



## ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАПОРАМИ

Шемеровский К. А.

Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург, Россия)

## CHRONOBIOLOGICAL STRATEGY FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH CONSTIPATIONS

Shemerovsky K. A.

Federal State Budget Scientific Institution "Institute of Experimental Medicine" (St. Petersburg, Russia)

**Для цитирования:** Шемеровский К. А. Хронобиологическая стратегия лечения больных с запорами. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 98–103.

**For citation:** Shemerovsky K. A. Chronobiological strategy for treatment of patients with constipations. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;153(5): 98–103.

**Шемеровский  
Константин Александрович**  
Shemerovsky Konstantin A.  
constshem@yandex.ru

**Шемеровский Константин Александрович** — д.м.н., Заведующий Отделом физиологии висцеральных систем им. К. М. Быкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

### Резюме

Представлена новая хронобиологическая стратегия лечения больных с запорами. Выделено четыре основных аспекта этой стратегии: физиологический, патологический, общебиологический и терапевтический. Физиологический аспект хронобиологической стратегии состоит в необходимости кардинально нового подхода к определению и осознанию натурального ежедневного ритма дефекации. Дефекация является одним из фундаментальных циркадианных (околосуточных) биоритмов, нормальная частота которого является регулярной и составляет не менее 7 раз в неделю. Патологический аспект предполагает новую дефиницию запора как нарушения циркадианного ритма дефекации. Предложено три стадии тяжести запора: легкая — при частоте стула 5–6 раз в неделю, умеренная — 3–4 раза в неделю, тяжелая — при частоте стула 1–2 раза в неделю. Установлена закономерная зависимость регулярности ритма дефекации от момента реализации этого ритма. Регулярная дефекация связана именно с утренним опорожнением кишечника, а нерегулярная дефекация ассоциирована с отсутствием утренней фазы дефекации. Подчеркнуто, что основным фактором восстановления регулярности ритма дефекации является осознанная коррекция образа жизни по восстановлению ежедневной кишечной привычки к утреннему опорожнению кишечника. Терапевтический аспект проблемы запоров основан на персональном учёте всего комплекса факторов, приводящих к нерегулярности ритма дефекации и на необходимости применения наиболее эффективных и безопасных лекарств, которые имеют степень доказательности 1А.

**Ключевые слова:** циркадианный ритм, регулярность, дефекация, кишечная привычка, запор

### Summary

A new chronobiological strategy for the treatment of patients with constipation is presented. There are four main aspects of this strategy: physiological, pathological, general biological and therapeutic. The physiological aspect of the chronobiological strategy is the need for a fundamentally new approach to determining and understanding the natural daily rhythm of defecation. Defecation is one of the fundamental circadian (every day) biorhythms, whose normal frequency is regular and is at least 7 times a week. The pathological aspect presupposes a new definition of constipation as a violation of the circadian rhythm of defecation. Three stages of severity of constipation are suggested: mild — with a stool frequency of 5–6 times a week, moderate — 3–4 times a week, severe — with a stool frequency 1–2 times a week. The regular dependence of the regularity of the rhythm of defecation on the moment of realization of this rhythm is established. Regular bowel movement is associated with the morning bowel movement, and irregular defecation is associated with the absence of the morning phase of defecation. It is emphasized that the main factor in restoring the regularity of the rhythm of defecation

is a conscious correction of the way of life to restore the daily bowel habit to morning defecation. The therapeutic aspect of the problem of constipation is based on the personal account of the whole complex of factors that lead to defecation irregularity and the need to use the most effective and safe drugs that have a degree of evidence of 1A.

