

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕЙРОГЛИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМАХ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СПОРТСМЕНОВ

© 2024 г. А. В. Черепанова<sup>1,\*</sup>, Я. Р. Бравый<sup>1</sup>, А. В. Карабельский<sup>1</sup>, М. М. Котова<sup>1</sup>,  
А. С. Щербакова<sup>2</sup>, К. В. Апухтин<sup>1</sup>, В. С. Никитин<sup>1</sup>, М. Ю. Бобров<sup>1</sup>, А. В. Калуев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно–  
технологический университет «Сириус», пгт. Сириус, Россия

<sup>2</sup>Кубанский государственный аграрный университет им. И. Т. Трубилина, Краснодар, Россия

<sup>3</sup>Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный  
университет, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: [anesthesia.cher@gmail.com](mailto:anesthesia.cher@gmail.com)

Поступила в редакцию 20.01.2024 г.

После доработки 05.05.2024 г.

Принята к публикации 30.05.2024 г.

Нейроглия выполняет многие важные физиологические функции, включая поддержание гомеостаза и метаболизма клеток мозга, нейропротекцию и модуляцию нейротрансмиссии. Изучение роли нейроглии необходимо для понимания развития патологических нейродегенеративных процессов, а также восстановления нервной ткани при нейровоспалении или травмах мозга, часто отмечающихся в спорте. Однако анализ процессов, происходящих в нейроглиальных клетках, затруднен из-за их высокой гетерогенности и отсутствия системы биомаркеров, позволяющих однозначно оценить функциональное состояние нервной системы в целом. В работе анализируются данные о клинически и биологически значимых молекулярно-генетических маркерах разных типов нейроглии и обсуждаются перспективы их использования в спорте, в том числе для оценки состояния спортсменов на фоне травм мозга различной тяжести и иных видов спортивных травм.

*Ключевые слова:* астроглия, олигодендроглия, микроглия, маркеры нейроглии, физиология спорта

**DOI:** 10.31857/S0869813924070015, **EDN:** BEDMRQ

### ВВЕДЕНИЕ

#### РОЛЬ НЕЙРОГЛИИ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Помимо нейронов, центральная нервная система (ЦНС) содержит глию (нейроглию) – гетерогенную группу клеток, выполняющую важные функции поддержания гомеостаза мозга [1]. Нейроглия включает в себя радиальную глию, астроциты, олигодендроциты и их предшественники, а также микроглию и составляет около половины

всех клеток мозга [1]. Доля глиальных и нейрональных клеток варьирует в зависимости от региона мозга. В среднем у человека количество нейронов и общее количество клеток глии приблизительно равны. Из них порядка 20% приходится на долю астроцитов, 25% олигодендроцитов и 5–15% микроглии [1]. Глиальные клетки являются важной частью нормального функционирования ЦНС [2], включая регуляцию ионов и нейротрансмиттеров, метаболизм нейронов, синапто- и нейрогенез, синаптическую коммуникацию, нейроиммуномодуляцию и поддержание гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [1]. Дисфункции нейроглии играют важную роль в патогенезе различных нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезней Альцгеймера и Паркинсона, деменции, энцефалопатий и других [3]. Поэтому изучение функциональных изменений ЦНС невозможно без понимания участия нейроглии и выполняемых ею функций.

Астроциты – гетерогенная группа клеток, взаимодействующих с нейронами, другими глиальными клетками и кровеносными сосудами [3, 4]. Многочисленные отростки астроцитов обеспечивают высокую площадь контакта с кровеносными сосудами и клетками нервной системы [4]. Для астроцитов характерны разнообразие морфологии и выполняемых функций и неравномерная представленность в различных областях мозга. Астроциты играют важную роль в модуляции нейронной активности и синаптической передачи, синаптогенезе, контроле концентрации ионов, нейромедиаторов и нейрогормонов, а также отвечают за снабжение нейронов глутамином – предшественником глутамата и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [5, 6]. В функции астроцитов входят контроль гомеостаза калия за счет пространственной буферизации или активного поглощения натрий-калиевой АТФазой, удаление избыточного глутамата, питание нейронов и контроль стабильности синапсов [2, 6]. Кроме того, астроциты сами способны выделять нейромедиаторы, например, глутамат, ГАМК, D-серин, таурин и кинуреновую кислоту [2]. Традиционно астроциты разделяют на два основных фенотипа: нейротоксический А1 и нейропротекторный А2, которые синтезируют про- или противовоспалительные факторы соответственно [7]. Гетерогенность астроцитов подтверждается как морфологическими отличиями (по длине и разветвленности клеточных отростков), так и специфическими экспрессируемыми маркерами (табл. 1, рис. 1).

**Таблица 1.** Биомаркеры нейроглии, связанные с патологическими состояниями ЦНС

Биомаркер	Тип нейроглии	Характеристика
GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок)	Астроциты	Один из основных маркеров астроцитов. Повышенный уровень GFAP связан с активацией астроцитов в ответ на травму или другие патологические состояния, такие как астроглиоз (пролиферация астроцитов при повреждении ЦНС) или нейровоспаление
S100β (кальций-связывающий белок S100)	Астроциты	Может повышаться при различных патологических состояниях, включая ЧМТ, воспаление или нейродегенеративные заболевания
VEGF-A (фактор роста эндотелия сосудов А)	Астроциты	Сигнальный белок, вырабатывающийся для ангиогенной стимуляции, сверхэкспрессия которого способствует развитию неврологических заболеваний

*Продолжение Таблицы 1.*

<b>Биомаркер</b>	<b>Тип нейроглии</b>	<b>Характеристика</b>
Тау-белок	Астроциты	Нейрональный белок, играющий важную роль в стабилизации аксонов, развитии и поляризации нейронов. Повышен при нейродегенеративных заболеваниях (болезней Альцгеймера и Паркинсона, деменции)
ET-1 (эндотелин-1)	Астроциты	Вызывает повреждение ЦНС за счет сужения церебральных артериол (нарушения церебральной микроциркуляции), увеличения проницаемости ГЭБ, воспаления, нарушения аксонального транспорта, астроглиоза)
ALDH1L1 (Альдегиддегидрогеназа 1L1)	Астроциты	Сверхэкспрессируется в реактивных астроцитах как при остром повреждении ЦНС, так и при хронических нейродегенеративных состояниях (аналогично GFAP)
AQP4 (аквапорины 4-го типа)	Астроциты	Играют важную роль в регуляции водного баланса и транспорте воды через мембраны астроцитов. Изменения в их экспрессии связывают с различными патологиями, такими как отеки головного мозга
NG2-протеогликан	Олигодендроциты	Присутствует в миелиновой оболочке и является одним из основных маркеров олигодендроцитов, участвуя в формировании и стабилизации миелина (изменения в его экспрессии отражают процессы миелинизации или демиелинизации)
Olig2 (транскрипционный фактор олигодендроцитов 2)	Олигодендроциты	Специфичен для олигодендроцитов и играет ключевую роль в их формировании и дифференциации, а также в образовании и восстановлении миелина
CCL2 (хемокин-лиганд мотива CC)	Микроглия	Измененная экспрессия CCL2 или его рецептора CCR2 играет важную роль в распространении патологии путем привлечения периферических и центральных иммунных клеток в область повреждения и инициирует воспалительную реакцию
CLR (лектиновые рецепторы C-типа)	Микроглия	Повышенная экспрессия наблюдается при активации макрофагов и повреждении аксонов

*Окончание Таблицы 1.*

<b>Биомаркер</b>	<b>Тип нейроглии</b>	<b>Характеристика</b>
TNF- $\alpha$ (фактор некроза опухоли), IL-1 $\beta$ , IL-16 (провоспалительные интерлейкины)	Микроглия	Маркер нейровоспаления, выработки цитокинов, пролиферации клеток, апоптоза и противодействия инфекциям ЦНС
IL-4, IL-10, IL-13 и TGF- $\beta$ (нейропротекторные интерлейкины)	Микроглия	Ингибиторы провоспалительных цитокинов и нейротоксических реакций
iNOS (индуцибельная синтаза азота NO)	Микроглия	Способствует притоку иммунных клеток из периферии в очаг поражения
CD11b	Микроглия	Маркер активированной микроглии в различных состояниях, включая воспалительные реакции и травмы
CD68	Микроглия	Маркер фагоцитоза и лизосомальной активности микроглии при очистке тканей от микроорганизмов или мертвых клеток
HLA-DR (Human Leukocyte Antigen – DR isotype)	Микроглия	Ассоциируется с активированными клетками иммунной системы, включая микроглию, в состоянии воспаления или при иммунном ответе

В частности, выделяют две группы астроцитов: протоплазматические и фиброзные [4, 6]. Для первых характерно наличие длинных неразветвленных отростков и преимущественная экспрессия маркера из группы кальций-связывающих белков S100 $\beta$ , в то время как для вторых – сильно разветвленные короткие отростки и экспрессия глиального фибриллярного белка (GFAP) [6]. Изменения экспрессии GFAP и особенности морфологии астроцитов коррелируют с тяжестью реактивного астроглиоза, что указывает на наличие патологий ЦНС [8]. Астроциты демонстрируют структурную пластичность в ответ на активность нейронов, в свою очередь способствуя ремоделированию окружающих синапсов, что крайне важно для обучения и памяти [4]. Астроциты также участвуют в синтезе различных малых молекул, среди которых клиническими значимыми считаются GFAP [9], S100 $\beta$  [10], VEGF-A (фактор роста эндотелия сосудов A) [9, 11], тау-белок [12], ET-1 (эндотелин-1) [13], ALDH1L1 (альдегиддегидрогеназа 1L1) [14], AQP4 (аквапорины 4-го типа) [11, 15] и другие.

