



УДК 159+612

<https://www.doi.org/10.33910/2687-0223-2022-4-1-54-60>

Влияние нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) на развитие мозга ребенка (обзор зарубежных источников)

В. Л. Ефимова^{✉1,2}

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, д. 48

² Детская неврологическая клиника «Прогноз», 190000, Россия, г. Санкт-Петербург, Парадная ул., д. 3, корп. 2

Сведения об авторах

Ефимова Виктория Леонидовна,
ORCID: 0000-0001-7029-9317,
e-mail: prefish@ya.ru

Для цитирования:

Ефимова, В. Л. (2022) Влияние нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) на развитие мозга ребенка (обзор зарубежных источников). *Комплексные исследования детства*, т. 4, № 1, с. 54–60. <https://doi.org/10.33910/2687-0223-2022-4-1-54-60>

Получена 23 июня 2021; прошла рецензирование 4 января 2022; принята 4 января 2022.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

Права: © В. Л. Ефимова (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. В обзоре приводятся результаты англоязычных исследований роли нейротрофина BDNF в развитии и функционировании мозга. BDNF и его основной рецептор TrkB имеют наиболее распространенную экспрессию в развивающемся и взрослом мозге млекопитающих. Нейротрофины регулируют выживаемость и дифференцировку нейронов. На разных этапах онтогенеза они могут выполнять различные функции. В некоторых случаях они обеспечивают защиту нервных клеток, в других способствуют процессам синаптического прунинга и апоптоза. Более низкие уровни BDNF указывают на нарушение нейротрофического механизма, в то время как более высокие уровни могут означать наличие проявленной защитной реакции. Получены данные о том, что уровень BDNF в сыворотке крови может быть биомаркером различных заболеваний. В обзоре обсуждаются гипотезы о возможном использовании оценки уровня BDNF для раннего выявления таких нарушений развития, как расстройства аутистического спектра и синдром дефицита внимания с гиперактивностью, болезнь Альцгеймера. Противоречия в полученных результатах могут объясняться следующими факторами: неоднородностью выборок испытуемых по возрасту, полу, степени клинических проявлений нарушений развития, а также различиями в способах обработки крови. Также анализируются результаты исследований возможных способов модуляции уровня BDNF в нервной системе с помощью препаратов и физических нагрузок. В ряде статей показано, что определенные длительные и кратковременные физические нагрузки облегчают экспрессию BDNF. Дальнейшее изучение роли этого нейротрофина в возникновении нарушений развития у детей поможет разрабатывать новые диагностические и терапевтические подходы.

Ключевые слова: нейротрофины, BDNF, нейротрофический фактор мозга, нейропластичность, дети, трудности в обучении

Human brain-derived neurotrophic factor and the development of a child's brain: Foreign literature review

V. L. Efimova^{✉1,2}

¹ Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia

² Neurology clinic for children "Prognoz" Unit 2, 3 Paradnaya Str., Saint Petersburg 191000, Russia

Authors

Victoria L. Efimova,
ORCID: 0000-0001-7029-9317,
e-mail: prefish@ya.ru

For citation:

Efimova, V. L.
(2022) Human brain-derived neurotrophic factor and the development of a child's brain: Foreign literature review. *Comprehensive Child Studies*, vol. 4, no. 1, pp. 54–60.
<https://doi.org/10.33910/2687-0223-2022-4-1-54-60>

Received 23 June 2021;
reviewed 4 January 2022;
accepted 4 January 2022.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © V. L. Efimova (2022).
Published by Herzen State Pedagogical University of Russia.
Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Abstract. The review reports the results of English language studies on the role of the neurotrophin BDNF in brain development and functioning. BDNF and its major receptor TrkB have the most abundant expression in the developing and adult mammalian brain. Neurotrophins regulate the survival and differentiation of neurons. They perform different functions at different stages of ontogenesis. In some cases, they provide protection for neurons, in others, they contribute to synaptic pruning and apoptosis. Lower levels of BDNF indicate a failure of the neuroprotective mechanism, while its higher levels may indicate a manifested protective reaction. Evidence is available that the level of BDNF in the blood serum can be a biomarker of various diseases.

The review discusses the possibilities to use BDNF level assessment for early detection of such developmental disorders as autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, and Alzheimer's disease. The obtained results are contradictory. This can be explained by the heterogeneity of samples by age, gender, and the degree of clinical manifestations of developmental disorders as well as different approaches to blood processing.

