

УДК 612.884

## ВЛИЯНИЕ БЕГА НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ

© 2021 г. Н. И. Ярушкина<sup>а, \*</sup>, П. М. Шульга<sup>а, \*\*</sup>, Л. П. Филаретова<sup>а, \*\*\*</sup>

<sup>а</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория экспериментальной эндокринологии, Санкт Петербург, Россия

\*e-mail: YarushkinaNI@infran.ru

\*\*e-mail: shuulgap@gmail.com

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

Поступила в редакцию 09.07.2021 г.

После доработки 12.07.2021 г.

Принята к публикации 14.07.2021 г.

Бег является естественной физической активностью для человека и животных, необходимой для поддержания нормального функционирования организма. В настоящем обзоре проанализированы и обобщены данные литературы и результаты собственных исследований о влиянии бега на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и роли гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренортикаральной системы (ГГАКС) в реализации этих влияний. Выявлено, что действие бега на ЖКТ зависит от его интенсивности и природы последующего ulcerогенного стимула. Особое внимание уделяется результатам экспериментов с использованием моделей добровольного бега в колесе и принудительного бега в тредбане у грызунов. Приведены факты, свидетельствующие о том, что бег является естественным стрессором, активирующим ГГАКС. Рассматривается вклад глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при беге, в реализацию его защитного влияния на желудок. Обсуждаются механизмы, связанные с влиянием бега на баланс противовоспалительных и провоспалительных цитокинов и микробиоту в кишечнике.

*Ключевые слова:* желудочно-кишечный тракт, добровольный бег в колесе, принудительный бег в тредбане, глюкокортикоидные гормоны, гастропротекция, крысы

DOI: 10.31857/S0301179821040081

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время очевидно, что физическая активность имеет решающее значение для поддержания здоровья, тогда как малоподвижный образ жизни, наоборот, увеличивает риск заболеваний, и, в том числе, и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [80, 105].

Бег, являясь одним из способов передвижения человека и животных, способен оказывать существенное влияние практически на все системы организма. Влияние бега может быть позитивным при соблюдении его оптимального режима [77, 107]. Эффекты бега на организм и механизмы, лежащие в их основе, особенно активно исследуются на животных. В экспериментах на крысах показано, что позитивные эффекты может оказывать как добровольный, так и принудительный бег [101, 118, 119]. Выявлено благоприятное влияние бега на различные висцеральные системы организма и, прежде всего, на сердечно-сосудистую систему [85, 90]. Бег может приводить к функциональным и структурным изменениям в различных областях головного мозга [10], способствовать улучшению памяти и когнитивных функций

[132]. Перечисленные эффекты бега могут вносить вклад в улучшение состояния пациентов с болезнью Альцгеймера [83] и Паркинсона [30], а также пациентов с тревожными расстройствами и депрессией [58]. Бег может использоваться в составе комплексной терапии при лечении диабета [6]. Бег способен значительно замедлить развитие онкологических заболеваний [98] и помочь при лечении болей различного генеза [110]. Благоприятно влияя на функционирование различных систем организма, бег улучшает качество жизни и увеличивает ее продолжительность [81]. Богатый потенциал бега позволяет рассматривать его в качестве фундамента для разработки эффективных немедикаментозных способов профилактики и лечения различных заболеваний.

Бег способен оказывать позитивное влияние и на ЖКТ. Эффективность профилактического действия умеренной физической нагрузки на развитие колита показана как у животных, так и человека [5, 79]. Возможность использования физической нагрузки (бега) в качестве дополнительного нефармакологического средства при терапии заболеваний синдрома раздраженной кишки стиму-

лировало повышенный интерес исследователей к изучению данной проблемы. В настоящее время эффекты физической активности на нижние отделы ЖКТ наиболее изучены по сравнению с эффектами на верхние отделы и, особенно, на желудок.

Помимо позитивного влияния физические нагрузки (в частности, бег) могут оказывать негативное действие на ЖКТ. Установлено, что одним из факторов, определяющих характер влияний, является интенсивность бега. Комплекс физиологических и патологических реакций ЖКТ, развивающихся при интенсивной физической нагрузке, в том числе и беге, и вызывающих нарушение функционирования ЖКТ, получил название “желудочно-кишечного синдрома, вызванного физической нагрузкой” [29, 109]. Среди симптомов, наблюдающихся у большинства спортсменов при развитии этого синдрома, наиболее опасными являются повреждения слизистой оболочки ЖКТ и кровотечения [100, 108, 122]. Негативные эффекты бега на ЖКТ также диктуют необходимость развития этих исследований.

Физическая активность, в том числе и бег, является естественным стрессором, активирующим гормональную ось – гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальную систему (ГГАКС). Согласно результатам наших исследований, гормоны конечного звена данной системы, глюкокортикоидные гормоны, являются важными гастропротективными факторами [41, 42, 44, 47]. Это позволяет предположить, что механизмы благотворного влияния бега на ЖКТ могут опосредоваться действием глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при беге.

Цель обзора заключалась в анализе и обобщении данных литературы и результатов наших исследований о влиянии бега на ЖКТ и роли гормонов ГГАКС в реализации этих влияний.

## ВЛИЯНИЕ БЕГА НА КИШЕЧНИК

Малоподвижный образ жизни является одной из причин развития заболеваний ЖКТ, связанных с воспалением [12, 116]. К таким заболеваниям относятся язвенный колит и болезнь Крона, характеризующиеся хроническим рецидивирующим воспалением в толстом и тонком кишечнике. Физическая активность улучшает качество жизни у пациентов с воспалительными заболеваниями ЖКТ [36, 66, 75, 79, 96]. Большинство исследователей поддерживает точку зрения о том, что регулярные умеренные физические упражнения, включая бег и ходьбу, безопасны, уменьшают риск развития воспалительных заболеваний кишечника у человека и могут использоваться для их профилактики [14, 15, 34, 79]. Тем не менее, не во всех исследованиях, в том числе самых последних [113], выявлены позитивные эффекты

физической активности, влияющей на риск развития данных заболеваний, что стимулирует проведение исследований этого вопроса в экспериментах на животных.

Анализ литературы показывает, что изучение влияния физической активности на воспалительные заболевания кишечника осуществляется, преимущественно, на крысах и мышах, с использованием моделей колита, индуцированного введением 2,4,6-тринитробензолсульфоновой кислоты (ТНБС) или декстраном сульфата натрия (ДСН), которые являются наиболее простыми и распространенными моделями для индукции “воспалительных” заболеваний у грызунов. Колит, индуцированный ТНБС, имеет признаки, похожие на симптомы болезни Крона [130], тогда как признаки колита, индуцированного ДСН, соответствуют язвенному колиту [37, 93]. Различия между двумя типами колита проявляются при иммунной реакции, развивающейся в ответ на выброс провоспалительных цитокинов макрофагами. Так, при колите, вызванном ТНБС, в реализацию иммунного ответа вовлекаются Т-хелперы 1 (Th1) и 17 (Th17), тогда как при колите, вызванном ДСН – атипичные Т-хелперы 2 (Th2) и Т-киллеры (NKT) [129].

Колит у грызунов, индуцированный ТНБС или ДСН, характеризуется снижением потребления пищи, диареей и потерей веса. Это происходит наряду с уменьшением массы скелетных мышц, гипертрофией белой жировой ткани и повреждением слизистой оболочки кишечника с образованием язв, локализованных на протяжении всего кишечника при болезни Крона [130], или, преимущественно, в толстой кишке при язвенном колите [37]. Аналогичные симптомы, связанные с развитием воспалительных заболеваний кишечника, наблюдаются и у человека [21].

Для изучения эффектов бега на ЖКТ в экспериментах на животных обычно используют две взаимодополняющие друг друга модели: принудительный бег в тредбане и добровольный бег в колесе [91, 111, 136]. Принудительный бег в тредбане осуществляется с определенной, заранее установленной, интенсивностью и продолжительностью и предполагает стимуляцию двигательной активности в случае отказа животного от бега [111, 136]. В модели добровольного бега в колесе животное осуществляет бег по собственной инициативе с точки зрения частоты, продолжительности и интенсивности [91, 136]. Данная модель дает возможность оценить эффекты естественной физической активности, однако ее использование ограничивается индивидуальной изменчивостью характера бега и сильным воздействием психологических стрессоров (новизна, страх, социальная изоляция) [91].

Добровольный бег в колесе, предшествующий индукции колита, во всех случаях, независимо от его продолжительности, оказывал защитное действие: он уменьшал повреждение слизистой оболочки толстой кишки, вызванное ТНБС или ДСН у крыс и мышей [28, 31, 92, 124]. Защитный эффект бега проявлялся и в том, случае, когда повреждение толстой кишки, было индуцировано интраректальным введением 4% уксусной кислоты у крыс [73].

В отличие от добровольного бега, влияние принудительного бега, предшествующего развитию колита, зависит от его интенсивности. Так, показано, что умеренный принудительный бег (20 м/мин, 30 мин в течение 6 нед.), параметры которого соответствовали 45–50  $VO_2max$  [68], способствует заживлению повреждений в толстой кишке, индуцированных введением ТНБС [13]. В то же время выяснено, что принудительный бег с большей интенсивностью (60–65  $VO_2max$ ), наоборот, усугубляет поражение толстой кишки у мышей [17].

