

Эффективность диетического лечения дизентерии с применением нового пищевого продукта–пробиотика

А. И. Щинов, В. М. Борзунов, Н. Н. Кузнецов, Г. А. Вершинина, Г. И. Донцов

ГОУ ВПО УГМА Росздрава, кафедра инфекционных болезней;
Лаборатория клинической гемостазиологии и эндогенной интоксикации ГУЗ ОДКБ №1;
Отделение кишечных инфекций взрослых МУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург.

Резюме

Показана положительная коррекция острой фазы дизентерии средней тяжести и большая эффективность диетического лечения по отношению к общепринятой стандартной антибактериальной терапии. Вместо антибиотиков 30 больным назначался новый пищевой продукт–пробиотик — ацидофильный овсяный кисель-концентрат на фоне диетических ограничений. Группу контроля составили 25 пациентов, получавших стандартную терапию.

Диетический способ терапии приводит к нормализации микрофлоры толстого кишечника, «закислению» фекалий. В группах выявлена достоверная положительная корреляция pH фекалий и кратности стула, а также pH фекалий и температуры тела. В основной группе быстрее нормализовалась pH фекалий, маркеры эндогенной интоксикации, купировались боль и диарея.

В основной группе выявлена положительная корреляция pH фекалий и суммы веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) в плазме (коэффициент корреляции $r=0,373$, $p=0,016$), pH фекалий и суммы ВНиСММ мочи ($r=0,4$, $p=0,009$), pH фекалий и «индекса резерва детоксикации», равному сумме катаболических пулов ВНиСММ плазмы и эритроцитов, деленной на уровень сорбционной способности альбуминов ($r=0,4$, $p=0,02$), а также кратности стула и уровня фибриногена ($r=0,291$, $p=0,048$), кратности стула и ВНиСММ плазмы, ($r=0,082$, $p=0,043$). Отрицательная корреляция выявлена между кратностью стула и лихорадкой с одной стороны и количеством тромбоцитов и выраженностью их агрегации, индуцированной адреналином, с другой стороны ($p<0,05$).

Ключевые слова: шигеллез, вегетарианская диета, пробиотический продукт, эндогенная интоксикация, дисбактериоз кишечника, водородный показатель (pH) фекалий.

Введение

Кишечные инфекции остаются причиной серьезных социальных и экономических потерь даже в развитых странах [1], уступая по распространенности в мире только гриппу и ОРЗ. В Свердловской области по официальной информации заболеваемость дизентерией в 1995 году достигла наивысшего за последние 20 лет уровня — 233,5 на 100000 населения, затем постепенно снижалась до 47,9 в 2005 году и далее до 23,1 в 2006 году. В России регистрируется до 50 тыс. случаев шигеллеза в год [2]. Средний взвешенный экономический ущерб от одного случая дизентерии составляет 10,2 тыс. рублей в ценах 2003 года [3]. В этиологической

структуре по-прежнему преобладают возбудители вида Флекснер [4, 5]. Заболевание у контингента престарелых, ослабленных, подверженных алкоголизации больных протекает более тяжело, с повышенным уровнем летальности [6, 7]. Частота выделения полирезистентных штаммов шигелл Флекснера превысила 90% [4, 5]. Широкое применение фторхинолонов для лечения острых кишечных инфекций уже привело к возникновению хинолон-устойчивых штаммов шигелл [8, 9, 10].

Таким образом, к началу 21 века нельзя назвать решенными проблемы не только профилактики, но и лечения дизентерии.

Общепризнанно, что дисбактериоз является неизбежным следствием дизентерии. Показано, что тяжесть и длительность течения дизентерии прямо коррелируют с глубиной дисбактериоза кишечника [11]. Антибактериальная терапия усугубляет дисбактериоз и связанные с ним нарушения иммунитета [12, 13].

А. И. Щинов — врач-инфекционист Территориального центра медицины катастроф Свердловской обл.;

В. М. Борзунов — д. м. н., профессор;

Н. Н. Кузнецов — к. м. н., доцент;

Г. И. Донцов — к. м. н., доцент;

Г. А. Вершинина — к. м. н.