The article also analyses the results of studies focusing on possible ways to modulate the level of BDNF in the nervous system through the use of drugs and physical activity. A number of articles have shown that certain long-term and short-term physical activity facilitates the expression of BDNF. Further studies on the role of BDNF in developmental disorders in children will encourage the development of new diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords: neurotrophins, BDNF, brain neurotrophic factor, neuroplasticity, children, learning difficulties

Введение

BDNF (brain-derived neurotrophic factor) или нейротрофический фактор мозга — это небольшой белок, который в последние десятилетия стал популярным объектом нейробиологических, фармакологических и молекулярно-генетических исследований. Этот белок обнаруживается во всей центральной системе и периферической крови млекопитающих (Mansour, Mohamed, Azam, Henedy 2010). Интерес к BDNF вызван тем, что он регулирует выживаемость и дифференцировку нейронов и участвует в процессах нейропластичности. Получены данные о том, что уровень BDNF в плазме и сыворотке крови потенциально может являться биомаркером (биоавтографом) таких расстройств развития нервной системы, как РАС (расстройства аутистического спектра), СДВГ (синдром дефицита внимания с гиперактивностью), болезни Альцгеймера, деменции и депрессии. Однако результаты исследований пока противоречивы.

В данном обзоре представлены результаты опубликованных англоязычных исследований по следующим направлениям:

- роль BDNF в процессах нейропластичности;
- уровень BDNF как предиктор нарушений развития ребенка;
- способы модуляции уровня BDNF.

Роль BDNF в процессах нейропластичности

Нейротрофины необходимы для развития нервной системы позвоночных, их семейство включает в себя несколько белков. BDNF был классифицирован как второй член семейства нейротрофинов после фактора роста нервов (NGF). Среди нейротрофинов BDNF и его основной рецептор TrkB имеют наиболее обильную и распространенную экспрессию в развивающемся и взрослом мозге млекопитающих (Cunha, Brambilla, Thomas 2010).

BDNF выполняет ряд функций, важных для полноценной работы нервной системы. Он модулирует работу дофаминергических нейронов (Aka, Resmi, Güney et al. 2018), BDNF способен регулировать как процессы возбуждения, так и тормозные процессы в ЦНС, такие как долгосрочное потенцирование (LTP), долгосрочную депрессию (LTD) (Ishikawa, Kojima 2012). Этот белок стимулирует рост аксонов и оказывает влияние на их связи с тканью-мишенью для создания синаптических соединений (Armeanu, Mokkonen, Crespi 2017; Ramos-Quiroga, Sánchez-Mora, Corominas et al. 2014). BDNF также модулирует миелинизацию (Chan, Cosgaya, Wu, Shooter 2001). Все эти процессы ассоциируются с памятью и способностью к обучению.

Во время развития нервной системы нейротрофины регулируют количество выживших нейронов, отвечают за апоптоз, синаптический прунинг и экспрессию белков, необходимых для нормального функционирования нервных клеток (Nachisu, Hashizume, Kogo, Ihara 2019; Reichardt 2006). По-видимому, на определенных этапах функционального развития мозга BDNF может выполнять различные функции: как способствовать разрушению избыточных нейронов (апоптоз) и избыточных синаптических связей (синаптический прунинг), что необходимо для нормального развития мозга ребенка, так и осуществлять нейротрофическую функцию, в тех случаях, когда мозг подвергается воздействию опасных факторов, которые могут привести к повреждению нервных клеток (Mansour, Mohamed, Azam, Henedy 2010). В ответ на стимулы, вызывающие страх, стресс, состояние угнетенности, тревогу, высвобождается кортизол, который также вызывает изменения BDNF (Jeon, Ha 2017). Было выявлено, что предиктором концентрации BDNF в крови являются тромбоциты (Iughetti, Casarosa, Predieri et al. 2011).

Показано, что фармакологическая и генетическая депривация BDNF или его рецептора TrkB приводит к серьезным нарушениям обучения и памяти у мышей, крыс и цыплят. В последние годы были описаны редкие генетические расстройства человека, связанные с мутациями рецепторов Trk, которые негативно влияют на обработку сенсорной информации, когнитивные способности и поведение (Reichardt 2006).

