



# Физическая активность и желчнокаменная болезнь

И.Н. Григорьева<sup>1,\*</sup>, Т.Е. Нотова<sup>2</sup>, Т.И. Романова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики»» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация

**Цель обзора:** представить данные отечественных и зарубежных исследований об ассоциации физической активности (ФА) и желчнокаменной болезни (ЖКБ).

**Основные положения.** Низкая ФА является одним из четырех основных факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Частота низкой ФА у мужчин и женщин РФ (по данным диспансеризации 2016 г.) составляет 19 %. Глобальная распространенность ЖКБ составляет до 20 % среди взрослых. Во многих систематических обзорах и метаанализах подтверждена обратная ассоциация между ЖКБ и ФА в мире независимо от потенциальных факторов риска ЖКБ, при этом наблюдался четкий дозозависимый эффект — относительный риск (RR) ЖКБ составлял 0,87 (95 % ДИ 0,83–0,92) на 20 метаболических эквивалентов (MET) ФА в неделю. По нашим результатам эпидемиологического обследования в рамках программы ВОЗ «MONICA» в г. Новосибирске ( $n = 870$  чел.) среди женщин 25–64 лет с низкой общей ФА (менее 800 MET-мин/нед), а также при наличии первого класса ФА в свободное время ЖКБ встречалась значительно чаще (1-й класс — 33 %, 2–4-й классы — 8,7–11,0 %,  $p < 0,01$ ). ФА благоприятно влияет практически на все механизмы желчекамнеобразования: улучшает метаболизм холестерина в желчи, повышает сывороточный ХС ЛВП, синтез желчных кислот, стимулирует выброс холецистокинина, снижает гиперсекрецию муцина, увеличивает разнообразие и богатство кишечной микробиоты. Ежедневная ФА служит мерой профилактики ЖКБ: риск ЖКБ снижается на 66 % (95 % ДИ; 0,18–0,86).

**Закключение.** ФА признана защитным агентом против образования камней в желчном пузыре.

**Ключевые слова:** физическая активность, желчнокаменная болезнь, механизмы

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» No AAAA-A17-117112850280-2.

**Для цитирования:** Григорьева И.Н., Нотова Т.Е., Романова Т.И. Физическая активность и желчнокаменная болезнь. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-7-14>

## Physical Activity and Gallstone Disease

Irina N. Grigor'eva<sup>1,\*</sup>, Tatyana E. Notova<sup>2</sup>, Tatyana I. Romanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — branch of the Federal Scientific Center "Institute of Cytology and Genetics" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

**Aim:** to present data of Russian and foreign studies about association between physical activity (PA) and gallstone disease (GSD).

**Key point.** A low PA level is one of the four major risk factors for chronic non-infectious diseases. The frequency of low PA in men and women of the Russian Federation (according to the medical examination in 2016) is 19 %. The global prevalence of GSD is up to 20 % among adults. Many systematic reviews and meta-analyses have confirmed an inverse association between GSD and PA in the world, regardless of potential risk factors for GSD, with a clear dose-dependent effect — the relative risk (RR) of GSD was 0.87 (95 % CI 0.83–0.92) per 20 metabolic equivalents (MET) of PA per week. According to our results of an epidemiological survey in the framework of the WHO MONICA program in Novosibirsk ( $n = 870$ ) among women aged 25–64 with low total PA (less than 800 MET/min/week), as well as with the first class of PA in leisure-time, GSD occurred much more often (class 1 — 33 %, classes 2–4 — 8.7–11.0 %,  $p < 0.01$ ). PA favorably affects almost all mechanisms of gallstone formation: improves cholesterol metabolism in bile,

increases serum HDL cholesterol, bile acid synthesis, stimulates the release of cholecystokinin, reduces mucin hypersecretion, increases the diversity and richness of the intestinal microbiota. Daily PA serves as a preventive measure for GSD: the risk of GSD is reduced by 66 % (95 % CI 0.18–0.86).

**Conclusion.** EASL has recognized PA as a protective agent against gallstone formation.

**Keywords:** physical activity, gallstone disease, mechanisms

**Conflict of interest:** The work was carried out according to the state assignment within the framework of the budget topic “Epidemiological monitoring of the state of public health and the study of molecular genetic and molecular biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment” No. AAAA-A17-117112850280-2.

**For citation:** Grigor'eva I.N., Notova T.E., Romanova T.I. Physical Activity and Gallstone Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-7-14>

## Введение

По определению ВОЗ (2010), физическая активность (ФА) — это какое-либо движение тела, производимое скелетными мышцами, которое требует расхода энергии [1]. ФА каждого четвертого взрослого человека в мире не соответствует международным рекомендуемым уровням ФА, что, по прогнозам, станет причиной 5,3 миллиона из 57 миллионов смертей во всем мире, что составит 9 % преждевременной смертности и 6–10 % всех случаев смерти от основных неинфекционных заболеваний [2]. Отсутствие ФА является четвертым по значимости фактором риска глобальной смертности [1]. Низкая ФА или ее отсутствие является признанным модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистой патологии и целого ряда других хронических заболеваний [3]: с низкой ФА связано 30 % риска развития ИБС, 27 % риска сахарного диабета, 21–25 % риска рака молочной железы и толстой кишки, а также 15–20 % риска переломов шейки бедра у пожилых людей [4]. Взрослым в возрасте 18–64 лет рекомендуется уделять аэробной ФА умеренной интенсивности не менее 150–300 мин/нед (например, быстрая ходьба) или аэробной ФА высокой интенсивности, такой как тяжелая атлетика, не менее 75–150 минут в неделю [1]. Частота низкой ФА у мужчин и женщин РФ (по данным диспансеризации 2016 г.) составляет 19 % [5].