Нарушение биоценоза толстого кишечника является одним из основных компонентов патогенеза шигеллезной инфекции [16, 17], поскольку источником эндотоксемии кроме шигелл являются условно-патогенные энтеробактерии [14], а их транслокацию из кишечника в лимфоидную ткань и кровотоку подавляет нормальная анаэробная микрофлора [15].

Нами исследована зависимость реакции фекалий от количества и видового состава микрофлоры просвета толстого кишечника и предложен способ диагностики дисбактериоза [18] путем измерения рН фекалий. Получено положительное решение ФИПС (Федеральное государственное учреждение Федеральный институт промышленной собственности Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам) о выдаче патента на изобретение. Нами создан пробиотический пищевой продукт ацидофильный овсяный кисель-концентрат (АОКК), который содержит лактобактерии в количестве до 10^9 КОЕ/мл [19]. От аптечных пробиотиков АОКК выгодно отличается в сотни раз большая масса живых, активных микробов, выполнение функции питания больного [20], наличие бактериальных метаболитов, усиливающих эффект.

Известно, что оптимальные значения рН для развития шигелл, около 7,2. При снижении рН фекалий до 6,8 шигеллы не выделяются [21]. Нами показано, что прием в достаточной дозе АОКК приводит к достоверному снижению рН фекалий у здоровых до уровня рН 5,3–6,9 [22]. Условие реализации этого эффекта — вегетарианская диета, исключающая хлебобулочные изделия на дрожжах и продукты, содержащие ванилин. Нами обоснован способ лечения дисбактериоза различной этиологии, в том числе острых кишечных инфекций [23], основанный на приеме АОКК. Он не вызывает аллергии и осложнений, связанных с непереносимостью молока, безопасен, в том числе для беременных женщин и кормящих матерей [24].

Нами в клинике инфекционных болезней Уральской медицинской академии проведено проспективное исследование, посвященное диетическому способу лечения дизентерии в сравнении с традиционным.

Целью исследования явилось определение эффективности ацидофильного овсяного киселя-концентрата как самостоятельного терапевтического средства при острой дизентерии.

Материал и методы исследования

В основной группе наблюдались 30 больных (16 мужчин и 14 женщин), которым вместо антибиотиков назначался АОКК по ранее разработанной схеме на фоне дополнительных

диетических ограничений. Группу сравнения составили 25 пациентов (10 мужчин и 15 женщин), получавших стандартную антибактериальную терапию. Стартовым препаратом в 18 случаях был ципрофлоксацин, в 7 случаях фуразолидон, повторный курс антибактериальной терапии получили 13 больных контрольной группы.

Критериями включения были: колитический вариант острой дизентерии средней степени тяжести, возраст от 18 до 60 лет. Критериями исключения являлись: тяжелая хроническая патология внутренних органов в анамнезе, алкоголизм, курсы антибактериальной терапии в течение предыдущего месяца.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту. Гендерных особенностей клинической картины дизентерии не выявлено. Дизентерию Флекснер перенесли в основной группе 80% больных, в группе сравнения — 84%, в остальных случаях был установлен диагноз дизентерии Зонне. Таким образом, клиническая картина и этиологическая характеристика болезни в основной группе и в контроле были идентичными. Также идентичными в обеих группах были подходы к дезинтоксикационной и патогенетической терапии (регидратация, ферменты, спазмолитики, вяжущие).

Измерение рН кала проводилось прямым электрохимическим способом с помощью рН-метра «рН-Pro» фирмы Trans-instruments (Сингапур) не позднее 2 часов после дефекации.

Для оценки тяжести синдрома эндогенной интоксикации была использована [25] «эндотоксикограмма» — комплекс биохимических, гемостазиологических и биофизических показателей [26]: количество тромбоцитов в венозной крови (подсчет производили в камере Горяева по методу Brecher et al.), ортофенантролиновый тест, концентрация фибриногена (по Клауссу), агрегация тромбоцитов, индуцированная адреналином, а также уровень ВНиСММ — веществ низкой и средней молекулярной массы (спектрограмма) в плазме, эритроцитах и моче (по методике М.Я. Малаховой [27]), связывающая способность альбумина (ССА) — отношение эффективной концентрации альбумина к его общей концентрации по методу Г. Е. Добрецова и Ю. А. Грызунова [28].