Биомаркеры, которые отражают функциональный статус астроцитов, можно использовать для выявления повреждений и нейропатологических воспалительных процессов в ЦНС. Изменения морфологии астроцитов характерны для многих заболеваний ЦНС (рассеянного склероза, болезней Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона и многочисленных нейродегенеративных расстройств [16]) и могут быть связаны с изменениями реакции на стресс, а также проявлением депрессивно-подобного поведения и когнитивных нарушений, как показано на животных моделях [17].

Олигодендроциты появляются в ЦНС из клеток-предшественников олигодендроцитов, которые пролиферируют и дифференцируются в зрелые олигодендроциты на протяжении всей жизни [18, 19]. Олигодендроциты и клетки-предшественники объе-

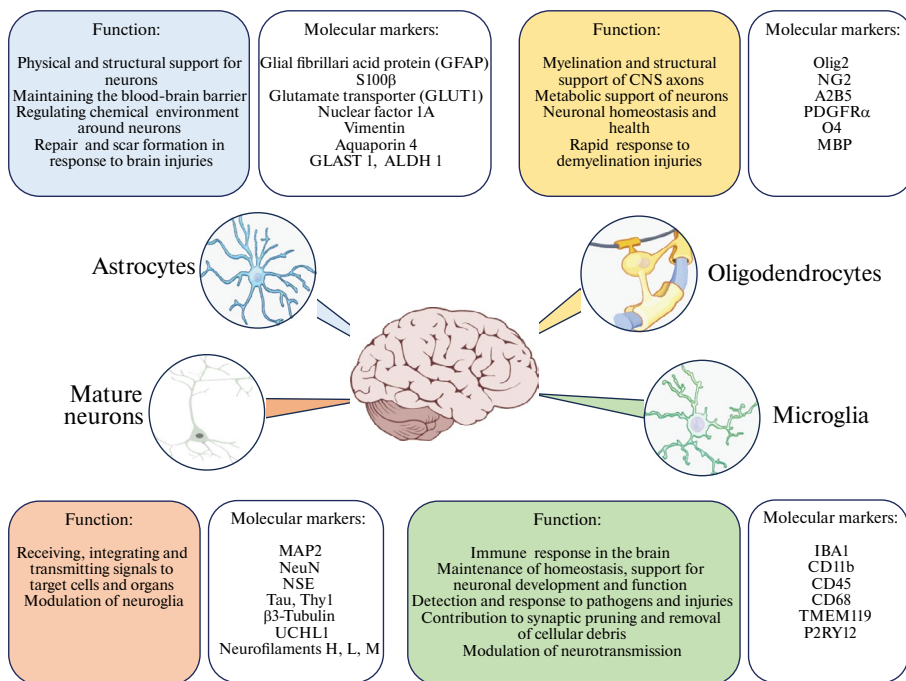


Рис. 1. Физиологическая роль и молекулярные маркеры нейронов и клеток глии (см. также табл. 1).

диняют в клеточную линию олигодендроцитов, основными маркерами экспрессии которых являются NG2-протеогликан (CSPG4), экспрессируемый на поверхности клеток, и транскрипционный фактор олигодендроцитов Olig2 [19]. Олигодендроциты образуют миелиновую многослойную оболочку, необходимую для проводимости нервного сигнала по аксонам, а также обеспечивают последующее ремоделирование миелина, что модулирует активность нейронов, в частности, при обучении сложным двигательным навыкам [20]. Помимо миелинизации нервных волокон, олигодендроциты важны для метаболической поддержки нейронов, обеспечивая передачу метаболитов (пирувата и лактата) через цитоплазматические каналы и монокарбоксилатные транспортеры [21]. Олигодендроциты являются мишенью при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, в частности, рассеянном склерозе, шизофрении или болезни Альцгеймера [18]. При рассеянном склерозе – тяжелом хроническом невровоспалительном заболевании – тяжесть повреждения олигодендроцитов и демиелинизации коррелирует с клиническим прогрессированием расстройства [20], также приводя к нарушению когнитивных функций, координации и сенсорного восприятия [21]. Повреждения олигодендроцитов и миелиновой оболочки представляет собой обратимый процесс, при котором может быть предотвращена дегенерация аксонов и сохранение когнитивных функций [18].

Микроглия представляет собой резидентные мононуклеарные фагоциты, мигрирующие в ЦНС во время эмбриогенеза. В отличие от нейронов и других клеток нейроглии, микроглия имеет не нейроэктодермальное, а гематопозитическое происхождение [22]. Микроглия выполняет важные воспалительные и иммунорегуляторные функции, в т. ч. детекцию очагов повреждения, миграцию к ним, выделение цитокинов, фагоци-

тоз, а также ремоделирование синапсов, поддержание гомеостаза и синтез нейротрофических факторов [2, 23, 24]. Кроме того, микроглия, высвобождая активные формы кислорода или воспалительные цитокины, вызывает цитотоксическое повреждение нейронов [25]. Активация микроглии происходит в ответ на инфекции, травмы ЦНС, нейродегенеративные заболевания, изменения функционального состояния нейронов и нарушения гомеостаза мозга, приводя к нейровоспалению.

Морфологические изменения микроглии при взаимодействии с другими клетками динамичны и гетерогенны, осложняя понимание физиологии микроглии относительно ее морфологии [22]. Традиционно микроглию, как и астроциты, разделяют на два основных фенотипа: нейротоксический M1 и нейропротекторный M2, которые синтезируют про- либо противовоспалительные медиаторы соответственно [26]. Дихотомическая классификация, однако, не отражает всей динамики потери и приобретения нейропротекторных и нейротоксических функций, определяя спектр функций, а не две отдельные популяции [26]. Надежным маркером функционального состояния микроглии является уровень экспрессии определенных генов. Биомаркеры необходимы как для определения степени нейровоспаления, так и для исследования механизмов его модуляции [26]. Например, в ответ на повреждение нервной ткани микроглия синтезирует провоспалительные цитокины TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли), интерлейкины IL-1 $\beta$ , IL-16, хемокины CCL2 IL-18, и NO (оксид азота) [27]. К нейропротекторным биомаркерам микроглии относятся интерлейкины IL-4, IL-10, IL-13 и TGF- $\beta$  (трансформирующий фактор роста) [28]. Клеточный ответ микроглии различен при получении травм (черепно-мозговой травмы (ЧМТ) или травмы спинного мозга) и при развитии нейродегенеративных заболеваний [29]. При развитии ЧМТ наблюдается переход микроглии в CD68-иммунореактивное состояние, увеличивается плотность клеток CD68, а также наблюдается повышение уровня цитокина CCL11. CCL11 является отличительным маркером ЧМТ, количество которого не повышается, в частности, при болезни Альцгеймера [30].

Несмотря на важность клеток микроглии для поддержания гомеостаза ЦНС, понимание молекулярных процессов, происходящих при тех или иных физиологических состояниях организма, остается плохо изученным. В частности, неясны роль, поведение и изменение молекулярного профиля микроглиальных клеток в ответ на различные патологические состояния или повреждения нервной системы. Отсутствие надежной тест-системы, с помощью которой можно однозначно определить патологические процессы нервной ткани при получении травмы, а также следить за динамикой во время восстановления также является актуальной проблемой нейробиологии и медицины. Цель настоящего обзора – анализ данных об известных молекулярных маркерах, отражающих функциональный статус различных типов микроглии, которые возможно использовать в качестве тест-системы, в частности, в контексте спорта по причине высокой травмоопасности данного вида деятельности для человека, и вместе с тем – на фоне недостаточной изученности данного направления спортивной медицины.