**Key words:** circadian rhythm, regularity, defecation, intestinal habit, constipation

Хронический запор (констипация) как нарушение регулярности циркадианного ритма дефекации – является одной из самых частых и опасных проблем не только гастроэнтерологии, но и всей современной медицины внутренних болезней современного человека. Хронический запор по данным Лазебника Л. Б. и Звенигородской Л. А. [1] является самым частым фактором коморбидности у пациентов с метаболическим синдромом, встречаясь у 74% больных с наличием метаболического синдрома. Запор повышает риск таких осложнений как геморрой (более чем в 4 раза), толстокишечный копролитиаз (в 5,5 раз) и смертельно опасный перитонит [2]. Запор является доказанным фактором риска колоректального рака, повышая этот риск в 2–4 раза [3–7]. Умеренное нарушение регулярности **околосуточного ритма дефекации** (при частоте стула 3–4 раза в неделю)

повышает риск смертности от сердечнососудистых осложнений на 21% [8]. Более выраженное замедление ритма дефекации (при частоте стула 1–2 раза в неделю) повышает риск смертности от сердечнососудистых осложнений на 39%. Большинство пациентов, страдающих запором, остаются не совсем удовлетворёнными эффективностью применения самых современных слабительных средств, включая прокинетики [9, 10].

Следует принять во внимание тот факт, что Нобелевская премия по физиологии и медицине 2017 года, присуждена за открытие молекулярных механизмов, контролируемых именно **циркадным ритмом** всех клеток организма человека [11]. По данным Я. С. Циммермана, представленным в монографии «Клиническая гастроэнтерология» циркадианный ритм дефекации характерен для 95% здоровых людей [12].

## Физиологический аспект хронобиологической стратегии

Физиологический аспект предлагаемой стратегии имеет четыре основных момента.

Во-первых, требуется совершенно новое определение (дефиниция) самого понятия «Дефекация». С позиций хронобиологии и хрономедицины «Дефекация – это функция элиминации (очистки) организма, основанная на циркадианном (генетически детерминированном) ритме активности желудочно-кишечного тракта и управляемая сознательным подходом к реализации этого акта в физиологически оптимальном периоде – именно в утренние часы суточного цикла».

Во-вторых, с позиций хрономедицины необходимо отказ от не оправдавших себя «Римских критериев» функциональных расстройств кишечника, настраивающих врача на ложное представление о том, что частота стула «3 раза в неделю» якобы является критерием нормального ритма дефекации. Необходимо осознание того непреложного факта, что акт дефекации является генетически и экологически детерминированным регулярным циркадианным ритмом и поэтому физиологически нормальным является именно ежедневный ритм дефекации с частотой опорожнения кишечника не ниже 7 раз в неделю и с оптимальной фазой этого ритма именно в утренние часы [13–15].

В третьих, обязательным доказательством физиологичности циркадианного ритма дефекации является подтверждение того положения, что

регулярность этого ритма является критерием нормальности элиминации организма от токсических и канцерогенных веществ, накапливающихся в кишечнике в течение каждых суток. Регулярность ритма дефекации как циклического ежедневного процесса является, как утверждал А. М. Уголев [16], залогом «эффективности, экономичности и надёжности функционирования биологических систем». Необходимо подтверждение того факта, что регулярный ежедневный ритм дефекации (7 раз в неделю) ассоциирован с существенно более высоким уровнем качества жизни, чем нерегулярное опорожнение кишечника (1–6 раз в неделю) [15].

В-четвёртых, правильное понимание «Хронобиологической стратегии лечения больных с запорами» предполагает обязательное уяснение такого существенного факта, что циркадианный ритм дефекации является не только регулярным ректальным ритмом, но и естественной кишечной привычкой (“*bowel habit*”), направленной на регулярную элиминацию вредных для организма токсических веществ (индолы, скатола, кадаверин и др.). Физиологически оптимальная утренняя дефекация является такой же нормальной привычкой, как и естественная привычка к циркадианному ритму сна. Как мозг, так и кишечник генетически запрограммированы функционировать именно с регулярностью циркадианного ритма, период которого составляет  $24 \pm 4$  часа [17, 18].

## Патофизиологический аспект хронобиологической стратегии

Патофизиологический аспект предлагаемой стратегии имеет четыре основных момента.

