

УДК 612.884

ПРЕ- И ПОСТКОНДИЦИОНИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ДОБРОВОЛЬНОГО И ПРИНУДИТЕЛЬНОГО БЕГА НА БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

© 2020 г. Н. И. Ярушкина^а, *, Л. П. Филаретова^а, **

^аФедеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория экспериментальной эндокринологии, Санкт Петербург, 630099 Россия

*e-mail: YarushkinaNI@infran.ru

**e-mail: filaretovalp@infran.ru

Поступила в редакцию 07.06.2020 г.

После доработки 20.06.2020 г.

Принята к публикации 25.06.2020 г.

Физическая активность является необходимым условием нормального функционирования организма. Малоподвижный образ жизни ведет к развитию ряда заболеваний, включающих, в том числе, и хроническую боль. Физические упражнения, вызывающие угнетение болевой чувствительности у животных и человека, рассматриваются как один из компонентов профилактики и лечения хронической боли. В настоящем обзоре проанализированы данные о влиянии физической активности на болевую чувствительность в норме и при патологии у человека и животных. Особое внимание сфокусировано на результатах экспериментов с использованием моделей добровольного бега в колесе и принудительного бега в тредбане в режиме пре- и посткондиционирования. Рассматриваются центральные и периферические механизмы анальгетического действия добровольного и принудительного бега, связанные с его влиянием на продукцию противовоспалительных цитокинов и нейротрансмиттеров, вовлекающихся в передачу болевой информации (опиоидов, каннабиноидов, катехоламинов, серотонина, ГАМК).

Ключевые слова: физические упражнения, болевая чувствительность, анальгезия, добровольный бег в колесе, принудительный бег в тредбане, преко́ндиционирование, постко́ндиционирование

DOI: 10.31857/S0301179820040062

Острая боль является защитной сигнальной реакцией организма, в то время как хроническая боль, развивающаяся в условиях патологии, оказывает негативное влияние на организм [50]. Фармакологические методы лечения хронической боли, используемые в настоящее время, недостаточно эффективны и имеют побочные эффекты, что стимулирует поиск других нефармакологических подходов. Известно, что малоподвижный образ жизни может быть причиной развития хронических болевых синдромов и связанных с ними заболеваний, поэтому физические упражнения рассматриваются как один из компонентов терапии и профилактики хронической боли [62, 69]. В связи с этим изучение эффектов физических упражнений на болевую чувствительность и понимание механизмов, лежащих в основе их действия, приобретает особую актуальность.

ВЛИЯНИЕ БЕГА НА БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ У ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

Физические упражнения, особенно бег и ходьба, являющиеся естественным видом активности

для человека, являются и стрессорами, действие которых может вызывать кратковременное уменьшение болевой чувствительности – стресс-вызванную анальгезию (СВА) [9, 48, 79]. В связи с этим изначально исследования влияния физических упражнений на болевую чувствительность у животных и человека были связаны с изучением феномена СВА и механизмов, его обеспечивающих.

Первые работы, посвященные изучению влияния физических упражнений на болевую чувствительность, появились в конце 70-х гг. [4]. Как оказалось, танцоры балета и спортсмены, профессиональная деятельность которых связана с регулярными физическими упражнениями, имеют повышенный болевой порог, то есть менее чувствительны к боли [30, 73]. Уменьшение болевой чувствительности (анальгетический эффект), возникающее после физических упражнений различного вида, включающих бег и ходьбу, было продемонстрировано затем в экспериментах на здоровых испытуемых [39, 40, 48]. Так, бег в интенсивном темпе, как на короткие (1 миля), так и более длинные (6.3 мили) дистанции, вызывал уменьшение соматической болевой чувствительности при действии механического стимула (дав-

ление) [32, 40]. Большинство исследований свидетельствует о том, что проявление анальгетического эффекта, вызванного физическими упражнениями, не зависит от вида этих упражнений, но, возможно, зависит от природы болевого стимула, с помощью которого тестируется болевая чувствительность. Уменьшение соматической болевой чувствительности было наиболее выражено при действии электрического (стимуляция пульпы зуба) и механического (давление) болевых стимулов, и, в меньшей степени, при действии термического стимула [48]. Анальгетический эффект наиболее ярко проявляется при максимальных (или близким к ним) нагрузках. Так, у участников марафона на 161 км уменьшение болевой чувствительности наблюдалось только у спортсменов, развивающих высокую скорость бега, тогда как у спортсменов, которые бежали медленно – болевая чувствительность не изменялась [39]. Следует подчеркнуть, что анальгетический эффект, вызванный физическими упражнениями, был кратковременным и наблюдался, как правило, в течение 15–30 мин после завершения упражнений [48].

Аналогичные данные были получены и на животных. Однократный принудительный бег в тредбане вызывал анальгетический эффект в нормальных условиях у крыс, о чем свидетельствовало как увеличение латентного периода болевой реакции (tail flick test), так и увеличение болевого порога (Randall–Selitto test) и этот эффект сохранялся в течение 15 мин [25]. Принудительный бег может уменьшать не только острую, но и тоническую боль. Так, принудительный бег в течение 1 ч с возрастающей до 10.2 м/мин скоростью вызывал уменьшение тонической боли, вызванной введением формалина в лапу у мышей [47]. В то же время ежедневный принудительный бег в течение 4 нед. (18 м/мин, 55 мин/день, 5 дней в нед.) у нормальных животных (без патологии) не оказывал влияния на соматическую болевую чувствительность [11].

Физические упражнения, особенно аэробные (“кардиореспираторные”), обязательно включающие ходьбу и бег, являются одним из компонентов терапии хронической боли [35]. Несмотря на то, что физические упражнения вызывают в нормальных условиях анальгетический эффект, их действие на хроническую боль в условиях патологии неоднозначно: они могут как уменьшать [42], так и усугублять ее [19, 41]. Это важно принимать во внимание при использовании ходьбы и бега в качестве терапии хронической боли.

Обезболивающий эффект физических упражнений на хроническую боль обычно оценивается исследователями как небольшой или средний [57]. Тем не менее, ходьба на беговой дорожке может вызывать значимое уменьшение хронической

боли при фибромиалгии и остеоартрозе [36, 74]. Сравнение влияния различных видов упражнений, включая ходьбу, на хроническую боль, вызванную остеоартритом, не выявило преимущества какого-либо типа упражнений в отношении обезболивания [27]. Эти данные свидетельствуют о неспецифическом характере влияния физических упражнений и позволяют предположить общность механизмов, обеспечивающих анальгетический эффект, вызванный физическими нагрузками, действительно являющимися стрессорными. Следует подчеркнуть, что стресс является неспецифической реакцией организма на предъявляемые ему требования, и физические упражнения выступают в качестве стрессора, инициирующего развитие стрессорного ответа.