## НЕЙРОГЛИЯ И ТРАВМЫ В СПОРТЕ

Одной из самых распространенных проблем в спорте является получение травм, особенно ЧМТ [31]. К прямым последствиям ЧМТ относят тяжелые повреждения тканей головного мозга, внутрисерепное кровоизлияние, субдуральную и эпидуральную гематомы (которые могут привести к летальному исходу), а также функциональные повреждения и нарушения аксонов. Среди морфологических последствий ЧМТ выделяют повреждения тканей мозга (атрофия, образование рубцов и спаек) и тканей скелета (остеосклероз), ликвородинамические последствия (дисциркуляция, дизрезорбция, ликворея, ликворома) и сосудистые нарушения (дисциркуляция, ишемия, тромбоз и др.) [32]. Симптоматика более легких ЧМТ, как правило, проходит в течение

нескольких недель, однако приобретенные в их результате аксонопатии могут сохраняться многие годы [25, 33]. Последствия даже легких ЧМТ включают неврологические и двигательные нарушения, хроническую травматическую энцефалопатию (ХТЭ) [34, 35], а также предрасположенность к развитию возрастных нейродегенеративных заболеваний [36] – болезни Альцгеймера и Паркинсона и, возможно, спорадического бокового амиотрофического склероза [37]. Важными факторами риска патогенеза заболеваний ЦНС являются возраст, генетические маркеры (к примеру, наличие одного или двух аллелей гена *APOE4*, продукт которого отвечает за транспорт липидов), [37, 38]. Симптомы ЧМТ умеренной или тяжелой степени могут включать в себя потерю сознания, головные боли, тошноту, судороги, расширение зрачков, потерю координации, спутанность сознания, нетипичное поведение, проблемы с речью и другие когнитивные расстройства [35, 39].

Патогенез ЧМТ характеризуется множеством факторов, для которых глия играет важную роль [40]. Раннее выявление ЧМТ в спорте имеет первостепенное значение для предупреждения ухудшения неврологического и психического состояния, а также для быстрого восстановления спортсменов и их возвращения к тренировкам и участию в соревнованиях. Другой важной задачей успешного восстановления спортсмена является недопущение преждевременного возвращения к спортивной деятельности после ЧМТ, что также может увеличить риски неврологических патологий [41]. Поэтому поиск и изучение маркеров, по которым можно установить наличие нейродегенеративной патологии и достоверно оценить состояние спортсменов, является крайне важной задачей как для области спорта, так и здравоохранения в целом.

К видам спорта, связанных с повышенным риском получения травмы головы, относятся в первую очередь контактные виды спорта, такие как футбол, хоккей, регби, боевые искусства и бокс [34, 42, 43]. Например, смерть от ЧМТ и развития субдуральной гематомы особенно часта среди боксеров [25]. В свою очередь, снижение смертности может быть связано с более короткой карьерой спортсменов и соответственно меньшим количеством тяжелых и меньшей продолжительностью легких повторяющихся ЧМТ [25, 44]. Получение ЧМТ в спорте отрицательно сказывается на качестве жизни спортсменов после окончания карьеры. Например, высокий процент ХТЭ отмечается среди бывших спортсменов, например, футболистов национальной футбольной лиги [37].

В настоящее время перспективными биомаркерами ЧМТ считают тау-белок, NFL (легкие нейрофиламенты) [45], SNTF (N-концевой фрагмент  $\alpha$ II-спектрина) [46], NSE (нейрон-специфическая енолаза) [45], S100B (специфичный астроцитарный белок) [44], UCH-L1 (убиквитин С-концевая гидролаза L1) и GFAP [47]. Изменения тау-белка, NFL, SNTF, GFAP коррелируют с тяжестью сотрясения мозга [41], достигая пика чаще всего через 3 месяца после ЧМТ [48]. На этом фоне также отмечается повышение титра антител к белкам, связанных со специфическими белками нейроглии и сосудов, что может указывать на изменения сосудов и усиление аутоиммунного воспаления [48].

Активация микроглии и астроцитов может явиться связующим звеном между получением ЧМТ и развитием ХТЭ [25, 42], которая сопровождается диффузной атрофией мозга, увеличением размеров желудочков, глиозом, дисфункцией мозжечка и дегенерацией компактной части черной субстанции [34, 49]. Вторичный патогенез включает в себя поражение сосудов ЦНС, гипоксию, ишемию, нарушения функций митохондрий, гипометаболизм и отек головного мозга [37]. И если на ранней стадии симптоматика практически отсутствует, то по мере развития ХТЭ появляются головная боль, нарушение внимания, дефицит кратковременной памяти, агрессивное поведение, перепады настроения, паранойя, суициальные наклонности, а также деменция [37].

Характерными симптомами прогрессирующей ХТЭ являются неустойчивость, замедленная мышечная реакция, спутанность сознания, нерешительная речь, тремор [34]. У спортсменов различных видов спорта (футбол, хоккей, борьба и бокс), разви-

тие ХТЭ сопровождается ухудшением когнитивных функций (памяти) и изменениями в поведении (проявлениями импульсивности, вспыльчивости, склонности к насилию) и настроению (депрессивность) [49]. При этом в группе спортсменов с первичными когнитивными отклонениями реже встречаются изменения поведения, и наоборот [49].

Подверженность хроническим травмам головы имеет собственные гистопатологические проявления, которые отличаются при получении единичных тяжелых ЧМТ [34] – появление нейрофибрилярных клубков тау-белка, что может быть причиной последующего появления поведенческих и нейромоторных патологий [42]. Наличие гиперфосфорилированного тау-белка является специфическим гистологическим признаком ХТЭ [35, 50], образуя агрегаты из тауолигомеров и препятствуя нормальному функционированию аксонов [42].

Важным инструментом клинической диагностики является измерение специфических биомаркеров, экспрессия которых изменяется при получении сотрясения мозга или других ЧМТ. Несмотря на то, что оценка биомаркеров по анализу крови часто осложнена из-за быстрой деградации и выведения их из организма, описано повышенные содержания тау-белка и S100 у профессиональных хоккеистов [25].

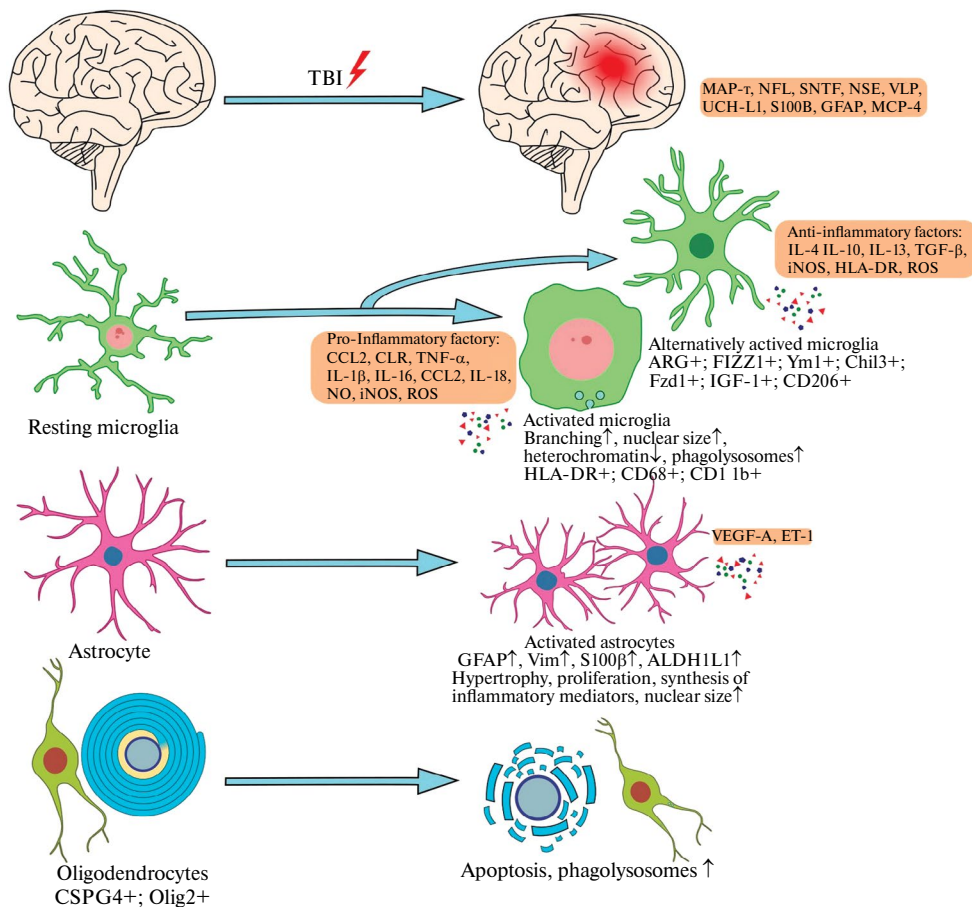


Рис. 2. Изменение функциональной активности глиальных клеток при черепно-мозговой травме.