Во-первых, специальные хронофизиологические исследования фазово-временной структуры

циркадианного ритма дефекации показали, что у лиц с регулярным ректальным ритмом (PPP) при частоте стула не ниже 7 раз в неделю доминирует именно утренняя фаза опорожнения кишечника [13–15]. У пациентов с нерегулярным ректальным ритмом (НРР), наоборот, доминирует отсутствие утренней фазы дефекации. Оказалось, что из 1399 лиц с PPP (7 раз в неделю) утренняя фаза дефекации (утренняя кишечная привычка) встречалась в 1098 случаях, а вечерняя фаза дефекации (отсутствие утренней кишечной привычки) встречалась в 301 случае. То есть для регулярного ритма кишечника характерно существенное преобладание (в 3,6 раза) наличия утренней фазы дефекации над вечерней фазой опорожнения кишечника. Кроме того, из 1102 лиц с нерегулярным ректальным ритмом (НРР) (1–6 раз в неделю) вечерняя дефекация встречалась в 667 случаях, а утренняя дефекация – в 435 случаях. То есть для нерегулярной дефекации характерно существенное (в 1,5 раза) преобладание вечерней дефекации над утренней фазой дефекации. Эти исследования позволили сформулировать два принципа, касающихся механизма возникновения запора и механизма его профилактики.

Принцип возникновения запора (констипации) гласит:

**«Чем позже происходит дефекация, тем чаще возникает констипация».**

Принцип профилактики запора гласит:

**«Чем раньше происходит дефекация, тем реже возникает констипация».**

Во-вторых, было показано, что качество жизни лиц с регулярным ректальным ритмом (PPP) было в среднем на 20% выше, чем у лиц с НРР. Скрининг нерегулярности ритма дефекации как замедления циркадианного ритма опорожнения кишечника в виде брадиэнтерии у студентов-медиков в возрасте около 20 лет показал, что большинство лиц с PPP имело оптимальный уровень качества жизни (в диапазоне 80%-100% от наилучшего уровня качества жизни). Однако большинство лиц с НРР имело уровень качества жизни не оптимальный, а посредственный (в диапазоне 40%-60% от оптимального уровня качества жизни). Иными словами качество жизни молодых медиков с PPP можно оценить на 5 баллов, как «Отличное» качество жизни, а качество

жизни медиков с НРР можно оценить на 3 балла, как «Посредственное» качество жизни [19].

В-третьих, исследование всего диапазона частоты дефекации у 2501 медицинского работника позволило показать, что большинство медиков (56% лиц) имели PPP, а меньшая часть обследованных лиц (44% лиц) имели НРР. Это исследование позволило выделить три стадии тяжести брадиэнтерии. Первая стадия нарушения ритма дефекации («Лёгкая») – характеризуется частотой стула от 5 до 6 раз в неделю. Вторая стадия тяжести брадиэнтерии («Умеренная») – характеризуется частотой стула от 3 до 4 раз в неделю. Третья стадия тяжести брадиэнтерии («Тяжелая») – проявляется частотой стула от 1 до 2 раз в неделю. Специальные исследования показали, что «Лёгкая» стадия брадиэнтерии имела место у 27% лиц с НРР, «Умеренная» стадия брадиэнтерии была обнаружена ещё у 13% лиц с НРР, а «Тяжелая» стадия брадиэнтерии была диагностирована у 4% обследованных лиц, кишечник которых функционировал нерегулярно. Таким образом, первые две стадии брадиэнтерии («Лёгкая» и «Умеренная»), которые практически не диагностируются на основе «Римских критериев констипации – Рим-IV» [20–22], встречались (27%+13%=40%) в 10 раз чаще, чем третья стадия брадиэнтерии («Тяжелая» – 4% случаев). Вместо диагностики только третьей стадии тяжести брадиэнтерии (при частоте стула ниже 3 раз в неделю), на что настраивают врача «Римские критерии-IV», необходимо диагностировать более ранние функциональные стадии запора («Лёгкая» и «Умеренная»), которые по определению поддаются лечению более эффективно, чем «Тяжелая» стадия запора. Следует заметить, что по данным Л. Б. Лазебника [1] именно «Тяжелые» запоры являются теми «упорными запорами, которые требуют постоянного применения слабительных средств».

В-четвёртых, было показано [23–25], что лечение пациентов, страдающих хроническим запором на первой и второй стадии брадиэнтерии, было наиболее эффективным при применении Полиэтиленгликоля (ПЭГ-4000, Форлак), но было существенно менее эффективным при применении форлакса в течение двух недель у больных хроническим запором на третьей стадии брадиэнтерии.

