УДК 612.821-053.7(571.65)

ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ КИШЕЧНОЙ И ВНЕКИШЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

© Константин Александрович Шемеровский

ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Контактная информация: Константин Александрович Шемеровский — доктор медицинских наук, Отдел физиологии висцеральных систем ФГБНУ Институт экспериментальной медицины. E-mail: constshem@yandex.ru

РЕЗЮМЕ. Представлена значимость донозологического подхода к профилактике различных внутренних болезней. Акцентировано внимание на чрезвычайно важной превентивной направленности донозологического подхода, предотвращающего само возникновение многих болезней. Донозологический подход способен непосредственно понижать как заболеваемость, так и смертность от многих болезней. Выделено два основных круга заболеваний (кишечная и внекишечная патология), которые могут быть профилактированы с помощью донозологичесого подхода. Уделено внимание хронофизиологическому аспекту донозологического подхода, позволяющему устранять функциональные отклонения от фундаментального околосуточного ритма кишечника. Раннее восстановление регулярности циркадианного ритма кишечника может способствовать профилактике возникновения кишечной патологии: язвенного колита и болезни Крона, дивертикулярной и геморроидальной болезней, полипоза толстой кишки и колоректального рака. Донозологический подход направлен также на профилактику возникновения внекишечной патологии: ожирения и метаболического синдрома, гипертонической болезни и атеросклероза, холелитиаза и варикозной болезни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: донозологический подход, профилактика, кишечная, внекишечная патология, функциональная брадиэнтерия.

PRENOSOLOGICAL APPROACH FOR PREVENTION OF INTESTINAL AND EXTRAINTESTINAL PATHOLOGY

© Konstantin A. Shemerovskii

FSBSI “Institute of Experimental Medicine”, Russia, 197376, Saint-Petersburg, Akademika Pavlova, 12

Contact information: Konstantin Alexandrovich Shemerovskii — doctor of medical Sciences, Chief of the Department of visceral systems physiology Federal state budgetary scientific institution «Institute of experimental medicine». E-mail: constshem@yandex.ru

ABSTRACT: The significance of prenosological approach to the prevention of many internal diseases is represented. Attention is focused on the essential preventive orientation of this approach, which prevents the emergence of many diseases. Prenosological approach can directly reduce incidence and mortality from many diseases. There are two main range of diseases (intestinal and extra intestinal pathology), which may be prevented using prenosological approach. Attention is paid to chronophysiological aspect of prenosological approach, allowing elimination of the functional deviations from circadian intestine rhythm. Early recovery of the regularity of the circadian rhythm of the intestine can help prevention of the occurrence of the intestinal pathology: ulcerative colitis and Crohn’s disease, diverticular and hemorroid diseases, polyps, colon cancer, and colorectal cancer. Prenosological approach also aims to prevent the emergence of the extra intestinal pathology: obesity and metabolic syndrome, hypertension and atherosclerosis, cholelithiasis and varicose veins.

KEY WORDS: prenosological approach, prevention, intestinal, extra intestinal pathology, functional bradyenteria.

Донозологический подход в современной медицине является одним из ключевых подходов к профилактике практически всех внутренних болезней, включая одну из самых актуальных и грозных болезней для жителей Санкт-Петербурга — колоректальный рак [1–4].

Одним из подразделов донозологического подхода можно считать хронофизиологический подход, позволяющий диагностировать отклонения физиологических биоритмов от нормального уровня именно на функциональной — донозологической стадии патологии [5–8].

Донозологический подход является определяющим именно в профилактике внутренних болезней, так как направлен на диагностику самых ранних (донозологических) стадий развития множества внутренних болезней. В настоящее время показано, что использование хрономедицинских методов в плане донозологической диагностики начальных (функциональных) стадий развития болезней позволяет выделить два основных круга патологии, инициированной нарушением циркадианного ритма кишечника в виде брадиэнтерии.