Уровень BDNF и нарушения развития детей

Одно из перспективных направлений исследований — возможное использование оценки уровня BDNF для раннего выявления нарушений

функционирования нервной системы, таких как РАС, СДВГ, биполярное расстройство, болезнь Альцгеймера, депрессия и др. Так как BDNF участвует в выживаемости нервных клеток и формировании синаптических соединений, возможно, на разных этапах жизни человека он играет различные роли. Более низкие уровни BDNF указывают на нарушение нейротрофического механизма, в то время как более высокие уровни могут означать наличие проявленной защитной реакции (Kasarpalkar, Kothari, Dave 2014).

Активно изучается роль BDNF в этиологии РАС, получены противоречивые результаты, но имеются веские данные, подтверждающие, что между уровнем этого нейротрофина и РАС имеется определенная связь (Nishimura, Nakamura, Anitha et al. 2007; Saghazadeh, Rezaei 2017). Высказана гипотеза о том, что BDNF участвует в этиологии аутизма благодаря нейротрофическому влиянию на серотониновую систему мозга (Nishimura, Nakamura, Anitha et al. 2007).

Ряд исследований выявил более высокий уровень BDNF у детей с РАС по сравнению с контрольной группой (AL-Ayadhi 2011; Armeanu, Mokkonen, Crespi 2017; Brondino, Fusar-Poli, Rocchetti et al. 2018; Raznahan, Toro, Proitsi et al. 2009; Saghazadeh, Rezaei 2017; Zheng, Zhang, Zhu et al. 2016), другие исследования показали, что уровень этого белка у детей с аутизмом ниже, чем у нейротипичных испытуемых (Francis, Dougali, Sideri et al. 2018). Проводились исследования, сравнивающие уровень BDNF у детей с РАС и их родителей, результаты также противоречивы: есть данные, указывающие на повышение уровня BDNF, как у детей с РАС, так и у их родителей (Hung, Tseng, Chao et al. 2018), а также работы, выявившие снижение уровня нейротрофина у детей с РАС, при этом у родителей BDNF был повышен (Francis, Dougali, Sideri et al. 2018).

По-видимому, необходимо отдельно анализировать результаты детей разного возраста, разного пола и разной тяжести клинических проявлений РАС. Одно из исследований показало, что концентрация BDNF была выше у пациентов с РАС в возрасте до 6 лет, чем у пациентов старше 6 лет, обратное было выявлено в контрольной группе нейротипичных детей (Mansour, Mohamed, Azam, Henedy 2010). Мета-анализ статей по данной теме показал более высокие уровни BDNF как в плазме, так и в сыворотке крови по сравнению с контролем у детей с РАС, но не у взрослых (Zheng, Zhang, Zhu et al. 2016). В другом мета-анализе не выявлено связи между уровнем BDNF у новорожденных

с последующим наличием или отсутствием диагноза РАС, однако у детей с РАС этот уровень был повышен (Qin, Feng, Cao et al. 2016). Уровни BDNF были значимо ниже у девочек с синдромом Ретта по сравнению с контролем, но не у мальчиков. У детей с атипичным аутизмом (клинически более мягкие проявления аутизма) уровень BDNF был выше, чем у детей с тяжелыми проявлениями аутизма (Ozturk, Basay, Buber et al. 2016).

Опубликовано существенное количество исследований, посвященных возможной связи уровня BDNF с проявлениями СДВГ. Результаты также противоречивы. Было установлено, что уровень BDNF у детей с СДВГ выше, чем у нейротипичных детей (Reda, El-Nady, Rabie et al. 2016; Sayyah 2009; Shim, Hwangbo, Kwon et al. 2008; Shim, Hwangbo, Yoon et al. 2015). Показано, что повышенный уровень BDNF в большей степени связан с гиперактивностью, чем с невнимательностью (Ozturk, Basay, Buber et al. 2016), у детей с проявлениями невнимательности уровень нейротрофина оказался низким (Sayyah 2009). Получены данные о наличии связи между уровнем BDNF и проявлениями СДВГ преимущественно у мальчиков (Zhang, Luo, Li et al. 2018). Хотя многие исследования подтвердили связь между СДВГ и уровнем BDNF (Kent, Green, Hawi et al. 2005; Kim, Cummins, Kim et al. 2011; Lim, Lee, Kwon 2013), в ряде исследований эта связь не была установлена (Cruz, López, Zárate et al. 2017; Sánchez-Mora, Ribasés, Ramos-Quiroga et al. 2010; Sargin, Pekcanlar Akay, Resmi et al. 2012).