Исследования выполнялись в 1 сутки, на 4–5 и на 8–9 сутки пребывания в стационаре. Для установления нормальных значений лабораторных показателей, характерных для современного населения Среднего Урала, с помощью методик описанных выше нами были обследованы 76 здоровых доноров трудоспособного возраста, 36 мужчин и 40 женщин.

Статистическую обработку результатов, в том числе расчет достоверности различий меж-

ду группами и выявление корреляций проводили на PC Pentium-3 с помощью программ Statistica 6 и Excel.

Результаты

Длительность диареи в основной группе составила $4,0 \pm 0,38$, а в контрольной $6,7 \pm 0,52$, различия высоко достоверны ($p=0,00005$), т.е. неоформленный стул сохранялся в группе контроля в 1,7 раза дольше в сравнении с основной группой. У больных контрольной группы боли в животе сохранялись $5,7 \pm 0,5$ дней, что значительно (на 43%) и достоверно ($p<0,05$) дольше, чем в основной группе ($4,2 \pm 0,4$ дня). Кратность стула в основной группе в течение первых суток лечения уменьшилась более чем вдвое ($15,6 \rightarrow 6,6$ раз) и со второго до шестого дня лечения была существенно меньше, чем в контроле ($p<0,05$).

Исходные (до лечения) значения температуры в группах достоверно не отличались ($38,0 \pm 0,84$ в опыте и $37,7 \pm 0,8$ в контроле). В основной группе тенденция к нормализации температуры была более значимой, однако, статистически достоверными эти различия становятся только с четвертого дня.

Уровень pH фекалий (рис. 1) в основной группе уже на второй день лечения отличался от первого измерения (до лечения) значительно, на 0,86, а на 4 день лечения — почти на 1,5 единицы pH ($p<0,05$). В группе контроля в течение первых суток также отмечено небольшое снижение pH ($p<0,05$), дальнейшая динамика была незначительной и статистически недостоверной. Отличия в основной группе от pH в группе контроля значительны уже со второго дня лечения и в дальнейшем ($p=0,00001$).

Исходные значения всех исследованных нами лабораторных показателей до лечения в обеих группах не имели статистически достоверных различий.

Количество тромбоцитов к началу лечения в обеих группах было снижено (в основной группе $166,0 \pm 12,7$, в контроле $151,6 \pm 13,6$) более чем на 30% в сравнении с нормой ($244 \pm 14,6 \times 10^9/\text{мл}$). За первые три дня лечения показатель достоверно увеличился на 30% как в основной, так и в контрольной группе, а к 9 дню в обеих группах более чем в 1,5 раза превысил стартовые значения. Уровень фибриногена плазмы крови до лечения (в основной группе $4,53 \pm 0,20$ г/л, в контроле $4,62 \pm 0,34$) был более