Также к потенциальным маркерам относятся S100 $\beta$  (преимущественно экспрессируемый в нейроглии), GFAP, NSE (нейронспецифическая энолаза), тау-белок, NFL (нейрофиламентные белки), бета-амилоид, BDNF (нейротрофический фактор мозга), hFABP (белок, связывающий жирные кислоты), пролактин и альбумин, по данным, полученным на спортсменах, занимающихся боксом, футболом, хоккеем, баскетболом, а также на выборке контрольной группы пациентов с ЧМТ [37].

Повышение функциональной активности астроцитов описано в клинике и на экспериментальных животных моделях ЧМТ [40]. Основным механизмом активации астроцитов является опосредованное микроглией взаимодействие через провоспалительные цитокины [42]. Изменения в функциональном ответе астроцитов приводят как к положительным (нейро- и синаптогенез), так и к вредным (нейровоспаление, отек головного мозга, нарушение ГЭБ, повреждение синапсов) последствиям при ЧМТ [40, 51]. Характерными чертами функционально активных астроцитов являются гипертрофия клеток, повышенная пролиферация, активный синтез медиаторов воспаления, нейротрофических факторов и промежуточных филаментов (GFAP и виментина). Другой маркер повышенной активности астроцитов – нейротрофин S100, повышается в спинномозговой жидкости и способствует нейрогенезу и восстановлению когнитивных функций ЦНС после ЧМТ за счет усиления дифференцировки и пролиферации нейронов [40].

Важный белок синаптогенеза – эфрин-B1, представляющий собой фактор, который регулирует развитие синапсов нейронов. Эфрин-B1 влияет на гиппокамп-зависимую контекстуальную память у человека [40]. Кроме того, было показано, что нарушения в сигналинге эфрина-B1 (при его генетическом нокауте) связаны с ухудшением контекстуальной памяти у мышей [52]. Астроцитарный фактор роста эндотелия сосудов A (VEGF-A) регулирует проницаемость ГЭБ и также сверхэкспрессируется в модели ЧМТ у мышей [53, 54]. Эндотелин-1 (ET-1), синтезируемый астроцитами, препятствует ослаблению ГЭБ, в то время как его селективные ингибиторы (бозетан и BQ788) нарушают функции ET-1 и ГЭБ [40].

Олигодендроциты также играют важную роль в восстановлении белого вещества, миелинизации и последующей реабилитации после ЧМТ. Тяжесть поражения белого вещества зависит от степени и распространения повреждений, полученных при ЧМТ – микрокровоизлияний и нейровоспаления, приводящих к потере аксонов и миелинизированных волокон, а также олигодендроцитов (в результате апоптоза). Повреждение миелина приводит к большей уязвимости демиелинированных аксонов и восприимчивости к новым повреждениям и хронической нейродегенерации при ЧМТ, однако с возможностью повторной ремиелинизации и восстановления функций [55].

Отмечена взаимосвязь между возникновением и тяжестью нейровоспалительных процессов, опосредованных микроглиальными клетками, и развитием ХТЭ. Кратковременная эпизодическая активация нейроглии является защитным механизмом, однако продолжительная хроническая активация приводит к повреждению нейронов и нейродегенеративному состоянию. Как причину хронической активации рассматривают наличие диффузных повреждений аксонов, приводящих к высвобождению воспалительных цитокинов [42]. Тяжесть нейровоспаления пропорциональна времени, в течение которого происходили ЧМТ [43]. В частности, для хемокина CCL2, являющегося частью пронеуровоспалительного сигнального каскада и потенциально связанного с привлечением микроглиоцитов к месту повреждения (табл. 1), показана корреляция экспрессии CCL2 и продолжительностью спортивной карьеры в американском футболе, одного из видов спорта, для которого характерна высокая вероятность ЧМТ [43]. Таким образом, оценка уровня экспрессии хемокинов, задействованных в нейровоспалении, может стать важным диагностическим маркером для своевременного установления ХТЭ [35].

## НЕЙРОГЛИЯ И ЗАНЯТИЯ СПОРТОМ, НЕ СВЯЗАННЫЕ С РИСКАМИ ЧМТ

Помимо важной роли микроглии в травматических видах спорта с высоким риском ЧМТ, следует рассмотреть динамику состояния глии в других видах спорта, непосредственно несвязанных с ЧМТ, а также при выполнении физических упражнений. В частности, вне зависимости от конкретной спортивной дисциплины, адаптация к физическим нагрузкам обеспечивает нейрофизиологические изменения, нейропротекторные механизмы которых остаются плохо изучены. Считается, что так называемые «аэробные тренировки», к которым относятся бег, езда на велосипеде или плавание, а также тренировки с отягощениями (силовые упражнения), способны улучшать состояние нервной системы за счет нейропластичности, включающей в себя как образование новых нейронных связей, так и реорганизацию уже существующих [56]. Например, адаптация глиальных клеток к физическим упражнениям характеризуется лучшей проводимостью нервных сигналов в моторную кору, что было показано на спортсменах-пловцах [57]. Аэробные упражнения усиливают активность нейронов, моноаминергическую и нейротрофическую передачу, улучшают когнитивные и двигательные функции, а также процессы, опосредующие нейропластичность – развитие нейроглии, миелинизацию и экспрессию генов и факторов роста, связанных с пластичностью нервной системы, что было исследовано на выборках здоровых участников исследований [58, 59]. Изучение нейроглии и процессов нейропластичности является перспективным направлением по причине не только возможного улучшения двигательных и когнитивных функций, но также и профилактики симптомов нейродегенеративных расстройств, таких как рассеянный склероз и болезни Паркинсона и Альцгеймера [60, 61].

Улучшение когнитивной эффективности спортсменов включает в себя более высокое внимание и восприятие информации. В частности, упражнения, оказывающие влияние на сердечно-сосудистую систему, рассматриваются как подход для улучшения когнитивных функций благодаря повышению гуморальных факторов, увеличению мозгового кровотока и воздействию на синапсы, нейроглию и процессы миелинизации, что было показано при рандомизированном исследовании на выборке здоровых мужчин и женщин [62]. Влияние физических нагрузок отражается на синтезе нейротрофического фактора мозга (BDNF), инсулиноподобного фактора роста (IGFs), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), а также маркеров нейровоспаления, таких как С-реактивный белок и цитокины [56, 63]. Данные молекулы потенциально могут быть использованы в качестве маркеров эффективности физических упражнений в отношении нейропластичности. Также возможна связь между структурно-функциональными изменениями мозга и когнитивной активностью и обучением [64].

## ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ НЕЙРОГЛИИ НА МОДЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗМАХ

Помимо данных на людях, важную информацию о роли нейроглии в мозге при спорте можно получить на животных, в том числе в экспериментальных моделях нейротравмы. Например, у трансгенных мышей, экспрессирующих изоформу тау-белка человека (hTau) на фоне вызванных в течение 6 месяцев легких ЧМТ, наблюдается повышенная потеря кортикальных нейронов [34, 65]. При моделировании сильных ЧМТ хронического характера у мышей отмечаются таупатия, аксонопатия, хроническое воспаление и нейродегенерация [34]. У мышей линий C57BL/6 и hTau через 3 и 6 месяцев после получения хронических сотрясений мозга отмечаются дефицит пространственной памяти, повреждение аксонов, нарушения нейроглиальной активации и истончение мозолистого тела [36]. При этом у них выявлена менее плотная упаковка миелиновых волокон, дегенерация аксонов, демиелинизация и скопления нейроглиаль-

ных клеток, особенно в области мозолистого тела. Электронная микроскопия выявила наличие электронно-плотных скоплений в клетках нейроглии, что, предположительно, может быть связано с фагоцитированием дегенерированных аксонов [36]. Для нейроглии также характерно изменение профиля микроглиальных и астроглиальных клеток: у мышей с ЧМТ отмечено увеличение клеточных ядер, отростки олигодендриальных и микроглиальных клеток содержат фаголизосомы и электронно-плотные включения, а также снижен гетерохроматин в ядрах клеток нейроглии, что является маркером повышенной транскрипционной активности [36]. Возможно, олигодендроциты, обладая высокой метаболической активностью и восприимчивостью к воспалениям, играют более важную роль именно при хроническом характере получаемых травм, а не эпизодических ЧМТ [36]. На примере изменений целостности аксонов и нейроглиальной активности в животных моделях проявляется зависимость между ЧМТ и изменением состояния нервной системы в целом и нейроглии, в частности. Таким образом, изучение состояния нейроглии является важнейшим аспектом для изучения последствий ЧМТ.