Анализируется возможная роль BDNF в качестве раннего предиктора нарушений развития у детей. Показана связь повышенного уровня BDNF в пятнах крови недоношенных детей с последующими нарушениями их коммуникативного развития (Ghassabian, Sundaram, Chahal et al. 2017). Высокий уровень периферического BDNF у дошкольников может быть статистически связан с клиническими проявлениями нарушений развития и снижением когнитивных функций (Yeom, Park, Choi, Bhang 2016).

Имеются данные о том, что уровень BDNF может быть связан с гормональным статусом (Iughetti, Casarosa, Predieri et al. 2011), что объясняет зависимость результатов исследования от возраста и пола испытуемых.

Таким образом, изучение связи между уровнем BDNF представляется перспективным, а противоречия в полученных результатах могут объясняться следующими факторами: неоднородностью выборок испытуемых по возрасту, полу, степени клинических проявлений

нарушений развития, а также различиями в способах обработки крови (Pareja-Galeano, Alis, Sanchis-Gomar et al. 2015).

Способы модуляции уровня BDNF

Поскольку предполагается, что уровень BDNF может быть связан с целым рядом нарушений в функционировании мозга ребенка, интересны исследования, направленные на изучение способов модуляции уровня этого нейротрофина в организме.

В литературе анализируются два основных направления изменения концентрации BDNF в мозге: препараты и физические нагрузки.

Показано, что психостимуляторы, которые часто используются для лечения СДВГ, повышают уровень BDNF в периферической крови (Akay, Resmi, Güney et al. 2018; Amiri, Parizi, Kousha et al. 2013; Tsai 2003). Однако следует учитывать, что BDNF является белком и плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, поэтому изучаются способы доставки этого нейротрофина непосредственно в мозг. Все предлагаемые способы использования препаратов направлены на повышение уровня BDNF в нервной системе. Исследования проводились на взрослых в тех случаях, когда уровень этого нейротрофина был резко снижен, что наблюдается, например, при болезни Альцгеймера, Паркинсона, деменции. Низкий уровень BDNF в этом случае отражает, по-видимому, нейродегенеративные изменения (Hachisu, Hashizume, Kogo, Ihara 2019; Hashimoto 2014; Teixeira, Barbosa, Diniz, Kummer 2010).

Как показано выше, у детей ситуация с оптимальным уровнем BDNF является более сложной, так как повышенный уровень этого нейротрофина, так же, как и резко пониженный, может ассоциироваться с различными нарушениями развития. Поэтому нам представляется, что наиболее перспективным направлением является возможность модуляции уровня BDNF с помощью физических нагрузок. Движение — это необходимая часть жизни ребенка, возможно, нарушения естественного процесса модуляции BDNF как раз связаны с тем, что современные дети стали существенно меньше двигаться из-за чрезмерного использования гаджетов.

В ряде исследований и обзоров показано, что определенные длительные и кратковременные физические нагрузки облегчают экспрессию BDNF. Выявлено, что интенсивные физические нагрузки в течение 12 недель, которые проводились с подростками, имеющими трудности

в обучении, повышали уровень BDNF и приводили к значимому улучшению исполнительных функций (Fortune, Kelly, Robertson, Hussey 2016; Jeon, Ha 2017). Показано, что повышенный уровень физической активности приводит к понижению уровня BDNF у мальчиков, но не у девочек (Hawi, Cummins, Tong et al. 2017). То же самое показано у взрослых — у мужчин физическая активность более выражено влияла на экспрессию BDNF (Szuhany, Bugatti, Otto et al. 2015). В целом данные исследований подтверждают, что уровень BDNF нормализуется в результате кратковременной или длительной аэробной нагрузки (Huang, Larsen, Ried-Larsen et al. 2014; Hung, Tseng, Chao et al. 2018; Jeon, Ha 2017; Кнаерен, Goekint, Heyman, Meeusen et al. 2010; Piepmeier, Etnier, Wideman et al. 2019).

Таким образом, первая задача, которая должна быть решена исследователями — определение оптимального уровня BDNF для детей различного возраста и пола. Это может быть точкой отсчета при оценке эффективности физических упражнений в качестве модулятора уровня BDNF в тех случаях, когда это необходимо.