Схема Лечебное действие ацидофильного овсяного концентрата при дизентерии

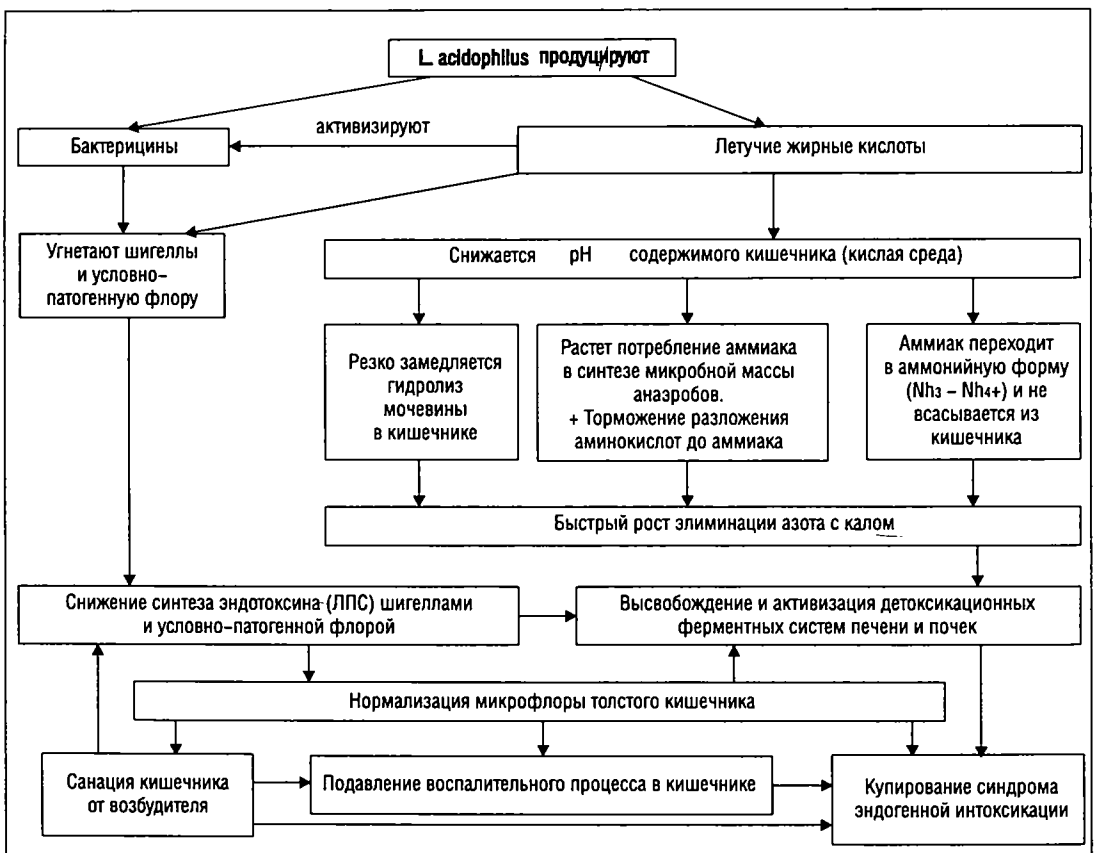


Рисунок 1. Динамика pH фекалий больных опытной и контрольной групп

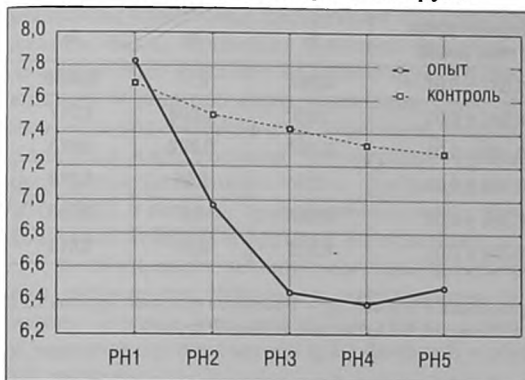
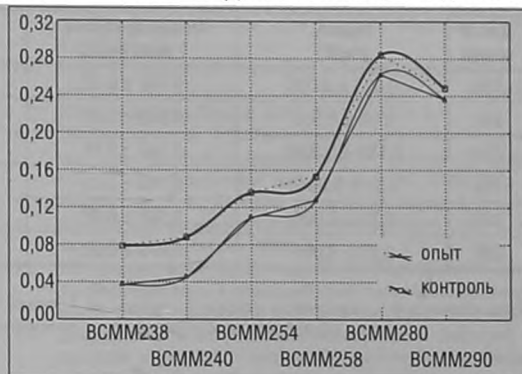


Рисунок 2. Спектр ВНиСММ плазмы в осн. группе и в группе конт. после 3 дн. леч.



