

Особенности цитокинового статуса в патогенезе детского церебрального паралича и возможности физической реабилитации

Т.Н. Щербинина

*НИИ детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации
297412, г. Евпатория, ул. Маяковского, 6*

Резюме

Детский церебральный паралич (ДЦП) является одной из ведущих причин инвалидизации в детском возрасте. В ряде случаев данная патология существенно снижает качество жизни пациентов и требует комплексного междисциплинарного подхода к лечению, поэтому крайне актуальны задачи ранней диагностики, профилактики и коррекции ее осложнений. Для разработки эффективных стратегий лечения необходимо понимать не только этиологические факторы, но и патогенетические механизмы, лежащие в основе заболевания. Последнее время особая роль уделяется проблеме персистирующего воспаления в результате активации микроглии у пациентов с ДЦП после органического повреждения мозга. Все больше данных свидетельствует о том, что дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в головном мозге усугубляет нейрональное повреждение и ухудшает реабилитационный прогноз. Дальнейшие исследования нейровоспаления необходимы для выявления ключевых мишеней и разработки новых подходов физической реабилитации пациентов с ДЦП. Цель данного обзора – представить современные данные по проблеме нейровоспаления у пациентов с ДЦП и возможные точки воздействия методами физической реабилитации.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, цитокины, биомаркеры, реабилитация.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Щербинина Т.Н., e-mail: tn9512@mail.ru

Для цитирования. Щербинина Т.Н. Особенности цитокинового статуса в патогенезе детского церебрального паралича и возможности физической реабилитации. Сиб. науч. мед. ж. 2025;45(4):58–64. doi: 10.18699/SSMJ20250406

Features of cytokine status in the pathogenesis of cerebral palsy and possibilities of physical rehabilitation

T.N. Shcherbinina

*Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy, and Medical Rehabilitation
297412, Yevpatoria, Mayakovskogo st., 6*

Abstract

Cerebral palsy (CP) is one of the leading causes of disability in childhood. In many cases, this condition significantly reduces patients' quality of life and requires a comprehensive interdisciplinary treatment approach, therefore, early diagnosis, prevention, and correction of its complications are of great importance. Developing effective treatment strategies requires an understanding not only of the etiological factors but also of the pathogenetic mechanisms underlying the disease. In recent years, persistent inflammation due to microglial activation following organic brain damage has been recognized as a key factor in CP pathogenesis. Growing evidence suggests that an imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain exacerbates neuronal damage and worsens rehabilitation outcomes. Further research on neuroinflammation is essential for identifying key therapeutic targets and developing new approaches to the physical rehabilitation of patients with CP. This review aims to present current data on the problem of neuroinflammation in CP patients and potential intervention points for physical rehabilitation methods.

Key words: cerebral palsy, cytokines, biomarkers, rehabilitation.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Correspondence author. Shcherbinina T.N., e-mail: tn9512@mail.ru

Citation. Shcherbinina T.N. Features of cytokine status in the pathogenesis of cerebral palsy and possibilities of physical rehabilitation. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(4):58–64. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250406

Введение

Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой мультифакторное заболевание, которое возникает в результате повреждения головного мозга на антенатальном, перинатальном или раннем постнатальном этапе развития и приводит к стойким двигательным нарушениям и коморбидным состояниям, требующим долгосрочной реабилитации. Частота встречаемости ДЦП варьирует в пределах 1,5–5 случаев на 1000 новорожденных, а общая распространенность в мировой популяции достигает 17 млн человек [1–3]. Это состояние является одной из ведущих причин детской инвалидности, существенно снижает качество жизни пациентов и требует комплексного подхода, включающего участие специалистов различных направлений [4]. Лечение и реабилитация проводятся мультидисциплинарной командой, в состав которой входят врачи, хирурги, физиотерапевты, эрготерапевты, психологи, социальные работники, логопеды и педагоги [5]. Однако, несмотря на достижения в лечении, функциональный прогноз остается ограниченным.