Наибольшее уменьшение хронической боли достигалось при регулярных (2–3 раза в неделю) физических упражнениях с умеренной интенсивностью (20–30 мин/день) в течение не менее 4-х недель [36]. Мета-анализ экспериментальных данных подтвердил вывод о том, что решающее значение для уменьшения боли, по-видимому, имеет регулярность, а не интенсивность физических упражнений [42], в то время как увеличение нагрузки может даже усугублять хроническую боль [54]. Так, ходьба на беговой дорожке (1.3 м/с) в течение 45 мин усугубляла боль, вызванную артритом колена, однако этого не происходило, если испытуемые делали 2 перерыва длительностью 1 ч – через 15 мин и 30 мин после начала ходьбы [19, 41]. В то же время ходьба на беговой дорожке в течение 3–6 мес. с низкой интенсивностью уменьшала хроническую боль в пояснице [66].

Наблюдения, сделанные на здоровых испытуемых и на пациентах с хронической болью, свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения закономерностей влияния физических упражнений на болевую чувствительность. Изучение этого вопроса было продолжено в экспериментах на животных.

Были исследованы эффекты принудительного бега в тредбане и добровольного бега в колесе на нейропатическую боль, вызванную нарушением проведения спинальных нервов или повреждением спинного мозга у крыс и мышей [31]. Нейропатическая боль проявлялась в виде аллодинии (боль, возникающая при воздействии раздражителей, которые ее ранее не вызывали) или гипералгезии в ответ на действие механических (давление) или термических стимулов [31].

Для понимания вклада двигательной активности в реализацию анальгетического эффекта мы сравнили эффекты принудительного и добровольного бега (подразумеваемого, в отличие от принудительного бега, свободный выбор интенсивности и длительности двигательной активности) на болевую чувствительность. Рассмотрим

сначала данные о влиянии принудительного бега в тредбане на болевую чувствительность в норме и при патологии.

Принудительный бег в тредбане вызывал уменьшение нейропатической боли у крыс и мышей [10, 16, 43, 72, 76]. Обезболивающий эффект бега (устранение гипералгезии к действию механического и термического стимулов), как правило, достигался при ежедневных тренировках в течение длительного времени от 2 до 5 нед. и более, при этом скорость дорожки варьировала от 10 до 25 м/мин, а длительность бега от 15 до 60 мин/день [10, 72, 76, 77].

Влияние принудительного бега на хроническую нейропатическую боль было исследовано в режиме пре- и посткондиционирования. В условиях преко́ндиционирования принудительный бег осуществлялся до индукции хронической боли, вызванной повреждением периферического нерва, тогда как в условиях посткондиционирования принудительный бег осуществлялся после повреждения периферического нерва, то есть уже в условиях развития хронической боли. Как преко́ндиционирующее, так и посткондиционирующее действие принудительного бега приводило к уменьшению нейропатической боли: к уменьшению гипералгезии у животных, подвергавшихся принудительному бегу в течение 2 нед. до операции или в течение 2 нед. после нее [5, 43, 60, 77]. Однако, преко́ндиционирующее действие принудительного бега на хроническую боль было более кратковременным по сравнению с его посткондиционирующим действием или их сочетанием. Так, уменьшение гипералгезии, вызванное преко́ндиционирующим действием бега с низкой интенсивностью (10 м/мин, 30 мин/день, 5 дней в неделю), наблюдалось в течение 7–10 дней после травмы. В то же время посткондиционирующее действие бега, также как и его сочетание с преко́ндиционирующим бегом, приводило к уменьшению гипералгезии у мышей в течение 7–28 дней после операции [5]. Следует отметить, что в некоторых исследованиях не было обнаружено преко́ндиционирующего действия принудительного бега на хроническую боль [43, 60, 77].

Было установлено, что обезболивающий эффект, вызванный посткондиционирующим действием принудительного бега, зависит от интервала времени между индукцией нейропатической боли и началом бега. В том случае, когда бег был инициирован на 1–2-й день после операции (повреждение седалищного нерва), устранение гипералгезии к действию механического стимула, вызванное операцией, наблюдалось уже на 5–6-й день после операции. В том случае, когда бег был инициирован на 3-й день, восстановление болевой чувствительности происходило позже — на 7-й день [43, 72]. Однако, если принудительный бег был

инициирован на 14-й или 28-й день после повреждения спинного мозга, он не только не влиял на проявление аллодинии, вызванной травмой, но даже индуцировал ее возникновение в группе с повреждением спинного мозга, в которой аллодиния ранее не проявлялась [16]. На основании этих данных высказывается предположение о существовании “критического терапевтического окна”, когда применение принудительного бега может быть эффективно для уменьшения хронической нейропатической боли, и в то же время могут быть посттравматические периоды, когда физические нагрузки являются вредными [16].

Угнетающее действие принудительного бега на хроническую боль было продемонстрировано и в других моделях гипералгезии, в том числе и индуцированной диабетом. Инициация принудительного бега на 3-й день после индукции диабета (введение стрепозотоцина) не только уменьшала вызванную развитием диабета гипералгезию к действию механического и термического стимула, но и замедляла ее развитие [13]. Принудительный бег вызывал также уменьшение хронической мышечной боли, вызванной инъекцией кислоты в лапу [38], постоперационной боли [11, 12], а также боли, вызванной длительной иммобилизацией (фиксацией) лапы [14].

Несмотря на то, что принудительный бег оказывает обезболивающий эффект на хроническую боль, остается дискуссионным вопрос о том, связан ли данный эффект непосредственно с физической активностью (бегом) или же это результат стрессорного воздействия, обусловленного принудительным характером бега. Следует подчеркнуть, что в большинстве исследований электрораздражение кожи лап и хвоста использовалось в качестве отрицательного подкрепления для стимуляции продолжения бега на дорожке в случае уменьшения активности животного [7, 24, 72]. Однако, электрическое раздражение кожи лап, как известно, является стрессором, вызывающим развитие стресс-вызванной анальгезии [21, 78], и, следовательно, его действие также может вносить вклад в анальгетический эффект принудительного бега.

Альтернативой модели принудительного бега является модель добровольного бега в колесе, установленном в клетке, в которой находится одно животное, имеющее свободный доступ к колесу. Использование этой модели позволяет минимизировать вклад физических и психологических стрессоров в реализацию анальгезии, вызванной физической активностью, что подтверждается отсутствием изменения уровня кортикостерона после добровольного бега по сравнению с его базальным уровнем до бега [56, 61]. В то же время принудительный бег как в колесе, так и в тредбане, вызывал повышение уровня кортикостерона [61].