чем на 60% повышен в сравнении с нормой ($2,7 \pm 0,2$), затем медленно снижался в обеих группах, к 9 дню лечения $3,89 \pm 0,22$ и $3,84 \pm 0,28$ соответственно. Тенденция к снижению уровня продуктов деградации фибрина и фибриногена была более выражена в основной группе. Уже после 3 дней лечения значения ортофенантролинового теста в основной группе ($4,76 \pm 1,24 \rightarrow 1,56 \pm 1,10$) не имеют достоверных отличий от нормы и значительно (на 70%) ниже, чем в контроле ($5,27 \pm 1,30 \rightarrow 2,84 \pm 1,27$). Агрегационная способность тромбоцитов, индуцированная адреналином, после 3 дней лечения в основной группе ($36,8 \pm 4,5 \rightarrow 56,5 \pm 3,6$) выросла более чем на 30% от исходной, приближаясь к норме ($58,3 \pm 4,1$) и была достоверно ($p=0,025$) выше, чем в группе сравнения ($30,5 \pm 4,4 \rightarrow 38,8 \pm 5,7$). Темпы роста связывающей способности альбуминов в основной группе были более высокими ($74,95 \pm 4,3 \rightarrow 78,07 \pm 5,0$), уже на 4 день лечения с помощью АОКК значения ССА не имеют достоверных отличий от нормы ($83,9 \pm 2,8$), тогда как в группе контроля ССА приближается к норме только в начале второй недели лечения ($69,35 \pm 3,96 \rightarrow 71,47 \pm 3,59 \rightarrow 78,44 \pm 3,33$).

У больных основной группы на протяжении первых дней лечения выявлена достоверная положительная корреляция (коэффициент корреляции $r=0,727$, $p=0,0000001$) pH фекалий и кратности стула, а также pH фекалий и температуры тела ($r=0,44$, $p=0,0006$). Более слабыми, но достоверными корреляциями этих показателей были и в группе сравнения, соответственно $r=0,398$, $p=0,00004$ и $r=0,245$, $p=0,01$.

Уровень ВНиСММ плазмы в основной группе в течение первых трех дней лечения на всех длинах волн достоверно снизился, в большей степени в области катаболического пула. Как видно из табл. 1, на длинах волн, где стартовый уровень был наивысшим (238, 280, 290), к 4 дню лечения не имеется отличий от нормы,

на длинах волн катаболического пула (240-258) произошло снижение показателей ниже уровня нормы (достоверно).

В группе сравнения в эти же сроки выявлена противоположная тенденция: рост в сравнении с исходными данными ВНиСММ в плазме по всему спектру длин волн, больше в области катаболического пула (табл. 2). С 4 до 9 дня наблюдения концентрация ВНиСММ в контроле снижалась, однако статистическая значимость этого снижения оказалась также недостоверной. Достоверных отличий ВНиСММ в плазме между исходным уровнем и исследованием в конце лечения в группе контроля не выявлено.

На 2 этапе обследования по всему спектру длин волн в плазме значения ВНиСММ в основной группе меньше, чем в контроле, однако, недостоверно (рис. 2). При сопоставлении суммы значений катаболического пула ВНиСММ в основной группе и в контроле после 3 дней лечения отмечены статистически достоверное преобладание значений ВНиСММ контрольной группы над основной ($p=0,03$), что указывает на более быстрое снижение интегральных острофазовых метаболитов (ВНиСММ катаболического пула) в основной группе.

Характерно, что снижение ВНиСММ в плазме в основной группе в течение первых дней лечения не сопровождалось одновременным ростом этого показателя в моче, более того, уровень ВНиСММ в моче в основной группе на протяжении первых дней лечения ацидофильным концентратом значительно и достоверно понизился по всему спектру длин волн. В дальнейшем эта динамика сохраняется. В группе контроля имеется тенденция к снижению ВНиСММ в моче, но все отличия статистически недостоверны. В основной группе также не увеличивалась достоверно концентрация ВНиСММ на мембране эритроцитов в течение первых дней лечения. Описанная динамика ме-

Таблица 1. Динамика спектра ВНиСММ плазмы в основной группе на 1 и 2 этапах обследования (до лечения и после 3 дней лечения)