Первый круг различных видов патологии связан с пусковым влиянием функциональной брадиэнтерии на возникновение заболеваний кишечника (кишечная патология) [8–11].

Доказано, что функциональная брадиэнтерия, возникающая в виде функционального запора уже на первом году жизни младенцев, в процессе хронизации с возрастом может быть одной из главных причин инициации воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит и Болезнь Крона). Язвенный колит, как правило, начинается с дистальных отделов толстой кишки (именно там, где скапливаются токсические и канцерогенные вещества при замедлении эвакуаторной функции кишечника) в виде язвенного проктита (первая стадия неспецифического язвенного колита). Болезнь Крона, проявляющаяся преимущественным поражением слепой кишки (именно там, где долго скапливаются индолы, скатолы, фенолы и другие токсиканты при брадиэнтерии).

Фундаментальность донозологического подхода проявляется в том, что он направлен на самые существенные, самые ранние и, что чрезвычайно конструктивно, на реально устранимые моменты возникновения болезней — на ранние факторы риска патологии.

При исследовании основных факторов риска язвенного колита было показано, что одним из самых значимых факторов риска неспецифического язвенного колита является брадиэнтерия в виде длительно предшествовавшего функционального хронического запора. Оказалось, что встречаемость брадиэнтерии в анамнезе больных язвенным колитом (что выявлялось по нерегулярности циркадианного ритма стула и сдвигу акрофазы этого ритма от оптимального утреннего периода) была практически 100%. То есть брадиэнтерия встречалась практически у всех больных неспецифическим язвенным колитом. Вместе с тем, такой фактор риска язвенного колита, как наследственная предрасположенность (или наличие больных колитом по семейному анамнезу), встречалась только у 31% обследованных больных (рис. 1).

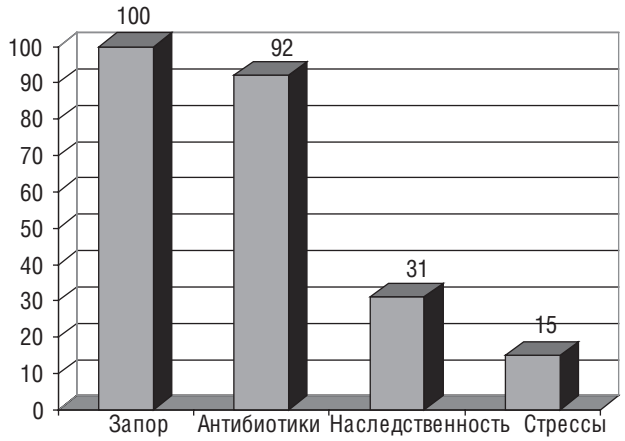

Рис. 1. Встречаемость основных факторов риска неспецифического язвенного колита, предшествовавших заболеванию колитом

Следовательно, нарушение регулярности циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника в виде понижения частоты ритма дефекации ниже нормальной (меньше 7 раз в неделю) и смещения акрофазы этого ритма (от оптимального утреннего — с 6:00 до 12:00 — периода) является существенно (почти в 3 раза) более значимым фактором риска язвенного колита, чем семейная предрасположенность.

Следует отметить, что злоупотребление антибиотиками (имевшее место у 92% обследованных больных колитом), как и брадиэнтерия в виде предшествовавшего колиту запора (у 100% больных колитом), встречалось существенно чаще, чем наследственная предрасположенность к язвенному колиту (у 31% больных колитом). Предшествование явных стрессорных событий (у 15% больных колитом) заболеванию колитом встречалось существенно реже, чем наследственная предрасположенность к язвенному колиту (31%).

Следовательно, основными факторами риска возникновения язвенного колита (помимо наследственности) являлись наличие брадиэнтерии и злоупотребление антибиотиками.