Общую ФА оценивают путем умножения интенсивности каждой активности (определяемой в метаболических эквивалентах — МЕТ) на ее продолжительность. МЕТ оценивается как энергопотребление данной деятельности, деленное на энергопотребление покоя: 1 МЕТ = 3,5 мл поглощения  $O_2$ /кг/мин. По степени энергетических затрат ФА делят на 3 уровня: низкая (легкая) ФА — это такая нагрузка, которая сопровождается сжиганием энергии от 1,1 до 2,9 МЕТ/мин; умеренная ФА — от 3 до 5,9 МЕТ/мин; интенсивная ФА — от 6 МЕТ/мин и выше [4].

## Общие сведения о ЖКБ

Заболевания печени и желчевыводящих путей являются одной из основных причин

смертности и заболеваемости, и в 2017 году на их долю во всем мире пришлось 2,4 миллиона смертей [6]. Глобальная распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) составляет до 20 % среди взрослых [7]. В 2015 году в США годовые расходы на здравоохранение при заболеваниях желчевыводящих путей составили 10,3 млрд долларов; в Германии ежегодно проводится более 175 000 холецистэктомий по поводу ЖКБ [8].

Желчные камни состоят из холестерина в 90 % случаев (остальные 10 % составляют черные и коричневые пигментные камни) и часто связаны с системными метаболическими нарушениями, например с метаболическим синдромом [9]. Патогенез холестериновых камней в желчном пузыре определяется взаимодействием пяти основных дефектов, которые включают: 1) наличие «литогенных» генов (*LITH*) и другие генетические факторы; 2) гиперсекрецию холестерина в печени, способствующую перенасыщению желчи желчного пузыря; 3) быстрые фазовые переходы холестерина в желчи, приводящие к осаждению твердых кристаллов холестерина; 4) нарушение моторики желчного пузыря с гиперсекрецией и накоплением муцинового геля в просвете желчного пузыря и иммуноопосредованное воспаление желчного пузыря; 5) кишечные факторы, включая абсорбцию холестерина, замедление перистальтики кишечника и измененную микробиоту кишечника [10].

Риск образования камней в желчном пузыре связан с сочетанием немодифицируемых (женский пол, возраст, генетические особенности, например полиморфизм гена *ABCG8*) и модифицируемых (окружающая среда, образ жизни) факторов. Последние включают в себя сочетание избыточной массы тела, наличия беременностей, дислипидемии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и диабета, отсутствия ФА и высококалорийного питания [8, 11], а также существуют более редкие факторы риска ЖКБ: полное парентеральное питание, быстрая потеря веса, целиакия, гемолитическая анемия, прием фибратов, эстрогенов и др. [10].

## ФА и ЖКБ: за и против

*За.* В литературе есть целый ряд исследований, в том числе систематические обзоры и метаанализы,

подтверждающих обратную ассоциацию между ЖКБ и ФА [8, 12–38]. Сниженная ФА является фактором риска ЖКБ у женщин в Германии [8], Канаде [12, 29], Японии [13], Польше [14], Индии [15], Италии [16, 36], США [17–23, 32], Китае [24, 37], Великобритании [25, 30], Мексике [26], Турции [27], Иране [28], Норвегии [31], Корее [35], России [38], а также в мультиэтнических когортах [33, 34]. В проспективных когортных исследованиях M.F. Leitzmann et al. показали, что относительный риск (RR) ЖКБ составляет 0,63 у мужчин и 0,69 у женщин при сравнении лиц с наибольшей и наименьшей ФА, независимо от других потенциальных факторов риска [17, 18].

По данным российского исследования также выявлено, что среди женщин 25–64 лет с низкой общей ФА (ОФА) (менее 800 МЕТ/мин/нед), а также при наличии первого класса ФА в свободное время (ФАСВ), т.е. минимальной ФАСВ в отличие от средней, интенсивной и максимальной ФАСВ в 2, 3, 4-м классах ФАСВ, ЖКБ встречалась значительно чаще, что сопровождалось значимым увеличением уровня триглицеридов в сыворотке крови [38].

В 1994–1995 гг. в рамках программы ВОЗ «MONICA» сотрудниками НИИ терапии СО РАМН было проведено одномоментное эпидемиологическое обследование репрезентативной выборки неорганизованного женского населения Новосибирска в возрасте 25–64 лет ( $n = 870$  чел.). ФА изучали методом интервьюирования с применением стандартного опросника MOSPA (США) [39]. Среди женщин 25–64 лет частота ЖКБ была обратно пропорционально связана с уровнем ОФА ( $p < 0,01$ ), также отмечено существенное повышение частоты ЖКБ (в 1,9 раза,  $p < 0,05$ ) при отсутствии профессиональной ФА (ПФА) по сравнению с таковой при наличии среднего уровня ПФА. У женщин 25–64 лет в 1-м классе ФАСВ ЖКБ встречалась значительно чаще (33 %), чем во 2–4-м классах — 8,7–11,0 % ( $p < 0,01$ ). Среди обследованных женщин как с ЖКБ, так и без ЖКБ не обнаружено зависимости между показателями ОФА и суточной энергоценности рациона питания, а также с уровнями среднесуточного потребления и долей калорийности общих белка, жира и углеводов — во всех случаях  $r < 0,08$ ,  $p > 0,05$ . Распространенность ЖКБ в квартилях ОФА и в классах ФАСВ у женщин также не была ассоциирована с наличием «определенной» ИБС (этот термин используется в протоколе программы ВОЗ «MONICA» в значении «подтвержденной») [40] или артериальной гипертензии или сахарного диабета 2-го типа [38].

В проспективном популяционном исследовании, включавшем 460 937 участников в возрасте 30–79 лет из 10 различных регионов Китая, было доказано, что ОФА была обратно пропорционально связана с ЖКБ: hazard ratio (HR) = 0,86

при сравнении 5-го и 1-го квартилей ОФА (95 % ДИ 0,81–0,90) [37].