Данные литературы свидетельствуют о том, что противоположные эффекты бега на кишечник обусловлены, прежде всего, его различным влиянием на воспалительные процессы в кишечнике [13, 28, 31, 92, 124]. Ключевую роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника играет нарушение целостности эпителиального барьера, что позволяет бактериям и эндотоксинам проникать в слизистую оболочку кишечника и индуцировать хроническое воспаление [63]. Возникающая вследствие этого гиперактивация лимфоцитов, локализованных в эпителиальной ткани, сопровождается увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов, включающих интерлейкин-17 (IL-17), а также фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), избыточная продукция которого может вызывать цитотоксический эффект, а также снижением экспрессии противовоспалительных цитокинов, в том числе, интерлейкина-10 (IL-10) [65, 102]. Подобные нарушения баланса цитокинов могут быть причиной развития хронических воспалений кишечника. Влияние бега на баланс про- и противовоспалительных цитокинов может быть механизмом, определяющим его эффект на кишечник.

Оказывающий защитное действие добровольный бег или умеренный принудительный бег приводил к сдвигу баланса в сторону продукции противовоспалительных цитокинов. Об этом свидетельствовало уменьшение экспрессии генов провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  и хемотаксического белка моноцитов 1 (monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1))), что, в конечном счете, приводило к уменьшению смертности у мышей с ДСН-индуцированным колитом [13, 28, 31, 92, 124]. В то же время, усугубляющий разви-

тие колита интенсивный принудительный бег, наоборот, увеличивал уровень и экспрессию генов провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-17) в толстой кишке, а также увеличивал экспрессию индуцируемой NO синтазы (iNOS) и циклооксигеназы-2 (COX-2), продукция которых также связана с развитием воспаления [17, 28, 92].

Интересно отметить, что, если однократному принудительному бегу предшествовал добровольный бег в течение 16 недель, то экспрессия провоспалительного TNF- $\alpha$  уменьшалась, а экспрессия плейотропного ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-10, наоборот, повышалась [65]. Эти результаты свидетельствуют о том, что длительный добровольный бег, хотя и не отменяет провоспалительное действие интенсивного бега, но может сдвигать баланс цитокинов в сторону противовоспалительного эффекта.

Увеличение продукции провоспалительных цитокинов, сопровождается накоплением активных форм кислорода [17, 92]. Образующиеся внутриклеточные свободные радикалы приводят к развитию “окислительного стресса”, ведущего к дальнейшему росту уровня провоспалительных цитокинов посредством активации транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, который, в свою очередь, инициирует транскрипцию провоспалительных цитокинов, включая TNF $\alpha$  [60]. О развитии “окислительного стресса” после интенсивного принудительного бега, усугубляющего колит, свидетельствует увеличение уровня маркеров “окислительного стресса” (малонового диальдегида и глутатиона) и экспрессии генов антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы-1 и супероксиддисмутазы-2 [17, 28, 92].

“Окислительный стресс” способствует повреждению белков плотных контактов в энтероцитах кишечника, что приводит к повышению его проницаемости для эндотоксинов, вызывающих воспаление [78]. Пониженная после десятидневного принудительного бега у мышей экспрессия клаудина 1 (CLDN1), являющегося основным компонентом плотных контактов, подтверждает это. В то же время экспрессия зонулина, который, связываясь с рецепторами плотных контактов, увеличивает их проницаемость, наоборот, была у них повышена [67].

В последние годы пристальное внимание и интерес вызывает продуцирующийся в работающей (сокращающейся) скелетной мышце миокин иризин (продукт протеолитического расщепления мембранного белка FNDC5 (fibronectin type III domain-containing protein 5)). Основные функции иризина связаны с регуляцией метаболизма глюкозы и липидов, отложением жира в жировой ткани и трансформацией белой жировой ткани в бурую с выделением тепла [8, 56, 82, 117].

Экспериментальные данные, полученные на животных, убедительно демонстрируют, что иризин участвует в поддержании барьерной функции кишечника. Разрушение кишечного барьера у мышей в условиях ишемии/реперфузии кишечника, вызванной пережатием верхней брыжеечной артерии в течение 60 мин, сопровождалось уменьшением уровня иризина в сыворотке крови и кишечнике, тогда как внутривенное введение иризина восстанавливало барьерную функцию кишечника [11]. Экзогенный иризин предотвращал потерю основных компонентов плотных межклеточных контактов клаудина 1 и окклюдина в энтероцитах; уменьшал “окислительный стресс” и дисфункцию митохондрий, что, в конечном счете, приводило к уменьшению апоптоза [11].

Миокины (иризин), продуцирующиеся при сокращении скелетных мышц могут осуществлять взаимодействие (crosstalk) между мышцей и жировой тканью, обеспечивая, благотворное действие бега, в том числе, и на ЖКТ. Действительно, защитное действие добровольного и умеренного принудительного бега на кишечник сопровождалось увеличением уровня иризина у крыс и мышей, тогда как в условиях усугубления поражения слизистой оболочки толстой кишки его уровень, наоборот, был понижен [13, 31, 92].

Гипертрофия белой жировой ткани (эффект “жирового обертывания” кишечника), вызванная высококалорийной диетой, способствует увеличению секреции провоспалительных адипокинов (цитокинов, высвобождаемых клетками белой жировой ткани брыжейки) [18], таких как лептин, который играет важную роль в механизмах инициации воспалительных заболеваний [71, 131]. Увеличение уровня лептина ведет к увеличению экспрессии NF-κB в эпителиальных клетках толстой кишки, что способствует увеличению экспрессии цитокинов, таких как TNF-α и IL-6 и развитию воспаления. Уменьшение уровня лептина, наблюдающееся после добровольного бега, оказывающего защитный эффект, подтверждает участие лептина в процессах воспаления [92]. Миокины, включая иризин, высвобождающиеся при сокращении скелетных мышц во время бега, могут противодействовать провоспалительным эффектам адипокинов, продуцирующимся белой жировой тканью [13, 16]. Бег приводил к увеличению уровня иризина и адипонектина у мышей, содержащихся на высококалорийной диете, вызывающей ожирение, что сопровождалось ингибированием продукции провоспалительных цитокинов, уменьшением брыжеечного ожирения и ослаблением симптомов колита [92].

Влияние бега на кишечник может опосредоваться его действием на микробиоту, дисбаланс которой может вносить вклад в развитие колита

[3]. Существуют данные, свидетельствующие о том, что добровольный и принудительный бег оказывает противоположное влияние на микробиоту [4]. Действие принудительного бега вызывает изменения в микробиоте, способствующие развитию воспаления. В частности, такой бег увеличивает количество бактерий (*Ruminococcus gnavis*), участвующих в деградации кишечной слизи и инициации воспаления в кишечнике [112]. После принудительного бега в кале мышей были обнаружены грамотрицательные бактерии (Tenericutes и Proteobacteria), внешняя мембрана которых содержала липополисахарид, являющийся первичным эндотоксином для эпителиальных клеток кишечника и иммунных клеток. В то же время добровольный бег может оказывать благотворное влияние на микробиоту. Добровольный бег уменьшал у мышей популяцию бактерий (*Turicibacter*), которые могут вносить вклад в патогенез воспалительных заболеваний кишечника [4]. Таким образом, патологическое действие принудительного бега и защитное действие добровольного бега может опосредоваться их различным влиянием на состав микробиоты, изменяющейся в сторону провоспалительного или противовоспалительного профиля.

Одним из подходов для изучения влияния бега на микробиоту является ее трансплантация от предварительно бегавших мышей гнотобиотическим (стерильным) мышам с отсутствием нормальной микрофлоры [4, 5]. Трансплантация микробиоты от мышей, бегавших добровольно в колесе в течение 6 недель, “стерильным” мышам уменьшала у них патологическое действие ДСН, вызывающего развитие колита. У мышей-реципиентов наблюдалось уменьшение деградации слизистого слоя, увеличение экспрессии цитокинов и транскрипционных факторов, вовлекающихся в регенерацию ткани (TGFβ, FoxP3, и IL-22) по сравнению с контрольными мышами [5]. В то же время данные об эффектах трансплантации микробиоты от мышей, подвергавшихся принудительному бегу, “стерильным” мышам отсутствуют.

Важно отметить, что добровольный бег в колесе, оказывающий защитное действие при его осуществлении в нормальных условиях, оказался не эффективным при его осуществлении в условиях уже имеющейся патологии ЖКТ. Так, добровольный бег в колесе в течение 6 недель, как и следовало ожидать, уменьшал экспрессию генов провоспалительных цитокинов и увеличивал экспрессию генов противовоспалительных цитокинов, а также оказывал благотворное влияние на микробиоту у C57BL/6 мышей [38]. Однако он не влиял ни на признаки хронического колита, ни на экспрессию цитокинов, ни на состояние микробиоты у Muc2<sup>-/-</sup> мышей, имеющих генетически обусловленный дефицит продукции муцина 2, входящего в состав слизи, и,

как следствие, раннее развитие колита у этих мышей [38]. Приведенные факты подтверждают, что бег до индукции патологии может вызывать физиологические изменения, повышающие устойчивость кишечника к последующему действию негативных факторов, однако позитивное действие бега не проявляется в случае уже имеющихся патологических изменений в слизистой оболочке кишечника. На наш взгляд влияние физической активности на ЖКТ в условиях патологии требует дальнейшего изучения.