## Общебиологический аспект хронобиологической стратегии

Можно выделить четыре основных общебиологических момента предложенной стратегии лечения пациентов, страдающих хроническим запором.

Во-первых, следует принять во внимание положение Всемирной организации здравоохранения об основных факторах здоровья человека. Установлено, что на здоровье человека влияют 4 основных фактора: генетика, экология, образ жизни и медицина. Парциальный вклад каждого из четырёх факторов преимущественно следующий. Генетический фактор определяет около 20% уровня здоровья. Влияние экологического фактора на уровень здоровья тоже оценивается примерно в 20%. Уровень развития медицины определяет качество здоровья человека примерно на 10%. Главным

фактором здоровья принято считать вклад здорового образа жизни, который оценивается примерно в 50% от всего вклада в уровень здоровья. Если на первые три фактора (генетика, экология и медицина) человеку повлиять весьма затруднительно, то четвёртый фактор – здоровый образ жизни – практически всецело находится во власти самой личности, желающей или не желающей сознательно управлять своим собственным уровнем здоровья. Существенным аспектом здорового образа жизни является наличие полезных для здоровья привычек при исключении вредных для здоровья привычек. Одной из фундаментальных и полезных для здоровья привычек следует считать физиологически адекватное поведение человека, направленное на

научно обоснованную привычку к утреннему опорожнению кишечника. И, наоборот, одной из вредных для здоровья привычек является подавление естественного позыва на ежедневное опорожнение кишечника именно в утренние часы после пробуждения и приёма пищи. Чрезвычайно вредной привычкой считается подавление натурального желудочно-толстокишечного возбуждающего рефлекса, возникающего после адекватного по количеству приёма пищи в утренние часы.

Во-вторых, следует подчеркнуть фундаментальность циркадианного ритма функций организма. Сознательное соблюдение околосуточного ритма активности и мозга (в цикле сон-бодрствование), и кишечника (в цикле дневного питания и ночного физиологического голодания) является залогом эффективности и надёжности функционирования всего организма человека [16].

В-третьих, циркадианный ритм эвакуаторной функции кишечника является натуральным ежедневным циклом элиминации неутрализованных отходов организма. Показано, что при регулярной

активности кишечника, практически при каждом акте дефекации в каждой обычной порции неутрализованных отходов почти 50% содержимого приходится на живые и мёртвые микроорганизмы [26]. Этот факт согласуется с современными данными о наличии циркадианного ритма микробиоты толстой кишки [27].

В-четвёртых, по данным академика Климова А. Н. [28] показано, что в нормальных условиях имеет место регулярное выделение избыточного количества холестерина каждые сутки. Примерно 500 мг холестерина в сутки выводится из организма естественным путём через кишечник в виде желчных кислот. Ещё примерно 500 мг холестерина в сутки выводится в виде копростероидов. Следовательно, около 1 г отработанного холестерина (почти 0,5 г с желчными кислотами и почти 0,5 г с копростероидами) каждые сутки должно покидать организм человека. Таков циркадианный ритм естественной элиминации холестерина из организма человека, живущего с соблюдением закона циркадианности ритмов нормального функционирования.

## Терапевтический аспект хронобиологической стратегии

При лечении пациентов, страдающих запорами (констипацией), целесообразно выделить 4 основных момента новой терапевтической стратегии: объективная диагностика, хронобиологическая цель терапии, немедикаментозная терапия, обоснованный выбор медикаментов.