В последние годы особое внимание уделяется роли персистирующего нейровоспаления в патогенезе ДЦП. Исследования показывают, что хроническая активация микроглии и дисрегуляция цитокинов, таких как TNF- α и IL-6, способствуют прогрессированию нейродегенерации, нарушению нейропластичности и ухудшению двигательных функций. Однако механизм этих процессов до конца не изучен, а степень их влияния на эффективность реабилитационных мероприятий остается предметом научных дискуссий [6–8]. Молекулярные исследования позволяют глубже понять биологические основы заболевания и разработать персонализированные стратегии лечения и реабилитации, спрогнозировать исходы и повысить эффективность физических методов реабилитации. Настоящий обзор направлен на систематизацию современных данных о роли цитокинов в патогенезе ДЦП и влиянии физических методов реабилитации на воспалительный статус пациентов. В рамках работы рассматриваются ключевые механизмы нейровоспаления и их влия-

ние на двигательную дисфункцию, особенности цитокинового профиля у пациентов с ДЦП, влияние различных методов реабилитации (лечебная физкультура, физиотерапия) на воспалительные процессы, перспективы использования цитокинов в качестве биомаркеров эффективности реабилитации.

Материал и методы

Литературный обзор выполнен с использованием баз данных PubMed, Web of Science, Google Scholar. При подготовке обзора руководствовались рекомендациями PRISMA [10]. Поиск проводился по ключевым запросам, которые включали понятия «neuroinflammation», «cytokine», «biomarkers», «interleukin 6», «TNF-alpha», «cerebral palsy», «microglia activation», «physical rehabilitation», «immune changes cerebral palsy». Рассмотрены оригинальные исследования, метаанализы и систематические обзоры, опубликованные с 2005 по 2025 г., всего выявлено 362 статьи. Основными критериями включения являлись анализ цитокинового профиля у пациентов с ДЦП, оценка влияния физических методов реабилитации на воспалительный статус. Полученные по данным запросам рефераты были тщательно рассмотрены на соответствие критериям включения, после оценки были удалены нерелевантные рукописи, дубликаты, а также статьи без возможности полнотекстового доступа, отобрано 18 соответствующих полнотекстовых статей.

Цитокины TNF- α , IL-6 в патогенезе ДЦП

Цитокины представляют собой белковые молекулы, которые секретируются всеми ядродержащими клетками организма в экстрацеллюлярный матрикс и обеспечивают межклеточное взаимодействие: привлечение иммунных клеток, процессы репарации, регенерации и апоптоза. В нервной системе данные биологически активные вещества участвуют в поддержании тканевого гомеостаза, регулируя процессы нейрональной активности, нейропластичности и нейропротекции [9, 10]. В клинической иммунологии цитокины классифицируют в зависимости от механизма их действия, выделяя противовоспалительные (IL-4,

IL-10, TGF β и др.) и провоспалительные молекулы (IFN α , IL-1, IL-6, TNF- α и др.). В условиях физиологической нормы их биосинтез и секреция находятся в состоянии динамического равновесия [11, 12].

Одной из ключевых особенностей цитокинов является их плеiotропность – способность одной молекулы вызывать множественные биологические эффекты, иногда противоположные по своему воздействию. Это свойство обусловлено широким распространением рецепторов к цитокинам на различных типах клеток в разных органах и тканях, а также зависимость эффекта от уровня цитокиновой продукции. Так, в одном экспериментальном исследовании выявлено, что IL-6, синтезируемый мезенхимальными стволовыми клетками, может обладать абсолютно противоположным действием – способствовать нейропротекции или же запускать процессы нейродегенерации [13–15]. Данное противоречие также изучалось в другой работе, где было выявлено, что при секреции IL-6 миоцитами его действие зависит от межклеточного количества IL-6: при низких значениях запускается классический каскад IL-6/IL-6R, который обладает противовоспалительным и регенеративным эффектом, в результате активируются сателлитные клетки и миотубы (незрелые клетки), а при повышенных – gp130-транс-сигналинг, который подавляет восстановительные процессы, и в результате возникает атрофия скелетных мышц [16]. Данные молекулярные механизмы, тем не менее, требуют дальнейшей разработки, так как из-за выраженной вариативности не существует нормативных значений, которые могли бы использоваться в клинических целях.