Донозологическое исследование основных факторов риска геморроидальной болезни, показало, что замедление циркадианного ритма кишечника в виде брадиэнтерии является одним из ключевых факторов риска геморроя. Из 155 обследованных пациентов, страдающих геморроем, брадиэнтерия была обнаружена у 104 больных (67% пациентов). Брадиэнтерия первой стадии (при частоте стула 5–6 раз в неделю) была диагностирована у 50 из 104 больных (48%). Брадиэнтерия второй стадии (при частоте ректального ритма 3–4 раза в неделю) была выявлена у 39 больных (38%). Брадиэнтерия третьей стадии (при частоте ректального ритма 1–2 раза в неделю) была обнаружена у 15 из 104 больных (14%). Отсутствие утренней акрофазы циркадианного ритма эвакуаторной функции

кишечника было выявлено у 117 из 155 больных, то есть у большинства пациентов (75%), страдающих геморроидальной болезнью. Семейная предрасположенность к заболеванию геморроем была обнаружена у 48% больных. Склонность к гиподинамии, определяемая по уровню физической активности (1–2 балла по 5-балльной шкале), была обнаружена у 36 лиц, страдающих геморроем, что составило 23% обследованных лиц. Брадиэнтерия (как фактор риска геморроя) у больных геморроем встречалась существенно чаще, чем такой фактор риска как семейная предрасположенность. Следовательно, функциональная патология кишечника в виде хронической брадиэнтерии (с частотой стула ниже 7 раз в неделю) являлась одним из доминирующих факторов риска возникновения геморроя.

Донозологический подход к профилактике болезней, основанный на раннем выявлении доминирующих факторов риска этих болезней, свидетельствует о возможности ранней профилактики геморроидальной болезни путем восстановления утренней акрофазы циркадианного ритма кишечника, которая является ключевым фактором регулярности кишечного биоритма.

В многочисленных эпидемиологических исследованиях показано, что функциональная брадиэнтерия (имевшая место в молодом возрасте в виде хронического запора) в возрасте после 40–60 лет может повышать риск предраковой патологии (полипоз толстой кишки). Кроме того, показано, что запор существенно (в среднем в 2,5 раза) повышает риск возникновения колоректального рака [4]. Следует отметить, что колоректальный рак по данным Популяционного ракового регистра в Санкт-Петербурге в последние годы стал «лидером» онкологической патологии, так как ежегодно регистрируется более 2500 новых случаев рака толстой кишки, что превышает заболеваемость даже по раку молочной железы (около 2000 тысяч случаев в год). В 2007 году в Санкт-Петербурге было диагностировано 2672 новых случая рака толстой кишки и 2203 случая рака молочной железы.

По данным Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина, в 2007 году в России заболеваемость раком толстой кишки составляла 54738 новых случаев, а в 2011 году — было диагностировано 59470 случаев колоректального рака (прирост заболеваемости — 4732 случая).

Соответствующие данные для рака молочной железы в 2007 году составили 51865 случаев и в 2011 году — 52,5 тысячи случаев (прирост заболеваемости — около 600 случаев).

Донозологический подход, используемый для самой ранней своевременной диагностики функциональной брадиэнтерии (как доказанного фактора риска колоректального рака), может способствовать реальной профилактике органической колоректальной патологии, включая профилактику колоректального рака.

Второй круг внутренних болезней, триггером которых может выступать функциональная брадиэнтерия, представлен в виде внекишечной патологии.

Хроническая функциональная брадиэнтерия приводит к задержке выведения из организма избыточного количества холестерина. В норме при регулярном ректальном ритме — без наличия брадиэнтерии — ежедневно выводится около 1000 мг холестерина, около 500 мг с желчными кислотами и около 500 мг со стеринами фекалий. Задержка элиминации избыточного холестерина способствует его накоплению в желчном пузыре (приводя к желчнокаменной болезни) и в артериальных сосудах (приводя к развитию атеросклероза).