Среди мексиканских женщин также отмечена обратная зависимость между временем, затраченным на ФАСВ, и риском асимптомной ЖКБ (отношение шансов — OR = 0,76; 95 % ДИ: 0,61–0,95;  $p = 0,02$ ) [26]. Более высокие уровни ФА (выше 16,6 МЕТ/час в неделю у мужчин или 10,2 МЕТ/час в неделю у женщин) способны уменьшить возникновение симптомов ЖКБ [18].

Метаанализ, включавший 260 000 участников, демонстрирует обратную связь между ФА и ЖКБ (при сравнении групп самого высокого и самого низкого уровней) как у мужчин (OR = 0,76 (95 % ДИ 0,60–0,97), так и у женщин (OR = 0,77; 95 % ДИ 0,66–0,91); при анализе зависимости реакции от дозы относительный риск (RR) ЖКБ составлял 0,87 (95 % ДИ 0,83–0,92; I = 1,0 %) на 20 МЕТ ФА в неделю [34].

По данным 33-летнего проспективного исследования The Aerobics Center Longitudinal Study (ACLS) ( $n = 54\,734$  чел.), проведенного в США, были получены результаты теста максимальной физической нагрузки на беговой дорожке, соответствующего максимальной аэробной мощности (аналогично максимальному потреблению кислорода); показатели теста конкретного пациента классифицируют от 0 до 20 % как низкий fit, т.е. тренированность, физическую форму, следующие 20–40 % — как умеренный fit, а выше 40 % — как высокий fit в соответствии с данными обследованной когорты ACLS [32]. При сравнении с низким кардиореспираторным фитнесом (КРФ) скорректированные OR для заболеваний желчного пузыря для пациентов с умеренным и высоким КРФ составили 0,74 (95 % ДИ 0,55–0,99) и 0,59 (95 % ДИ 0,42–0,82) соответственно, с поправкой на все потенциальные искажающие факторы [32]. Каждое увеличение КРФ на один МЕТ было связано со снижением шансов заболевания желчного пузыря на 8 % у мужчин и на 13 % у женщин [32]. Сходные результаты были представлены в систематическом обзоре, включавшем 218 204 участника: суммарный относительный риск (RR) для наивысшего и самого низкого уровня ФА составил 0,75 (95 % ДИ: 0,69–0,81, гетерогенность  $I^2 = 0$  %), что подтверждает защитный эффект ФН для заболеваний желчного пузыря [30].

Регулярная ФА и соответствующая диета признаны важнейшими мерами профилактики ЖКБ [8]. В иранском кросс-секционном исследовании с участием 1522 мужчин и женщин в возрасте  $\geq 30$  лет было показано, что ежедневная ФА снижает риск ЖКБ на 66 % (95 % ДИ; 0,18–0,86) [28]. Интенсивная ФА и служит протективным фактором для возникновения камней в желчном пузыре [33], и снижает риск холецистэктомии, что было доказано в крупном популяционном когортном исследовании, проведенном в Норвегии [31].

*Против.* Однако некоторые исследователи не обнаружили связи между ЖКБ и ФА [41–47]. В рандомизированном исследовании у датского женского и мужского населения не обнаружено связи между ЖКБ и ФА [41]. В Японии у мужчин ФА не была связана ни с наличием камней в желчном пузыре, ни с постхолецистэктомическим синдромом [44]. Вмешательство, направленное на увеличение ФА от умеренной до высокой, не уменьшило частоту образования сладжа или камней в желчном пузыре во время беременности [47]. В 50-летнем проспективном исследовании 16 785 выпускников Гарвардского университета ФА не являлась предиктором заболеваний желчного пузыря, так же как и артериальная гипертония и сахарный диабет [45], что расходится с общепринятым мнением о факторах риска ЖКБ [8–11, 37].

### Механизмы ассоциации ФА и ЖКБ

Основной механизм эффекта ФА при ЖКБ может быть связан с высвобождением гормона верхних отделов желудочно-кишечного тракта холецистокинина (ХЦК) с прокинетическим эффектом. В ответ на жиры и белки пищи ХЦК запускает множество физиологических процессов, включая холецистокинетический (сокращение желчного пузыря, расслабление сфинктера Одди, усиление оттока желчи и ускорение транзита через тонкий кишечник), панкреозимический эффекты [48], а также ингибирование опорожнения желудка и секреции кислоты, замедление перистальтики толстой кишки и регуляцию насыщения — все это опосредуется через сигнальный каскад рецептора ХЦК А (ССКАР). Ген рецептора ССКАР был идентифицирован как критический ген желчных камней, названный *Lith13*, который связан с повышенной распространенностью холестериновой ЖКБ у людей [10]. Выброс ХЦК увеличивается сразу после тренировки независимо от приема пищи [49]. Острая ФА, т.е. кратковременная интенсивная нагрузка, может увеличить опорожнение желчного пузыря у лиц с патологией билиарного тракта, включая ЖКБ, за счет стимуляции высвобождения ХЦК [29]. Подавление чувства голода также было идентифицировано с повышением уровня ХЦК после острых упражнений [50]. Также активация гладких мышц посредством рецепторов ХЦК усиливает процессы опорожнения и наполнения желчного пузыря, которые влияют на патогенез холестериновых камней в желчном пузыре [51]. Однако другие авторы не находят связи между ФА и уровнем ХЦК [52].