Заключение

Необходимы дальнейшие исследования роли BDNF в развитии и функционировании мозга

детей. При проведении исследований важно учитывать возможное влияние на уровень этого нейротрофина пола, возраста, а также тяжести проявлений нарушений развития ребенка. Особенности обработки сыворотки и плазмы крови также могут оказывать влияние на полученные результаты. Перспективным направлением является исследование роли физических упражнений в нормализации уровня BDNF, который играет важную роль в процессах нейропластичности, памяти и обучения. Понимание физиологических функций BDNF в процессе функционального созревания нервной системы ребенка поможет раскрыть механизмы нарушений развития мозга и разрабатывать новые подходы к терапии этих расстройств.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The author declares that there is no conflict of interest, either existing or potential.

References

- Akay, A. P., Resmi, H., Güney, S. A. et al. (2018) Serum brain-derived neurotrophic factor levels in treatment-naïve boys with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with methylphenidate: an 8-week, observational pretest–posttest study. *European Child and Adolescent Psychiatry*, vol. 27, no. 1, pp. 127–135. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1022-y> (In English)
- AL-Ayadhi, L. (2011) Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in autistic children in central Saudi Arabia. *The Open Conference Proceedings Journal*, vol. 2, no. 1, pp. 36–40. <https://doi.org/10.2174/2210289201102010036> (In English)
- Amiri, A., Parizi, G. T., Kousha, M. et al. (2013) Changes in plasma Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels induced by methylphenidate in children with Attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 47, pp. 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.07.018> (In English)
- Armeanu, R., Mokkonen, M., Crespi, B. (2017) Meta-analysis of BDNF levels in autism. *Cellular and Molecular Neurobiology*, vol. 37, no. 5, pp. 949–954. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0415-7> (In English)
- Brondino, N., Fusar-Poli, L., Rocchetti, M. et al. (2018) BDNF levels are associated with autistic traits in the general population. *Psychoneuroendocrinology*, vol. 89, pp. 131–133. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.01.008> (In English)
- Chan, J. R., Cosgaya, J. M., Wu, Y. J., Shooter, E. (2001) Neurotrophins are key mediators of the myelination program in the peripheral nervous system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 98, no 25, pp. 14661–14668. <https://doi.org/10.1073/pnas.251543398> (In English)
- Cruz, J. P. S. L., López, A., Zárate, C. et al. (2017) Family-based association study Between the Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) gene and the attention deficit hyperactivity disorder in a Mexican population. *European Psychiatry*, vol. 41, no. S1, pp. S596–S597. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.922> (In English)
- Cunha, C., Brambilla, R., Thomas, K. L. (2010) A simple role for BDNF in learning and memory? *Frontiers in Molecular Neuroscience*, vol. 3, article 1. <https://doi.org/10.3389/neuro.02.001.2010> (In English)
- Fortune, J. M., Kelly, Á. M., Robertson, I. H., Hussey J. (2016) The impact of acute exercise on cognitive function and brain-derived neurotrophic factor. *The Gerontologist*, vol. 56, no 3, pp. 386–386. <https://doi.org/10.1093/geront/gnw162.1552> (In English)