Известно, что дисрегуляция цитокинового каскада наблюдается при развитии ряда неврологических патологий, включая нейродегенеративные и аутоиммунные заболевания [13, 16]. У пациентов с ДЦП наблюдается персистирующее воспаление, сопровождающееся повышением уровня TNF- α , IL-6 и IL-10 в плазме крови, по некоторым данным – примерно в 2 раза по сравнению с контрольной группой [5, 18–20]. Также есть колебания уровней воспалительных маркеров в зависимости от возраста пациентов и степени тяжести двигательных нарушений по шкале GMFCS [18]. При проведении анализа спинномозговой жидкости также выявлено повышение содержания IFN- γ , GM-CSF, TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-17A, IL-12, IL-10, а также таких факторов роста, как NGF- β , EGF, GDF-15, G-CSF и BMP-9, по сравнению с контрольной группой [7]. Примечательно, что концентрация TNF- α значительно выше у детей в возрасте до трех лет, что может свидетель-

ствовать о возрастной динамике воспалительного ответа [8]. Однако, несмотря на снижение уровня воспалительных цитокинов с возрастом, клинические проявления ДЦП не всегда демонстрируют аналогичную тенденцию. Особого внимания заслуживает выявленная корреляция между исходным уровнем TNF- α и степенью улучшения функциональной активности после курса реабилитации. Это позволяет предположить, что TNF- α может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера эффективности реабилитационных программ [7].

Активация микроглии как фактор, поддерживающий персистирующее нейровоспаление

Цитокиновая дисрегуляция при ДЦП приводит к формированию хронического нейровоспаления, характеризующегося активацией микроглии, инфильтрацией иммунными клетками и нарушением гематоэнцефалического барьера [21, 22]. Микроглия представляет собой резидентные иммунные клетки ЦНС, выполняющие ключевые функции в поддержании гомеостаза, иммунном надзоре и реакциях на повреждения [23]. Эти клетки активно отслеживают состояние тканевой среды и быстро реагируют на гипоксию, инфекционные агенты и повреждение, что особенно важно в патогенезе различных заболеваний нервной системы, включая болезнь Альцгеймера, ДЦП, аутизм и другие цереброваскулярные заболевания [23]. Уже в первые сутки в ответ на острое повреждение головного мозга микроглия активируется и поляризуется в два основных фенотипа: провоспалительный M1 и противовоспалительный M2. M1-микроглия секретирует провоспалительные цитокины, хемокины и активные формы кислорода, что усиливает воспалительный ответ, тогда как микроглия в состоянии M2 способствует поддержанию гомеостаза за счет противовоспалительных механизмов [22–26]. Однако при ДЦП наблюдается дисбаланс в поляризации микроглии: количество нейропротекторных M2-клеток снижается, а число провоспалительных M1-клеток увеличивается, что усугубляет воспаление и повреждение мозга [27, 28].

Кроме того, в нормальных условиях микроглия участвует в процессах восстановления миелиновой оболочки вокруг поврежденных нейронов, фагоцитируя фрагменты миелина и способствуя миграции и дифференцировке олигодендроцитов. Однако активация астроцитов, особенно имеющих нейротоксический фенотип A1, индуцируемая липополисахарид-активированной микроглией, может приводить к гибели

предшественников олигодендроцитов, что нарушает процессы ремиелинизации [29, 30].

Также микроглия участвует в процессах апоптоза, продуцируя факторы, способствующие активации каскадов нейрональной дегенерации, включая TNF- α , глутамат и активные формы кислорода [31, 32]. В экспериментальных моделях показано, что устранение микроглии или ингибирование TNF- α снижает выраженность программируемой клеточной гибели мотонейронов [23, 26]. Предполагается, что постинсультные нарушения в значительной степени поддерживаются за счет положительной аутокринной обратной связи: циркуляция TNF- α сохраняет персистирующую активацию микроглии, которая в свою очередь вновь продуцирует TNF- α [26, 31]. Таким образом, активация микроглии и связанное с ней хроническое воспаление являются ключевыми факторами, поддерживающими патологические процессы при ДЦП, что делает их важными мишенями для терапевтических вмешательств.