Возможны и другие потенциальные механизмы связи ФА с более низким риском ЖКБ [3, 37]. Более высокая ФА связана со снижением риска ожирения, гиперинсулинемии и сахарного диабета [53], артериальной гипертензии [54] гиперлипидемии, включая гипертриглицеридемию и низкие уровни ХС ЛВП [13, 17, 55]. Именно эти заболевания признаны факторами риска ЖКБ [8, 9, 11,

56]. Например, сывороточный ХС ЛВП как маркер обратного транспорта холестерина в печень действует как предшественник синтеза желчных кислот [57], поэтому повышение уровня ХС ЛВП в сыворотке крови обратно пропорционально распространенности камней в желчном пузыре [56]. Доказано, что низкие уровни ХС ЛВП в сыворотке крови повышаются при ФА даже и при наличии ЖКБ [58]. Кроме того, ФА ускоряет окисление жиров в организме [59], а также благоприятно влияет на гиперсекрецию муцина эпителием желчного пузыря (муцин — известный пронуклеирующий фактор для кристаллов ХС в желчи), опосредованную свободными жирными кислотами [60].

Также ФА способствует снижению показателей системного воспаления за счет изменения про- и противовоспалительных факторов, в частности С-реактивного белка, адипонектина и интерлейкина-6 [61], а также активации G-белка 1 рецептора желчных кислот (G protein bile acid receptor 1 — GPBAR-1), которая индуцируется циркулирующим желчными кислотами в клетках Купфера печени, опосредующим последующую активацию других иммунных клеток, таких как макрофаги, моноциты и дендритные клетки [62]. Возможно, ФА может влиять на риск заболевания желчного пузыря, модулируя подвижность желчного пузыря путем увеличения тонуса блуждающего нерва [63], который влияет как на сокращение (мускариновые рецепторы M1), так и на расслабление желчного пузыря (мускариновые рецепторы M2) [64]. Высказывается мнение о механическом воздействии ФА на моторику ЖКТ в виде вибрации и «подпрыгивания» кишечника во время упражнений [58], тогда как снижение моторики желчного пузыря и толстой кишки являются звеньями патогенеза ЖКБ [65].

При ЖКБ обычно наблюдают дефицит желчных кислот в желчи (они способствуют сольubilизации холестерина в желчи, а также действуют как сигнальные молекулы для всего ЖКТ), поэтому урсодезоксихолевая кислота является общепризнанным средством для лечения ЖКБ [66]. У женщин с ожирением и инсулинорезистентностью после 14-недельной ФН и диеты увеличился синтез желчных кислот в печени [67]. Бег на средние дистанции приводит к снижению сывороточных желчных кислот на 46 % у спортсменов [68]. Физические упражнения восстанавливают отрицательную обратную связь в энтерогепатическом метаболизме желчных кислот, способствуют синтезу большего количества желчных кислот печенью в желчь, уменьшая их содержание в сыворотке [68]. У физически активных мышей по сравнению с контролем также был показан рост секреции желчных кислот в желчь на 68 % [69]. Умеренная длительная ФА улучшает секрецию не только солей желчных кислот, но и фосфолипидов у крыс [70]. Одним из механизмов защитного действия ФА на образование

конкрементов в желчном пузыре у людей является снижение уровня холестерина желчи [21] и уменьшение литогенности желчи [19, 20]. У мышей на фоне тренировок на выносливость почти в 2 раза повышалась экспрессия нескольких генов, участвующих в метаболизме холестерина в желчи, эффективно снижалось содержание холестерина в желчи, одновременно подавлялось образование конкрементов в желчном пузыре [71].

### ФА и микробиота

Доказано, что нарушение микробиоты кишечника вносит значительный вклад в развитие не только самой ЖКБ, но и множества расстройств, которые являются факторами риска ЖКБ, включая ожирение, сахарный диабет и т. д. [72–74]. Влияние ФА на микробиоту в целом благоприятное [75–78], включая увеличение разнообразия и богатства микробиоты у физически активных лиц, в том числе *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis* и *Akkermansia muciniphila* [79], *Veillonella* и др., причем *V. atypica* улучшает спортивные результаты за счет вызванного ФН метаболического превращения лактата в пропионат [80]. ФН значительно сокращает время транзита через ЖКТ [81], что также модулирует состав кишечной микробиоты. Известно, что лица с ожирением (и большие ЖКБ) имеют большее соотношение *Firmicutes* / *Bacteroidetes* [73], и ФА может улучшить это соотношение за счет увеличения *Bacteroides* [77]. В кишечнике бактерии продуцируют чрезвычайно

важные короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — модуляторы метаболизма, иммунитета, нейромедиаторы, источники питания клеток слизистой оболочки кишечника и т. д.; аэробные упражнения приводят к росту концентрации КЦЖК в кале [82], при этом КЦЖК могут представлять собой ключевые модуляторы физической работоспособности [83]. Выделены определенные микроорганизмы, обладающие способностью повышать ФА и работоспособность [78]. Связь между ФА и составом микробиоты кишечника, по-видимому, двунаправленная.

### Заключение

На основании многочисленных исследований ФА признана защитным агентом против образования конкрементов в желчном пузыре, что было подчеркнуто рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) [85]. Для увеличения двигательной активности населения планеты существует программа «Глобальный план действий ВОЗ по повышению уровня физической активности на 2018–2030 гг.: повышение уровня активности людей для укрепления здоровья в мире» [86], поскольку повышение уровня ФА у взрослых и пожилых людей снижает смертность от всех причин и является одной из самых эффективных стратегий улучшения первичной, вторичной и третичной профилактики и лечения заболеваний в различных глобальных условиях [87].

