T. Tajima, A. Nishie [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2010.
19. Castell-Monsalve F.J. Groove pancreatitis: MRI and pathologic findings / F.J. Castell-Monsalve, J.M. Sousa-Martin, A. Carranza-Carranza // Abdom. Imaging. – 2008. – Vol. 33. – P. 342-348.
20. Perez-Johnston R. Imaging of chronic pancreatitis (including groove and autoimmune pancreatitis) / R. Perez-Johnston, N.I. Sainani, D.V. Sahani // Radiol. Clin. North Am. – 2012. – Vol. 50. – P. 447-466.
21. Paraduodenal pancreatitis: clinical performance of MR imaging in distinguishing from carcinoma / B.L. Kalb, D.R. Martin, J.M. Sarmiento [et al.] // Radiology. – 2013. – Vol. 269 (2). – P. 475-481.
22. Successful treatment for groove pancreatitis by endoscopic drainage via the minor papilla / H. Isayama, T. Kawabe, Y. Komatsu [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2005. – Vol. 61. – P. 175-178.
23. Егоров В.И. Опыт диагностики и лечения кистозной формы дуоденальной дистрофии / В.И. Егоров, В.А. Вишневикий, А.Н. Ванькович, Н.И. Яшина, Е.А. Сорокина // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2012. – № 4. – С. 23-32.
24. Ectopic opening of the common bile duct accompanied by groove pancreatitis: diagnosis with magnetic resonance cholangiopancreatography / T.H. Lee, S.H. Park, C.K. Lee [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2010. – № 71. – P. 1301-1302.