Таким образом, исследования, проведенные на животных, подтверждают важную роль физической активности (бега) в профилактике воспалительных заболеваний кишечника, при этом благотворное действие на кишечник оказывает регулярный бег умеренной интенсивности, тогда как интенсивный бег может приводить к негативным последствиям. Защитное действие бега опосредуется механизмами, обеспечивающими уменьшение воспаления и “окислительного” стресса и поддержание нормального функционирования кишечного барьера и микробиоты.

## ВЛИЯНИЕ БЕГА НА ЖЕЛУДОК

По сравнению с интенсивными в последние годы исследованиями эффектов бега на кишечник, данные о влиянии бега на желудок немногочисленны и получены, главным образом, в конце прошлого века. Вероятно, это можно объяснить превалированием внимания исследователей к кишечнику в связи с широким выявлением в последние годы патологии кишечника, что стало возможным благодаря прогрессу в методах исследования.

Данные, полученные при изучении влияния бега в целом на ЖКТ, свидетельствуют об общем характере изменений, вызванных физической активностью (бегом), в желудке и кишечнике. Показано, что влияние бега на желудок, так же, как и на кишечник, может быть двойственным (позитивным и негативным) и зависит от его интенсивности [121].

Интенсивный бег может приводить к повреждениям слизистой оболочки желудка, в том числе и язве желудка у человека [121]. Это подтверждается результатами гастроэндоскопии у спортсменов, участвующих в марафоне [26] или готовящихся к нему при высоких нагрузках во время тренировок [72]. Следует отметить, что не во всех работах была обнаружена зависимость между бегом и риском образования язвы желудка у спортсменов [25]. В целом, имеющиеся немногочисленные данные о влиянии интенсивности бега на желудок свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса.

В отличие от интенсивного бега, умеренная физическая активность (ходьба), наоборот, оказывает защитный эффект: уменьшает риск развития язвенной болезни и геморрагических повреждений в желудке у человека [103, 115]. Эти данные свидетельствуют о возможной пользе или безопасности для желудка регулярной умеренной физической нагрузки, в отличие от интенсивной. Для понимания эффектов бега и, главным образом, механизмов, лежащих в их основе, необходимы экспериментальные исследования на животных. Несмотря на то, что большинство таких исследований проводится на крысах и мышах, тем не менее, интересные результаты были получены на лошадях и собаках, вовлекающихся в интенсивный бег.

С помощью гастроэндоскопии у большинства лошадей, участвующих в спортивных состязаниях, сопряженных с максимальной физической нагрузкой (бег), были выявлены поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ) [9, 61, 94]. Увеличение почти вдвое (93%) частоты поражений СОЖ в период соревнований по сравнению с предшествующим периодом (48%) [106, 126] указывает на то, что у лошадей, также как и у человека, высокая интенсивность бега может быть одним из факторов язвообразования в желудке при беге. Это подтверждается данными, согласно которым постепенное увеличение нагрузки в течение 56-дневного периода тренировки на тредбане, сочетающееся с чередованием в течение 10 дней 24-часовых периодов кормления и голодания, приводило у лошадей к язвенным повреждениям желудка [97]. Повреждение СОЖ у лошадей может зависеть не только от интенсивности ежедневных тренировок, но и от их частоты: увеличение тренировок свыше 5 дней в неделю десятикратно увеличивало риск возникновения язвенных повреждений в желудке [123].

Повреждения СОЖ после интенсивного бега были выявлены не только у лошадей, но и у ездовых собак после завершения ими длительного (10–14 дневного) забега [32]. Степень поражения и частота появления повреждений СОЖ не зависели от пройденного расстояния [32]. Частота появления повреждений в желудке у собак после 12-дневного забега (в среднем 134 км/день) была такой же, как и после 9-дневного забега (в среднем 177 км/день). Однако у собак, которые бежали с большей скоростью и меньше отдыхали, повреждения СОЖ возникали чаще и степень повреждений была больше [32], что подтверждает роль интенсивной физической нагрузки в патогенезе язвенных повреждений СОЖ. Таким образом, на лошадях и собаках показаны только негативные эффекты бега.

Причиной повреждений СОЖ, индуцированных интенсивным бегом у лошадей и собак, мо-

жет быть ишемия ЖКТ, вызванная увеличением внутрибрюшинного давления, связанного с уменьшением кровотока в желудке и нарушением проницаемости эпителиального барьера и увеличением в плазме уровня провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6), маркеров окислительного стресса (увеличение уровня малонового диальдегида) и снижением уровня антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатиона) и оксида азота, являющегося важным гастропротективным фактором [33]. Одной из причин язвообразования у лошадей может быть резкое увеличение кислотности (pH < 4) в желудке при увеличении интенсивности нагрузки, способствующее повреждению СОЖ при механическом сжатии желудка во время интенсивного бега [84].

Наиболее интенсивные исследования по изучению эффектов бега проводятся на крысах и мышах. Особый интерес представляют результаты, полученные с использованием модели “интенсивного” добровольного бега у крыс в колесе. Модель “интенсивного” добровольного бега у крыс зарекомендовала себя как одна из моделей ulcerогенеза, индуцировавшего повышенную двигательную активность в сочетании с пищевой депривацией (в отличие от традиционной модели добровольного бега в колесе, которая не предполагает ежедневное ограничение доступа к пище и связана с защитными эффектами бега на ЖКТ). Доступ к пище только в течение 1 ч/день сопровождается повышенной (чрезмерной) двигательной активностью в колесе, вызывающей на фоне потери веса образование повреждений СОЖ уже через 5–6 дней после начала эксперимента [59, 137].

Принудительный бег, с одной стороны, сам по себе, может вызывать поражение СОЖ, а, с другой стороны, — уменьшать чувствительность СОЖ к действию ulcerогенных стимулов (защитный эффект), при этом в качестве принудительного бега используют как бег в колесе, так и бег в тредбане. Интенсивный принудительный бег в колесе, индуцированный его вращением (12 об./мин) в течение 2 ч 45 мин (3 цикла по 45 мин с перерывом в 15 мин) приводил к образованию повреждений СОЖ в желудке у предварительно голодавших в течение ночи крыс [114]. В то же время принудительный бег в тредбане, предшествующий действию ulcerогенного стимула, оказывал защитный эффект. Так, принудительный бег в тредбане в течение 4 нед. с постепенно увеличивающейся скоростью и длительностью (от 10 м/мин в течение 25 мин до 15 м/мин в течение 36 мин) уменьшал чувствительность СОЖ к ulcerогенному действию “интенсивного” добровольного бега в колесе, то есть оказывал гастропротективный эффект [104]. Аналогично, принудительный бег в тредбане (1.6 км/ч, 1 ч/день, 5 дней в неделю) в течение 8 нед. уменьшал образование повреждений в желудке, вы-

званных ulcerогенным действием резерпина (6 мг/кг, подкожно) у предварительно голодавших крыс [69]. Данные о влиянии добровольного бега в колесе, отражающего естественную активность животного, на чувствительность СОЖ, как самого по себе, так в условиях действия ulcerогенного стимула отсутствуют.

Таким образом, немногочисленность имеющихся в настоящее время данных о влиянии бега на СОЖ свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса.

Мы исследовали и сравнили эффекты принудительного и добровольного бега на чувствительность СОЖ к действию ulcerогенных стимулов с использованием одних и тех же ulcerогенных моделей. В качестве ulcerогенных моделей использовали: индометациновую [43, 45, 55] и стрессорную [44]. Выбор данных моделей не случаен и определяется значимым вкладом данных ulcerогенных факторов в патогенез язвенной болезни у человека.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НСПВП), включающие и индометацин (ИМ), широко используются в клинике в качестве анальгетического и противовоспалительного средства, однако при этом они оказывают побочное действие, в том числе ulcerогенное, на ЖКТ. Способность НСПВП вызывать геморрагические эрозии и язвы в ЖКТ хорошо документирована у человека [57, 88] и животных [20, 41, 45, 87, 125]. Частое использование спортсменами НСПВП для уменьшения боли и воспаления, вызванных интенсивной тренировкой или травмой, повышает у них риск язвообразования в ЖКТ [86, 128]. Последнее обстоятельство дополнительно “диктует” необходимость использования НСПВП в качестве ulcerогенных моделей для исследования влияния бега на ЖКТ. Экспериментальные данные о влиянии физической активности на чувствительность слизистой оболочки к действию ИМ отсутствуют.

Выбор стрессорной модели объясняется особой чувствительностью ЖКТ к действию стрессоров, в том числе, психосоциальных, роль которых особенно возросла в последнее время как факторов, вовлекающихся в патогенез заболеваний ЖКТ и, в том числе, у спортсменов [134]. Несмотря на то, что стрессорная модель ulcerогенеза (иммобилизация при холоде) у крыс является одной из наиболее распространенных, влияние бега на чувствительность СОЖ в этих условиях практически не исследовалось. Имеется лишь одно исследование, в котором не обнаружили влияния принудительного бега (4.8 км/ч, 1 ч/день, в течение 8 нед.) на эрозии слизистой оболочки желудка, индуцированные 4-х часовой иммобилизацией в сочетании с холодом (5°C) [127].