### Литература / References

1. Bull F.C., Al-Ansari S.S., Biddle S., Borodulin K., Buman M.P., Cardon G., et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020;54(24):1451–62. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102955
2. Lee I.-M., Shiroma E.J., Lobelo F., Puska P., Blair S.N., Katzmarzyk P.T. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet.* 2012; 380(9838):219–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61031-9
3. Warburton D.E., Nicol C.W., Bredin S.S. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ.* 2006;174(6):801–9. DOI: 10.1503/cmaj.051351
4. Дрaпкина О.М., Дроздова Л.Ю., Лищенко О.В. Методические рекомендации по повышению физической активности. ФГБУ НМИЦ профилактической медицины МЗ России. М., 2019. 58 с. [Drapkina O.M., Drozdova L.Yu., Lishchenko O.V. Guidelines for increasing physical activity. Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia. Moscow, 2019. 58 p. (In Russ.).]
5. Егaнян Р.А., Калинин А.М., Кушунина Д.В. Региональные особенности питания и физической активности в субъектах Российской Федерации с различными уровнями сердечно-сосудистой смертности (по данным диспансеризации определенных групп взрослого населения). *Профилактическая медицина.* 2019;22(1):66–73. [Eganyan R.A., Kalinina A.M., Kushunina D.V. The regional features of nutrition and physical activity in the subjects of the Russian Federation with different cardiovascular mortality rates according to the screening of some adult population groups. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(1):66–73 (In Russ.).] DOI: 10.17116/profmed20192201166
6. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. *Lancet.* 2018;392(10159):1736–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
7. Everhart J.E., Ruhl C.E. Burden of digestive diseases in the United States Part III: Liver, biliary tract, and pancreas. *Gastroenterology.* 2009;136(4):1134–44. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.038
8. Gutt C., Schäfer S., Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(9):148–58. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0148
9. Григорьева И.Н., Логвиненко Е.В., Веревкин Е.Г., Суворова Т.С., Тов Н.Л. Клинические характеристики, фактическое питание и профилактика желчнокаменной болезни в сочетании с метаболическим синдромом у женщин. *Эксперимент и клин гастроэнтерология* 2019;165(5):91–6. [Grigor'eva I.N., Logvinenko E.V., Verevkin E.G., Suvorova T.S., Tov N.L. Clinical features, nutrition and prevention of gallstone disease in combination with metabolic syndrome in women. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;165(5):91–6 (In Russ.).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-91-96
10. Wang H.H., Portincasa P., Liu M., Tso P., Wang D.Q. An Update on the Lithogenic Mechanisms of Cholecystokinin A Receptor (CCKAR), an Important Gallstone Gene for