Длина волны	Норма, (n=76)	Основная группа, 1 этап, (n=25)	Основная группа, 2 этап, (n=25)	p ₁	p ₂	p ₃
238	0,025 ± 0,005	0,088 ± 0,02	0,037 ± 0,01	0,001	0,17	0,0056
240	0,08 ± 0,006	0,096 ± 0,02	0,045 ± 0,01	0,35	0,004	0,017
254	0,135 ± 0,0045	0,147 ± 0,01	0,109 ± 0,01	0,397	0,002	0,013
258	0,15 ± 0,0045	0,165 ± 0,01	0,128 ± 0,01	0,26	0,01	0,019
280	0,26 ± 0,006	0,324 ± 0,02	0,263 ± 0,01	0,002	0,8	0,005
290	0,23 ± 0,006	0,279 ± 0,02	0,236 ± 0,01	0,003	0,61	0,015

Примечание. p₁ — сравнение основной группы на 1 этапе обследования с нормой, p₂ — сравнение основной группы на 2 этапе обследования с нормой, p₃ — сравнение 1 и 2 этапов обследования основной группы.

Таблица 2. ВНиСММ плазмы в группе контроля на 1 и 2 этапах обследования

Длина волны	Норма, (n=76)	Группа контроля, 1 этап, (n=24)	Группа контроля, 2 этап, (n=23)	p ₁	p ₂	p ₃
238	0,025 ± 0,005	0,062 ± 0,02	0,079 ± 0,02	0,004	0,0087	0,46
240	0,08 ± 0,006	0,067 ± 0,02	0,088 ± 0,02	0,46	0,65	0,22
254	0,135 ± 0,0045	0,114 ± 0,01	0,136 ± 0,01	0,09	0,96	0,09
258	0,15 ± 0,0045	0,134 ± 0,01	0,154 ± 0,01	0,20	0,75	0,09
280	0,26 ± 0,006	0,278 ± 0,02	0,284 ± 0,02	0,4	0,17	0,34
290	0,23 ± 0,006	0,241 ± 0,02	0,248 ± 0,02	0,56	0,28	0,28

Примечание. p₁ — сравнение контрольной группы на 1 этапе обследования с нормой, p₂ — сравнение контрольной группы на 2 этапе обследования с нормой, p₃ — сравнение 1 и 2 этапов обследования контрольной группы.

таболитов в трех средах отражает дезинтоксикационный эффект диетической терапии.

В основной группе выявлена положительная корреляция рН фекалий и суммы ВНиСММ плазмы ($r=0,373$, $p=0,016$), рН фекалий и суммы ВНиСММ мочи ($r=0,4$, $p=0,009$), а также рН фекалий и «индекса резерва детоксикации», равного сумме катаболических пулов ВНиСММ плазмы и эритроцитов, деленной на уровень ССА ($r=0,4$, $p=0,02$).

Также положительная корреляция выявлена в основной группе между кратностью стула и уровнем фибриногена ($r=0,291$, $p=0,048$), кратностью стула и ВНиСММ плазмы, ($r=0,082$, $p=0,043$), а отрицательная корреляция выявлена между кратностью стула и лихорадкой с одной стороны и количеством тромбоцитов и выраженностью их агрегации, индуцированной адреналином, с другой стороны ($p<0,05$).

Повторное выделение возбудителя наблюдалось в 2 случаях в основной и в 2 случаях в контрольной группе.

Обсуждение

Нормализация, «закисление» внутренней среды толстого кишечника при шигеллезе обуславливает нормализацию его функции и купирование как основных клинических симптомов (лихорадка, боль, диарея), так и острофазовых биохимических маркеров воспаления

и интоксикации. В условиях преимущественного развития нормальной сахаролитической флоры и значительного снижения рН фекалий ниже нейтральной (до нормы) — основным резервом детоксикации становится сам толстый кишечник, чему посвящен ряд обзоров [29, 30, 31]. Поскольку синдром интоксикации имеет доминирующее значение в клинической картине дизентерии, а его выраженность и продолжительность решающим образом влияют на исход заболевания, — наиболее важным в лечении является оптимизация дезинтоксикации и мощность воздействия на возбудителя. Совместить и ускорить решение этих двух задач позволяет диетическое лечение с включением ацидофильного овсяного киселя-концентрата. Двухединный механизм лечебного и saniрующего действия АОКК представлен в схеме.