Кроме того, необходимо учитывать специфику спортивных травм при их моделировании на животных: например, спортивные травмы не всегда связаны с острыми и тяжелыми воздействиями на череп, которые чаще всего применяются в эксперименте. Травмы, получаемые во время спортивных мероприятий, зачастую представляют собой слабые, но регулярные воздействия [66] – как, например, импульсные удары высокой частоты на фоне быстрого изменения скорости поворота головы у профессиональных футболистов [67]. Моделирование последствий ЧМТ определенных видов спорта на данный момент довольно затруднительно по ряду причин. В частности, животная модель должна учитывать длительную продолжительность получения ударов во времени, подвергаться ударам легкой степени воздействия, а сами сотрясения мозга должны соответствовать низкому уровню смертности [68]. На данный момент существуют три подхода к моделированию спортивных травм мозга на животных: модифицированный сброс веса, боковой удар и модифицированный кортикальный удар, которые, в отличие от традиционных моделей ЧМТ, более валидны с точки зрения биомеханики и моделирования инерционной силы удара [66].

Другой аспект спортивной деятельности – регулярность физических нагрузок и их эффекты на ЦНС – также возможно исследовать на животных моделях. Так, на грызунах показано, что регулярные упражнения улучшают пространственную память и снижают депрессивно- и тревожно-подобное поведение, что может быть связано с коррекцией нейроглии [69, 70], особенно если учесть преимущественно астроцитарную природу синтеза ключевого мозгового нейротрофина BDNF, что происходит при регулярных физических нагрузках. Физические упражнения могут модулировать функции астроцитов и микроглии, как показано на линии мышей-модели болезни Альцгеймера [71]. Пролиферация и активация микроглии могут также модулироваться упражнениями на выносливость, улучшая функциональность микроглии. Так, мыши с 8-недельной беговой нагрузкой отличаются более активным формированием микроглии в коре мозга и гиппокампе [72–74]. Реакция астроцитов на физические упражнения также отличается активацией пролиферации и экспрессии GFAP, способствуя нейрогенезу, нейропластичности и улучшению когнитивных функций за счет улучшения нейронных связей [75, 76]. Физическая активность, в частности, аэробные и силовые упражнения, могут обладать терапевтическим и реабилитационным потенциалом для поддержания ЦНС. Так, умеренные беговые нагрузки в течение нескольких дней у крыс снижают гибель нейронов и уровень воспаления, активируя врожденный иммунитет [77, 78]. Длительные беговые нагрузки также снижают провоспалительные цитокины на грызунах в модели болезни Альцгеймера, патология которой связана с накоплением амилоида-бета (A $\beta$ ) [79–81].

Кроме изучения влияния упражнений на различные патологические состояния при том или ином заболевании ЦНС, животные модели используются для исследования эффективности упражнений при старении. Старение – процесс, который сопровожда-

ется вялотекущим хроническим воспалением, тяжесть которого со временем возрастает из-за увеличения количества дисфункциональных клеток иммунитета [82]. У грызунов старение сопровождается воспалительными процессами и дисбалансом синтеза цитокинов, если животное ведет малоподвижный образ жизни, а беговые нагрузки, наоборот, снижают данные нарушения и улучшают память [69, 83–86]. И хотя наблюдается дозозависимость физических нагрузок и проявляемых позитивных эффектов, даже краткие эпизоды физической активности благоприятно влияют на соотношение про- и противовоспалительных цитокинов в гиппокампе старых крыс [85]. В то же время роль глиальных маркеров и процессов при старении мозга на фоне ЧМТ и физических нагрузок различной тяжести и периодичности остается малоизученной и требует дальнейших исследований с использованием животных моделей.

## ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ МАРКЕРОВ НЕЙРОГЛИИ

Одной из проблем выявления нейрпатологий, связанных с получением ЧМТ, является диагностика ХТЭ посмертно путем гистологического анализа. Поэтому важна разработка методов прижизненной диагностики для лучшего понимания патофизиологии и разработки курсов лечения и реабилитации [42]. Функционально значимые маркеры могут стать ключевым инструментом для оценки состояния и работоспособности ЦНС при тех или иных патологических состояниях или при получении спортивных травм. Определение функционально значимых маркеров нейроглии представляет собой сложную задачу, одной из основных проблем которой является разнообразие и гетерогенность глиальных клеток, что усложняет выделение универсальных маркеров для каждого типа нейроглии. В целом существует ряд молекулярных маркеров, специфических для астроцитов, олигодендроцитов и микроглии (табл. 1), однако их роль и значимость при оценке дисфункций ЦНС у спортсменов при получении травм (в том числе ЧМТ) и без них остается неясной.

В целом поиск и определение значимых молекулярно-генетических маркеров глиальных клеток представляет собой актуальную, но сложную задачу. Нейроглия обладает высокой степенью гетерогенности как внутри различных типов клеток, так и внутри каждого отдельно взятого функционального кластера, усложняя выделение и изоляцию чистых клеточных субпопуляций. Технические ограничения при изоляции клеток могут вносить потеря клеток и контаминация соседними типами клеток. Другой проблемой является недостаток информации о молекулярных механизмах функций различных типов нейроглии, что затрудняет их точное определение и интерпретацию результатов.

Несмотря на данные проблемы, для различных видов нейроглии известны отдельные молекулярные маркеры, которые можно использовать для первичной оценки функционального состояния нервной системы спортсмена при получении ЧМТ. С другой стороны, их недостаточно для более достоверного и точного определения диагноза, а также для мониторинга в период восстановления. Именно поэтому необходимо дальнейшее изучение и выявление функционально значимых молекулярных путей клеток нейроглии при ЧМТ и их последствиях, как с использованием подходов изучения на человеке, так и с использованием подходящих модельных объектов. Разработка новых подходов анализа, в первую очередь – анализа селективных биомаркеров, отражающих функциональный статус нейроглии и нервной системы в целом, может представить новые перспективы для более точного и надежного выявления нейродегенеративных процессов на ранних стадиях развития болезни. Несмотря на ряд проблем, применение глиальных молекулярных маркеров, отражающих физиологический статус спортсмена при травмах или в период восстановления, является важной задачей как для фундаментального развития нейробиологии и спортивной физиологии, так и для прикладного использования в спорте.

## ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы (А. В. К.), проведение исследования (А. В. Ч., К. В. А., В. С. Н., А. В. К.), обсуждение результатов (А. В. Ч., Я. Р. Б., А. С. Ш., М. М. К., А. В. К.), написание и редактирование манускрипта (А. В. Ч., М. М. К., К. В. А., В. С. Г., Б. М. Ю., А. В. К.), одобрение финальной версии (А. В. Ч., Я. Р. Б., М. М. К., А. С. Ш., В. С. Н., Б. М. Ю., А. В. К.).