В нормальных условиях (в отсутствие патологии) однократный добровольный бег в колесе в течение 5 ч вызывал анальгетический эффект у мышей [24]. Однако этот эффект не наблюдался при регулярном добровольном беге. Так, добровольный бег, как в течение 5 дней, так и в течение более длительного периода от 1 нед. до 6–8 нед. [18, 28, 64] и 13-й неделе [68, 84] не оказывал влияния на соматическую болевую чувствительность. Лишь в одном исследовании было показано, что однократный добровольный бег в течение 24 ч может также вызывать усиление болевой чувствительности (уменьшение латентного периода болевой реакции при действии термического стимула (tail flick test)) [53].

Как пре-, так и посткондиционирующее действие добровольного бега вызывало уменьшение хронической боли. Добровольный бег в течение 6 недель до индукции нейропатической боли, приводил к уменьшению аллодинии, вызванной повреждением периферического нерва [28]. В том же исследовании было продемонстрировано посткондиционирующее действие добровольного бега на нейропатическую боль: добровольный бег в течение 8 недель после повреждения периферического нерва также приводил к устранению аллодинии [28]. Важно подчеркнуть, что в отличие от принудительного бега, обезболивающий эффект добровольного бега был более длительным и мог сохраняться в течение 2 нед. после его прекращения [59, 67, 68].

Данные о влиянии интервала между индукцией хронической боли и инициацией добровольного бега в режиме посткондиционирования на проявление анальгетического эффекта неоднозначны. Показано, что обезболивающее действие добровольного бега не зависит от того, когда он был инициирован через 1–2 дня или 2 нед. после операции [28]. В то же время, есть данные об отсутствии проявления обезболивающего влияния (устранение гипералгезии) добровольного бега, если его инициация происходит через 8–10 дней после операции (повреждение периферического нерва) [64]. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о том, что добровольный бег эффективно уменьшает гипералгезию, если инициируется одновременно с фактором, вызывающим ее развитие. Так, содержание мышей на диете с высоким содержанием жира приводило к формированию преддиабетического состояния через 6 нед. после начала диеты, о чем свидетельствовало увеличение массы тела, уровня глюкозы и инсулина в крови, и к развитию кожной и висцеральной гипералгезии [29]. Добровольный бег, инициированный одновременно с диетой, не устранял развитие преддиабета, однако через 12 нед. уменьшал гипералгезию к действию механического стимула [29]. Аналогично, хроническое введение 2,3-дидеоксицитидина (высоко-

токсичного препарата, используемого при терапии СПИДа и в онкологии), через 9 нед. приводило к развитию гипералгезии к действию термического и механического стимулов, однако добровольный бег в колесе (2 ч/день) в течение 13 нед., инициированный одновременно с введением данного вещества, не только уменьшал гипералгезию, но и задерживал ее развитие [84].

Данные о влиянии добровольного бега на боль, вызванную воспалением, неоднозначны. Не было обнаружено влияния добровольного бега от 5 дней до 8 нед. на боль, вызванную введением каррагинана [59, 67, 68]. Однако добровольный бег в течение 3 нед. (2 ч/день, 4 дня/нед.) устранял ее [56].

Большинство исследований посвящено изучению эффектов добровольного и принудительного бега на соматическую болевую чувствительность, лишь в единичных работах оценивалось влияние бега на висцеральную чувствительность. Показано, что добровольный бег вызывает уменьшение висцеральной гипералгезии, однако для проявления этого эффекта, возможно, требуется более длительный период воздействия по сравнению с его эффектом на соматическую болевую чувствительность [84]. Согласно данным литературы, предотвращение кожной гипералгезии в условиях развития хронической мышечной боли наблюдалось через 5 дней после инициации добровольного бега, а мышечной — через 8 нед. [59, 67, 68]. Уменьшение висцеральной гипералгезии в ответ на колоректальное растяжение наблюдалось через 13 нед. [84]. Однако выяснение вопроса о том, как зависит проявление анальгетического эффекта бега на соматическую и висцеральную болевую чувствительность от длительности тренировки требует дополнительных исследований.

Таким образом, общие закономерности проявления анальгетического эффекта в моделях принудительного и добровольного бега убедительно доказывают, что именно физическая активность вносит вклад в уменьшение хронической боли. Длительный эффект добровольного бега, сохраняющийся даже после его прекращения, а также отсутствие психологического стресса, вызванного принуждением, позволяет рассматривать модель добровольного бега в режиме саморегуляции как наиболее перспективную в отношении влияния на хроническую боль.

МЕХАНИЗМЫ ЭФФЕКТОВ ДОБРОВОЛЬНОГО И ПРИНУДИТЕЛЬНОГО БЕГА НА БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Выяснение закономерностей влияния добровольного и принудительного бега на болевую чувствительность тесно связано с изучением механизмов, лежащих в основе анальгезии, вызван-

ной физическими упражнениями. Анальгезия, вызванная физическими упражнениями, подобно анальгезии, вызванной другими стрессорами, осуществляется за счет активации как периферических, так и центральных механизмов, действие которых, в конечном счете, направлено на угнетение активности ноцицептивных нейронов дорсальных рогов спинного мозга [9]. Ключевыми структурами, обеспечивающими нисходящее тормозное влияние на ноцицептивные нейроны спинного мозга, являются центральное серое вещество среднего мозга (ЦСВСМ) и ростральная вентромедиальная часть продолговатого мозга [2, 82]. В реализацию анальгезии, вызванной упражнениями, могут вовлекаться как опиоидные, так и неопиоидные механизмы, интеграция которых осуществляется на уровне ЦСВСМ [82].

Устранение анальгетического эффекта, вызванного бегом, после введения неспецифического антагониста опиоидных рецепторов налоксона у здоровых испытуемых [32, 40] подтверждает участие опиоидных механизмов в реализации данного вида физических упражнений. Одним из факторов, определяющих вовлечение опиоидных механизмов в реализацию анальгетического эффекта, вызванного физическими упражнениями, может быть интенсивность нагрузки. Показано, что в нормальных условиях анальгетическое действие физических упражнений у человека увеличивается при повышении интенсивности нагрузки до максимальной, что коррелирует с увеличением уровня бета-эндорфина в крови [15, 63].

В экспериментах на животных был показан вклад опиоидных механизмов в реализацию анальгетического эффекта, вызванного как добровольным, так и принудительным бегом. Введение налоксона устраняло увеличение порога болевой реакции, вызванное добровольным бегом в колесе в течение 1 ч [3]. Аналогично, введение налоксона предотвращало уменьшение хронической мышечной боли после принудительного бега в течение 4 дней с низкой интенсивностью (3.05 м/мин) [38].

Уменьшение нейропатической боли (повреждение нерва) после принудительного бега в течение 5 нед. сопровождалось увеличением содержания бета-эндорфина и мет-энкефалина в ЦСВСМ и ростральной вентромедиальной части продолговатого мозга у крыс [72]. Эффект принудительного бега устранялся после интрацеребровентрикулярного введения метилодида налоксона (который не пересекает гемато-энцефалический барьер), однако действие этого препарата не проявлялось при его системном введении, что свидетельствует об участии центральных опиоидных механизмов в реализации обезболивающего действия принудительного бега [72].