Показано что у субъектов с брадиэнтерией (при частоте стула 2–6 раз в неделю) риск ожирения (24%) почти в 3 раза выше, чем у лиц с эуэнтерией (7%), а риск избыточной массы тела при брадиэнтерии (20%) в 2,8 раза выше, чем при эуэнтерии (7%) (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость риска ожирения от регулярности ритма стула

Индекс массы тела	Процент обследованных лиц с регулярным ритмом стула (7 раз в неделю)	Процент обследованных лиц с нерегулярным ритмом стула (2–6 раз в неделю)
Норма (до 25 кг/м²)	86%	56%
Избыток массы тела (от 25 кг/м² до 30 кг/м²)	7%	20%
Ожирение (свыше 30 кг/м²)	7%	24%

Таким образом, хроническая функциональная брадиэнтерия, проявляющаяся замедлением частоты стула (ниже 7 раз в неделю), является существенным фактором риска ожирения, так как нерегулярность ритма стула повышает риск ожирения более чем в 3 раза.

Доказано, что у больных холелитиазом брадиэнтерия является в 2,9 раза более выраженным фактором риска (встречается у 62% пациентов), чем ожирение (встречалось у 21% больных) (табл. 2).

Таблица 2

Встречаемость брадиэнтерии и ожирения у больных холелитиазом

Регулярность ректального ритма		Масса тела	
Регулярный ритм (7 раз в неделю)	Нерегулярный ритм (1–6 раз в неделю)	Норма (до 25 кг/м²)	Ожирение (более 30 кг/м²)
У 38% больных	У 62% больных	У 79% больных	У 21% больных

Обнаружено, что у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей брадиэнтерия встречалась (97% больных) существенно чаще (больше чем в 2 раза), чем семейная предрасположенность (45% лиц).

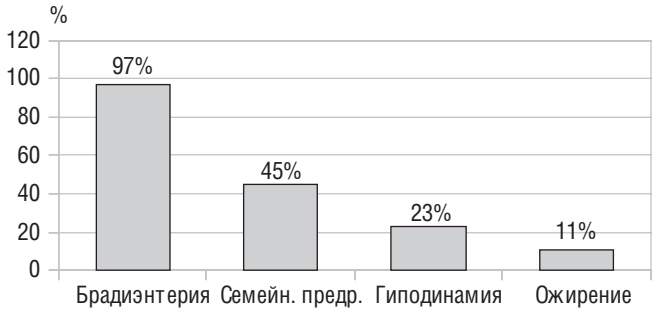

Рис. 2. Факторы риска варикозной болезни нижних конечностей

Хронофизиологическое исследование регулярности циркадианного ритма кишечника с одновременным определением уровня нервно-психической адаптации у 58 работающих медиков позволило выявить следующие факты. Показано, что у лиц с эуэнтерией обнаружено два уровня нервно-психической адаптации (практически здоров — 47% лиц и состояние донозологии — 53% лиц), а у субъектов с брадиэнтерией — 4 уровня адаптации (практически здоров — 22% лиц, состояние донозологии — 22% лиц, предпатология — 27% лиц и патология — 29% лиц).

Таким образом, уровень психического здоровья существенно зависит от регулярности циркадианного ритма кишечника. У лиц с регулярным ритмом кишечника выявлено два уровня психического здоровья: 1 — практически здоров и 2 — донозологическое состояние.

Среди субъектов с нерегулярным кишечным ритмом кроме этих двух состояний выявляются еще лица с третьим состоянием (предпатологическое состояние) и четвертым состоянием (патологическое состояние).

У субъектов с брадиэнтерией риск тревожных расстройств был повышен в 2,3 раза.

Возможность перевода брадиэнтерии в эуэнтерию была показана в специальном исследовании [6] на слушателях третьего курса Военно-медицинской академии, у 56% которых была диагностирована брадиэнтерия. Через месяц после информирования слушателей о циркадианном ритме кишечника (поведенческий подход) число лиц с брадиэнтерией II стадии тяжести уменьшилось с 21% до 12%, а общее число лиц с брадиэнтерией уменьшилось на 12% (с 56% до 44%).