Терапевтические возможности

Стандартные стратегии лечения направлены на снижение выраженности симптомов ДЦП и включают медикаментозное лечение (миорелаксанты, ботулинический токсин), хирургические методы и немедикаментозные подходы, такие как физическая реабилитация [33]. Классические противовоспалительные средства, включая нестероидные противовоспалительные средства и кортикостероиды, обладают системным действием, но их способность проникать через гематоэнцефалический барьер недостаточна, что значительно снижает терапевтическую ценность лекарств при патологиях ЦНС [34, 35]. Поэтому в последнее время проводится достаточно много клинических исследований препаратов, селективно воздействующих непосредственно на механизмы цитокинового каскада. В число перспективных входят ингибиторы, блокирующие специфические цитокины, моноклональные антитела, а также антагонисты малых молекул, способные модулировать воспалительные реакции на молекулярном уровне [36–38]. Также есть экспериментальные данные, которые исследуют препарат этанерцепт в реабилитации. Его действие заключается в подавлении TNF- α путем снижения функциональной активности микроглии и уменьшения продукции цитокина [31]. Одной из экспериментальных методик лечения является трансплантация мононуклеарных клеток костного мозга (смешанных гематопозитических и мезенхимальных стволовых клеток, эндотелиальных клеток-предшественников, макрофагов и

лимфоцитов), которые обладают противовоспалительным действием [39].

Методы физической реабилитации в коррекции цитокиновой дисрегуляции

Несмотря на значительный интерес к изучению роли воспалительных маркеров в патогенезе различных заболеваний, включая нейродегенеративные, влияние реабилитационных методик на цитокиновую дисфункцию остается недостаточно изученным, есть единичные работы по разным нозологиям, оценивающие изменения биомаркеров в ответ на реабилитационные интервенции. Например, после шестимесячного курса лечения постковидных пациентов, включающего дыхательные упражнения, аэробные и силовые тренировки, значимые изменения уровня провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6) не выявлены, однако состояние больных улучшилось за счет повышения концентрации IL-10, который обладает противовоспалительным эффектом [40]. В другом исследовании у пациентов с ДЦП шестимесячная реабилитационная программа, наоборот, способствовала снижению уровня провоспалительных цитокинов (IL-12p70, IL-6, IL-1 β , CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG) и одновременному повышению содержания нейротрофических факторов (BDNF, GDNF), тогда как в контрольной группе воспалительный фон оставался стабильным на фоне снижения концентрации BDNF [41]. Это подчеркивает дифференцированное влияние реабилитационных методик на иммунные механизмы.

Одной из самых распространенных реабилитационных методик у пациентов с ДЦП является лечебная физкультура. Однако влияние физической активности на уровень цитокинов варьирует в зависимости от исходного состояния организма. Известно, что концентрация IL-6 в покое обратно пропорциональна уровню физической активности. При этом важно учитывать, что в покое IL-6 в плазме крови продуцируется не мышечной тканью, а такими клетками, как адипоциты и лейкоциты. [42, 43]. У малоподвижных и умеренно активных людей регулярные физические нагрузки способствуют снижению уровня IL-6 в покое [44]. Однако в исследовании на здоровых лицах физические упражнения не приводили к статистически значимым изменениям содержания IL-6 и TNF- α , что может свидетельствовать об отсутствии у них цитокиновой дисрегуляции [45].

Экспериментальные данные на животных моделях также подтверждают положительное влияние физических упражнений на цитокиновый профиль. Так, в исследовании на крысах тредмил-терапия приводила к снижению кон-