**Хронобиологическая диагностика** предполагает проведение недельного мониторинга регулярности эвакуаторной функции кишечника с помощью метода «Хроноэнтерографии» [13–15]. Этот метод позволяет определить частоту и акрофазу циркадианного ритма дефекации. После построения недельной хроноэнтерограммы у пациентов с запорами, прежде всего и чаще всего, обнаруживается сдвиг акрофазы ритма стула (акрофаза – момента реализации акта дефекации в суточном периоде) с физиологически оптимального утреннего периода (от пробуждения до полудня) в послеполуденное время дня (12:00–18:00) или вечера (18:00–24:00). По частоте ритма акта дефекации определяется три возможных стадии тяжести запора. Первая стадия тяжести запора (Лёгкая) – при частоте стула 5–6 раз в неделю (отсутствие стула в течение 1–2 дней). Вторая стадия (Умеренная) – при частоте стула 3–4 раза в неделю (отсутствие стула в течение 3–4 дней, или стул через день). Третья стадия тяжести запора (Тяжелая) диагностируется при частоте ритма дефекации 1–2 раза в неделю (отсутствие стула в течение 5–6 дней одной недели).

**Хронобиологическая цель терапии** пациентов, страдающих запорами и с установленным объективно диагнозом (не со слов, с помощью метода «Хроноэнтерографии»): «Запор первой стадии тяжести» или «Запор второй стадии тяжести» или «Запор третьей стадии тяжести» состоит в достижении двух основных моментов: восстановлении **утренней акрофазы ритма дефекации** и восстановлении регулярного ритма стула с частотой **не ниже 7 раз в неделю**.

**Немедикаментозная терапия** традиционно состоит в существенном изменении качества, количества и режима принимаемой пищи. Натощак (в утренние часы) необходимо принимать 1–2 стакана воды, а в сутки около 2–2,5 литров жидкости [29]. Необходимо обязательное употребление достаточного количества пищевых волокон, преимущественно овощей, фруктов и ягод не менее 500 г в сутки ежедневно. Кроме того, рекомендуется ежедневное употребление кисломолочных продуктов (простокваша, свежий кефир, йогурты), терапевтический эффект которых был доказан ещё И. И. Мечниковым в его «Этюдах оптимизма». С позиций хронобиологии именно в утренние часы рекомендуется приём обильного завтрака для более чёткого ощущения позыва на дефекацию, вызванного физиологически адекватным желудочно-толстокишечным рефлексом. Немедикаментозная терапия должна сопровождаться обязательным разъяснением пациенту физиологичности и адекватности именно утреннего опорожнения кишечника, так как именно к утренним часам (за период ночи) образуется в сигмовидной кишке порция стула, готовая к выделению из прямой кишки.

**Медикаментозная терапия** пациентов, страдающих запорами, должна быть безвредной, эффективной и обоснованной методами доказательной медицины. Выбор препарата для лечения пациентов с констипацией должен быть направлен на такие субстанции, которые соответствуют уровню доказательности и эффективности IА. Одним из таких безвредных и весьма эффективных медикаментов является широко апробированный в зарубежных и отечественных исследованиях препарат полиэтиленгликоль (ПЭГ). Полиэтиленгликоль в виде форлакса и фортранса рекомендован к употреблению у пациентов с запорами как «Клиническими рекомендациями, стандартами ведения

больных» [29], так и рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [10].

Показано, что у пациентов с первой (лёгкой) и второй (умеренной) стадией тяжести запора употребление форлакса в дозе 2 пакетика утром и вечером в течение 2 недель приводило к достижению цели лечения – к восстановлению регулярного ритма дефекации (не ниже 7 раз в неделю). Однако у пациентов с третьей (тяжелой) стадией запора (при частоте стула 1–2 раза в неделю) достижение целевого уровня частоты не было достигнуто из-за короткого курса лечения, который должен составлять не менее 4-х недель терапии. Как немедикаментозная, так и медикаментозная терапия больных с запорами должна обязательно сопровождаться включением больного в процесс лечения. Одним из наиболее эффективных средств такого включения принято считать обязательное ведение самим пациентом «Дневника питания

и опорожнения» ежедневно в течение всего периода лечения. Такой дневник помогает не только уточнить величину частоты стула, его регулярность в плане циркадианного ритма и акрофазу ритма дефекации, что помогает врачу отслеживать динамику процесса лечения для возможной коррекции дозы ПЭГ, но и эффективно включает больного в сам процесс лечения [23–25].