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Научно-технологического университета «Сириус». Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Allen NJ, Lyons DA (2018) Glia as architects of central nervous system formation and function. *Science* (1979) 362: 181–185.  
<https://doi.org/10.1126/science.aaf0473>
2. Kettenmann H, Verkhratsky A (2011) Neuroglia, der lebende Nervenkit. *Fortschritte der Neurol Psychiatr* 79: 588–597.  
<https://doi.org/10.1055/s-0031-1281704>
3. Rodriguez JJ, Verkhratsky A (2011) Neuroglial roots of neurodegenerative diseases? *Mol. Neurobiol.* 43: 87–96.  
<https://doi.org/10.1007/s12035-010-8157-x>
4. Zhou B, Zuo YX, Jiang RT (2019) Astrocyte morphology: Diversity, plasticity, and role in neurological diseases. *CNS Neurosci Ther* 25: 665–673.  
<https://doi.org/10.1111/cns.13123>
5. Garcia-Caceres C, Balland E, Prevot V, Luquet S, Woods SC, Koch M, Horvath TL, Yi CX, Chowen JA, Verkhratsky A, Araque A, Bechmann I, Tschöp MH (2019) Role of astrocytes, microglia, and tanycytes in brain control of systemic metabolism. *Nat Neurosci* 22: 7–14.  
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0286-y>
6. Westergaard T, Rothstein JD (2020) Astrocyte Diversity: Current Insights and Future Directions. *Neurochem Res* 45: 1298–1305.  
<https://doi.org/10.1007/s11064-020-02959-7>
7. Fan YY, Huo J (2021) A1/A2 astrocytes in central nervous system injuries and diseases: Angels or devils? *Neurochem Int* 148: 1–11.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105080>
8. Brenner M, Messing A (2021) Regulation of GFAP Expression. *ASN Neuro* 13: 1–32.  
<https://doi.org/10.1177/1759091420981206>
9. Hubbard WB, Greenberg S, Norris C, Eck J, Lavik E, Vandevord P (2017) Distinguishing the Unique Neuropathological Profile of Blast Polytrauma. *Oxid Med Cell Longev* 2017: 1–11.  
<https://doi.org/10.1155/2017/5175249>
10. Michetti F, Clementi ME, Di Liddo R, Valeriani F, Ria F, Rende M, Di Sante G, Romano Spica V (2023) The S100B Protein: A Multifaceted Pathogenic Factor More Than a Biomarker. *Int J Mol Sci* 24: 1–15.  
<https://doi.org/10.3390%2Fijms24119605>
11. Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM (2016) Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab* 36: 513–538.  
<https://doi.org/10.1177/0271678X15617172>
12. Olczak M, Niderla-Bielińska J, Kwiatkowska M, Samojłowicz D, Tarka S, Wierzbza-Bobrowicz T (2017) Tau protein (MAPT) as a possible biochemical marker of traumatic brain injury in postmortem examination. *Forensic Sci Int* 280: 1–7.  
<https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2017.09.008>

13. *Hostenbach S, D'haeseleer M, Kooijman R, De Keyser J* (2016) The pathophysiological role of astrocytic endothelin-1. *Prog Neurobiol* 144: 88–102.  
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.04.009>
14. *Yang Y, Vidensky S, Jin L, Jie C, Lorenzini I, Frankl M, Rothstein JD* (2011) Molecular comparison of GLT1+ and ALDH1L1+ astrocytes in vivo in astroglial reporter mice. *Glia* 59: 200–207.  
<https://doi.org/10.1002/glia.21089>
15. *Kinoshita M, Okuno T* (2023) Autoimmune-mediated astrocytopathy. *Inflamm Regen* 43: 1–39.  
<https://doi.org/10.1186/s41232-023-00291-5>
16. *Lee HG, Wheeler MA, Quintana FJ* (2022) Function and therapeutic value of astrocytes in neurological diseases. *Nat Rev Drug Discov* 21: 339–358.  
<https://doi.org/10.1038/s41573-022-00390-x>
17. *Lawrence JM, Schardien K, Wigdahl B, Nonnemacher MR* (2023) Roles of neuropathology-associated reactive astrocytes: a systematic review. *Acta Neuropathol Commun* 11: 1–28.  
<https://doi.org/10.1186/s40478-023-01526-9>
18. *Kuhn S, Gritti L, Crooks D, Dombrowski Y* (2019) Oligodendrocytes in development, myelin generation and beyond. *Cells* 8: 1–23.  
<https://doi.org/10.3390/cells8111424>
19. *Zhou B, Zhu Z, Ransom BR, Tong X* (2021) Oligodendrocyte lineage cells and depression. *Mol Psychiatry* 26: 103–117.  
<https://doi.org/10.1038/s41380-020-00930-0>
20. *Elbaz B, Popko B* (2019) Molecular Control of Oligodendrocyte Development. *Trends Neurosci* 42: 263–277.  
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.01.002>
21. *Philips T, Rothstein JD* (2017) Oligodendroglia: Metabolic supporters of neurons. *J Clin Invest* 127: 3271–3280.  
<https://doi.org/10.1172/JCI90610>
22. *Vidal-Irriago A, Radford RAW, Aramideh JA, Maurel C, Scherer NM, Don EK, Lee A, Chung RS, Graeber MB, Morsch M* (2022) Microglia morphophysiological diversity and its implications for the CNS. *Front Immunol* 13: 3270–3280.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.997786>
23. *Hickman S, Izzy S, Sen P, Morsett L, El Khoury J* (2018) Microglia in neurodegeneration. *Nat Neurosci* 21: 1359–1369.  
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0242-x>
24. *Zhan Y, Paolicelli RC, Sforzini F, Weinhard L, Bolasco G, Pagani F, Vyssotski AL, Bifone A, Gozzi A, Ragozzino D, Gross CT* (2014) Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. *Nat Neurosci* 17: 400–406.  
<https://doi.org/10.1038/nn.3641>
25. *Ling H, Hardy J, Zetterberg H* (2015) Neurological consequences of traumatic brain injuries in sports. *Mol Cell Neurosci* 66: 114–122.  
<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.03.012>
26. *Kwon HS, Koh SH* (2020) Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Transl Neurodegener* 9: 1–12.  
<https://doi.org/10.1186/s40035-020-00221-2>
27. *Zhou T, Liu Y, Yang Z, Ni B, Zhu X, Huang Z, Xu H, Feng Q, Lin X, He C, Liu X* (2021) IL-17 signaling induces iNOS+ microglia activation in retinal vascular diseases. *Glia* 69: 2644–2657.  
<https://doi.org/10.1002/glia.24063>
28. *Rauf A, Badoni H, Abu-Izneid T, Olatunde A, Rahman MM, Painuli S, Semwal P, Wilairatana P, Mubarak MS* (2022) Neuroinflammatory Markers: Key Indicators in the Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Molecules* 27: 3194–3219.  
<https://doi.org/10.3390/molecules27103194>
29. *Loane DJ, Byrnes KR* (2010) Role of Microglia in Neurotrauma. *Neurotherapeutics* 7: 366–377.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63954-7.00028-8>
30. *Mckee AC, Abdolmohammadi B, Stein TD* (2018) The neuropathology of chronic traumatic encephalopathy. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B. V. 297–307.  
<https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63954-7.00028-8>
31. *Ильин НП, Галстян ДС, Демин КА, Калыев АВ* (2023) Поведенческие, геномные и нейрорхимические нарушения в модели нейротравмы на взрослых рыбах зебрании (*Danio rerio*). *Рос физиол журн* 109: 1699–1717. [*Ilyin NP, Galstyan DS, Demin KA, Kalueff AV* (2023) Behavioral, Genomic and neurochemical deficits in the model of neurotrauma in adult zebrafish (*Danio rerio*). *Russ J Physiol* 109: 1699–1717. (In Russ)].  
<https://doi.org/10.31857/S0869813923110043>