центрации TNF- α и IL-6, а также к повышению экспрессии BDNF и его рецептора TrkB [46]. У пациентов с саркопенией тредмил-терапия также способствовала уменьшению уровня IL-6, улучшению когнитивных функций и восстановлению мышечной ткани за счет модуляции сигнального пути IL-6/AMPK [47]. Кроме того, у лиц с цитокиновой дисрегуляцией, участвующих в аэробных тренировках, снижение содержания IL-6 коррелирует с уменьшением концентрации других воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок и TNF- α [48]. Некоторые исследования демонстрируют эффективность комбинированных реабилитационных подходов. Так, после 10 сеансов реабилитации с использованием стимуляторов стопы отмечено улучшение функциональной мобильности, снижение уровня кортизола, IL-6 и TNF- α [49–51]. Гипербарическая оксигенация также ассоциируется с уменьшением концентрации TNF- α и IL-6 у пациентов после нейрохирургических вмешательств [52]. У пациентов с ДЦП выявлена корреляция между падением уровня TNF- α после курса реабилитации и улучшением двигательных функций, что позволяет рассматривать этот цитокин в качестве потенциального предиктора эффективности восстановительного лечения [41, 53].

Заключение

Персистирующее нейровоспаление играет важную роль в патогенезе ДЦП и ряда других заболеваний, однако влияние реабилитационных методик на цитокиновую дисрегуляцию требует дальнейшего изучения. Разработка персонализированных реабилитационных программ, направленных на модуляцию воспалительных процессов, может способствовать улучшению функционального состояния пациентов и повышению эффективности восстановительного лечения. Будущие исследования должны включать оценку долгосрочных эффектов различных реабилитационных стратегий, а также анализ взаимосвязи между изменениями цитокинового профиля и клиническими исходами.

Список литературы / References

1. Graham H.K., Rosenbaum P., Paneth N., Dan B., Lin J.P., Damiano D.L., Becher J.G., Gaebler-Spira D., Colver A., Reddihough D.S., Crompton K.E., Lieber R.L. Cerebral palsy. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016;2(1):15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82
2. Sadowska M., Sarecka-Hujar B., Kopyta I. Cerebral palsy: current opinions on definition, epidemiology, risk factors, classification and treatment options.

Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2020;16:1505–1518. doi: 10.2147/NDT.S235165

3. Novak I., Morgan C., Adde L., Blackman J., Boyd R.N., Brunstrom-Hernandez J., Cioni G., Damiano D., Darrach J., Eliasson A.C., ... Badawi N. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatrics*. 2017;171(9):897–907. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2017.1689

4. Kołtuniuk A., Rozensztrauch A., Budzińska P., Rosińczuk J. The quality of life of Polish children with cerebral palsy and the impact of the disease on the family functioning. *J. Pediatr. Nurs.* 2019;47:75–82. doi: 10.1016/j.pedn.2019.05.011

5. Vitrikas K., Dalton H., Breish D. Cerebral palsy: an overview. *Am. Fam. Physician*. 2020;101(4):213–220.

6. Paton M.C., Finch-Edmondson M., Dale R.C., Fahey M.C., Nold-Petry C.A., Nold M.F., Griffin A.R., Novak I. Persistent inflammation in cerebral palsy: pathogenic mediator or comorbidity? A scoping review. *J. Clin. Med.* 2022;11(24):7368. doi: 10.3390/jcm11247368

7. Than U.T., Nguyen L.T., Nguyen P.H., Nguyen X.H., Trinh D.P., Hoang D.H., Nguyen P.A., Dang V.D. Inflammatory mediators drive neuroinflammation in autism spectrum disorder and cerebral palsy. *Sci. Rep.* 2023;13(1):22587. doi: 10.1038/s41598-023-49902-8

8. Schleiss M.R. Altered cytokine responses in children with cerebral palsy: pathogenesis and novel therapies. *Dev. Med. Child. Neurol.* 2021;63(4):365–366. doi: 10.1111/dmcn.14821

9. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., Shamseer L., Tetzlaff J.M., Akl E.A., Brennan S.E., ... Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:71. doi: 10.1136/bmj.n71

10. Yi M., Li T., Niu M., Zhang H., Wu Y., Wu K., Dai Z. Targeting cytokine and chemokine signaling pathways for cancer therapy. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2024;9(1):176. doi: 10.1038/s41392-024-01868-3

11. Sochocka M., Diniz B.S., Leszek J. Inflammatory response in the CNS: friend or foe? *Mol. Neurobiol.* 2017;54(10):8071–8089. doi: 10.1007/s12035-016-0297-1