Таким образом, хронобиологическая стратегия лечения пациентов, страдающих замедлением циркадианного ритма дефекации (запорами), основана на четырёх основных аспектах (физиологический, патологический, биологический и терапевтический) и направлена на достижение адекватной и желанной для врача и пациента цели: восстановления физиологически обоснованного регулярного ежедневного циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника с частотой утреннего стула не ниже 7 раз в неделю.

## Литература | Reference

1. Лазебник Л. Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.  
*Lazebnik L. B. Metabolic syndrome and organs digestion / L. B. Lazebnik, L. A. Zvenigorodskaya. – M.: Anaharsis, 2009. – 184 p.*
2. Leung LI, Riutta T, Kotecha J, Rosser W. Chronic constipation: an evidence-based review. *J. Am Board Fam Med.* 2011 Jul-Aug;24(4):436–51.
3. Шемеровский К. А. Запор – фактор риска колоректального рака. *Клиническая медицина.* 2005, № 2, С. 60–64.  
*Shemerovskiy K. A. Constipation is a risk factor of colorectal cancer. Clinical medicine.* 2005, No. 2, P. 60–64.
4. Шемеровский К. А. От доказательной фармакотерапии через хрономедицину к медицине профилактической / К. А. Шемеровский // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2008. – № 1. – С. 29–35.  
*Shemerovskiy K. A. From the evidence farmcoterapies through chronomedicine to preventive medicine / K. A. Shemerovskiy // New St. Petersburg medical records. – 2008. – No. 1. – P. 29–35.*
5. Маев И. В., Самсонов А. А. Синдром хронического запора – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2005. – 96 с.  
*Maev I. V., Samsonov A. A. Syndrome of chronic constipation – M.: GOU VUNMTS MOH & SD of the Russian Federation, 2005. – 96 p.*
6. Rozen P, Young G. P., Levin B., Spann S. J. Colorectal Cancer in Clinical Practice. Martin Dunitz, 2002. – 136.
7. Talley N.J., Lasch K.L., Baum C. L. A gap in our understanding: chronic constipation and its comorbid conditions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Jan;7(1):9–19.
8. Honkura K, Tomata Y, Sugiyama K, et al. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki cohort study. *Atherosclerosis.* 2016; 246: 251–256.
9. Tack J, Muller-Lissner S. Лечение хронического запора: современная медикаментозная терапия и ее перспективы // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* – 2009, Т. 2, № 6, С. 438–445.
10. Ивашкин В. Т., С. А. Алексеенко, Т. А. Колесова, Н. В. Корочанская, Е. А. Полуэктова, В. И. Симаненков, А. В. Ткачев, А. С. Трухманов, И. Б. Хлынов, А. А. Шептулин, О. С. Шифрин. Резолюция Экспертного совета, посвященная проблемам диагностики и лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *РЖГГК* 2016; 26(4), С. 129–130.  
*Ivashkin V. T., S. A. Alekseenko, T. A. Kolesova, N. V. Korochanskaya, E. A. Poluektova, V. I. Simanenko, A. V. Tkachev, A. S. Trukhmanov, Khlynov I. B., Sheptulin A. A., O. S. Shifrin. Expert-Council resolution devoted to the problems of diagnostics and treatment of functional diseases of the gastrointestinal tract. RJGHC* 2016; 26(4), P. 129–130.
11. Bollinger T, Schilber U. Circadian rhythms – from genes to physiology and disease. *Swiss Med Wkly.* 2014 Jul 24, 144–155.
12. Циммерман Я. С. Клиническая гастроэнтерология. 2009, ГЭОТАР-Медиа, 416 с.  
*Zimmerman Ya. S. Clinical gastroenterology. 2009, GEOTAR-Media, 416 p.*
13. Шемеровский К. А., Хроноэнтерография – мониторинг околосуточного ритма эвакуаторной функции кишечника // *Бюлл. Экспер. Биол. и Мед.* – 2002. – Т. 133, № 5, С. 582–584.  
*Shemerovskii K. A. Chronoenterography: monitoring of circadian rhythm of the intestinal evacuatory function. // Bull Exp Biol Med.* 2002 May; 133(5): P. 582–584.
14. Шемеровский К. А. Зависимость качества здоровья от регулярности эвакуаторной функции кишечника // *Клиническая патофизиология.* – 2007 – № 1–2, С. 64–66.  
*Shemerovskiy K. A. The dependence of the quality of health from the regularity of the evacuation function of the intestine // Clinical pathophysiology.* – 2007 – № 1–2, P. 64–66.
15. Шемеровский К. А., Митрейкин В. Ф., Успенская Ю. К. Зависимость уровня приема лекарств от регулярности циркадианного ритма кишечника // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* – 2012, № 1(37), с. 112–115.  
*Shemerovskiy K. A., Mithracin V. F., Uspenskaya Yu. K. Dependence of the level of medication on regularity of the circadian rhythm of the intestine // Bulletin of the Russian Military medical Academy.* – 2012, № 1(37), P. 112–115.
16. Уголев А. М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. 1985, Л. Наука, С. 223–257.