32. *Likhтерман ЛБ, Потанов АА, Клевно ВА, Кравчук АД, Охлопков ВА* (2016) Последствия черепно-мозговой травмы. Судебная медицина 2:4–20. [*Likhтерман ЛБ, Потанов АА, Клевно ВА, Кравчук АД, Охлопков ВА* (2016) Consequences of traumatic brain injury. *Russ J Forens Med* 2: 4–20. (In Russ)].  
<https://doi.org/10.19048/2411-8729-2016-2-4-4-20>
33. *Johnson VE, Stewart W, Smith DH* (2013) Axonal pathology in traumatic brain injury. *Exp Neurol* 246: 35–43.  
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.01.013>
34. *Pan J, Connolly ID, Dangelmajer S, Kintzing J, Ho AL, Grant G* (2016) Sports-related brain injuries: Connecting pathology to diagnosis. *Neurosurg Focus* 40: 1–16.  
<https://doi.org/10.3171/2016.1.FOCUS15607>
35. *Cherry JD, Tripodis Y, Alvarez VE, Huber B, Kiernan PT, Daneshvar DH, Mez J, Montenegro PH, Solomon TM, Alasco ML, Stern RA, McKee AC, Stein TD* (2016) Microglial neuroinflammation contributes to tau accumulation in chronic traumatic encephalopathy. *Acta Neuropathol Commun* 4: 112.  
<https://doi.org/10.1186/s40478-016-0382-8>
36. *Ojo JO, Mouzon B, Algamil M, Leary P, Lynch C, Abdullah L, Evans J, Mullan M, Bachmeier C, Stewart W, Crawford F* (2016) Chronic repetitive mild traumatic brain injury results in reduced cerebral blood flow, axonal injury, gliosis, and increased T-tau and tau oligomers. *J Neuropathol Exp Neurol* 75: 636–655.  
<https://doi.org/10.1093/jnen/nlw035>
37. *VanTallie TB* (2019) Traumatic brain injury (TBI) in collision sports: Possible mechanisms of transformation into chronic traumatic encephalopathy (CTE). *Metabolism* 100: 1–6.  
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.07.007>
38. *Armstrong RC, Mierzwa AJ, Sullivan GM, Sanchez MA* (2016) Myelin and oligodendrocyte lineage cells in white matter pathology and plasticity after traumatic brain injury. *Neuropharmacology* 110: 654–659.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.04.029>
39. Bernaciková MM Degenerative Brain Changes in Athletes Department of Kinesiology Degree programme: Phys Educat and Sport 1–84.
40. *Michinaga S, Koyama Y* (2021) Pathophysiological responses and roles of astrocytes in traumatic brain injury. *Int J Mol Sci* 22: 1–17.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22126418>
41. *Senaratne N, Hunt A, Sotman E, Grey MJ* (2022) Biomarkers to aid the return to play decision following sports-related concussion: a systematic review. *J Concussion* 6: 205970022110707.  
<https://doi.org/10.1177/20597002211070735>
42. *Lucke-Wold BP, Turner RC, Logsdon AF, Bailes JE, Huber JD, Rosen CL* (2014) Linking traumatic brain injury to chronic traumatic encephalopathy: Identification of potential mechanisms leading to neurofibrillary tangle development. *J Neurotrauma* 31: 1129–1138.  
<https://doi.org/10.1089/neu.2013.3303>
43. *Cherry JD, Babcock KJ, Goldstein LE* (2020) Repetitive Head Trauma Induces Chronic Traumatic Encephalopathy by Multiple Mechanisms. *Semin Neurol* 40: 430–438.  
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1713620>
44. *Baird LC, Newman CB, Volk H, Svinth JR, Conklin J, Levy ML* (2010) Mortality resulting from head injury in professional boxing. *Neurosurgery* 67: 1444–1450.  
<https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3181e5e2cd>
45. *Shahim P, Tegner Y, Marklund N, Blennow K, Zetterberg H* (2018) Neurofilament light and tau as blood biomarkers for sports-related concussion. *Neurology* 90: E1780–E1788.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005518>
46. *Siman R, Shahim P, Tegner Y, Blennow K, Zetterberg H, Smith DH* (2015) Serum SNTF Increases in Concussed Professional Ice Hockey Players and Relates to the Severity of Postconcussion Symptoms. *J Neurotrauma* 32: 1294–1300.  
<https://doi.org/10.1089/neu.2014.3698>
47. *McCrea M, Broglio SP, McAllister TW, Gill J, Giza CC, Huber DL, Harezlak J, Cameron KL, Houston MN, McGinty G, Jackson JC, Guskiewicz K, Mihalik J, Brooks MA, Duma S, Rowson S, Nelson LD, Pasquina P, Meier TB, Foroud T, Katz BP, Saykin AJ, Campbell DE, Svoboda SJ, Goldman J, Difiore J* (2020) Association of Blood Biomarkers with Acute Sport-Related Concussion in Collegiate Athletes: Findings from the NCAA and Department of Defense CARE Consortium. *JAMA Netw Open* 3: 1919771–1919771.  
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.19771>
48. *Agoston D V., McCullough J, Aniceto R, Lin IH, Kamnaksh A, Eklund M, Graves WM, Dunbar C, Engall J, Schneider EB, Leonessa F, Duckworth JL* (2022) Blood-Based Biomarkers of Repetitive, Subconcussive Blast Overpressure Exposure in the Training Environment: A Pilot Study. *Neurotrauma Rep* 3: 479–490.  
<https://doi.org/10.1089/neur.2022.0029>

49. *Stern RA, Daneshvar DH, Baugh CM, Daniel Seichepine MR, Montenegro PH, David Riley BO, Nathan Fritts BG, Julie Stamm BM, Clifford Robbins BA, Lisa McHale B, Irene Simkin E, Thor Stein MD, Alvarez VE, Goldstein LE, Budson AE, Kowall NW, Nowinski CJ, Robert Cantu AC, McKee AC* (2013) Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy. *Neurology* 13: 1122–1129.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a55f7f>
50. *Albayram O, Herbert MK, Kondo A, Tsai CY, Baxley S, Lian X, Hansen M, Zhou XZ, Lu KP* (2016) Function and regulation of tau conformations in the development and treatment of traumatic brain injury and neurodegeneration. *Cell Biosci* 6: 1–6.  
<https://doi.org/10.1186/s13578-016-0124-4>
51. *Goetzl EJ, Yaffe K, Peltz CB, Ledreux A, Gorgens K, Davidson B, Granholm AC, Mustapic M, Kapogiannis D, Tweedie D, Greig NH* (2020) Traumatic brain injury increases plasma astrocyte-derived exosome levels of neurotoxic complement proteins. *FASEB J* 34: 3359–3366.  
<https://doi.org/10.1096/fj.201902842R>
52. *Arvanitis DN, Behar A, Drougard A, Roulet P, Davy A* (2014) Cortical abnormalities and non-spatial learning deficits in a mouse model of CranioFrontoNasal syndrome. *PLoS One* 9: 1–12.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088325>
53. *Michinaga S, Kimura A, Hatanaka S, Minami S, Asano A, Ikushima Y, Matsui S, Toriyama Y, Fujii M, Koyama Y* (2018) Delayed Administration of BQ788, an ETB Antagonist, after Experimental Traumatic Brain Injury Promotes Recovery of Blood-Brain Barrier Function and a Reduction of Cerebral Edema in Mice. *J Neurotrauma* 35: 1481–1494.  
<https://doi.org/10.1089/neu.2017.5421>
54. *Michinaga S, Inoue A, Yamamoto H, Ryu R, Inoue A, Mizuguchi H, Koyama Y* (2020) Endothelin receptor antagonists alleviate blood-brain barrier disruption and cerebral edema in a mouse model of traumatic brain injury: A comparison between bosentan and ambrisentan. *Neuropharmacology* 175: 1481–1494.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108182>
55. *Armstrong RC, Mierzwa AJ, Marion CM, Sullivan GM* (2016) White matter involvement after TBI: Clues to axon and myelin repair capacity. *Exp Neurol* 275: 328–333.  
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.02.011>
56. *Hortobágyi T, Vetrovsky T, Balbim GM, Sorte Silva NCB, Manca A, Deriu F, Kolmos M, Kruuse C, Liu-Ambrose T, Radák Z, Vácz M, Johansson H, dos Santos PCR, Franzén E, Granacher U* (2022) The impact of aerobic and resistance training intensity on markers of neuroplasticity in health and disease. *Ageing Res Rev* 80: 1–18.  
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2022.101698>
57. *Vasile L, Gheorghe N* (2018) adaptation of swimmers by using progressive systems. *Discobolul* 14: 5–9.
58. *El-Sayes J, Harasym D, Turco C V., Locke MB, Nelson AJ* (2019) Exercise-Induced Neuroplasticity: A Mechanistic Model and Prospects for Promoting Plasticity. *Neuroscientist* 25: 65–85.  
<https://doi.org/10.1177/1073858418771538>
59. *Contreras-Osorio F, Campos-Jara C, Martínez-Salazar C, Chiroso-Ríos L, Martínez-García D* (2021) brain sciences Systematic Review Effects of Sport-Based Interventions on Children’s Executive Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sci* 11: 755–773.  
<https://doi.org/10.3390/brainsci>
60. *Petzinger G, Fisher B, McEwen S, Beeler S, Walsh J, Jakowec MENT* (2013) Cognitive Circuitry in Parkinson’s Disease. *Lancet Neurol* 12: 716–726.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70123-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70123-6)
61. *Pahlavani HA* (2023) Exercise therapy to prevent and treat Alzheimer’s disease. *Front Aging Neurosci* 15: 1–16.  
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1243869>
62. *Lehmann N, Vilringer A, Taubert M* (2020) Colocalized white matter plasticity and increased cerebral blood flow mediate the beneficial effect of cardiovascular exercise on long-term motor learning. *J Neurosci* 40: 2416–2429.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2310-19.2020>
63. *Coelho FGDM, Vital TM, Stein AM, Arantes FJ, Rueda AV, Camarini R, Teodorov E, Santos-Galduróz RF* (2014) Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer’s disease. *J Alzheimer’s Dis* 39: 401–408.  
<https://doi.org/10.3233/JAD-131073>
64. *Sampaio-Baptista C, Scholz J, Jenkinson M, Thomas AG, Filippini N, Smit G, Douaud G, Johansen-Berg H* (2014) Gray matter volume is associated with rate of subsequent skill learning after a long term training intervention. *Neuroimage* 96: 158–166.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.056>