12. Mallah K., Couch C., Borucki D.M., Toutonji A., Alshareef M., Tomlinson S. Anti-inflammatory and neuroprotective agents in clinical trials for CNS disease and injury: where do we go from here? *Front. Immunol.* 2020;11:2021. doi: 10.3389/fimmu.2020.02021

13. Bourgognon J.M., Cavanagh J. The role of cytokines in modulating learning and memory and brain plasticity. *Brain Neurosci. Adv.* 2020;4:2398212820979802. doi: 10.1177/2398212820979802

14. Kummer K.K., Zeidler M., Kalpachidou T., Kress M. Role of IL-6 in the regulation of neuronal

- development, survival and function. *Cytokine*. 2021;144:155582. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155582
15. Kerkis I., da Silva Á.P., Araldi R.P. The impact of interleukin-6 (IL-6) and mesenchymal stem cell-derived IL-6 on neurological conditions. *Front. Immunol.* 2024;15:1400533. doi: 10.3389/fimmu.2024.1400533
16. Belizário J.E., Fontes-Oliveira C.C., Borges J.P., Kashiabara J.A., Vannier E. Skeletal muscle wasting and renewal: a pivotal role of myokine IL-6. *Springerplus*. 2016;5:619. doi: 10.1186/s40064-016-2197-2
17. Ramesh G., MacLean A.G., Philipp M.T. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:480739. doi: 10.1155/2013/480739
18. Wu J., Li X. Plasma tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) levels correlate with disease severity in spastic diplegia, triplegia, and quadriplegia in children with cerebral palsy. *Med. Sci. Monit.* 2015;21:3868–3874. doi: 10.12659/msm.895400
19. Bi D., Chen M., Zhang X., Wang H., Xia L., Shang Q., Li T., Zhu D., Blomgren K., He L., ... Zhu C. The association between sex-related interleukin-6 gene polymorphisms and the risk for cerebral palsy. *J. Neuroinflammation*. 2014;11:100. doi: 10.1186/1742-2094-11-100
20. Pingel J., Barber L., Andersen I.T., Walden F.V., Wong C., Døssing S., Nielsen J.B. Systemic inflammatory markers in individuals with cerebral palsy. *European Journal of Inflammation*. 2019;17:205873921882347. doi: 10.1177/2058739218823474
21. Hu M., Bai C., Zhao H., Wu J., Luan X. Research progress on the role of the interleukin family in the pathogenesis of cerebral palsy in children. *J. Integr. Neurosci.* 2024;23(12):213. doi: 10.31083/j.jin2312213
22. Mallick R., Basak S., Chowdhury P., Bhowmik P., Das R.K., Banerjee A., Paul S., Pathak S., Dutta A.K. Targeting cytokine-mediated inflammation in brain disorders: developing new treatment strategies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025;18(1):104. doi: 10.3390/ph18010104
23. Bessis A., Béchade C., Bernard D., Roumier A. Microglial control of neuronal death and synaptic properties. *Glia*. 2007;55(3):233–238. doi: 10.1002/glia.20459
24. Teo E.J., Chand K.K., Miller S.M., Wixey J.A., Colditz P.B., Bjorkman S.T. Early evolution of glial morphology and inflammatory cytokines following hypoxic-ischemic injury in the newborn piglet brain. *Sci. Rep.* 2023;13(1):282. doi: 10.1038/s41598-022-27034-9
25. Zheng Y., Zhu T., Chen B., Fang Y., Wu Y., Feng X., Pang M., Wang H., Zhu J., Lin Z. Diallyl disulfide attenuates pyroptosis via NLRP3/Caspase-1/IL-1 β signaling pathway to exert a protective effect on hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. *Int. Immunopharmacol.* 2023;124(Pt B):111030. doi: 10.1016/j.intimp.2023.111030
26. Schafer D.P., Stevens B. Microglia function in central nervous system development and plasticity. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015;7(10):a020545. doi: 10.1101/cshperspect.a020545
27. Liu G., Li M., Qian S., Yu L., Qian L., Feng X. Interleukin-35 exhibits protective effects in a rat model of hypoxic-ischemic encephalopathy through the inhibition of microglia-mediated inflammation. *Transl. Pediatr.* 2022;11(5):651–662. doi: 10.21037/tp-22-100
28. Tan Z., Yang G., Qiu J., Yan W., Liu Y., Ma Z., Li J., Liu J., Shan N. Quercetin alleviates demyelination through regulating microglial phenotype transformation to mitigate neuropsychiatric symptoms in mice with vascular dementia. *Mol. Neurobiol.* 2022;59(5):3140–3158. doi: 10.1007/s12035-021-02712-3
29. Gilles F.H., Leviton A. Neonatal white matter damage and the fetal inflammatory response. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 2020;25(4):101111. doi: 10.1016/j.siny.2020.101111
30. Jearjaroen P., Thangwong P., Tocharus C., Chai-chompoo W., Suksamrarn A., Tocharus J. Hexahydrocurcumin attenuated demyelination and improved cognitive impairment in chronic cerebral hypoperfusion rats. *Inflammopharmacology*. 2024;32(2):1531–1544. doi: 10.1007/s10787-023-01406-7
31. Clark I.A., Vissel B. Autocrine positive feedback of tumor necrosis factor from activated microglia proposed to be of widespread relevance in chronic neurological disease. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2023;11(5):e01136. doi: 10.1002/prp2.1136
32. Sedel F., Béchade C., Vyas S., Triller A. Macrophage-derived tumor necrosis factor alpha, an early developmental signal for motoneuron death. *J. Neurosci.* 2004;24(9):2236–2246. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4464-03.2004
33. Franki I., Desloovere K., de Cat J., Feys H., Molenaers G., Calders P., Vanderstraeten G., Himpens E., van Broeck C. The evidence-base for basic physical therapy techniques targeting lower limb function in children with cerebral palsy: a systematic review using the International Classification of Functioning, Disability and Health as a conceptual framework. *J. Rehabil. Med.* 2012;44(5):385–395. doi: 10.2340/16501977-0983
34. Solanki R., Karande A., Ranganathan P. Emerging role of gut microbiota dysbiosis in neuroinflammation and neurodegeneration. *Front. Neurol.* 2023;14:1149618. doi: 10.3389/fneur.2023.1149618
35. Vieira C.P., Lelis C.A., Ochioni A.C., Rosário D.K.A., Rosario I.L.S., Vieira I.R.S., Carvalho A.P.A., Janeiro J.M., da Costa M.P., Lima F.R.S., ... Junior C.A.C. Estimating the therapeutic potential of NSAIDs and linoleic acid-isomers supplementation against neuroinflammation. *Biomed. Pharmacother.* 2024;177:116884. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116884
36. Kumari S., Dhapola R., Sharma P., Singh S.K., Reddy D.H. Implicative role of cytokines in neuroinflammation-mediated AD and associated signal-