В связи с этим мы провели собственное исследование, результаты которого свидетельствуют о том, что бег в течение 5 дней, как добровольный (2 ч/день), так и умеренный принудительный (9 м/мин, 15 мин), уменьшает чувствительность СОЖ к ulcerогенному действию ИМ (35 мг/кг, подкожно), но усугубляет поражение СОЖ, вызванное ulcerогенным стрессором (3-х часовая иммобилизация при 10°C). Однократный интенсивный бег (15 м/мин, 30 мин) оказывал аналогичное действие на СОЖ: уменьшал площадь поражения СОЖ при действии ИМ и увеличивал ее при действии ulcerогенного стрессора [136].

Полученные нами результаты и данные литературы свидетельствуют о том, что бег может оказывать как гастропротективное, так и проulcerогенное действие на чувствительность СОЖ к ulcerогенным стимулам в зависимости от природы ulcerогенного стимула, а также интенсивности бега, его продолжительности и характера. Защитный эффект бега в условиях ulcerогенного действия ИМ позволяет предположить, что физическая активность может быть одним из факторов, уменьшающих побочное действие ИМ на ЖКТ. Как эффекты бега на СОЖ, так и механизмы этих эффектов исследованы недостаточно и требуют дополнительных исследований.

В следующем разделе будет рассмотрена роль глюкокортикоидных гормонов в реализации эффектов бега на ЖКТ.

## РОЛЬ ГГАКС В РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ БЕГА НА ЖКТ

### *Влияние бега на активность ГГАКС*

Физические упражнения способны изменять активность ГГАКС, что проявляется в изменении уровня ее гормонов кортикостерона (у грызунов) или кортизола (у человека) и адренкортикотропного гормона (АКТГ) в крови, а также изменении чувствительности надпочечников к действию АКТГ [19, 99]. Увеличение уровней глюкокортикоидных гормонов и АКТГ свидетельствует о том, что бег является естественным стрессором.

Однократный бег, как принудительный, так и добровольный, может вызывать увеличение уровня кортикостерона и АКТГ у крыс [27, 99, 136], что свидетельствует о его влиянии на организм в качестве стрессора. Несмотря на то, что оба вида бега активируют ГГАКС, принудительный бег является, по-видимому, более сильным физиологическим стрессором по сравнению с добровольным. Об этом, в том числе, свидетельствует различное влияние добровольного и принудительного бега на циркадные ритмы. Принудительный бег вызывает сдвиг циркадных ритмов у мышей [119], тогда как добровольный бег не оказывает на них влияния [39].

Влияние бега на активность ГГАКС проявляется только при определенной интенсивности, при которой, вероятно, организм воспринимает бег как нагрузку. Так, уровень кортикостерона не изменялся при беге с низкой интенсивностью (15 м/мин), однако увеличение скорости бега вдвое (30 м/мин) приводило к повышению уровня кортикостерона в плазме у мышей C57BL/6J [99]. Линейная зависимость между интенсивностью бега и активностью ГГАКС не проявляется после достижения максимально возможной интенсивности бега, поддерживающейся длительное время без накопления лактата в крови. Дальнейшее увеличение интенсивности бега выше этого уровня не приводило к повышению уровня кортикостерона и АКТГ у мышей [27].

В реализацию эффектов бега с высокой и низкой интенсивностью вовлекаются различные механизмы [101]. Бег с низкой интенсивностью активирует серотонинергические нейроны дорсального ядра шва, что приводит к уменьшению тревожности и депрессии [101]. Бег с высокой интенсивностью активирует нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса (ПВЯ), продуцирующие кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ), и являющиеся центральным представителем ГГАКС [101]. Активация КРФ нейронов в ПВЯ формирует ответ организма на стресс посредством активации нижележащих звеньев ГГАКС. Так, увеличение концентрации АКТГ в плазме крови, вызванное принудительным бегом (25 м/мин в течение 60 мин) сопровождалось активацией КРФ нейронов, чего не наблюдалось при беге с более низкой интенсивностью [62, 101]. Однако продолжение ежедневных тренировок в течение 4 недель с теми же параметрами бега приводило к снижению уровня иРНК КРФ в ПВЯ и уровня АКТГ в плазме [62, 74, 101]. Эти данные свидетельствуют о том, что бег с высокой интенсивностью является стрессором, вызывающим активацию гормональной оси ГГАКС, в том числе и на гипоталамическом уровне, и, что возможно, адаптацию к бегу.

Организм способен адаптироваться к регулярному бегу, даже если его интенсивность относительно высока, что может оказывать положительное влияние на организм путем изменения активности ГГАКС. Так, у спортсменов при забеге на 25 и 50 км наблюдалось повышение уровня кортизола, однако увеличение дистанции (100 км) приводило к его постепенному, по мере приближения к финишу, снижению [35], что, возможно, является проявлением адаптации, необходимой для улучшения работоспособности бегуна и успешного завершения сверхмарафона.

Развитие адаптации после ежедневного повторяющегося бега, как добровольного, так и принудительного, зависит от его продолжительности.

Так, уменьшение уровня кортикостерона, свидетельствующее о развитии адаптации, наблюдалось лишь после ежедневного повторяющегося бега в течение 6 или 8 нед. [22, 24, 120], тогда как добровольный или принудительный бег в течение более короткого периода (2–3 нед.), наоборот, вызывал повышение уровня АКТГ и кортикостерона у крыс [24, 89].

Важным последствием влияния бега на ГГАС является его способность изменять чувствительность системы к действию других стрессоров. Развитие адаптации, вызванной длительным бегом, изменяло параметры стрессорного ответа ГГАС на иммобилизацию [64]. Так, у мышей, которые после 4-х недельного добровольного бега в колесе подвергались иммобилизации (30 мин), пик уровня кортикостерона в крови в ответ на действие стрессора достигался гораздо быстрее, чем у контрольных мышей, и также быстро возвращался к базальному уровню после прекращения стрессорного воздействия, хотя сами уровни кортикостерона по максимальной величине не различались у обеих групп [64]. Эти данные позволяют предположить, что бег обеспечивает не только более быструю реакцию ГГАС на действие стрессора, но и, возможно, может ускорять запуск механизмов отрицательной обратной связи, о чем свидетельствует быстрое возвращение стресс-индуцированного уровня кортикостерона к базальному уровню у бегавших предварительно мышей, то есть бег повышает реактивность ГГАС.

Влияние бега на чувствительность ГГАС к действию других стрессоров, предъявляемых после бега, зависит от характера и “силы” этого стрессора. У крыс, бегавших предварительно в колесе в течение 6 нед., наблюдалось уменьшение чувствительности ГГАС (уменьшение уровня кортикостерона и АКТГ) к последующему действию слабых стрессоров, таких как внутрибрюшинное введение физиологического раствора, новизна, шум. Однако, ни добровольный, ни принудительный бег не уменьшали чувствительность ГГАС к действию сильных стрессоров, таких как запах хищника или иммобилизация [23, 24, 70, 133], более того, добровольный бег мог ее даже усилить [22, 39].

Уменьшение чувствительности ГГАС после бега к слабым стрессорам, возможно, способствует выделению “из шума” более значимых, потенциально опасных для организма воздействий (стрессоров), что существенно повышает его адаптационные возможности. О важности этого адаптационного эффекта бега свидетельствует тот факт, что вызванное добровольным бегом снижение активности ГГАС в ответ на действие стрессоров низкой интенсивности может сохраняться некоторое время и после прекращения бега [22].

Бег может ускорять адаптацию к последующему действию хронического стрессора. У бегавших в колесе крыс наблюдался меньший уровень кортикостерона в ответ на действие шума, который ежедневно предъявляли в течение 11 нед. (30 мин/день) после завершения периода 6-и недельного добровольного бега, по сравнению с контрольными, не бегавшими крысами. Эти данные подтверждают, что привыкание (адаптация) к действию хронического стрессора после бега происходит быстрее [120].

Таким образом, бег является естественным стрессором, активирующим ГГАС. Способность бега модулировать активность ГГАС в зависимости от природы и интенсивности действующего стрессора имеет важное значение с точки зрения понимания эффектов бега на различные системы и органы, и прежде всего на ЖКТ.

#### *Вклад глюкокортикоидных гормонов в эффекты бега на желудочно-кишечный тракт*

Результаты наших многолетних исследований свидетельствуют о том, что глюкокортикоидные гормоны (гормоны конечного звена ГГАС), продуцирующиеся в ответ на действие стрессора, являются важными гастропротективными факторами [44, 47, 52, 53, 55]. Ингибирование стрессорной продукции глюкокортикоидных гормонов разными методами, в том числе и с помощью введения ингибитора синтеза данных гормонов метирапона, или устранение действия глюкокортикоидов с помощью введения антагониста глюкокортикоидных рецепторов RU 38486 усугубляет поражение СОЖ. Предшествующее действие слабого стрессора, вызывающее увеличение уровня кортикостерона в плазме, уменьшает чувствительность СОЖ к действию ulcerогенного стимула за счет действия кортикостерона [42, 48, 135]. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что глюкокортикоиды, продуцирующиеся при стрессе, действительно оказывают гастропротективное, а не ulcerогенное, как традиционно считалось долгое время. Поскольку бег является стрессором, активирующим ГГАС, то можно предположить, что глюкокортикоидные гормоны вовлекаются в реализацию защитного действия бега на СОЖ. Важным аргументом для данного предположения является общность механизмов, лежащих в основе гастропротективного действия глюкокортикоидных гормонов и защитного действия бега на ЖКТ. Гастропротективное действие глюкокортикоидов реализуется за счет поддержания локальных защитных факторов СОЖ (кровоток в слизистой оболочке и образование слизи), и за счет “затушевывания” патогенетических факторов (увеличенная моторика желудка и проницаемость микрососудов) [47, 51, 55]. Защитное действие бега на ЖКТ, как правило



[29, 108], опосредуется его влиянием на те же факторы, что и действие глюкокортикоидных гормонов, что также свидетельствует в пользу их участия в защитных механизмах бега на ЖКТ.

Гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов связано с поддержанием общего гомеостаза организма, и в том числе поддержанием уровня глюкозы в крови и системного артериального давления [54]. Действие бега нормализует уровень глюкозы и сердечно-сосудистые показатели [7, 95]. Глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при стрессе, вовлекаются в реализацию стресс-вызванной анальгезии, развитие которой является одним из проявлений стрессорной реакции [40]. Бег вызывает анальгетический эффект (снижение болевой чувствительности) у животных и человека [1, 111, 136]. Приведенные данные также подтверждают предположение о том, что в реализацию защитного действия бега вовлекаются общие механизмы, один из которых может быть связан с глюкокортикоидными гормонами, продуцируемыми при беге. Однако данные, подтверждающие или опровергающие это предположение, в литературе отсутствуют.

Лишь в одной работе [114] с применением адrenaлэктомии была исследована роль глюкокортикоидных гормонов в язвообразовании в желудке, индуцированном принудительным бегом в колесе [114]. При этом не было обнаружено различий между поражением СОЖ у адrenaлэктомизированных крыс и контрольных животных. Автор заключил, что патогенез язвообразования в желудке в данной модели остается неясным и требует дальнейшего изучения [114].

В нашем исследовании [136] мы обнаружили обратную корреляцию ( $r = -0.5872$ ,  $p = 0.013$ ) между уровнями кортикостерона и площадью поражения желудка, вызванного ulcerогенным действием стрессора (3-х часовая иммобилизация при 10°C), свидетельствующую о том, что уменьшение площади поражения СОЖ (гастропротективный эффект), вызванное бегом, может быть связано с повышенным уровнем кортикостерона в плазме, тогда как низкий уровень кортикостерона, наоборот, может способствовать увеличению чувствительности СОЖ к действию ulcerогенного стимула. Для проверки этого предположения мы исследовали вклад глюкокортикоидных гормонов в реализацию гастропротективного эффекта однократного принудительного бега (15 м/мин, 30 мин) с помощью введения ингибитора синтеза глюкокортикоидных гормонов метирапона [46]. Принудительный бег, предшествующий действию ulcerогенного стимула (введение ИМ, 35 мг/кг), вызывал увеличение уровня кортикостерона, свидетельствующее о стрессорной активности ГГКС, и уменьшал площадь поражения

СОЖ, вызванное действием ИМ (гастропротективный эффект). Введение метирапона уменьшало уровень кортикостерона в плазме, вызванный бегом, и устраняло гастропротективное действие принудительного бега. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при беге, могут вовлекаться в реализацию его гастропротективного эффекта при ulcerогенном действии ИМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бег (ходьба) является естественной физической активностью для человека и животных, которая чрезвычайно важна для поддержания нормального функционирования организма. Яркой иллюстрацией необходимости физической активности для поддержания здоровья являются данные, полученные на крысах, селективированных по способности бегать в тредбане на основании пройденного ими расстояния (36 поколений). Оказалось, что у потомства, полученного от плохо бегающих в тредбане крыс, увеличивается риск метаболического синдрома, онкологических заболеваний, болезни Альцгеймера, повышается чувствительность к инфекциям и уменьшается продолжительность жизни по сравнению с хорошими бегунами [76]. Регулярный бег повышает устойчивость ЖКТ к действию повреждающих факторов, что наглядно демонстрируют эксперименты на животных с использованием модели добровольного бега в колесе, отражающей естественную индивидуальную активность животного.

Защитное действие бега на ЖКТ зависит от его интенсивности и природы последующего ulcerогенного стимула. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что бег, предшествующий введению ИМ в ulcerогенной дозе, уменьшает патологическое действие ИМ на СОЖ [136]. Следовательно, умеренная физическая активность при приеме НСПВП может рассматриваться в качестве перспективного подхода для уменьшения побочного действия данных препаратов на ЖКТ. В то же время бег может усугублять ulcerогенное действие сильных стрессоров на ЖКТ. Особенно опасным является сочетание интенсивного бега, даже однократного, с действием сильных психологических стрессоров, поскольку это приводит к повышению чувствительности слизистой оболочки ЖКТ к действию повреждающих факторов. Подобная ситуация может быть причиной язвообразования у спортсменов, испытывающих во время соревнований не только интенсивную физическую нагрузку, но и сильный психологический стресс.

Защитный эффект бега может быть обусловлен его действием в качестве естественного фи-

зиологического стрессора, активирующего ГГКС, о чем свидетельствует увеличение продукции гормонов данной системы при беге. Защитное действие бега (как физиологического стрессора) обеспечивается механизмами, вовлекающими глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при беге, которые, как мы показали ранее, являются важными гастропротективными факторами [41, 43, 44, 47, 48]. Компенсаторная защитная роль глюкокортикоидных гормонов проявляется в условиях ингибирования других гастропротективных факторов [2] и особенно важна в условиях дефицита продукции простагландинов, индуцированного действием НСПВП [49, 50]. Вовлечение глюкокортикоидных гормонов в гастропротективный эффект бега в условиях ulcerогенного действия ИМ подтверждает это [46]. Изучение механизмов, лежащих в основе гастропротективного действия бега, и особенно вклада в эти механизмы глюкокортикоидных гормонов, является важной задачей для наших дальнейших исследований.

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. Пре- и посткондиционирующее влияние добровольного и принудительного бега на болевую чувствительность // Успехи физиол. наук. 2020. Т. 51. № 4. С. 1–11.
3. Aldars-García L., Marin A.C., Chaparro M. et al. The interplay between immune system and microbiota in inflammatory bowel disease: A narrative review // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 6. P. 3076.
4. Allen J.M., Miller M.E.B., Pence B.D. et al. Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J Mice // J. Appl. Physiol. 2015. V. 118. № 8. P. 1059–1066.
5. Allen J.M., Mailing L.J., Cohrs J. et al. Exercise training-induced modification of the gut microbiota persists after microbiota colonization and attenuates the response to chemically-induced colitis in gnotobiotic mice // Gut. Microbes. 2018. V. 9. № 2. P. 115–130.
6. Amaral L.S. de B., Souza C.S., Volpini R.A. et al. Previous exercise training reduces markers of renal oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic female rats // J. Diabetes Res. 2018.
7. Archer A.E., Schulze A.T. Von., Geiger P.C. Exercise, heat shock proteins and insulin resistance // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2018. V. 373. № 1738. 20160529.
8. Arhire L.I., Mihalache L., Covasa M. Irisin: A Hope in Understanding and Managing Obesity and Metabolic Syndrome // Front. Endocrinol. 2019. V. 10. P. 524.
9. Banse H.E., Andrews F.M. Equine glandular gastric disease: prevalence, impact and management strategies // Vet. Med. 2019. V. 10. P. 69–76.
10. Basso J.C., Suzuki W.A. The Effects of acute exercise on mood, cognition, neurophysiology, and neurochemical pathways: a review // Brain. Plast. 2017. V. 2. № 2. P. 127–152.
11. Bi J., Zhang J., Ren Y. et al. Irisin reverses intestinal epithelial barrier dysfunction during intestinal injury via binding to the integrin  $\alpha V \beta 5$  receptor // J. Cell. Mol. Med. 2020. V. 24. № 1. P. 996–1009.
12. Bilski J., Brzozowski B., Mazur-Bialy A. et al. The role of physical exercise in inflammatory bowel disease // BioMed. Res. Int. 2014. V. 2014. 429031.
13. Bilski J., Mazur-Bialy A., Brzozowski B. et al. Moderate exercise training attenuates the severity of experimental rodent colitis: The importance of crosstalk between adipose tissue and skeletal muscles // Mediators. Inflamm. 2015. V. 2015. 605071.
14. Bilski J., Mazur-Bialy A., Magierowski M. et al. Exploiting Significance of Physical Exercise in Prevention of Gastrointestinal Disorders // Curr. Pharm. Des. 2018. V. 24. № 18. P. 1916–1925.
15. Bilski J., Mazur-Bialy A.I., Surmiak M. et al. Effect of acute sprint exercise on myokines and food intake hormones in young healthy men // Intern. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 22. P. 1–16.
16. Bilski J., Mazur-Bialy A.I., Wierdak M., Brzozowski T. The impact of physical activity and nutrition on inflammatory bowel disease: the potential role of cross talk between adipose tissue and skeletal muscle // J. Physiol. Pharmacol. 2013. V. 64. № 2. P. 143–155.
17. Bilski J., Mazur-Bialy A., Wojcik D. et al. Effect of forced physical activity on the severity of experimental colitis in normal weight and obese mice. Involvement of oxidative stress and proinflammatory biomarkers // Nutrients. 2019. V. 11. № 5. P. 1127.
18. Bilski J., Mazur-Bialy A., Wojcik D. et al. Role of obesity, mesenteric adipose tissue, and adipokines in inflammatory bowel diseases // Biomolecules. 2019. V. 9. № 12. P. 780.
19. Bonato M., La Torre A., Saresella M. et al. Salivary cortisol concentration after high-intensity interval exercise: Time of day and chronotype effect // Chronobiol Int. 2017. V. 34. № 6. P. 698–707.
20. Brzozowski T. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced experimental gastropathy: is gastric acid the major trigger? // Clin. Exp. Pharmacol. 2010. V. 37. № 7. P. 651–653.
21. Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review // JAMA. 2021. V. 325. № 9. P. 865–877.
22. Campbell J.E., Rakhshani N., Fediuc S. et al. Voluntary wheel running initially increases adrenal sensitivity to adrenocorticotropic hormone, which is attenuated with long-term training // J. Appl. Physiol. 2009. V. 106. № 1. P. 66–72.
23. Campeau S., Nyhuis T. J., Sasse S. K. et al. Hypothalamic pituitary adrenal axis responses to low-intensity stressors are reduced after voluntary wheel running in