Лечение пациентов, страдающих брадиэнтерией, способствовало повышению уровня качества жизни на 20%. Исследование по тесту САН: (Самочувствие, Активность, Настроение) показало следующие изменения. Если до лечения уровень качества жизни составлял 66% от максимально возможного, то после лечения (форлакс в течение двух недель) уровень качества жизни повысился до 86% от максимально возможного.

Использование Форлакса у пациентов с запором приводило к повышению частоты стула практически у всех больных. При этом эффективность устранения запора зависела от исходной частоты стула. Форлакс способствовал существенному повышению частоты стула (до 7 раз в неделю) у большинства пациентов, принимавших его в течение 2-х недель. Следует отметить, что форлакс был более эффективен у пациентов с первой и второй стадией запора — при частоте стула 5–6 и 3–4 раза в неделю. Чем раньше начинается коррекция частоты стула, тем она эффективнее (рис. 3).

Выявлено, что эффективность лечения больных артериальной гипертензией при оптимальном положении акрофазы ритма стула (при утреннем опорожнении кишечника) была в 4 раза выше, чем у лиц с нарушенной акрофазой ритма стула (при отсутствии утреннего опорожнения кишечника).

Таким образом, донозологический подход, с учетом хрономедицинского аспекта раннего выявления брадиэнтерии свидетельствует о том, что функциональная брадиэнтерия (как кишечный десинхроноз) является существенным фактором риска как «кишечной патологии» (геморрой, колит, колоректальный рак), так и «внекишечных видов патологии» (ожирение, холелитиаз, варикозная болезнь, артериальная гипертензия).

Практически важным является необходимость применения донозологического подхода каждым лечащим врачом у каждого курируемого пациента при всех видах патологии. В этом плане желательно использовать донозологический подход как для диагностики, так и для лечения пациентов с любым видом патологии. Терапевту желательно обратить внимание на три основных аспекта донозологического подхо-

Таблица 3

Зависимость уровня психического здоровья от регулярности ритма кишечника

Уровни психического здоровья	Количество баллов по тесту «Нервно-психическая адаптация»	Число лиц (%) с регулярным ритмом кишечника	Число лиц (%) с нерегулярным ритмом кишечника
Практически здоров	До 20 баллов	8 (47%)	9 (22%)
Донозологическое состояние	21–30 баллов	9 (53%)	9 (22%)
Предпатологическое состояние	31–40 баллов	0	11 (27%)
Патологическое состояние	Более 40 баллов	0	12 (29%)