- Lith13. *Genes (Basel)*. 2020;11(12):1438. DOI: 10.3390/genes11121438
11. Stokes C.S., Lammert F. Excess Body Weight and Gallstone Disease. *Visc Med*. 2021;37(4):254–60. DOI: 10.1159/000516418
  12. Williams C.N., Johnston J.L. Prevalence of gallstones and risk factors in Caucasian women in a rural Canadian community. *Can Med Assoc J*. 1980;122(6):664–8.
  13. Kato I., Nomura A., Stemmermann G.N., Chyou P.H. Prospective study of clinical gallbladder disease and its association with obesity, physical activity, and other factors. *Dig Dis Sci*. 1992;37(5):784–90. DOI: 10.1007/BF01296440
  14. Ostrowska L., Karczewski J., Serwin A.B. Uwarunkowania zawodowo-socjalne w przebiegu kamicy żółciowej [Occupational-social influence in the course of cholelithiasis]. *Med Pr*. 1996;47(5):461–5.
  15. Ortega R.M., Fernández-Azuela M., Encinas-Sotillos A., Andrés P., López-Sobaler A.M. Differences in diet and food habits between patients with gallstones and controls. *J Am Coll Nutr*. 1997;16(1):88–95. DOI: 10.1080/07315724.1997.10718655
  16. Misciagna G., Centonze S., Leoci C., Guerra V., Cisternino A.M., Ceo R., et al. Diet, physical activity, and gallstones—a population-based, case-control study in southern Italy. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(1):120–6. DOI: 10.1093/ajcn/69.1.120
  17. Leitzmann M.F., Giovannucci E.L., Rimm E.B., Stampfer M.J., Spiegelman D., Wing A.L., et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med*. 1998;128(6):417–25. DOI: 10.7326/0003-4819-128-6-199803150-00001
  18. Leitzmann M.F., Rimm E.B., Willett W.C., Spiegelman D., Grodstein F., Stampfer M.J., et al. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med*. 1999;341(11):777–84. DOI: 10.1056/NEJM199909093411101
  19. Utter A., Goss F. Exercise and gall bladder function. *Sports Med*. 1997;23(4):218–27. DOI: 10.2165/00007256-199723040-00002
  20. Utter A.C., Whitcomb D.C., Nieman D.C., Butterworth D.E., Vermillion S.S. Effects of exercise training on gallbladder function in an obese female population. *Med Sci Sports Exerc*. 2000;32(1):41–5. DOI: 10.1097/00005768-200001000-00007
  21. Chuang C.Z., Martin L.F., LeGardeur B.Y., Lopez A. Physical activity, biliary lipids, and gallstones in obese subjects. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(6):1860–5. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03884.x
  22. Storti K.L., Brach J.S., FitzGerald S.J., Zmuda J.M., Cauley J.A., Kriska A.M. Physical activity and decreased risk of clinical gallstone disease among post-menopausal women. *Prev Med*. 2005;41(3–4):772–7. DOI: 10.1016/j.ypmed.2005.04.002
  23. Kriska A.M., Brach J.S., Jarvis B.J., Everhart J.E., Fabio A., Richardson C.R., et al. Physical activity and gallbladder disease determined by ultrasonography. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(11):1927–32. DOI: 10.1249/mss.0b013e3181484d0e
  24. Hou L., Shu X.O., Gao Y.T., Ji Bu-T., Weiss J.M., Yang G., et al. Anthropometric measurements, physical activity, and the risk of symptomatic gallstone disease in Chinese women. *Ann Epidemiol*. 2009;19(5):344–50. DOI: 10.1016/j.annepidem.2008.12.002
  25. Banim P.J., Luben R.N., Wareham N.J., Sharp S.J., Khaw K.T., Hart A.R. Physical activity reduces the risk of symptomatic gallstones: a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(8):983–8. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833732c3
  26. Henao-Morán S., Denova-Gutiérrez E., Morán S., Duque X., Gallegos-Carrillo K., Macías N., et al. Recreational physical activity is inversely associated with asymptomatic gallstones in adult Mexican women. *Ann Hepatol*. 2014;13(6):810–8.
  27. Celikagi C., Genc A., Bal A., Uçok K., Turamanlar O., Ozkececi Z.T., et al. Evaluation of daily energy expenditure and health-related physical fitness parameters in patients with cholelithiasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(10):1133–8. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000159
  28. Ansari-Moghaddam A., Khorram A., Miri-Bonjar M., Mohammadi M., Ansari H. The Prevalence and Risk Factors of Gallstone Among Adults in South-East of Iran: A Population-Based Study. *Glob J Health Sci*. 2015;8(4):60–7. DOI: 10.5539/gjhs.v8n4p60
  29. Shephard R.J. Physical Activity and the Biliary Tract in Health and Disease. *Sports Med*. 2015;45(9):1295–309. DOI: 10.1007/s40279-015-0346-3
  30. Aune D., Leitzmann M., Vatten L.J. Physical Activity and the Risk of Gallbladder Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Phys Act Health*. 2016;13(7):788–95. DOI: 10.1123/jpah.2015-0456
  31. Talseth A., Ness-Jensen E., Edna T.H., Hoveem K. Risk factors for requiring cholecystectomy for gallstone disease in a prospective population-based cohort study. *Br J Surg*. 2016;103(10):1350–7. DOI: 10.1002/bjs.10205
  32. Li C., Mikus C., Ahmed A., Hu G., Xiong K., Zhang Y., et al. A cross-sectional study of cardiorespiratory fitness and gallbladder disease. *Ann Epidemiol*. 2017;27(4):269–73.e3. DOI: 10.1016/j.annepidem.2016.11.001
  33. Figueiredo J.C., Haiman C., Porcel J., Buxbaum J., Stram D., Tambe N., et al. Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):153. DOI: 10.1186/s12876-017-0678-6
  34. Zhang Y.P., Zhao Y.L., Sun Y.L., Zhu R.T., Wang W.J., Li J. Physical Activity and the Risk of Gallstone Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(9):857–68. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000571
  35. Ryu S., Chang Y., Kim Y.S., Kim H.J. Prolonged sitting increases the risk of gallstone disease regardless of physical activity: a cohort study. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(7):864–9. DOI: 10.1080/00365521.2018.1476910
  36. Shanmugam H., Molina Molina E., Di Palo D.M., Faienza M.F., Di Ciaula A., Garruti G., et al. Physical Activity Modulating Lipid Metabolism in Gallbladder Diseases. *J Gastrointest Liver Dis*. 2020;29(1):99–110. DOI: 10.15403/jgld-544
  37. Pang Y., Lv J., Kartsonaki C., Yu C., Guo Y., Du H., et al. Association of physical activity with risk of hepatobiliary diseases in China: a prospective cohort study of 0.5 million people. *Br J Sports Med*. 2021;55(18):1024–33. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102174
  38. Григорьева И.Н., Никитин Ю.П., Курилович С.А., Богатырев С.Н., Шахматов С.Г., Симонова Г.И. Исследование физической активности как фактора риска желчнокаменной болезни в неорганизованной женской популяции г. Новосибирска. *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 1999;5:16–8. [Grigor'eva I.N., Nikitin Yu.P., Kurilovich S.A., Bogatyrev S.N., Shakhmatov S.G., Simonova G.I. Study of physical activity as a risk factor for cholelithiasis in an unorganized female population in Novosibirsk. *Disease Prevention and Health Promotion*. 1999;5:16–8 (In Russ.)].
  39. Roeykens J., Rogers R., Meeusen R., Magnus L., Borms J., de Meirleir K. Validity and reliability in a Flemish population of the WHO-MONICA Optional Study of Physical Activity Questionnaire. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(7):1071–5. DOI: 10.1097/00005768-199807000-00008
  40. Григорьева И.Н., Рагино Ю.И., Романова Т.И., Малутина С.К. Ассоциация между «определенной» ИБС и ЖКБ у мужчин и у женщин различных возрастных групп (эпидемиологическое исследование). *Атеросклероз*. 2019;15(2):32–8. [Grigorieva I.N., Ragino Yu.I., Romanova T.I., Maljutina S.K. Association between coronary heart disease and gallstone disease (epidemiological study). *Atherosclerosis*. 2019;15(2):32–8 (In Russ.)]. DOI: 10.15372/ATER20190205
  41. Jørgensen T. Gall stones in a Danish population. Relation to weight, physical activity, smoking, coffee con-