ing pathways: current progress in molecular signaling and therapeutics. *Ageing Res. Rev.* 2023;102098. doi: 10.1016/j.arr.2023.102098

37. Ramesh G., MacLean A.G., Philipp M.T. Cytokines and chemokines at the crossroads of neuroinflammation, neurodegeneration, and neuropathic pain. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:480739. doi: 10.1155/2013/480739

38. Guha A., Husain M.A., Si Y., Nabors L.B., Filippova N., Promer G., Smith R., King P.H. RNA regulation of inflammatory responses in glia and its potential as a therapeutic target in central nervous system disorders. *Glia.* 2023;71(3):485–508. doi: 10.1002/glia.24288

39. Sharma S., Bhonde R. Mesenchymal stromal cells are genetically stable under a hostile in vivo-like scenario as revealed by *in vitro* micronucleus test. *Cytotherapy.* 2015;17(10):1384–1395. doi: 10.1016/j.jcyt.2015.07.004

40. Mińko A., Turoń-Skrzypińska A., Rył A., Mańkowska K., Cymbaluk-Płoska A., Rotter I. The importance of the concentration of selected cytokines (IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, TNF- α) and inflammatory markers (CRP, NLR, PLR, LMR, SII) in predicting the course of rehabilitation for patients after COVID-19 infection. *Biomedicine.* 2024;12(9):2055. doi: 10.3390/biomedicine12092055