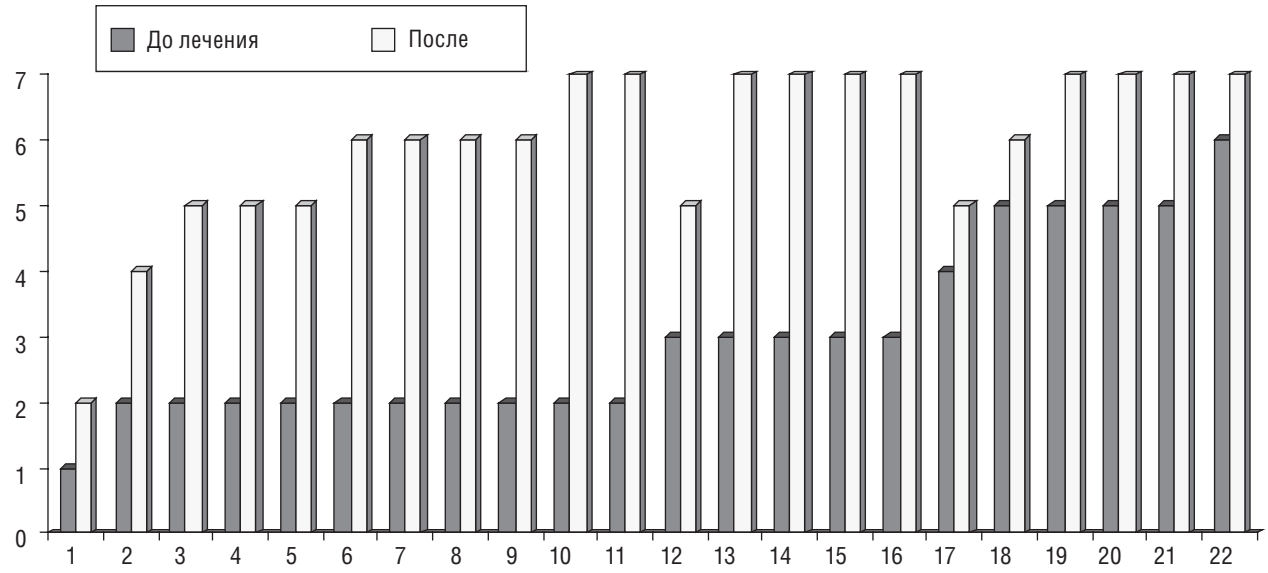

Рис. 3. Влияние форлакса на частоту стула. По горизонтальной оси — номер пациента, по вертикальной оси — частота стула (раз/нд)

да: диагностический, педагогический и собственно терапевтический.

Диагностический аспект донозологического подхода состоит в необходимости активно выявлять самые ранние проявления нарушений суточной регулярности в деятельности желудочно-кишечного тракта. Для этого врач при сборе анамнеза обязательно должен поставить 2 ключевых вопроса: 1 — «Сколько раз за 7 дней недели у Вас бывает стул?» и 2 — «В какое время суток обычно бывает стул?». Выявив нерегулярность в работе кишечника в виде отсутствия физиологически нормального ежедневного утреннего опорожнения кишечника (что характерно для большинства больных), врач непременно не должен стесняться вносить в диагноз заболевание «Запор» (которое имеет свой номер К 59.0 по Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра). При частоте стула 5–6 раз в неделю — ставится диагноз «Запор I степени тяжести». При частоте стула 3–4 раза в неделю — «Запор II степени тяжести». При частоте стула 1–2 раза в неделю — «Запор III степени тяжести.

Педагогический аспект донозологического подхода к профилактике внутренних болезней состоит в том, что больного необходимо информировать о возможности возникновения кишечных и внекишечных осложнений хронического запора, одним из самых актуальных в Санкт-Петербурге является колоректальный рак. Кроме информирования следует обучать пациентов с нерегулярным ритмом стула обязательно вести дневник питания и опорожнения кишечника хотя бы за неделю до посещения врача. Такой дневник помогает врачу точно диагностировать стадию тяжести запора и модифицировать диету для его устранения.

Практически важным для терапевтов является терапевтический аспект донозологического подхода для профилактики кишечных и внекишечных осложнений хронического запора.

Запор I степени тяжести устраняется при соблюдении именно утреннего ритма дефекации (утренняя фаза опорожнения кишечника так же естественна и физиологична, как ночной сон). Физиологичность утренней фазы дефекации обусловлена именно тем, что порция кала, готовая к дефекации, готовится именно за период ночного сна, в течение которого совершается 5–7 мощных пропульсивных проксимодистальных двигательных актов, заполняющих дистальные участки толстой кишки. Соблюдению утреннего ритма дефекации способствуют три основных фактора здорового образа жизни: адекватное питание (минимум 5 раз в день, минимум 500 грамм овощей и фруктов, около 2–2,5 литров жидкости), достаточная двигательная активность (минимум 30 минут быстрой ходьбы ежедневно) и полноценный ночной сон (начинающийся до полуночи и продолжительностью около 8 часов).

Запор II степени тяжести (кроме указанных выше мер) может быть устранен, если диета, двигательная активность и достаточный сон в течение 2–4 недель нормализации образа жизни были не совсем эффективны, назначением безвредных и эффективных слабительных средств. Такими средствами в настоящее время признаны (для молодых, беременных, пожилых пациентов) полиэтиленгликоль в виде форлакса или лактулоза в виде дюфалака.