- sumption, and diabetes mellitus. *Gut*. 1989;30(4):528–34. DOI: 10.1136/gut.30.4.528
42. Basso L., McCollum P.T., Darling M.R., Tocchi A., Tanner W.A. A descriptive study of pregnant women with gallstones. Relation to dietary and social habits, education, physical activity, height, and weight. *Eur J Epidemiol*. 1992;8(5):629–33. DOI: 10.1007/BF00145375
  43. Sarin S.K., Negi V.S., Dewan R., Sasan S., Saraya A. High familial prevalence of gallstones in the first-degree relatives of gallstone patients. *Hepatology*. 1995;22(1):138–41.
  44. Kono S., Shinchi K., Todoroki I., Honjo S., Sakurai Y., Wakabayashi K., et al. Gallstone disease among Japanese men in relation to obesity, glucose intolerance, exercise, alcohol use, and smoking. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30(4):372–6. DOI: 10.3109/00365529509093293
  45. Sahi T., Paffenbarger R.S., Hsieh C.C., Lee I.M. Body mass index, cigarette smoking, and other characteristics as predictors of self-reported, physician-diagnosed gallbladder disease in male college alumni. *Am J Epidemiol*. 1998;147(7):644–51. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009505
  46. Williams P.T. Independent effects of cardiorespiratory fitness, vigorous physical activity, and body mass index on clinical gallbladder disease risk. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2239–47.
  47. Ko C.W., Napolitano P.G., Lee S.P., Schulte S.D., Ciol M.A., Beresford S.A. Physical activity, maternal metabolic measures, and the incidence of gallbladder sludge or stones during pregnancy: a randomized trial. *Am J Perinatol*. 2014;31(1):39–48. DOI: 10.1055/s-0033-1334455
  48. Krishnamurthy S., Krishnamurthy G.T. Biliary dyskinesia: role of the sphincter of Oddi, gallbladder and cholecystokinin. *J Nucl Med*. 1997;38(11):1824–30.
  49. Philipp E., Wilckens T., Friess E., Platte P., Pirke K.M. Cholecystokinin, gastrin and stress hormone responses in marathon runners. *Peptides*. 1992;13(1):125–8. DOI: 10.1016/0196-9781(92)90150-2
  50. Schubert M.M., Desbrow B., Sabapathy S., Leveritt M. Acute exercise and subsequent energy intake. A meta-analysis. *Appetite*. 2013;63:92–104. DOI: 10.1016/j.appet.2012.12.010
  51. Portincasa P., Di Ciaula A., vanBerge-Henegouwen G.P. Smooth muscle function and dysfunction in gallbladder disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6(2):151–62. DOI: 10.1007/s11894-004-0043-0
  52. Davis J., Camilleri M., Eckert D., Burton D., Joyner M., Acosta A. Physical activity is associated with accelerated gastric emptying and increased ghrelin in obesity. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(11):e13879. DOI: 10.1111/nmo.13879
  53. Fujita H., Hosono A., Shibata K., Tsujimura S., Oka K., Okamoto N., et al. Physical Activity Earlier in Life Is Inversely Associated With Insulin Resistance Among Adults in Japan. *J Epidemiol*. 2019;29(2):57–60. DOI: 10.2188/jea.JE20170180
  54. Börjesson M., Onerup A., Lundqvist S., Dahlöf B. Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *Br J Sports Med*. 2016;50(6):356–61. DOI: 10.1136/bjsports-2015-095786
  55. Muscella A., Stefano E., Marsigliante S. The effects of exercise training on lipid metabolism and coronary heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(1):H76–88. DOI: 10.1152/ajpheart.00708.2019
  56. Petitti D.B., Friedman G.D., Klatsky A.L. Association of a history of gallbladder disease with a reduced concentration of high-density-lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*. 1981;304:1396–8. DOI: 10.1056/NEJM198106043042305
  57. Wang D.Q.H., Neuschwander-Tetri B.A., Portincasa P. The Biliary System, Second Edition. San Rafael, CA (USA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2017.
  58. Peters H.P., De Vries W.R., Vanberge-Henegouwen G.P., Akkermans L.M. Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut*. 2001;48(3):435–9. DOI: 10.1136/gut.48.3.435
  59. Molina-Molina E., Lunardi Baccetto R., Wang D.Q., de Bari O., Krawczyk M., Portincasa P. Exercising the hepatobiliary-gut axis. The impact of physical activity performance. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(8):e12958. DOI: 10.1111/eci.1295826
  60. Mingrone G., Greco A.V., Arcieri Mastromattei E. Free fatty acids stimulate mucin hypersecretion by rabbit gallbladder epithelium in vitro. *Clin Sci (Lond)*. 1990;78(2):175–80. DOI: 10.1042/cs0780175
  61. Tait J.L., Bulmer S., Drain J.R., Main L.C. Associations between inflammatory markers and well-being during 12 weeks of basic military training. *Eur J Appl Physiol*. 2021;121(3):849–60. DOI: 10.1007/s00421-020-04554-8
  62. Dixon L.J., Barnes M., Tang H., Pritchard M.T., Nagy L.E. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol* 2013;3:785–97. DOI: 10.1002/cphy.c120026
  63. Kai S., Nagino K., Ito T., Oi R., Nishimura K., Morita S., et al. Effectiveness of Moderate Intensity Interval Training as an Index of Autonomic Nervous Activity. *Rehabil Res Pract*. 2016;2016:6209671. DOI: 10.1155/2016/6209671
  64. Portincasa P., Minerva F., Moschetta A., Venneman N., Vanberge-Henegouwen G.P., Palasciano G. Review article: in vitro studies of gall-bladder smooth muscle function. Relevance in cholesterol gallstone disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14 Suppl 2:19–26. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.014s2019.x
  65. Van Erpecum K.J., Van Berge-Henegouwen G.P. Gallstones: an intestinal disease? *Gut*. 1999;44(3):435–8. DOI: 10.1136/gut.44.3.435
  66. Григорьева И.Н. Урсодезоксиголевая кислота во внутренней медицине. М.: Медпрактика. 2012. 158 с. [Grigor'eva I.N. Ursodeoxycholic acid in internal medicine. Moscow: Medpraktika. 2012. 158 p. (In Russ.)].
  67. Mercer K.E., Maurer A., Pack L.M., Ono-Moore K., Spray B.J., Campbell C., et al. Exercise training and diet-induced weight loss increase markers of hepatic bile acid (BA) synthesis and reduce serum total BA concentrations in obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021;320(5):E864–73. DOI: 10.1152/ajpendo.00644.2020
  68. Danese E., Salvagno G.L., Tarperi C., Negrini D., Montagnana M., Festa L., et al. Middle-distance running acutely influences the concentration and composition of serum bile acids: Potential implications for cancer risk? *Oncotarget*. 2017;8(32):52775–82. DOI: 10.18632/oncotarget.17188
  69. Meissner M., Lombardo E., Havinga R., Tietge U.J., Kuipers F., Groen A.K. Voluntary wheel running increases bile acid as well as cholesterol excretion and decreases atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Atherosclerosis*. 2011;218(2):323–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.040
  70. Bouchard G., Carrillo M.C., Tuchweber B., Perea A., Ledoux M., Poulin D., et al. Moderate long-term physical activity improves the age-related decline in bile formation and bile salt secretion in rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994;206(4):409–15. DOI: 10.3181/00379727-206-43779
  71. Wilund K.R., Feeney L.A., Tomayko E.J., Chung H.R., Kim K. Endurance exercise training reduces gallstone development in mice. *J Appl Physiol*. 2008;104(3):761–5. DOI: 10.1152/jappphysiol.01292.2007
  72. Wang Q., Hao C., Yao W., Zhu D., Lu H., Li L., et al. Intestinal flora imbalance affects bile acid metabolism and is associated with gallstone formation. *BMC Gastroenterol*. 2020;20:1–13. DOI: 10.1186/s12876-020-01195-1
  73. Grigor'eva I.N. Gallstone Disease, Obesity and the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio as a Possible Biomarker of Gut Dysbiosis. *J Pers Med*. 2021;11(1):13. DOI: 10.3390/jpm11010013
  74. Grigor'eva I., Romanova T., Naumova N., Alikina T., Kuznetsov A., Kabilov M. Gut Microbiome in a Russian Cohort of Pre- and Post-Cholecystectomy Female Patients. *J Pers Med*. 2021;11(4):294. DOI: 10.3390/jpm11040294
  75. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O., Lucey A.J., Humphreys M., Hogan A., et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014;63:1913–20. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306541