Известно, что бег вызывает увеличение в крови не только опиоидов (бета-эндорфина), но также и эндоканнабиноидов (анандамида) как у человека [58], так и животных [25]. Предполагается, что именно эндоканнабиноиды, продуцирующиеся при беге, вызывают состояние эйфории, часто описываемое спортсменами после интенсивного бега [24]. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что, в отличие от бета-эндорфина, анандамид, в силу своей липофильности, может пересекать гемато-энцефалический барьер и оказывать центральное действие, в том числе, и на структуры мозга, контролирующие болевую чувствительность [8]. Результаты экспериментов на животных подтверждают вклад эндоканнабиноидных механизмов в реализацию анальгетического эффекта принудительного и добровольного бега. Об этом свидетельствует увеличение эндоканнабиноидов в мозге как после добровольного бега в течение 8 дней [37], так и после принудительного бега с интенсивной нагрузкой (20 м/мин) до утомления, которому предшествовал период тренировки в течение 3-х дней (5 м/мин, 5 мин/день) [25]. Следует подчеркнуть, что увеличение экспрессии эндоканнабиноидных рецепторов CB1 после принудительного бега было обнаружено в ЦСВСМ [25]. Введение блокаторов CB1 и CB2 эндоканнабиноидных рецепторов (AM251 и AM630 соответственно), как системное, так и центральное, ингибировало анальгетический эффект, вызванный принудительным бегом [25]. Аналогично, введение селективных антагонистов CB1 и CB2 рецепторов приводило к устранению анальгетического эффекта, вызванного добровольным бегом в колесе в течение 5 ч у мышей [24]. В то же время введение ингибитора обратного захвата анандамида пролонгировало и потенцировало анальгетический эффект бега [25]. Полученные данные свидетельствуют об участии в реализации анальгетического эффекта бега не только центральных, но и периферических эндоканнабиноидных рецепторов. Активация эндоканнабиноидных рецепторов в ЦСВСМ может вызывать анальгетический эффект путем угнетения ГАМКергических тормозных механизмов, вызывая, тем самым, растормаживание антиноцицептивных нейронов ЦСВСМ и ростральной вентромедиальной части продолговатого мозга, проецирующихся в спинной мозг [8]. Кроме того, анандамид, являющийся эндогенным агонистом ванилоидных рецепторов 1 типа (TRPV1 – transient receptor potential vanilloid 1), роль которых в регуляции болевой чувствительности хорошо известна, может оказывать влияние на болевую чувствительность через данные рецепторы, присутствующие, как на периферическом, так и центральном уровнях регуляции болевой чувствительности [1, 20, 81].

Анальгетический эффект, вызванный физическими упражнениями, сопровождается также увеличением уровня катехоламинов и серотонина в крови у человека [17, 70], при этом до конца остается не ясным, связаны ли эти изменения с уменьшением боли. Однако результаты экспериментов на животных убедительно доказывают участие серотонинергических и катехоламинергических механизмов в реализации анальгетического эффекта принудительного бега. Принудительный бег с низкой (30 мин/день, 10 м/мин в течение 2 нед.) [6] или умеренной интенсивностью (5.5–9 м/мин, 50–60 мин/день в течение 4 нед.) [49] вызывал увеличение уровня серотонина и его метаболитов в стволе мозга, включая большое ядро шва, а также уменьшение транспортеров серотонина и увеличение экспрессии 5-HT_{1B}, 2A, 2C рецепторов серотонина у мышей [6]. Кроме того, ходьба на беговой дорожке в течение 8 дней привела к увеличению продукции серотонина во II, III, IV, V слоях Рекседа дорсальных рогов спинного мозга [26]. Введение ингибитора синтеза серотонина устраняло уменьшение нейропатической боли у мышей, индуцированное принудительным бегом с низкой интенсивностью в течение 2 нед., который инициировался через 2 ч после операции (повреждение седалищного нерва), тогда как введение ингибитора синтеза катехоламинов не влияло на анальгетический эффект принудительного бега [6]. При этом предварительное введение неселективного антагониста (йохимбина) и селективных антагонистов α_2 , α_2C и α_2A адренергических рецепторов (раувольсцина и BRL 44408) устраняло анальгетический эффект однократного интенсивного принудительного бега (20 м/мин до утомления) [71]. Следует подчеркнуть, что у мышей-нокаут по α_2 адренергическому рецептору анальгетический эффект, вызванный принудительным бегом, не проявлялся [71]. Эти данные свидетельствуют о вовлечении как серотонинергических, так и катехоламинергических механизмов в реализацию анальгетического эффекта принудительного бега у грызунов. Возможно, что вовлечение катехоламинергических механизмов, осуществляется при интенсивных нагрузках, тогда как серотонинергических – при низких и умеренных нагрузках. Однако проверка этого предположения требует дальнейших исследований.

Ключевое значение для уменьшения нейропатической боли после добровольного или принудительного бега имеет механизм, вовлекающий интерлейкины [44, 65]. Уменьшение нейропатической боли, вызванное принудительным бегом (10 м/мин, 30 мин, 5 дней), происходит, с одной стороны, за счет уменьшения в поврежденном нерве и спинном мозге продукции провоспалительных интерлейкинов (IL-1 β , TNF- α (tumor necrosis factor alpha) – фактора некроза опухоли),

активирующих ноцицепторы, а с другой, – за счет увеличения продукции противовоспалительных интерлейкинов (IL-10, IL-4) [5, 7, 10], уменьшающих активацию ноцицепторов. Увеличение противовоспалительных интерлейкинов связано с ростом количества продуцирующих их макрофагов 2 типа (M2) и уменьшением количества макрофагов 1 типа (M1), продуцирующих провоспалительные интерлейкины [28, 34, 44]. Следует отметить, что принудительный бег также уменьшает продукцию нейтрофинов (BDNF (brain-derived neurotrophic factor) – нейротрофический фактор мозга и NGF (nerve growth factor) – фактора роста нервов) в дорсальных рогах спинного мозга, вовлекающихся в инициацию и поддержание нейропатической боли [5, 52]. Введение антител к противовоспалительному интерлейкину IL-4 устраняло обезболивающее действие принудительного бега [7]. Кроме того, у мышей-нокаут по IL-4 анальгетический эффект бега не проявлялся [7]. Аналогичные данные были получены и в модели добровольного бега. Добровольный бег в течение 8 дней приводил к увеличению количества M2 и уменьшению M1, что сопровождалось увеличением продукции противовоспалительных интерлейкинов (IL-10) в икроножной мышце и уменьшением хронической боли, вызванной инъекцией кислоты в мышцу у мышей [51]. Блокада IL-10 соответствующими антителами, как системно, так и центрально, устраняла обезболивающее действие добровольного бега [51]. Эти данные убедительно доказывают вовлечение противовоспалительных интерлейкинов в реализацию анальгетического действия принудительного и добровольного бега. Таким образом, физические упражнения (бег) способствуют активации противовоспалительных механизмов, вызывающих уменьшение болевой чувствительности, и подавляют действие провоспалительных механизмов, ведущих к развитию хронической боли.