- Francis, K., Dougali, A., Sideri, K. et al. (2018) Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with ASD and their parents: A 3-year follow-up. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 137, no. 5, pp. 433–441. <https://doi.org/10.1111/acps.12872> (In English)
- Ghassabian, A., Sundaram, R., Chahal, N. et al. (2017) Determinants of neonatal brain-derived neurotrophic factor and association with child development. *Development and Psychopathology*, vol. 29, no. 4, pp. 1499–1511. <https://doi.org/10.1017/S0954579417000414> (In English)
- Hashimoto, K. (2014) Serum brain-derived neurotrophic factor as a predictor of incident dementia. *JAMA Neurology*, vol. 71, no. 5, p. 653. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.6414> (In English)
- Hachisu, M., Hashizume, M., Kogo, M., Ihara, K. (2019) Psychosomatic health and serum BDNF, brain-derived neurotrophic factor, in elderly people. *Gerontology and Geriatric Medicine*, vol. 5, no. 1, article 28. <https://doi.org/10.24966/ggm-8662/100028> (In English)
- Hawi, Z., Cummins, T. D., Tong, J. et al. (2017). Rare DNA variants in the brain-derived neurotrophic factor gene increase risk for attention-deficit hyperactivity disorder: A next-generation sequencing study. *Molecular Psychiatry*, vol. 22, no. 4, pp. 580–584. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.117> (In English)
- Huang, T., Larsen, K. T., Ried-Larsen, M. et al. (2014) The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, vol. 24, no. 1, pp. 1–10. <https://doi.org/10.1111/sms.12069> (In English)
- Hung, C.-L., Tseng, J.-W., Chao, H.-H. et al. (2018). Effect of acute exercise mode on serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and task switching performance. *Journal of Clinical Medicine*, vol. 7, no. 10, p. 301. <https://doi.org/10.3390/jcm7100301> (In English)
- Ishikawa, Y., Kojima, M. (2012) Role of brain-derived neurotrophic factor as a modulator of synaptic plasticity. In: M. K. Thakur, S. I. S. Rattan (eds.). *Brain Aging and Therapeutic Interventions*. Dordrecht: Springer Publ., pp. 37–47. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5237-5_3 (In English)
- Iughetti, L., Casarosa, E., Predieri, B. et al. (2011) Plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in children and adolescents. *Neuropeptides*, vol. 45, no. 3, pp. 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2011.02.002> (In English)
- Jeon, Y. K., Ha, C. H. (2017) The effect of exercise intensity on brain derived neurotrophic factor and memory in adolescents. *Environmental Health and Preventive Medicine*, vol. 22, article 27, article 27. <https://doi.org/10.1186/s12199-017-0643-6> (In English)
- Kasarpalkar, N. J., Kothari, S. T., Dave, U. P. (2014) Brain-derived neurotrophic factor in children with autism spectrum disorder. *Annals of Neurosciences*, vol. 21, no. 4, pp. 129–133. <https://doi.org/10.5214/ans.0972.7531.210403> (In English)
- Kent, L., Green, E., Hawi, Z. et al. (2005) Association of the paternally transmitted copy of common Valine allele of the Val⁶⁶Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene with susceptibility to ADHD. *Molecular Psychiatry*, vol. 10, no. 10, pp. 939–943. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001696> (In English)
- Kim, B.-N., Cummins, T. D., Kim, J.-W. (2011) Val/Val genotype of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val⁶⁶Met polymorphism is associated with a better response to OROS-MPH in Korean ADHD children. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 14, no. 10, pp. 1399–1410. <https://doi.org/10.1017/s146114571100099x> (In English)
- Knaepen, K., Goekint, M., Heyman, E. M., Meeusen, R. (2010) Neuroplasticity—exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor. *Sports Medicine*, vol. 40, no. 9, pp. 765–801. <https://doi.org/10.2165/11534530-000000000-00000> (In English)
- Lim, M. H., Lee, C. M., Kwon, H. J. (2013) Association between DBH gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in Korean children. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 333, no 1, article e592. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.07.2068> (In English)
- Mansour, M., Mohamed, A., Azam, H., Henedy, M. (2010) Brain derived neurotrophic factor in autism. *Current Psychiatry*, vol. 17, no. 1, pp. 9–15. (In English)
- Nishimura, K., Nakamura, K., Anitha, A. et al. (2007) Genetic analyses of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in autism. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 356, no. 1, pp. 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.02.135> (In English)
- Ozturk, O., Basay, B. K., Buber, A. et al. (2016) Brain-derived neurotrophic factor gene Val⁶⁶Met polymorphism is a risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder in a Turkish sample. *Psychiatry Investigation*, vol. 13, no. 5, pp. 518–525. <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.5.518> (In English)
- Pareja-Galeano, H., Alis, R., Sanchis-Gomar, F. et al. (2015) Methodological considerations to determine the effect of exercise on brain-derived neurotrophic factor levels. *Clinical Biochemistry*, vol. 48, no. 3, pp. 162–166. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.11.013> (In English)
- Piepmeyer, A. T., Etnier, J. L., Wideman, L. et al. (2019) A preliminary investigation of acute exercise intensity on memory and BDNF isoform concentrations. *European Journal of Sport Science*, vol. 20, no. 6, pp. 819–830. <https://doi.org/10.1080/17461391.2019.1660726> (In English)