76. *Monda V., Villano I., Messina A., Valenzano A., Esposito T., Moscatelli F., et al.* Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:3831972. DOI: 10.1155/2017/3831972
77. *Šoltys K., Lendvorský L., Hric I., Penesová A., Mikula I., Bohmer M., et al.* Strenuous Physical Training, Physical Fitness, Body Composition and Bacteroides to Prevotella Ratio in the Gut of Elderly Athletes. *Front Physiol.* 2021;12:670989. DOI: 10.3389/fphys.2021.670989
78. *Lensu S., Pekkala S.* Gut Microbiota, Microbial Metabolites and Human Physical Performance. *Metabolites.* 2021;11(11):716. DOI: 10.3390/metabo11110716
79. *Bressa C., Bailén-Andrino M., Pérez-Santiago J., González-Soltero R., Pérez M., Montalvo-Lominchar M.G., et al.* Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One.* 2017;12(2):e0171352. DOI: 10.1371/journal.pone.0171352
80. *Scheiman J., Lubber J.M., Chavkin T.A., MacDonald T., Tung A., Pham Loc-D., et al.* Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med.* 2019;25(7):1104–9. DOI: 10.1038/s41591-019-0485-4
81. *Koffler K.H., Menkes A., Redmond R.A., Whitehead W.E., Pratley R.E., Hurley B.F.* Strength training accelerates gastrointestinal transit in middle-aged and older men. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24(4):415–9.
82. *Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al.* Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(4):747–57. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001495
83. *Martinen M., Ala-Jaakkola R., Laitila A., Lehtinen M.J.* Gut Microbiota, Probiotics and Physical Performance in Athletes and Physically Active Individuals. *Nutrients.* 2020;12(10):2936. DOI: 10.3390/nu12102936
84. *Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M.* Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
85. *European Association for the Study of the Liver (EASL).* EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016;65(1):146–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.03.005
86. *GLOBAL ACTION PLAN ON PHYSICAL ACTIVITY 2018–2030.* URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272722/9789241514187-eng.pdf>
87. *Airhihenbuwa C.O., Tseng T.S., Sutton V.D., Price L.* Global Perspectives on Improving Chronic Disease Prevention and Management in Diverse Settings. *Prev Chronic Dis.* 2021;18:E33. DOI: 10.5888/pcd18.210055

### Сведения об авторах

**Григорьева Ирина Николаевна\*** — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики СО РАН, руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии; профессор отдела образования НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. Контактная информация: igrigorieva@ngs.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

**Нотова Татьяна Евгеньевна** — врач-терапевт, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Контактная информация: notovivan007@mail.ru; 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, д. 130. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-6927>

**Романова Татьяна Ивановна** — кандидат медицинских наук, ученый секретарь, старший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Института цитологии и генетики СО РАН. Контактная информация: tarom\_75@mail.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, д. 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8514-2304>

### Information about the authors

**Irina N. Grigor'eva\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Researcher of the Gastroenterology Laboratory, Head of the Group of Biochemical Research in Gastroenterology, Prof. of Education Department. Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IIPM — Branch of IC&G SB RAS). Contact information: igrigorieva@ngs.ru; 630089, Novosibirsk, B. Bogatkova str., 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

**Tatyana E. Notova** — therapist, gastroenterologist. Novosibirsk State Regional Clinical Hospital. Contact information: notovivan007@mail.ru; 630087, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5786-6927>

**Tatyana I. Romanova** — Cand. Sci. (Med.), Scientific Secretary, Senior Researcher of the Gastroenterology Laboratory. Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences (IIPM — Branch of IC&G SB RAS). Contact information: tarom\_75@mail.ru; 630089, Novosibirsk, B. Bogatkova str., 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8514-2304>

Поступила: 09.03.2022 Принята: 25.08.2022 Опубликовано: 27.02.2023  
Submitted: 09.03.2022 Accepted: 25.08.2022 Published: 27.02.2023

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author