65. *Uryu K, Laurer H, McIntosh T, Praticò D, Martinez D, Leight S, M-Y Lee V, Trojanowski JQ* (2002) Repetitive Mild Brain Trauma Accelerates A Deposition, Lipid Peroxidation, and Cognitive Impairment in a Transgenic Mouse Model of Alzheimer Amyloidosis. *J Neurosci* 22: 446–454. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-02-00446.2002>
66. *Hiskens MI, Pérez MA, Schneiders AG, Vella RK, Fenning AS* (2019) Modeling sports - related mild traumatic brain injury in animals – A systematic review. *J Neurosci Res* 10: 1194–1222. <https://doi.org/10.1002/jnr.24472>
67. *Viano DC, Säljö A* (2009) Concussion in professional football animal model of brain injury – part 15. *Neurosurgery* 64: 1162–1173. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000345863.99099.C7>
68. *Angoa-Pérez M, Kane MJ, Briggs DI, Herrera-Mundo N, Viano DC, Kuhn DM* (2014) Animal models of sports-related head injury bridging the gap between pre-clinical research and clinical reality. *J Neurochem* 10.1111: 1–16. <https://doi.org/10.1111/jnc.12690>
69. *Mela V, Mota BC, Milner M, McGinley A, Mills KHG, Kelly ÁM, Lynch MA* (2020) Exercise-induced re-programming of age-related metabolic changes in microglia is accompanied by a reduction in senescent cells. *Brain Behav Immun* 87: 413–428. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.01.012>
70. *Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Goiny M, Martínez-Redondo V, Correia JC, Izadi M, Bhat M, Schuppe-Koistinen I, Pettersson AT, Ferreira DMS, Krook A, Barres R, Zierath JR, Erhardt S, Lindskog M, Ruas JL* (2014) Skeletal muscle PGC-1 $\alpha$ 1 modulates kynurenine metabolism and mediates resilience to stress-induced depression. *Cell* 159: 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.07.051>
71. *Barad Z, Augusto J, Kelly ÁM* (2023) Exercise-induced modulation of neuroinflammation in ageing. *J Physiol* 601: 2069–2084. <https://doi.org/10.1113/JP282894#support-information-section>
72. *Ehninger D, Kempermann G* (2003) Regional effects of wheel running and environmental enrichment on cell genesis and microglia proliferation in the adult murine neocortex. *Cerebr Cortex* 13: 845–851. <https://doi.org/10.1093/cercor/13.8.845>
73. *Olah M, Ping G, De Haas AH, Brouwer N, Meerlo P, Van Der Zee EA, Biber K, Boddeke HWGM* (2009) Enhanced hippocampal neurogenesis in the absence of microglia T cell interaction and microglia activation in the murine running wheel model. *Glia* 57: 1046–1061. <https://doi.org/10.1002/glia.20828>
74. *Vukovic J, Colditz MJ, Blackmore DG, Ruitenber MJ, Bartlett PF* (2012) Microglia modulate hippocampal neural precursor activity in response to exercise and aging. *J Neurosci* 32: 6435–6443. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5925-11.2012>
75. *Fahimi A, Baktir MA, Moghadam S, Mojabi FS, Sumanth K, Mc Nerney MW, Ponnusamy R, Salehi A* (2017) Physical exercise induces structural alterations in the hippocampal astrocytes: exploring the role of BDNF-TrkB signaling. *Brain Struct Funct* 222: 1797–1808. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1308-8>
76. *Saur L, Baptista PPA, De Senna PN, Paim MF, Nascimento P Do, Ilha J, Bagatini PB, Achaval M, Xavier LL* (2014) Physical exercise increases GFAP expression and induces morphological changes in hippocampal astrocytes. *Brain Struct Funct* 219: 293–302. <https://doi.org/10.1007/s00429-012-0500-8>
77. *Liu X, Liu J, Zhao S, Zhang H, Cai W, Cai M, Ji X, Leak RK, Gao Y, Chen J, Hu X* (2016) Interleukin-4 Is Essential for Microglia/Macrophage M2 Polarization and Long-Term Recovery after Cerebral Ischemia. *Stroke* 47: 498–504. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.012079>
78. *Zhang Y, Cao RY, Jia X, Li Q, Qiao L, Yan G, Yang J* (2016) Treadmill exercise promotes neuroprotection against cerebral ischemia–reperfusion injury via downregulation of pro-inflammatory mediators. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12: 3161–3173. <https://doi.org/10.2147/NDT.S121779>
79. *Leem YH, Lee YI, Son HJ, Lee SH* (2011) Chronic exercise ameliorates the neuroinflammation in mice carrying NSE/htau23. *Biochem Biophys Res Commun* 406: 359–365. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.02.046>
80. *Zhang J, Guo Y, Wang Y, Song L, Zhang R, Du Y* (2018) Long-term treadmill exercise attenuates A $\beta$  burdens and astrocyte activation in APP/PS1 mouse model of Alzheimer’s disease. *Neurosci Lett* 666: 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.12.025>

81. Zhang S shan, Zhu L, Peng Y, Zhang L, Chao F lei, Jiang L, Xiao Q, Liang X, Tang J, Yang H, He Q, Guo Y jing, Zhou C ni, Tang Y (2022) Long-term running exercise improves cognitive function and promotes microglial glucose metabolism and morphological plasticity in the hippocampus of APP/PS1 mice. *J Neuroinflammat* 19: 1–21.  
<https://doi.org/10.1186/s12974-022-02401-5>
82. Yousefzadeh MJ, Flores RR, Zhu Y, Schmiechen ZC, Brooks RW, Trussoni CE, Cui Y, Angelini L, Lee KA, McGowan SJ, Burrack AL, Wang D, Dong Q, Lu A, Sano T, O'Kelly RD, McGuckian CA, Kato JI, Bank MP, Wade EA, Pillai SPS, Klug J, Ladiges WC, Burd CE, Lewis SE, LaRusso NF, Vo N V, Wang Y, Kelley EE, Huard J, Stromnes IM, Robbins PD, Niedernhofer LJ (2021) An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nature* 594: 100–105.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03547-7>
83. Connolly MG, Bruce SR, Kohman RA (2022) Exercise Duration Differentially Effects Age-related Neuroinflammation and Hippocampal Neurogenesis. *Neuroscience* 490: 275–286.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.03.022>
84. Dallagnol KMC, Remor AP, da Silva RA, Prediger RD, Latini A, Aguiar AS (2017) Running for REST: Physical activity attenuates neuroinflammation in the hippocampus of aged mice. *Brain Behav Immun* 61: 31–35.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.07.159>
85. Gomes Da Silva S, Santos P, Simões R, Mortara RA, Scorza FA, Cavalheiro EA, Da M, Naffah-Mazzacoratti G, Arida RM (2013) Exercise-induced hippocampal anti-inflammatory response in aged rats. *J Neuroinflammat* 10: 1–6.  
<https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-61>
86. Lovatel GA, Elsner VR, Bertoldi K, Vanzella C, Moysés F dos S, Vizuete A, Spindler C, Cechinel LR, Netto CA, Muotri AR, Siqueira IR (2013) Treadmill exercise induces age-related changes in aversive memory, Neuroinflammatory and epigenetic processes in the rat hippocampus. *Neurobiol Learn Mem* 101: 94–102.  
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.01.007>

## Molecular-Genetic Markers of Neuroglia in Traumatic Brain Injury and Their Use for Assessing Functional Status of Sportsmen

A. V. Cherepanova<sup>a,\*</sup>, Y. R. Bravy<sup>a</sup>, A. V. Karabelsky<sup>a</sup>, and M. M. Kotova<sup>a</sup>,

A. S. Sherbakova<sup>b</sup>, K. V. Apukhtin<sup>a</sup>, V. S. Nikitin<sup>a</sup>, M. Yu. Bobrov<sup>a</sup>, and A. V. Kalueff<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>*Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Russia*

<sup>b</sup>*Kuban State Agrarian University named after I. T. Trubilin, Krasnodar, Russia*

<sup>c</sup>*Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

\*e-mail: [anesthesia.cher@gmail.com](mailto:anesthesia.cher@gmail.com)

Neuroglia performs multiple important functions including maintaining brain homeostasis, metabolism, neuroprotection and modulating neurotransmission. Studying the role of neuroglia is necessary to understand the development of pathological neurodegenerative processes, as well as the restoration of nervous tissue during inflammation or injury. However, the analysis of neuroglial processes is complicated by its high heterogeneity and the lack of a system of biomarkers that make it possible to unambiguously assess the functional state of the nervous system. Here, we analyze data on clinically significant molecular genetic markers of different types of neuroglia, and the prospects for their use in sport physiology, including the assessment of athletes following traumatic brain injuries of varying severity and other types of sport-related traumas.

**Keywords:** astroglia, oligodendroglia, microglia, biomarkers of neuroglia, sports physiology