Одной из причин нейропатической боли, вызванной повреждением нерва, может быть нарушение ГАМКергической передачи в дорсальных рогах спинного мозга, обусловленное дефицитом продукции ГАМК [43, 44]. ГАМК синтезируется из глутамата с помощью фермента декарбоксилазы глутаминовой кислоты. Развитие нейропатической боли сопровождается уменьшением уровня данного фермента в дорсальных рогах спинного мозга, что, в свою очередь, приводит к уменьшению уровня ГАМК, и, следовательно, ослаблению тормозных ГАМКергических механизмов. Принудительный бег (7 м/мин, 60 мин/день, 5 дней, через 2 дня после операции) претовращал уменьшение декарбоксилазы глутаминовой кислоты, что сопровождалось уменьшением гипералгезии, вызванной повреждением нерва у мышей [43]. Таким образом, принудительный бег обеспечивает поддержание ГАМКергиче-

ского торможения в спинном мозге, что способствует уменьшению и/или замедлению развития нейропатической боли.

Один из неопиоидных механизмов анальгезии, вызванной стрессом, может опосредоваться гормонами гипоталамо-гипофизарно-адреноргической системы (ГГАКС) [21, 23, 80, 82, 83]. Интенсивный бег на беговой дорожке вызывал анальгетический эффект, который сопровождался увеличением уровня кортизола в плазме [17, 55], что позволяет предположить участие гормонов ГГАКС в реализации анальгезии, вызванной бегом. Однако вклад гормонов данной системы в реализацию анальгетического эффекта, вызванного принудительным или добровольным бегом, ранее не исследовался. Имеются лишь отдельные данные, свидетельствующие о вовлечении АКТГ/бета-эндорфина в реализацию анальгетического эффекта, вызванного физическими упражнениями на велотренажере у здоровых добровольцев [46]. Введение дексаметазона за 1 ч до физических упражнений в дозе (0.1 мг) уменьшало анальгетический эффект, что сопровождалось уменьшением уровня АКТГ [46]. Однако, в этом случае уменьшение анальгетического эффекта могло быть обусловлено не только уменьшением уровня АКТГ, но и бета-эндорфина. В экспериментах на животных получены данные, косвенно свидетельствующие о возможном вовлечении ГГАКС в реализацию анальгетического эффекта, вызванного принудительным бегом. Принудительный бег в течение 1 ч с возрастающей скоростью (до 35 м/мин) вызывал увеличение уровня кортикостерона в плазме и кортикотропин-релизинг фактора (КРФ) в центральной амигдале, роль которой в регуляции болевой чувствительности и поведения хорошо известна [33]. Аналогичные данные об активации КРФ-продуцирующей системы мозга, вызванной принудительным бегом, получены и другими авторами [45, 75]. В наших экспериментах мы исследовали влияние добровольного и принудительного бега на соматическую болевую чувствительность в норме и в условиях поражения желудочно-кишечного тракта [22]. При этом было выявлено, что анальгетический эффект принудительного бега сопровождается увеличением содержания кортикостерона в плазме крови. Однако, связаны ли эти изменения с развитием анальгезии остается пока неизвестным, что свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения вклада гормонов ГГАКС в реализацию анальгезии, вызванной физическими упражнениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физическая активность является необходимым условием нормального функционирования организма. Малоподвижный образ жизни ведет к

развитию ряда заболеваний, включающих, в том числе, и хроническую боль.

Физические упражнения, вызывают анальгетический эффект у животных и человека, проявление которого не зависит от типа упражнений или режима тренировки, что свидетельствует о неспецифическом характере влияния физических упражнений на организм. Физические упражнения, как естественный стрессор, индуцируют развитие стрессорной реакции – неспецифического ответа на действие стрессора. Одним из проявлений стрессорной реакции, характеризующим ее как реакцию адаптации, является развитие анальгезии. Развитие анальгезии, вызванной физическими упражнениями, является яркой демонстрацией этого феномена, свидетельствующей об общности механизмов, лежащих в основе угнетения болевой чувствительности при стрессе.

Неспецифический характер влияния физических упражнений предполагает, что анальгетический эффект, вызванный ими, может обеспечиваться множеством различных механизмов. Подобно СВА, анальгетический эффект, вызванный физическими упражнениями, опосредуется опиоидными и неопиоидными механизмами, вовлекающими каннабиноиды, катехоламины, серотонин, ГАМК и, в том числе, глюкокортикоидные гормоны, изучение вклада которых в развитие анальгезии является задачей для дальнейших исследований.

Физические упражнения, включающие бег, стимулируют активность структур мозга (ЦСВСМ и ростральную вентромедиальную часть продолговатого мозга), обеспечивающих активацию нисходящих тормозных путей, и иммунной системы. Активация противовоспалительных механизмов в условиях хронической боли является одним из ключевых механизмов, обеспечивающих ее подавление.

Данные, полученные в экспериментах на животных с использованием моделей добровольного бега в колесе и принудительного бега в тредбане убедительно доказывают взаимосвязь между физической активностью и болевой чувствительностью. Несмотря на то, что и добровольный, и принудительный бег оказывают анальгетическое действие на хроническую боль, действие добровольного бега является более эффективным. Наличие значимой корреляции между увеличением физической активности в колесе и уменьшением гипералгезии у животных с индуцированной нейропатической болью подтверждает это [62]. Отсутствие психологического стресса, вызванного принуждением, позволяет рассматривать добровольный бег не только как наиболее эффективную, но и безопасную модель в отношении терапии боли.

Большая эффективность добровольного бега в режиме саморегуляции, по сравнению с принудительным бегом, может быть обусловлена его благотворным влиянием на активность мезолимбической системы “вознаграждения” мозга. Уменьшение активности допаминергических нейронов данной системы вследствие “сидячего” образа жизни приводит к развитию депрессии и гипералгезии, тогда как физическая активность (добровольный бег), восстанавливает ее нормальное функционирование, уменьшает депрессию и гипералгезию [77]. Эти данные позволяют объяснить эффективность регулярных физических упражнений малой интенсивности для уменьшения хронической боли и свидетельствуют о том, что даже небольшая интенсивность физических упражнений, стимулирующая структуры данной системы, может иметь существенное значение для терапии и профилактики хронической боли.

Таким образом, регулярные физические упражнения могут быть одним из перспективных подходов для лечения и профилактики хронической боли.