- rats // *J. Neuroendocrinol.* 2010. V. 22. № 8. P. 872–888.
24. *Chennaoui M., Merino D.G., Lesage J. et al.* Effects of moderate and intensive training on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in rats // *Acta. Physiol. Scand.* 2002. V. 175. № 2. P. 113–121.
  25. *Cheng Y., Macera C.A., Davis D.R., Blair S.N.* Does physical activity reduce the risk of developing peptic ulcers? // *Br. J. Sports Med.* 2000. V. 34. № 2. P. 116–121.
  26. *Choi S.C., Choi S.J., Kim J.A. et al.* The role of gastro-intestinal endoscopy in long-distance runners with gastrointestinal symptoms // *Eur. J. Gastroenterol Hepatol.* V. 13. № 9. P. 1089–1094.
  27. *Contarteze R.V.L., Machado F.De B., Gobatto C.A. et al.* Stress biomarkers in rats submitted to swimming and treadmill running exercises // *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2008. V. 151. № 3. P. 415–422.
  28. *Cook M.D., Martin S.A., Williams C. et al.* Forced treadmill exercise training exacerbates inflammation and causes mortality while voluntary wheel training is protective in a mouse model of colitis // *Brain. Behav. Immun.* 2013. V. 33. P. 46–56.
  29. *Costa R.J.S., Snipe R.M.J., Kitic P.R. et al.* Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome—implications for health and intestinal disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017. V. 46. № 3. P. 246–265
  30. *Crowley E.K., Nolan Y.M., Sullivan A.M.* Neuroprotective effects of voluntary running on cognitive dysfunction in an  $\alpha$ -synuclein rat model of Parkinson's disease // *Neurobiol. Aging.* 2018. V. 65. P. 60–68.
  31. *Danielak A., Wojcik D., Mazur-Bialy A. et al.* Intestinal alkaline phosphatase combined with voluntary physical activity alleviates experimental colitis in obese mice. Involvement of oxidative stress, myokines, adipokines and proinflammatory biomarkers // *Antioxidants.* 2021. V. 10. № 2. P. 240.
  32. *Davis M., Willard M., Williamson K. et al.* Temporal relationship between gastrointestinal protein loss, gastric ulceration or erosion, and strenuous exercise in racing Alaskan sled dogs // *J. Vet. Intern. Med.* 2006. V. 20. № 4. P. 835–839.
  33. *Davis M.S., Williamson K.K.* Gastritis and gastric ulcers in working dogs // *Front. Vet. Sci.* 2016. V. 3. P. 30.
  34. *Davis S.P., Crane P.B., Bolin L.P. et al.* An integrative review of physical activity in adults with inflammatory bowel disease // *Intest. Res.* 2021. <https://doi.org/10.5217/ir.2020.00049>
  35. *Deneen W.P., Jones A.B.* Cortisol and Alpha-amylase changes during an Ultra-Running Event // *Int. Exerc. Sci.* 2017. V. 10. № 4. P. 531–540.
  36. *Eckert K.G., Abbasi-Neureither I., Köppel M. et al.* Structured physical activity interventions as a complementary therapy for patients with inflammatory bowel disease – A scoping review and practical implications // *BMC. Gastroenterol.* 2019. V. 19. № 1. P. 115.
  37. *Eichele D.D., Kharbanda K.K.* Dextran sodium sulfate colitis murine model: An indispensable tool for advancing our understanding of inflammatory bowel diseases pathogenesis // *World. J. Gastroenterol.* 2017. V. 23. № 33. P. 6016–6029.
  38. *Estaki M., Morck D.W., Ghosh S. et al.* Physical activity shapes the Intestinal microbiome and immunity of healthy mice but has no protective effects against colitis in MUC2 –/– Mice // *mSystems.* 2020. V. 5. № 5. e00515-20.
  39. *Fediuc S., Campbell J.E., Riddell M.C.* Effect of voluntary wheel running on circadian corticosterone release and on HPA axis responsiveness to restraint stress in Sprague-Dawley rats // *J. Appl. Physiol.* 2006. V. 100. № 6. P. 1867–1875.
  40. *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
  41. *Filaretova L.* Gastroprotective role of glucocorticoids during NSAID-induced gastropathy // *Curr. Pharm. Des.* 2013. V. 19. № 1. P. 29–33.
  42. *Filaretova L.* Gastroprotective Effect of Stress Preconditioning: Involvement of Glucocorticoids // *Curr. Pharm. Des.* 2017. V. 23. № 27. P. 3923–3927.
  43. *Filaretova L., Bagaeva T., Makara G.B.* Aggravation of nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy by glucocorticoid deficiency or blockade of glucocorticoid receptors in rats // *Life. Sci.* 2002. V. 71. № 21. P. 2457–2468.
  44. *Filaretova L.P., Filaretov A.A., Makara G.B.* Corticosterone increase inhibits stress-induced gastric erosions in rats // *Am. J. Physiol.* 1998. V. 274. № 6. P. G1024-1030.
  45. *Filaretova L.P., Bagaeva T.R., Morozova O. Y. et al.* The healing of NSAID-induced gastric lesion may be followed by small intestinal and cardiovascular side effects // *J. Physiol. Pharmacol.* 2011. V. 62. № 6. P. 619–625.
  46. *Filaretova L., Komkova O., Yarushkina N.* Glucocorticoids are involved in the gastroprotective effect of forced treadmill running on indomethacin-induced gastric injury in rats // *FASEB J.* 2021. V. 35. Suppl 1. <https://doi.org/10.1096/fasebj.2021.35.S1.00322>
  47. *Filaretova L., Podvigina T., Yarushkina N.* Physiological and pharmacological effects of glucocorticoids on the gastrointestinal tract // *Curr. Pharm. Des.* 2020. V. 26. № 25. P. 2962–2970.
  48. *Filaretova L.P., Bagaeva T.T., Amagase K. et al.* Contribution of glucocorticoids to protective influence of preconditioning mild stress against stress-induced gastric erosions // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008. V. 1148. P. 209–212.
  49. *Filaretova L., Bagaeva T., Podvigina T. et al.* Various ulcerogenic stimuli are potentiated by glucocorticoid deficiency in rats // *J. Physiol. Paris.* 2001. V. 95. № 1–6. P. 59–65.
  50. *Filaretova L., Bobryshev P., Bagaeva T. et al.* Compensatory gastroprotective role of glucocorticoid hormones during inhibition of prostaglandin and nitric oxide production and desensitization of capsaicin-