Преимущества форлакса состоят в том, что он не метаболизируется и не всасывается в кровь, а только увеличивает объем каловых масс за счет удержания молекул воды в полости кишечника, что способствует восстановлению физиологического (утреннего) циркадианного ритма дефекации.

Преимущество дюфалака состоит в том, что, способствуя нормализации ритма дефекации, он является пищевым субстратом для полезной микрофлоры кишечника, а также способствует профилактике патологии печени путем уменьшения поступления аммиака через энтерогепатическую циркуляцию (профилактика печеночной энцефалопатии).

Следует подчеркнуть, что для лечения больных хроническим запором надо избегать применения препаратов сены, поскольку доказано морфологически, что лаксативы, содержащие сену, при длительном употреблении приводят к повреждению межмышечных ганглиев нейронной сети толстой кишки, приводя к еще более грозному виду патологии — приобретенная болезнь Гиршпрунга (толстокишечный аганглиноз).

При выявлении запора III степени тяжести (при частоте стула 1–2 раза в неделю) больной должен быть дополнительно обследован для исключения органической патологии толстой кишки (полипоз, дивертикулез, язвенный колит, болезнь Крона, колоректальный рак и др.), ему должна быть назначена консультация проктолога, эндоскописта, гинеколога. Если органические виды патологии исключены, больным (преимущественно женщинам после 55 лет, у которых длительный прием традиционных слабительных средств не приводит к устранению резистентных запоров, рекомендуют прокинетик прукалоприд (резолор).

Таким образом, можно констатировать три основных превентивных аспекта донозологического подхода к ранней диагностике и лечению внутренних болезней:

1. Необходимость профилактической диагностики и коррекции самых ранних отклонений от физиологически оптимальной регулярности циркадианного ритма кишечника.
2. Возможность использования апробированного метода хроноэнтерографии для самой ранней диагностики брадиэнтерии как доказанного фактора риска кишечных и внекишечных внутренних болезней.
3. Профилактическое использование обнаруженной и доказанной закономерной зависимости физиологической регулярности циркадианного ритма кишечника от своевременности акрофазы этого ритма.

REFERENCES

1. Zaharchenko M. P., Zaharchenko M. M., Zaharchenko V. M., Mazur Z. M., Panov V. P. Problema donozologicheskoj korrekcii sostojanija zdorov'ja pri formirovanii zdorovogo obraza zhizni [The problem of correction of prenosological health in the formation of of a healthy lifestyle]. Donozologija. 2012; (11) № 2: 65–70. (in Russian)
2. Zaharchenko M. P., Shcherbuk Ju. A., Berzin I. A., Zaharchenko V. M. Diagnostika tipa reagirovanija na fizicheskuju nagruzku u sportsmenov [Diagnostics type of reaction to physical stress in athletes]. Zdorovyj obraz zhizni i vrednye dlja zdorov'ja faktory. Materialy sed'moj mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii, 15–16 dekabrja. 2011; 258–259 (in Russian).
3. Shemerovskii K. A. Donozologicheskaja diagnostika i racional'naja terapija kishechnoj bradiaritmii [Prenosological diagnostics and rational therapy of bowel bradyarrhitmia]. Donozologija i zdorovyj obraz zhizni. 2011; № 2 (9): 54–62 (in Russian).
4. Shemerovskii K. A. Zapor — faktor riska kolorektal'nogo raka [Constipation is a risk factor for colorectal cancer]. Klinicheskaja medicina. 2005. № 2: 60–64 (in Russian).
5. Shemerovskii K. A. Hronojenterografija — monitoring okolosutochnogo ritma jevakuatornoj funkcii kishechnika [Chronoenterographia — monitoring of circadian rhythm of the bowel evacuation function]. Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2002; (133). № 5: 582–584. (in Russian).
6. Shemerovskii K. A., Shabanov P. D. Povedencheskij aspekt cirkadiannogo ritma funkcionirovanija kishechnika [The behavioral aspect of circadian rhythm bowel function]. Mehanizmy funkcionirovanija visceral'nyh sistem, VII Vserossijskaja konferencija s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashhennaja 160-letiju so dnja rozhdenija I. P. Pavlova. 2009; 451–452. (in Russian).
7. Halberg F., Watanabe H. Chronobiology and Chronomedicine. Tokio, MEDICAL REVIEW, 1992.
8. Halberg F., Cornelissen G., Shemerovsky K. A.: From Pavlov's time coding and conditioned reflexes to a Chronophysiology of human nutrition. Romanian J. Physiology 1995; 32 (1–4): 97–106.
9. Kotake K., Koyama Y, Nasy J, et al., Relation of Family history of cancer and enviromental factors to the risk of colorectal cancer: a case-control study. Japanese J Clin Oncol 1995; 25: 195–202.
10. Sharma S, Longo WE, Baniadam B, Colorectal manifestations of endocrine disease. Diseaes of Colon and rectum 1995; 38: 318–323.
11. Shemerovsky C.: Chronobiologic Principle of Premature Ageing Prevention. Advances in Gerontology. 2000; 5 (226): 79.
12. Talley N. J., Lasch K. L., Baum C. L. Hronicheskij zapor i soputstvujushhie sostojanija: probely v ponimanii problemy//Klinicheskaja Gastrojenterologija i Gepatologija. Russkoe izdanie [Chronic constipation and co-morbid conditions: gaps in the understanding of the problem//Clinical Gastroenterology and Hepatology. Russian edition]. 2009; 2 (6): 446–456. (in Russian).