Исследование поддержано грантом РФФ № 19-15-00430.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Филаретова Л.П., Ярушкина Н.И. Капсаицин-чувствительные нейроны: роль в гастропротекции и регуляции болевой чувствительности // Успехи физиол. наук. 2019. Т. 50. № 1. С. 3–16.
2. Ярушкина Н.И., Филаретова Л.П. Роль центрального серого вещества среднего мозга в регуляции соматической болевой чувствительности при стрессе: участие кортикотропин-рилизинг фактора и глюкокортикоидных гормонов // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 3. С. 3–16.
3. Shyu B.C., Andersson S.A., Thorén P. Endorphin mediated increase in pain threshold induced by long-lasting exercise in rats // *Life Sci.* 1982. V. 30. № 10. P. 833–840.
4. Black J., Cheshier G.B., Starmer G.A. et al. The painlessness of the long distance runner // *Med. J. Aust.* 1979. V. 1. № 11. P. 522–523.
5. Bobinski F., Martins D.F., Bratti, T. et al. Neuroprotective and neuroregenerative effects of low-intensity aerobic exercise on sciatic nerve crush injury in mice // *Neuroscience.* 2011. V. 194. P. 337–348.
6. Bobinski F., Ferreira T.A., Córdova M.M. et al. Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice // *Pain.* 2015. V. 156. № 12. P. 2595–2606.
7. Bobinski F., Teixeira J.M., Sluka K.A., Santos A.R.S. Interleukin-4 mediates the analgesia produced by low-intensity exercise in mice with neuropathic pain // *Pain.* 2018. V. 159. № 3. P. 437–450.
8. Bouchet C.A., Ingram S.L. Cannabinoids in the descending pain modulatory circuit: Role in inflammation // *Pharmacol. Ther.* 2020. V. 209. P. 107495. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107495>
9. Butler R.K., Finn D.P. Stress-induced analgesia // *Prog. Neurobiol.* 2009. V. 88. № 3. P. 184–202.
10. Chen Y.W., Li Y.T., Chen Y.C. et al. Exercise training attenuates neuropathic pain and cytokine expression after chronic constriction injury of rat sciatic nerve // *Anesth. Analg.* 2012. V. 114. № 6. P. 1330–1337.
11. Chen Y.W., Lin M.F., Chen Y.C. et al. Exercise training attenuates postoperative pain and expression of cytokines and N-methyl-D-aspartate receptor subunit 1 in rats // *Reg. Anesth. Pain Med.* 2013. V. 38. № 4. P. 282–288.
12. Chen Y.W., Tzeng J.I., Lin M.F. et al. Forced treadmill running suppresses postincisional pain and inhibits up-regulation of substance P and cytokines in rat dorsal root ganglion // *J. Pain.* 2014. V. 15. № 8. P. 827–834.
13. Chen Y.W., Chiu C.C., Hsieh P.L. et al. Treadmill training combined with insulin suppresses diabetic nerve pain and cytokines in rat sciatic nerve // *Anesth. Analg.* 2015. V. 121. № 1. P. 239–246.
14. Chuganji S, Nakano J., Sekino Y. et al. Hyperalgesia in an immobilized rat hindlimb: Effect of treadmill exercise using non-immobilized limbs // *Neurosci. Lett.* 2015. V. 584. P. 66–70.
15. Colt E.W.D., Wardlaw S.L., Frantz A.G. The effect of running on plasma β -endorphin // *Life Sci.* 1981. V. 28. № 14. P. 1637–1640.
16. Detloff M.R., Quiros-Molina D., Javia A.S. et al. Delayed exercise is ineffective at reversing aberrant nociceptive afferent plasticity or neuropathic pain after spinal cord injury in rats // *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2016. V. 30. № 7. C. 685–700.
17. Droste C., Greenlee M.W., Schreck M., Roskamm H. Experimental pain thresholds and plasma beta-endorphin levels during exercise // *Med. Sci. Sports Exerc.* 1991. V. 23. № 3. P. 334–342.
18. Erschbamer M.K., Pham T.M., Zwar M.C. et al. Neither environmental enrichment nor voluntary wheel running enhances recovery from incomplete spinal cord injury in rats // *Exp. Neurol.* 2006. V. 201. № 1. P. 154–164.
19. Farrokhi S., Jayabalan P., Gustafson J.A. et al. The influence of continuous versus interval walking exercise on knee joint loading and pain in patients with knee osteoarthritis // *Gait Posture.* 2017. V. 56. P. 129–133.
20. Fattori V., Hohmann M., Rossaneis A. et al. Capsaicin: current understanding of its mechanisms and therapy of pain and other pre-clinical and clinical uses // *Molecules.* 2016. V. 21. № 7. P. 844.
21. Filaretov A.A., Bogdanov A.I., Yarushkina N.I. Stress-induced analgesia. The role of hormones produced by the hypophyseal-adrenocortical system // *Neurosci. Behav. Physiol.* 1996. V. 26. № 6. P. 572–578.
22. Filaretova L., Komkova O., Punin Y., Yarushkina N. Preconditioning effects of forced and voluntary running on stress- and indomethacin-induced gastric injury in rats // *FASEB J.* 2020. V. 34. S1.
23. Filaretova L., Podvigina T., Yarushkina N. Physiological and pharmacological effects of glucocorticoids on the gastrointestinal tract // *Curr. Pharm. Des.* 2020. V. 26. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200521142746>