- sensitive sensory neurons // *Inflammopharmacology*. 2007. V. 15. № 4. P. 146–153.
51. *Filaretova L., Maltcev N., Bogdanov A. et al.* Role of gastric microcirculation in the gastroprotection by glucocorticoids released during water-restraint stress in rats // *Chinese J. Physiol.* 1999. V. 42. № 3. P. 145–152.
  52. *Filaretova L., Podvigina T., Bagaeva T. et al.* From gastroprotective to ulcerogenic effects of glucocorticoids: role of long-term glucocorticoid action // *Curr. Pharm. Des.* 2014. V. 20. № 7. P. 1045–1050.
  53. *Filaretova L.P., Podvigina T.T., Bagaeva T.R. et al.* Mechanisms underlying the gastroprotective action of glucocorticoids released in response to ulcerogenic stress factors // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2004. V. 1018. P. 288–292.
  54. *Filaretova L.P., Podvigina T.T., Bobryshev P.Y. et al.* Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: the hidden gold in gastric mucosal homeostasis // *Inflammopharmacology*. 2006. V. 14. № 5–6. P. 207–213.
  55. *Filaretova L., Tanaka A., Miyazawa T. et al.* Mechanisms by which endogenous glucocorticoid protects against indomethacin-induced gastric injury in rats // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2002. V. 283. № 5. P. 1082–1089.
  56. *Flori L., Testai L., Calderone V.* The “irisin system”: From biological roles to pharmacological and nutraceutical perspectives // *Life. Sci.* 2021. V. 267. 118954.
  57. *García-Rayado G., Navarro M., Lanás A.* NSAID induced gastrointestinal damage and designing GI-sparing NSAIDs // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2018. V. 11. № 10. P. 1031–1043.
  58. *Ghalandari-Shamami M., Nourizade S., Yousefi B. et al.* Beneficial effects of physical activity and crocin against adolescents stress induced anxiety or depressive-like symptoms and dendritic morphology remodeling in prefrontal cortex in adult male rats // *Neurochem. Res.* 2019. V. 44. № 4. P. 917–929.
  59. *Glavin G.B.* Adaptation effects on activity-stress ulcers in rats // *Pavlov. J. Biol. Sci.* 1982. V. 17. № 1. P. 42–44
  60. *Hall D.M., Buettner G. R., Oberley L.W. et al.* Mechanisms of circulatory and intestinal barrier dysfunction during whole body hyperthermia // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2001. V. 280. № 2. P. 522–523.
  61. *Hammond C.J., Mason D.K., Watkins K.L.* Gastric ulceration in mature thoroughbred horses // *Equine. Vet J.* 1986. V. 18. № 4. P. 284–287.
  62. *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.
  63. *Hanning N., Edwinson A.L., Ceuleers H. et al.* Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: a systematic review // *Therap. Adv. Gastroenterol.* 2021. V. 14. 1756284821993586.
  64. *Hare B.D., Beierle J.A., Toufexis D.J. et al.* Exercise-associated changes in the corticosterone response to acute restraint stress: evidence for increased adrenal sensitivity and reduced corticosterone response duration // *Neuropsychopharmacology*. 2014. V. 39. № 5. P. 1262–1269.
  65. *Hoffman-Goetz L., Pervaiz N., Packer N. et al.* Free-wheel training decreases pro- and increases anti-inflammatory cytokine expression in mouse intestinal lymphocytes // *Brain. Behav. Immun.* 2010. V. 24. № 7. P. 1105–1115.
  66. *Holik D., Včev A., Milostić-Srb A. et al.* The effect of daily physical activity on the activity of inflammatory bowel diseases in therapy-free patients // *Acta. Clin. Croat.* 2019. V. 58. № 2. P. 202–212.
  67. *Holland A.M., Hyatt H.W., Smuder A.J. et al.* Influence of endurance exercise training on antioxidant enzymes, tight junction proteins, and inflammatory markers in the rat ileum // *BMC. Res. Notes.* 2015. V. 8. P. 514.
  68. *Hoydal M.A., Wisløff U., Kemi O.J. et al.* Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: Practical implications for exercise training // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007. V. 14. № 6. P. 753–760.
  69. *Johnson T.H., Tharp G.D.* The effect of chronic exercise on reserpine-induced gastric ulceration in rats // *Med. Sci. Sports.* 1974. V. 6. № 3. P. 188–190.
  70. *Kant J.G., Eggleston T., Landman-Roberts L. et al.* Habituation to repeated stress is stressor specific // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1985. V. 22. № 4. P. 631–634.
  71. *Karaskova E., Velganova M., Geryk M. et al.* Role of adipose tissue in inflammatory bowel disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 8. P. 4226.
  72. *Karhu E., Forsgård R.A., Alanko L. et al.* Exercise and gastrointestinal symptoms: running-induced changes in intestinal permeability and markers of gastrointestinal function in asymptomatic and symptomatic runners // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2017. V. 117. № 12. P. 2519–2526.
  73. *Kasimay Ö. Güzel E., Gemici A. et al.* Colitis-induced oxidative damage of the colon and skeletal muscle is ameliorated by regular exercise in rats: The anxiolytic role of exercise // *Exp. Physiol.* 2006. V. 91. № 5. P. 897–906.
  74. *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.
  75. *Klare P., Nigg J., Nold J. et al.* The impact of a ten-week physical exercise program on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: A prospective randomized controlled trial // *Digestion.* 2015. V. 91. № 3. P. 239–247.
  76. *Koch L.G., Britton S.L.* Theoretical and biological evaluation of the link between low exercise capacity and disease risk // *Cold. Spring. Harb. Perspec. Med.* 2018. V. 8. № 1. a029868
  77. *Kozlovskaja M., Vlahovich N., Rathbone E. et al.* A profile of health, lifestyle and training habits of 4720 Australian recreational runners-The case for promoting running for health benefits // *Health. Promot. J. Austr.* 2019. V. 30. № 2. P. 172–179.

78. Lambert G.P. Role of gastrointestinal permeability in exertional heatstroke // *Exerc. Sport. Sci. Rev.* 2004. V. 32. № 4. P. 185–190.
79. Lamers C.R., de Roos N.M., Koppelman L.J.M. et al. Patient experiences with the role of physical activity in inflammatory bowel disease: results from a survey and interviews // *BMC. Gastroenterol.* 2021. V. 21. № 1. P. 172.
80. Lavie C.J., Ozemek C., Carbone S. et al. Sedentary behavior, exercise, and cardiovascular health // *Circ. Res.* 2019. V. 124. № 5. P. 799–815.
81. Lee D.C., Brellenthin A.G., Thompson P.D. et al. Running as a key lifestyle medicine for longevity // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2017. V. 60. № 1. P. 45–55.
82. Li H., Wang F., Yang M. et al. The effect of irisin as a metabolic regulator and its therapeutic potential for obesity // *Int. J. Endocrinol.* 2021. V. 2021. 6572342.
83. Lin T.W., Tsai S.F., Kuo Y.M. Physical exercise enhances neuroplasticity and delays Alzheimer's disease // *Brain. Plast.* 2018. V. 4. № 1. P. 95–110.
84. Lorenzo-Figueras M., Merritt A.M. Effects of exercise on gastric volume and pH in the proximal portion of the stomach of horses // *Am. J. Vet. Res.* 2002. V. 63. № 11. P. 1481–1487.
85. Ludlow A.T., Gratidão L., Ludlow L.W. et al. Acute exercise activates p38 MAPK and increases the expression of telomere-protective genes in cardiac muscle // *Exp. Physiol.* 2017. V. 102. № 4. P. 397–410.
86. Lundberg T.R., Howatson G. Analgesic and anti-inflammatory drugs in sports: Implications for exercise performance and training adaptations // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2018. V. 28. № 11. P. 2252–2262.
87. Mabry K., Hill T., Tolbert M. K. Prevalence of gastrointestinal lesions in dogs chronically treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs // *J. Vet. Intern. Med.* 2021. V. 35. № 2. P. 853–859.
88. Mahesh G., Kumar K.A., Reddanna P. Overview on the discovery and development of anti-inflammatory drugs: Should the focus be on synthesis or degradation of PGE2? // *J. Inflamm. Res.* 2021. V. 14. P. 253–263.
89. Makatsori A., Duncko R., Schwendt M. et al. Voluntary wheel running modulates glutamate receptor subunit gene expression and stress hormone release in Lewis rats // *Psychoneuroendocrinology.* 2003. V. 28. № 5. P. 702–714.
90. Manotheepan R., Danielsen T.K., Sadredini M. et al. Exercise training prevents ventricular tachycardia in CPVT1 due to reduced CaMKII-dependent arrhythmogenic Ca<sup>2+</sup> release // *Cardiovasc. Res.* 2016. V. 111. № 3. P. 295–306.
91. Manzanares G., Brito-Da-Silva G., Gandra P.G. Voluntary wheel running: patterns and physiological effects in mice // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2019. V. 52. № 1. e7830.
92. Mazur-Bialy A.I., Bilski J., Pochec E., Brzozowski T. New insight into the direct anti-inflammatory activity of a myokine irisin against proinflammatory activation of adipocytes. Implication for exercise in obesity // *J. Physiol. Pharmacol.* 2017. V. 68. № 2. P. 243–251.
93. Mizoguchi E., Subramaniam R., Okada T., Mizoguchi A. A Review of selected IBD biomarkers: from animal models to bedside // *Diagnostics.* 2021. V. 11. № 2. P. 207.
94. Murray M.J., Schusser G.F., Pipers F.S., Gross S.J. Factors associated with gastric lesions in Thoroughbred racehorses // *Equine Vet. J.* 1996. V. 28. № 5. P. 368–374.
95. Nakamoto I., Ishihara A. Effects of voluntary running exercise on skeletal muscle properties in nonobese rats with type 2 diabetes // *Physiol. Res.* 2020. V. 69. № 1. P. 73–84.
96. Ng V., Millard W., Lebrun C., Howard J. Low-intensity exercise improves quality of life in patients with Crohn's disease // *Clin. J. Sport Med.* 2007. V. 17. № 5. P. 384–388.
97. Nieto J.E., Snyder J.R., Vattistas N.J., Jones J.H. Effect of gastric ulceration on physiologic responses to exercise in horses // *Amer. J. Vet. Res.* 2009. V. 70. № 6. P. 787–795.
98. Nilsson M.I., Bourgeois J.M., Nederveen J.P. et al. Life-long aerobic exercise protects against inflammaging and cancer // *PLoS One.* 2019. V. 14. № 1. P. 1–25.
99. Okamoto M., Yamamura Y., Liu Y.Fz., Min-Chul L. et al. Hormetic effects by exercise on hippocampal neurogenesis with glucocorticoid signaling // *Brain Plasticity.* 2016. V. 1. № 1. P. 149–158.
100. Oliveira E.P. De, Burini R.C. The impact of physical exercise on the gastrointestinal tract // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2009. V. 12. № 5. P. 533–538.
101. Otsuka T., Nishii A., Amemiya S. et al. Effects of acute treadmill running at different intensities on activities of serotonin and corticotropin-releasing factor neurons, and anxiety- and depressive-like behaviors in rats // *Behav. Brain Res.* 2016. V. 298(Pt B). P. 44–51.
102. Packer N., Hoffman-Goetz L. Exercise training reduces inflammatory mediators in the intestinal tract of healthy older adult mice // *Can. J. Aging.* 2012. V. 31. № 2. P. 161–171.
103. Pahor M., Guralnik J.M., Salive M.E. et al. Physical activity and risk of severe gastrointestinal hemorrhage in older persons // *JAMA.* 1994. V. 272. № 8. P. 595–599.
104. Paré W.P., Schimmel G.T. Stress ulcer in normotensive and spontaneously hypertensive rats // *Physiol. Behav.* 1986. V. 36. № 4. P. 699–705.
105. Patterson R., McNamara E., Tainio M. et al. Sedentary behaviour and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis // *Eur. J. Epidemiol.* 2018. V. 33. № 9. P. 811–829.
106. Pedersen S.K., Cribb A.E., Windeyer M.C. et al. Risk factors for equine glandular and squamous gastric disease in show jumping Warmbloods // *Equine Vet. J.* 2018. V. 50. № 6. P. 747–751.
107. Pedisic Z., Shrestha N., Kovalchik S. et al. Is running associated with a lower risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and is the more the better? A systematic review and meta-analysis // 2020. V. 54. № 15. P. 898–905.