Последовательно развивающиеся процессы в кишечнике (при условии адекватного рациона питания) блокируют основные векторы патогенеза дизентерии и закономерно приводят к ликвидации специфической шигеллезной и неспецифической эндогенной интоксикации, активизации иммунитета и элиминации возбудителя. Таким образом, нормализация микробиоценоза толстой кишки и рН фекалий не только местное saniрующее действие, но оптимизирует и общие механизмы саногенеза на уровне организма.

Выводы

1. В обеих группах до начала лечения выявлены симптомы дизентерии (лихорадка, диарея, боли), щелочная реакция фекалий и лабораторные показатели интенсивности воспаления и эндотоксикоза (снижение ССА, количества тромбоцитов и их агрегации, индуцированной адреналином, повышение уровня ортофенантролинового теста, фибриногена и ВНиСММ в плазме, эритроцитах и моче). Достоверных отличий в группах не отмечено.

2. В процессе лечения выявлена достоверная корреляция симптомов, отражающих тяжесть течения (лихорадка, кратность стула), и водородного показателя (рН) фекалий в обеих группах.

3. Основная группа опережала контрольную по скорости нормализации рН фекалий, температуры, кратности стула, ликвидации болевого и диарейного синдромов, а также и лабораторных маркеров эндогенной интоксикации.

4. У больных основной группы выявлена достоверная положительная корреляция водородного показателя (рН) фекалий с уровнем ВНиСММ плазмы, мочи и «индексом резерва детоксикации», а также корреляция кратности стула и лихорадки с основными показателями «эндотоксинограммы».

5. Динамика клинико-лабораторных данных в группах свидетельствует о положительной коррекции острой фазы дизентерии средней тяжести и большей эффективности применяемого в нашей клинике диетического лечения по отношению к общепринятой стандартной антибактериальной терапии.

Литература

- Guerant R. L. Gilder T.V., Steiner T.S. et al. Practice guidelines for the management of infections diarrhea. Clin. Infect. Dis. — 2001; 32: 331-50.
- Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в РФ в 2000 году» М.; 2001; 128-9.
- Шаханина И. Л., Осипова Л. А. Экономические потери от инфекционной заболеваемости в России: величины и тенденции. Эпидемиология и инф. бол. 2005; 4: 19-21.
- Иванов А. С. Фармакодинамическая оптимизация антибактериальной терапии шигеллезов. Автореф. дис. канд. мед. наук. Смоленск, 2004; 18с.
- Чернышков А. В. Возбудители шигеллезов и сальмонеллезов у детей в г Саратове, их антибактериальная резистентность и возможность ее преодоления. Автореф. дис. канд. мед. наук. Саратов. 2004; 20с.
- Попов П. Н., Боблов А. Н., Марченко В. И. Особенности течения острой дизентерии у лиц пожилого и старческого возраста. Здоровье и болезнь как состояния человека. Ставрополь, 2000; 609-611.
- Потапова Т. В. Течение осложненной дизентерии Флекснера 2А: дис. ... к. м. н. Санкт-Петербург, 2004; 162с.
- MoezArdalan K. Prevalence and pattern of antimicrobial resistance of Shigella species among patients with acute diarrhea in Karaj, Tehran, Iran; K. MoezArdalan, M.R. Zali, M.M. Dallal J-Health-Popul-Nutr. 2003; 21(2): 96-102.
- Talukder KA, Khajanchi BK, Islam MA, Islam Z, Dutta