24. *Fuss J., Steinle J., Bindila L. et al.* A runner's high depends on cannabinoid receptors in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. V. 112. № 42. P. 13105–13108.
25. *Galdino G., Romero T.R.L., Silva J.F.P. et al.* The endocannabinoid system mediates aerobic exercise-induced antinociception in rats // *Neuropharmacology.* 2014. V. 77. P. 313–324.
26. *Gerin C., Teilhac J.-R., Smith K., Privat A.* Motor activity induces release of serotonin in the dorsal horn of the rat lumbar spinal cord. // *Neurosci. Lett.* 2008. V. 436. № 2. P. 91–95.
27. *Golightly Y.M., Allen K.D., Caine D.J.* A comprehensive review of the effectiveness of different exercise programs for patients with osteoarthritis // *Phys. Sportsmed.* 2013. V. 40. № 4. P. 52–65.
28. *Grace P.M., Fabisiak T.J., Green-Fulgham S.M. et al.* Prior voluntary wheel running attenuates neuropathic pain // *Pain.* 2016. V. 157. № 9. P. 2012–2023.
29. *Groover A.L., Ryals J.M., Guilford B.L. et al.* Exercise-mediated improvements in painful neuropathy associated with prediabetes in mice // *Pain.* 2013. V. 154. № 12. P. 2658–2667.
30. *Guieu R., Blin O., Pouget J. et al.* Nociceptive threshold and physical activity // *Can. J. Neurol. Sci.* 1992. V. 19. № 1. P. 69–71.
31. *Guo J.B., Chen B.L., Wang Y. et al.* Meta-analysis of the effect of exercise on neuropathic pain induced by peripheral nerve injury in rat models // *Front. Neurol.* 2019. V. 10. P. 636. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00636>
32. *Haier R.J., Quaid K., Mills J.S.C.* Naloxone alters pain perception after jogging // *Psychiatry Res.* 1981. V. 5. № 2. P. 231–232.
33. *Hand G.A., Hewitt C.B., Fulk L.J. et al.* Differential release of corticotropin-releasing hormone (CRH) in the amygdala during different types of stressors // *Brain Res.* 2002. V. 949. № 1–2. P. 122–130.
34. *Hasegawa-Moriyama M., Kurimoto T., Nakama M. et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone attenuates inflammatory pain through the induction of heme oxygenase-1 in macrophages // *Pain.* 2013. V. 154. № 8. P. 1402–1412.
35. *Hassett A.L., Williams D.A.* Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2011. V. 25. № 2. P. 299–309.
36. *Häuser W., Klose P., Langhorst J. et al.* Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Arthritis Res. Ther.* 2010. V. 12. № 3. R79. <https://doi.org/10.1186/ar3002>
37. *Hill M.N., Titterness A.K., Morrish A.C. et al.* Endogenous cannabinoid signaling is required for voluntary exercise-induced enhancement of progenitor cell proliferation in the hippocampus // *Hippocampus.* 2010. V. 20. № 4. P. 513–523.
38. *Hoeger Bement M.K., Sluka K.A.* Low-intensity exercise reverses chronic muscle pain in the rat in a naloxone-dependent manner // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2005. V. 86. № 9. P. 1736–1740.
39. *Hoffman M.D., Lee J., Zhao H., Tsodikov A.* Pain perception after running a 100-Mile ultramarathon // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2007. V. 88. № 8. P. 1042–1048.
40. *Janal M.N., Colt E.W.D., Clark W.C., Glusman M.* Pain sensitivity, mood and plasma endocrine levels in man following long-distance running: effects of naloxone // *Pain.* 1984. V. 19. № 1. P. 13–25.
41. *Jayabalan P., Gustafson J., Sowa G.A. et al.* A Stimulus-response framework to investigate the influence of continuous versus interval walking exercise on select serum biomarkers in knee osteoarthritis // *Amer. J. Phys. Med. Rehabil.* 2019. V. 98. № 4. P. 287–291.
42. *Juhl C., Christensen R., Roos E.M. et al.* Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials // *Arthritis Rheumatol.* 2014. V. 66. № 3. P. 622–636.
43. *Kami K., Taguchi S., Tajima F., Senba E.* Improvements in impaired GABA and GAD65/67 production in the spinal dorsal horn contribute to exercise-induced hypoalgesia in a mouse model of neuropathic pain // *Mol. Pain.* 2016. V. 12. 1744806916629059. <https://doi.org/10.1177/1744806916629059>
44. *Kami K., Tajima F., Senba E.* Exercise-induced hypoalgesia: potential mechanisms in animal models of neuropathic pain // *Anat. Sci. Int.* 2017. V. 92. № 1. P. 79–90.
45. *Kawashima H., Saito T., Yoshizato H. et al.* Endurance treadmill training in rats alters CRH activity in the hypothalamic paraventricular nucleus at rest and during acute running according to its period // *Life Sci.* 2004. V. 76. № 7. P. 763–774.
46. *Kemppainen P., Paalasmaa P., Pertovaara A. et al.* Dexamethasone attenuates exercise-induced dental analgesia in man // *Brain Res.* 1990. V. 519. № 1–2. C. 329–332.
47. *King-Himmelreich T.S., Möser C. V., Wolters M.C. et al.* AMPK contributes to aerobic exercise-induced antinociception downstream of endocannabinoids // *Neuropharmacology.* 2017. V. 124. P. 134–142.
48. *Koltyn K.F.* Analgesia following exercise: A review // *Sports Med.* 2000. V. 29. № 2. P. 85–98.
49. *Korb A., Bonetti L.V., Da Silva S.A. et al.* Effect of treadmill exercise on serotonin immunoreactivity in medullary raphe nuclei and spinal cord following sciatic nerve transection in rats // *Neurochemical Res.* 2010. V. 35. № 3. P. 380–389.
50. *Lee G.I., Neumeister M.W.* Pain: pathways and physiology // *Clin. Plast. Surg.* 2020. V. 47. № 2. P. 173–180.
51. *Leung A., Gregory N.S., Allen L.-A.H., Sluka, K.A.* Regular physical activity prevents chronic pain by altering resident muscle macrophage phenotype and increasing interleukin-10 in mice // *Pain.* 2016. V. 157. № 1. P. 70–79.
52. *López-Álvarez V.M., Modol L., Navarro X., Cobiañchi S.* Early increasing-intensity treadmill exercise reduces neuropathic pain by preventing nociceptor collateral sprouting and disruption of chloride cotransporters homeostasis after peripheral nerve injury // *Pain.* 2015. V. 156. № 9. P. 1812–1825.
53. *Mathes W.F., Kanarek R.B.* Chronic running wheel activity attenuates the antinociceptive actions of morphine and morphine-6-glucuronide administration