108. *Peters H.P.F., Bos M., Seebregts L., Akkermans L.M. et al.* Gastrointestinal symptoms in long-distance runners, cyclists, and triathletes: Prevalence, medication, and etiology // *Amer. J. Gastroenterol.* 1999. V. 94. № 6. P. 1570–1581.
109. *Peters H.P.F., 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. V. 48. № 3. P. 435–439.
110. *Pitcher M.H., Tarum F., Rauf I.Z., Low L.A., Bushnell C.* 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.
111. *Pitcher M.H.* The impact of exercise in rodent models of chronic pain // *Curr. Osteopor. Rep.* 2018. V. 16. № 4. P. 344–359.
112. *Png C.W., Lindén S.K., Gilshenan K.S., Zoetendal E.G. et al.* Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria // *Amer. J. Gastroenterol.* 2010. V. 105. № 11. P. 2420–2428.
113. *Rasmussen N.F., Bech B.H., Rubin K.H., Andersen V.* Associations between participation in, intensity of, and time spent on leisure time physical activity and risk of inflammatory bowel disease among older adults (PA-IBD): a prospective cohort study // *BMC Public Health.* 2021. V. 21. № 1. P. 634.
114. *Robert A., Northam J.I., Nezamis J.E., Phillips J.P.* Exertion ulcers in the rat // *Amer. J. Dig. Dis.* 1970. V. 15. № 5. P. 497–507.
115. *Rosenstock S., Jørgensen T., Bonnevie O., Andersen L.* Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults // *Gut.* 2003. V. 52. № 2. P. 186–193.
116. *Rozich J.J., Holmer A., Singh S.* Effect of lifestyle factors on outcomes in patients with inflammatory bowel diseases // *Amer. J. Gastroenterol.* 2020. V. 115. № 6. P. 832–840.
117. *Sandra M. Barbalho, Prado Neto E.V., De Alvares Goulart R. et al.* Myokines: a descriptive review // *J. Sports Med. Phys. Fitnes.* 2020. V. 60. № 12. P. 1583–1590.
118. *Sasaki-Hamada S., Ito K., Oka J.I.* Neuronal Fos-like immunoreactivity associated with dexamethasone-induced hypertension in rats and effects of glucagon-like peptide-2 // *Life Sci.* 2013. V. 93. № 23. P. 889–896.
119. *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. P. 27607.
120. *Sasse S.K., Greenwood B.N., Masini C.V. et al.* Chronic voluntary wheel running facilitates corticosterone response habituation to repeated audiogenic stress exposure in male rats // *Stress.* 2008. V. 11. № 6. P. 425–437.
121. *Shepherd R.J.* Peptic ulcer and exercise // *Sports Med.* 2017. V. 47. № 1. P. 33–40.
122. *Ter Steege R.W.F., Palen J. Van Der, Kolkman J.J.* Prevalence of gastrointestinal complaints in runners competing in a long-distance run: An internet-based observational study in 1281 subjects // *Scand. J. Gastroenterol.* 2008. V. 43. № 12. P. 1477–1482.
123. *Sykes B.W., Bowen M., Habershon-Butcher J.L. et al.* Management factors and clinical implications of glandular and squamous gastric disease in horses // *J. Vet. Intern. Med.* 2019. V. 33. № 1. P. 233–240.
124. *Szalai Z., Szász A, Nagy I. et al.* Anti-inflammatory effect of recreational exercise in TNBS-Induced colitis in rats: Role of NOS/HO/MPO system // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2014. V. 2014. P. 925981.
125. *Takeuchi K.* Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility // *World J. Gastroenterol.* 2012. V. 18. № 18. P. 2147–2160.
126. *Tamzali Y., Marguet C., Priymenko N., Lyazrhi F.* Prevalence of gastric ulcer syndrome in high-level endurance horses // *Equine Vet. J.* 2011. V. 43. № 2. P. 141–144.
127. *Tharp G.D., Jackson J.L.* The effect of exercise training on restraint ulcers in rats // *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 1974. V. 33. № 4. P. 285–292.
128. *Thorpe R., Blockman M., Burgess T.* Analgesic practices and predictors of use in South Africa-based runners // *S. Afr. Med. J.* 2021. V. 111. № 4. P. 321–326.
129. *Valatas V., Vakas M., Kolios G.* The value of experimental models of colitis in predicting efficacy of biological therapies for inflammatory bowel diseases // *Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2013. V. 305. № 11. P. G763–785.
130. *Velde A.A., Verstege M.I., Hommes D.W.* Critical appraisal of the current practice in murine TNBS-induced colitis // *Inflamm. Bowel Dis.* 2006. V. 12. № 10. P. 995–999.
131. *Victoria Birlutiu, Boicean L.C.* Serum leptin level as a diagnostic and prognostic marker in infectious diseases and sepsis: A comprehensive literature review // *Medicine.* 2021. V. 100. № 17. P. e25720.
132. *Vivar C., van Praag H.* Running changes the brain: The long and t of it // *Physiology.* 2017. V. 32. № 6. P. 410–424.
133. *White-Welkley J.E., Bunnell B.N., Mougey E.H. et al.* Treadmill exercise training and estradiol differentially modulate hypothalamic-pituitary-adrenal cortical responses to acute running and immobilization // *Physiol. Behav.* 1995. V. 57. № 3. P. 533–540.
134. *Wilson P.B.* The psychobiological etiology of gastrointestinal distress in sport: A review // *J. Clin. Gastroenterol.* 2020. V. 54. № 4. P. 297–304.
135. *Yarushkina N.I., Filaretova L.P.* Effects of stress preconditioning on vulnerability of gastric and small intestinal mucosa to ulcerogenic action of indomethacin in rats // *J. Physiol. Pharmacol.* 2019. V. 71. № 6. P. 873–884.
136. *Yarushkina N.I., Komkova O.P., Filaretova L.P.* Influence of forced treadmill and voluntary wheel running on the sensitivity of gastric mucosa to ulcerogenic stimuli in male rats // *J. Physiol. Pharmacol.* 2020. V. 71. № 6. P. 1–13.
137. *Yi I., Stephan F.K.* The effects of food deprivation, nutritive and non-nutritive feeding and wheel running on gastric stress ulcers in rats // *Physiol. Behav.* 1998. V. 63. № 2. P. 219–225.

## Effect of Running on the Gastrointestinal Tract

N. I. Yarushkina<sup>1, #</sup>, P. M. Shulga<sup>1, ##</sup>, and L. P. Filaretova<sup>1, ###</sup>

<sup>1</sup> Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Laboratory of Experimental Endocrinology, St. Petersburg, Russia

<sup>#</sup>e-mail: YarushkinaNI@infran.ru

<sup>##</sup>e-mail: shuulgap@gmail.com

<sup>###</sup>e-mail: filaretovalp@infran.ru

**Abstract**—Running is a natural physical activity in humans and animals that is necessary to maintain the normal functioning of the body. The review analyzes and summarizes the data of literature and the results of our experimental studies on the effects of running on the gastrointestinal tract and the role of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis in a realization of these effects. We revealed that the effects of running on the gastrointestinal tract depend on its intensity and a nature of ulcerogenic stimulus applied. A special attention focuses on the results obtained in the models of voluntary wheel running and forced treadmill running in rodents. The findings presented indicate that running is a natural stressor activating the HPA axis. The contribution of glucocorticoids produced during running to the gastroprotective effect is considered. The mechanisms associated with the effects of running on the balance of anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines and microbiota in the intestine are discussed.

**Keywords:** gastrointestinal tract, voluntary wheel running, forced treadmill running, glucocorticoids, gastroprotection, rats