- DK, Rahman M, Watanabe H, Nair GB, Sack DA. Fluoroquinolone resistance linked to both gyrA and parC mutations in the quinolone resistance-determining region of Shigella dysenteriae type 1; Curr. Microbiol. 2006; 52(2): 108-11.
- Ueda Y., Shiraishi S., Seto K. et al. Isolation of provisional serovars of Shigella in diarrheal cases of tourists. Kansenshogaku-Zasshi. 2001; 75(12): 1025-9.
- Шахмарданов М. З. Клинико-иммунологический анализ, состояние кишечной микрофлоры и лечение больных шигеллезом Флекснера: дис. ... д. м. н. М., 2000; 228с.
- Корвякова Е. Р. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции: дис. ... д-ра. мед. наук. Рязань, 2000; 314с.
- Шахмарданов М. З., Лучшев В. И., Корнилова И. И. и др. Фторхинолоны в лечении больных шигеллезом Флекснера. Эпидемиология и инф. болезни. 2001; 6: 44-46.
- Бондаренко В. М. Факторы патогенности бактерий и их роль в развитии инфекционного процесса. Журн. микробиологии. 1999; 5: 34-9.
- Berg R. D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract to extraintestinal sites. Abstr. 12 Intern. Simpos. Gnotobiology, Honolulu, June 23-28, 1996.
- Шахмарданов М. З. Инвазивные свойства возбудителя в патогенезе шигеллеза Флекснера 2а. Эпидемиология и инфекц. болезни. 2000; 1: 25-8.
- Шахмарданов М. З., Лучшев В. И., Бондаренко В. М., Исаева Н. П. Биосинтетическая активность лимфоцитов больных шигеллезом на фоне лечения зубиотиками. Эпидемиология и инфекц. болезни. 1997; 1: 42-4.
- Шинов А. И., Борзунов В. М., Донцов Г. И. Заявка на изобретение РФ № 004139173/15 (042578) от 31.12.04.
- Способ пригот. биологически активного пищевого продукта: Патент 2189153 РФ; А. И. Шинов. № 2000100858/13; Заявл. 11.01.2000; Опубл. 20.09.2002. Бюл. № 26. 8 с.
- Шинов А. И., Сергеева Л. Н., Демина Н. А. Новые подходы к диетической коррекции дисбактериоза кишечника. Современные подходы к диагностике и лечению важнейшей заб. в условиях многопрофильной ЦГБ №6 г. Екатеринбург. Екб.: Изд. УрГУ, 1999; 89-95.
- Мазур И. А. Индикаторный метод непрерывного контроля рН испражнений в глицериновом консерванте. Лаб. дело. 1967; 9: 551-2.
- Шинов А. И., Борзунов В. М., Донцов Г. И. Реакция фекалий у здоровых лиц в зав. от рациона питания и прим. продукта-пробиотика. Вестник УрГМА. 2001; 9: 16-8.
- Способ лечения дисбактериоза различной этиологии, в том числе острых кишечных инфекций; Патент 2230564 РФ; А. И. Шинов. № 2002102183/14; Заявл. 25.01.2002; Опубл. 20.06.2004. Бюл. № 17. 16 с.
- Борзунов В. М., Шинов А. И., Донцов Г. И. Опыт лечения дизентерии диетическими средствами. Вестник УрГМА. 2003; 12: 126-9.
- Пат. 2158929 РФ, МПК7 G 01 N 33/68, G 01 N 21/41. Рефрактометрический способ диагностики эндогенной интоксикации у детей [Текст]; Кузнецов Н. Н., Скопинцов С. А., Вершинина Г. А., Аболина Т. Б. № 98104781/14; заявл. 03.04.98; опубл. 11.10.2000, Бюл. № 35: 3с.
- Балуда В. И., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и др. Лаб. методы исследования системы гемостаза. Томск, 1980; 313с.
- Малахова М. Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. Пособие для врачей. Санкт-Петербург, 1995; 33с.
- Грызунов В. А., Добрецов Г. Е. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Москва, 1994; 226с.
- Храмцов А. Г., Рязьцева С. А., Евдокимов И. А. и др. О прим. лактулозы в продуктах детского, диетического и леч. питания. Вопросы питания, 1997; 2: 25-6.
- Максимов В. И., Родоман В. Е., Бондаренко В. М. Лактулоза и микробиология толстой кишки. Журнал микробиологии, 1998; 5: 101-7.
- Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Лактулоза в терапии заболеваний органов пищеварения. Российский гастроэнтерологический журнал, 2000; 2: 25-6.