- Ugolev A. M.* Evolution of digestion and principles of the evolution of functions. 1985, L. Nauka, P. 223–257.
17. *Halberg F, Watanabe H.* Cronobiology and Chronomedicine – Tokyo.; Medical Review, 1992, 297 p.
  18. *Рапопорт С.И., Фролов В. А., Хетагурова Л. Г.* Хронобиология и хрономедицина. Руководство. М. Медицинское информационное агенство. 2012, 480 с. Rapoport S. I., Frolov V. A., Khetagurova L. G. Chronobiology and chronomedicine. Guide. M. Medical news Agency. 2012, 480 p.
  19. *Шемеровский К.А., Овсянников В. И., Неуен Х. Ч., Успенская Ю. К., Митрейкин В. Ф.* Уровни качества жизни студентов-медиков с регулярным и нерегулярным ректальным ритмом. Педиатр, 2013. Т. 4, № 2, С. 65–69.  
*Shemerovsky K. A., Ovsyannikov V. I., Nguyen H. H, Uspenskaya, Y. K., V. F. Mithracin.* Levels of quality of life of medical students with regular and irregularlar rectal rhythm. Pediatrician, 2013. Vol. 4, No. 2, Pp. 65–69.
  20. *Drossman DA.* Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology. 2016 Feb 19. pii: S0016–5085(16)00223–7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032. [Epub ahead of print]
  21. *Drossman DA, Hasler WL.* Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. 2016 May;150(6):1257–61.
  22. *Schmulson MJ, Drossman DA.* What Is New in Rome IV. J Neurogastroenterol Motil. 2017 Apr 30;23(2):151–163.
  23. *Шемеровский К. А.* Хронофизиологический фактор риска запора / К. А. Шемеровский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.– 2000.– Т. 10, № 3.– С. 84–87.  
*Shemerovsky K. A.* Chronophysiological risk factor of constipation / Shemerovsky K. A. // Russian journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.– 2000.– Vol. 10, No. 3.– P. 84–87.
  24. *Шемеровский К. А.* Проблема запора: Хронофизиологический подход. Врач, 2011, сентябрь, № 10, С. 41–44.  
*Shemerovsky K. A.* The Problem of Constipation: Chronophysiological approach. Doctor, 2011, September, No. 10, Pp. 41–44.
  25. *Шемеровский К. А.* Хрономедицинский подход к терапии запора. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2012, № 1, С. 92–94.  
*Shemerovsky K. A.* Chronomedical approach to the therapy of constipation. New St. Petersburg medical records. 2012, no. 1, Pp. 92–94.
  26. *Ткаченко Е.И., Успенский Ю. П.* Питание, микробиоценоз и интеллект человека. Санкт-Петербург, СпецЛит, 2006, 590 с.
  27. *Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, et al.* A day in the life of the meta-organism: diurnal rhythms of the intestinal microbiome and its host. Gut Microbes. 2015;6(2):137–42.
  28. *Климов А.Н., Никульчева Н. Г.* Липиды, липопротеиды и атеросклероз. Вопросы медицинской химии. 1997. Т. 43. № 1. С. 58.
  29. *Клинические рекомендации.* Стандарты ведения больных. Выпуск 2.– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.– 1376 с.