- into the periaqueductal gray in rats // *Pharmacol. Biochem. Behavior*. 2006. V. 83. № 4. P. 578–584.
54. *Naugle K.M., Fillingim R.B., Riley J.L.* A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise // *J. Pain*. 2012. V. 13. № 12. P. 1139–1150.
 55. *Petrides J.S., Mueller G.P., Kalogeras K.T. et al.* Exercise-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: marked differences in the sensitivity to glucocorticoid suppression. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. V. 79. № 2. P. 377–383.
 56. *Pitcher M.H., Tarum F., Rauf I.Z. et al.* Modest amounts of voluntary exercise reduce pain- and stress-related outcomes in a rat model of persistent hind limb inflammation // *J. Pain*. 2017. V. 18. № 6. P. 687–701.
 57. *Pitcher M.H.* The Impact of exercise in rodent models of chronic pain // *Curr. Osteoporos. Rep.* 2018. V. 16. № 4. P. 344–359.
 58. *Raichlen D.A., Foster A.D., Seillier A. et al.* Exercise-induced endocannabinoid signaling is modulated by intensity // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2013. V. 113. № 4. P. 869–875.
 59. *Sabharwal R., Rasmussen L., Sluka K.A., Chapleau M.W.* Exercise prevents development of autonomic dysregulation and hyperalgesia in a mouse model of chronic muscle pain // *Pain*. 2016. V. 157. № 2. P. 387–398.
 60. *Safakhah H.A., Kor N.M., Bazargani A. et al.* Forced exercise attenuates neuropathic pain in chronic constriction injury of male rat: An investigation of oxidative stress and inflammation // *J. Pain Res.* 2017. V. 10. P. 1457–1466.
 61. *Sasaki H., Hattori Y., Ikeda Y. et al.* Forced rather than voluntary exercise entrains peripheral clocks via a corticosterone/noradrenaline increase in PER2::LUC mice // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. <https://doi.org/10.1038/srep27607>
 62. *Senba E., Kami K.* A new aspect of chronic pain as a lifestyle-related disease // *Neurobiol. Pain*. 2017. V. 1. P. 6–15.
 63. *Sforzo G.A.* Opioids and exercise: an update // *Sports Med.* 1989. V. 7. № 2. P. 109–124.
 64. *Sheahan T.D., Copits B.A., Golden J.P., Gereau R.W.* Voluntary exercise training: Analysis of mice in uninjured, inflammatory, and nerve-injured pain states // *PLoS ONE*. 2015. V. 10. № 7. e0133191.
 65. *Da Silva Santos R., Galdino G.* Endogenous systems involved in exercise-induced analgesia // *J. Physiol. Pharmacol.* 2018. V. 69. № 1. P. 3–13.
 66. *Sitthipornvorakul E., Klinphon T., Sihawon R., Janwantanakul P.* The effects of walking intervention in patients with chronic low back pain: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Musculoskelet. Sci. Pract.* 2018. V. 34. P. 38–46.
 67. *Sluka K.A., Danielson J., Rasmussen L., Dasilva L.F.* Exercise-induced pain requires nmda receptor activation in the medullary raphe nuclei // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2012. V. 44. № 3. P. 420–427.
 68. *Sluka K.A., O'Donnell J.M., Danielson J., Rasmussen L.A.* Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons // *J. Appl. Physiol.* 2013. V. 114. № 6. P. 725–733.
 69. *Sluka K.A., Frey-Law L., Hoeger Bement M.* Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation // *Pain*. 2018. V. 159. № Suppl 1. S91–S97.
 70. *Sokunbi O., Watt P., Moore A.* Changes in plasma concentration of serotonin in response to spinal stabilisation exercises in chronic low back pain patient // *Nig. Q. J. Hosp. Med.* 2007. V. 17. № 3. P. 108–111.
 71. *Souza G.G., De Duarte I.D., De Castro Perez A.* Differential involvement of central and peripheral $\alpha 2$ adrenoceptors in the antinociception induced by aerobic and resistance exercise // *Anesth. Analg.* 2013. V. 116. № 3. P. 703–711.
 72. *Stagg N.J., Mata H.P., Ibrahim M.M. et al.* Regular exercise reverses sensory hypersensitivity in a rat neuropathic pain model: Role of endogenous opioids // *Anesthesiology*. 2011. V. 114. № 4. P. 940–948.
 73. *Tajet-Foxell B., Rose F.D.* Pain and pain tolerance in professional ballet dancers // *Br. J. Sports Med.* 1995. V. 29. № 1 P. 31–34.
 74. *Tanaka R., Ozawa J., Kito N., Moriyama H.* Effects of exercise therapy on walking ability in individuals with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Clin. Rehabil.* 2016. V. 30. № 1. P. 36–52.
 75. *Timofeeva E., Huang Q., Richard D.* Effects of treadmill running on brain activation and the corticotropin-releasing hormone system // *Neuroendocrinology*. 2003. V. 77. № 6. P. 388–405.
 76. *Tsai K.L., Huang P.C., Wang L.K. et al.* Incline treadmill exercise suppresses pain hypersensitivity associated with the modulation of pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokine in rats with peripheral nerve injury // *Neurosci. Lett.* 2017. V. 643. P. 27–31.
 77. *Wakaizumi K., Kondo T., Hamada Y. et al.* Involvement of mesolimbic dopaminergic network in neuropathic pain relief by treadmill exercise: A study for specific neural control with Gi-DREADD in mice // *Mol. Pain*. 2016. V. 12. <https://doi.org/10.1177/1744806916681567>
 78. *Watkins L.R., Cobelli D.A., Faris P. et al.* Opiate vs non-opiate footshock-induced analgesia (FSIA): the body region shocked is a critical factor // *Brain Res.* 1982. V. 242. № 2. P. 299–308.
 79. *Yamamotová A.* Endogenous antinociceptive system and potential ways to influence it // *Physiol. Res.* 2019. V. 68. № suppl. 3. P. S195–S205.
 80. *Yarushkina N.I.* The role of hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical system hormones in controlling pain sensitivity // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2008. V. 38. № 8. P. 759–766.
 81. *Yarushkina N.I., Sudalina, M.N., Punin, Y.M., Filaretova, L.P.* Vulnerability of gastric and small intestinal mucosa to ulcerogenic action of indomethacin in C57/BL6/J mice and transient receptor potential channel vanilloid type 1 knockout mice // *J. Physiol. Pharmacol.* 2018. V. 69. № 6. P. 951–961.
 82. *Yarushkina N.I., Bagaeva T.R., Filaretova L.P.* Involvement of corticotropin-releasing factor receptors type 2, located in periaqueductal gray matter, in central and

- peripheral CRF-induced analgesic effect on somatic pain sensitivity in rats. // *J. Physiol. Pharmacol.* 2016. V. 67. № 4. P. 595–603.
83. *Yarushkina N.I., Filaretova L.P.* The peripheral corticotropin-releasing factor (CRF)-induced analgesic effect on somatic pain sensitivity in conscious rats: involving CRF, opioid and glucocorticoid receptors // *Inflammopharmacology.* 2018. V. 26. № 2. P. 305–318.
84. *Ye H., Du X., Hua Q.* Effects of voluntary exercise on antiretroviral therapy-induced neuropathic pain in mice // *J. Physiol. Sci.* 2018. V. 68. № 4. P. 521–530.

Pre- and Postconditioning Effects of Voluntary and Forced Running on Pain Sensitivity

N. I. Yarushkina^{1,*} and L. P. Filaretova^{1,**}

¹*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Laboratory of Experimental Endocrinology, St. Petersburg, 630099 Russia*

**e-mail: YarushkinaNI@infran.ru*

***e-mail: filaretovalp@infran.ru*

Physical activity is necessary for the normal functioning of the body. A sedentary lifestyle leads to the development of a number of diseases, including chronic pain. Exercise causing an attenuation of pain sensitivity in animals and humans is considered as one of the components of the prevention and treatment of chronic pain. In this review, we analyzed the data on the effect of physical activity on pain sensitivity under normal and pathological conditions, in humans and animals. A special attention focuses on the results of experiments using models of voluntary wheel running and forced treadmill running in the pre – and postconditioning mode. The central and peripheral mechanisms of the analgesic effect of voluntary and forced running associated with its effects on the production of anti-inflammatory cytokines and neurotransmitters involved in the pain transmission (opioids, cannabinoids, catecholamines, serotonin, GABA) are considered.

Keywords: physical exercises, pain sensitivity, analgesia, voluntary wheel running, forced treadmill running, preconditioning, postconditioning