41. Magalhães R.C., Filha R.D.S., Vieira É.L.M., Teixeira A.L., Moreira J.M., Simões E Silva A.C. Rehabilitation intervention is associated with improved neurodevelopment and modulation of inflammatory molecules in children with cerebral palsy. *J. Child Neurol.* 2024;39(9-10):324–333. doi: 10.1177/08830738241273436

42. Nash D., Hughes M.G., Butcher L., Aicheler R., Smith P., Cullen T., Webb R. IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health and athletic performance. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2023;33(1):4–19. doi: 10.1111/sms.14241

43. Vella C.A., Allison M.A., Cushman M., Jenny N.S., Miles M.P., Larsen B., Lakoski S.G., Michos E.D., Blaha M.J. Physical activity and adiposity-related inflammation: the MESA. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2017;49(5):915–921. doi: 10.1249/MSS.0000000000001179

44. Hamer M., Sabia S., Batty G.D., Shipley M.J., Tabák A.G., Singh-Manoux A., Kivimaki M. Physical activity and inflammatory markers over 10 years: follow-up in men and women from the Whitehall II cohort

study. *Circulation.* 2012;126(8):928–933. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.103879

45. Libardi C.A., de Souza G.V., Cavaglieri C.R., Madruga V.A., Chacon-Mikahil M.P. Effect of resistance, endurance, and concurrent training on TNF- α , IL-6, and CRP. *Med. Sci. Sports. Exerc.* 2012;44(1):50–56. doi: 10.1249/MSS.0b013e318229d2e9

46. Park S.S., Park S.H., Jeong H.T., Shin M.S., Kim M.K., Kim B.K., Yoon H.S., Kim S.H., Kim T.W. The effect of treadmill exercise on memory function and gut microbiota composition in old rats. *J. Exerc. Rehabil.* 2024;20(6):205–212. doi:10.12965/jer.2448692.346

47. Feng H., Qi Y., Wang X., Chen F., Li X. Treadmill exercise decreases inflammation via modulating IL-6 expression in the rat model of middle cerebral artery occlusion. *Neurocrit. Care.* 2023;38(2):279–287. doi: 10.1007/s12028-022-01575-3

48. Zheng G., Qiu P., Xia R., Lin H., Ye B., Tao J., Chen L. Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Aging Neurosci.* 2019;11:98. doi: 10.3389/fnagi.2019.00098

49. da Cunha M.J., Pires Dorneles G., Peres A., Maurer S., Horn K., Souza Pagnussat A. tDCS does not add effect to foot drop stimulator and gait training in improving clinical parameters and neuroplasticity biomarkers in chronic post-stroke: randomized controlled trial. *Int. J. Neurosci.* 2024;134(12):1518–1527. doi: 10.1080/00207454.2023.2272041

50. Reid L.B., Rose S.E., Boyd R.N. Rehabilitation and neuroplasticity in children with unilateral cerebral palsy. *Nat. Rev. Neurol.* 2015;11(7):390–400. doi: 10.1038/nrneurol.2015.97

51. Reid S., Hamer P., Alderson J., Lloyd D. Neuromuscular adaptations to eccentric strength training in children and adolescents with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2010;52(4):358–363. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03409.x

52. Hou S., Wu G., Liang J., Cheng H., Chen C. Hyperbaric oxygen on rehabilitation of brain tumors after surgery and effects on TNF- α and IL-6 levels. *Oncol. Lett.* 2019;17(3):3277–3282. doi: 10.3892/ol.2019.10000

53. Sharova O., Smiyan O., Borén T. Immunological effects of cerebral palsy and rehabilitation exercises in children. *Brain Behav. Immun. Health.* 2021;18:100365. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100365

Сведения об авторе:

Щербинина Татьяна Николаевна, ORCID: 0000-0003-3786-3195, e-mail: tn9512@mail.ru

Information about the author:

Tatiana N. Shcherbinina, ORCID: 0000-0003-3786-3195, e-mail: tn9512@mail.ru

Поступила в редакцию 17.03.2025

Принята к публикации 09.07.2025

Received 17.03.2025

Accepted 09.07.2025