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарченко М. П., Захарченко М. М., Захарченко В. М., Мазур З. М., Панов В. П. Проблема донозологической коррекции состояния здоровья при формировании здорового образа жизни. Донозология. 2012. № 2 (11): 65–70.
2. Захарченко М. П., Щербук Ю. А., Берзин И. А., Захарченко В. М. Диагностика типа реагирования на физическую нагрузку у спортсменов. Донозология-2011. Здоровый образ жизни и вредные для здоровья факторы. Материалы седьмой международной научной конференции, 15–16 декабря 2011 г.: 258–259.
3. Шемеровский К. А. Донозологическая диагностика и рациональная терапия кишечной брадиаритмии. Донозология и здоровый образ жизни. 2011; 9 (2): 54–62.
4. Шемеровский К. А. Запор — фактор риска колоректального рака. Клиническая медицина. 2005; № 2: 60–64.
5. Шемеровский К. А. Хроноэнтерография — мониторинг околосуточного ритма эвакуаторной функции кишечника. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002; 133 (5): 582–584.
6. Шемеровский К. А., Шабанов П. Д. Поведенческий аспект циркадианного ритма функционирования кишечника. Механизмы функционирования висцеральных систем VII Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 160-летию со дня рождения И. П. Павлова. 2009: 451–452.

7. Halberg F., Watanabe H. Chronobiology and Chronomedicine. Tokio, MEDICAL REVIEW, 1992.
8. Halberg F., Cornelissen G., Shemerovsky K.A.: From Pavlov's time coding and conditioned reflexes to a Chronophysiology of human nutrition. Romanian J. Physiology 1995; 32 (1–4): 97–106.
9. Kotake K., Koyama Y, Nasy J, et al., Relation of Family history of cancer and enviromental factors to the risk of colorectal cancer: a case-control study. Japanese J Clin Oncol 1995; 25: 195–202.
10. Sharma S, Longo WE, Baniadam B, Colorectal manifestations of endocrine disease. Diseaes of Colon and rectum 1995; 38: 318–323.
11. Shemerovsky C.: Chronobiologic Principle of Premature Ageing Prevention. Advances in Gerontology. 2000; 5 (226): 79.
12. Talley N. J., Lasch K. L., Baum C. L. Хронический запор и сопутствующие состояния: пробелы в понимании проблемы // Клиническая Гастроэнтерология и Гепатология. Русское издание. 2009; 2 (6): 446–456.