- Qin, X.-Y., Feng, J.-C., Cao, C. et al. (2016) Association of peripheral blood levels of brain-derived neurotrophic factor with autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, vol. 170, no. 11, pp. 1079–1086. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.1626> (In English)
- Ramos-Quiroga, J. A., Sánchez-Mora, C., Corominas, M. et al. (2014). Factores neurotróficos y su trascendencia en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad [Neurotrophic factors and their importance in attention deficit hyperactivity disorder]. *Revista de Neurología*, vol. 58, no. 1, pp. S19–S24. <https://doi.org/10.33588/rn.58s01.2013555> (In Spanish)
- Raznahan, A., Toro, R., Proitsi, P. et al. (2009) A functional polymorphism of the brain derived neurotrophic factor gene and cortical anatomy in autism spectrum disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, vol. 1, no. 3, pp. 215–223. <https://doi.org/10.1007/s11689-009-9012-0> (In English)
- Reda, M., El-Nady, H. G., Rabie, M. A. et al. (2016). Comparing brain-derived neurotrophic factor levels, intelligence, and memory in clinical subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder. *Middle East Current Psychiatry*, vol. 23, no. 2, pp. 56–62. <https://doi.org/10.1097/01.xme.0000481814.92893.e2> (In English)
- Reichardt, L. F. (2006) Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 361, no. 1473, pp. 1545–1564. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1894> (In English)
- Saghazadeh, A., Rezaei, N. (2017) Brain-derived neurotrophic factor levels in autism: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, vol. 47, no. 4, pp. 1018–1029. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-3024-x> (In English)
- Sánchez-Mora, C., Ribasés, M., Ramos-Quiroga, J. A. et al. (2010) Meta-analysis of brain-derived neurotrophic factor p.Val⁶⁶Met in adult ADHD in four European populations. *American Journal of Medical Genetics. Pt B: Neuropsychiatric Genetics*, vol. 153B, no. 2, pp. 512–523. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31008> (In English)
- Sargin, E., Pekcanlar Akay, A., Resmi, H. et al. (2012) Evaluation of serum brain-derived neurotrophic factor levels in children with attention deficit hyperactivity disorder: Preliminary data. *Archives of Neuropsychiatry*, vol. 49, no. 2, pp. 96–101. (In English)
- Sayyah, H. (2009) BDNF plasma level in ADHD children; Correlation to different symptomatology. *Current Psychiatry*, vol. 16, no. 3, pp. 284–294. (In English)
- Shim, S.-H., Hwangbo, Y., Kwon, Y.-J. et al. (2008). Increased levels of plasma brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 32, no. 8, pp. 1824–1828. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.08.005> (In English)
- Shim, S.-H., Hwangbo, Y., Yoon, H.-J. et al. (2015) Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nordic Journal of Psychiatry*, vol. 69, no. 7, pp. 546–551. <https://doi.org/10.3109/08039488.2015.1014834> (In English)
- Szuhany, K. L., Bugatti, M., Otto, M. W. (2015) A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*, vol. 60, pp. 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.10.003> (In English)
- Teixeira, A. L., Barbosa, I. G., Diniz, B. S., Kummer, A. (2010) Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: Correlation with mood, cognition and motor function. *Biomarkers in Medicine*, vol. 4, no. 6, pp. 871–887. <https://doi.org/10.2217/bmm.10.111> (In English)
- Tsai, S.-J. (2003) Attention-deficit hyperactivity disorder and brain-derived neurotrophic factor: A speculative hypothesis. *Medical Hypotheses*, vol. 60, no. 6, pp. 849–851. [https://doi.org/10.1016/s0306-9877\(03\)00052-5](https://doi.org/10.1016/s0306-9877(03)00052-5) (In English)
- Yeom, C.-W., Park, Y.-J., Choi, S.-W., Bhang, S.-Y. (2016) Association of peripheral BDNF level with cognition, attention and behavior in preschool children. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, vol. 10, article 10. <https://doi.org/10.1186/s13034-016-0097-4> (In English)
- Zhang, J., Luo, W., Li, Q. et al. (2018) Peripheral brain-derived neurotrophic factor in attention-deficit/hyperactivity disorder: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, vol. 227, pp. 298–304. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.012> (In English)
- Zheng, Z., Zhang, L., Zhu, T. et al. (2016) Peripheral brain-derived neurotrophic factor in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, vol. 6, article 31241. <https://doi.org/10.1038/srep31241> (In English)