



УДК: 159.9

<https://www.doi.org/10.33910/2687-0223-2022-4-2-124-133>

Роль нейротрофического фактора мозга (BDNF) в физической активности (обзор)

Н. В. Сутормина^{✉1}

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

Сведения об авторе

Сутормина Надежда Владимировна,
SPIN-код: 7957-8122,
ORCID: 0000-0002-5073-8922,
e-mail: nadya.sutormina.92@mail.ru

Для цитирования:

Сутормина, Н. В. (2022) Роль нейротрофического фактора мозга (BDNF) в физической активности (обзор). *Комплексные исследования детства*, т. 4, № 2, с. 124–133. <https://doi.org/10.33910/2687-0223-2022-4-2-124-133>

Получена 1 апреля 2022; прошла рецензирование 8 апреля 2022; принята 9 апреля 2022.

Финансирование: Исследование не имело финансовой поддержки.

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

Аннотация. Обзор посвящен описанию одного из нейротрофических факторов мозга (BDNF) и его роли в физической активности человека. В работе говорится, что это белок, обнаруживаемый во многих областях мозга (например, кора гиппокампа). Приводятся доказательства участия этого белка в процессе развития (например, в дифференцировке клеток, их миграции к месту дислокации, росте дендритов, синаптогенезе), выживания и поддержания активности нейронов. Описываются механизмы синтеза BDNF. Показано, что этот нейротрофический фактор присутствует в клетках микроглии, лимфоцитах, моноцитах, в клетках скелетных мышц, он может преодолевать гематоэнцефалический барьер. Он является критическим компонентом в происхождении связанных с долговременной потеннциацией изменений синапсов. BDNF помогает поддерживать высокий уровень концентрации и внимания и, возможно, играет роль в защите мозга от повреждений. Снижение уровня BDNF в крови у новорожденных может повышать риск развития РАС, СДВГ, посттравматического стрессового расстройства, биполярного расстройства. Процессы обучения и памяти связаны со структурными изменениями дендритных шипиков в гиппокампе, коре и миндалевидном теле, и BDNF модулирует количество и структуру дендритных шипиков как во время развития, так и во взрослом мозге. Физическая активность различными путями воздействует на повышение уровня BDNF. Один из таких механизмов связан с лактатом, который появляется вследствие физической активности человека, но одновременно представляет собой важнейшую сигнальную молекулу. Чем выше уровень лактата, тем выше уровень BDNF. Улучшение когнитивной функции после физической активности также объясняется высоким уровнем BDNF в сыворотке.

Ключевые слова: мозг, нейротрофические факторы, BDNF, физическая активность, онтогенез

Brain-derived neurotrophic factor and physical activity: A review

N. V. Sutormina✉¹¹ Herzen State Pedagogical University of Russia, 48 Moika Emb., Saint Petersburg 191186, Russia**Author**

Nadejda V. Sutormina,
 SPIN: 7957-8122,
 ORCID: 0000-0002-5073-8922,
 e-mail: nadya.sutormina.92@mail.ru

For citation:

Sutormina, N. V.
 (2022) Brain-derived neurotrophic factor and physical activity: A review. *Comprehensive Child Studies*, vol. 4, no. 2, pp. 124–133. <https://doi.org/10.33910/2687-0223-2022-4-2-124-133>

Received 1 April 2022;
 reviewed 8 April 2022;
 accepted 9 April 2022.

Funding: The study did not receive any external funding.

Copyright: © N. V. Sutormina (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 focuses on one of the brain-derived neurotrophic factors (BDNF) and its role in human physical activity. BDNF is a protein found in many areas of the brain including, e.g., the hippocampal cortex. The paper provides evidence that BDNF is instrumental in the development (e. g., in cell differentiation, cell migration to a specific location, growth of dendrites, synaptogenesis), survival and maintenance of neuron activity. The paper describes the mechanisms of BDNF synthesis. It is shown that this neurotrophic factor is present in microglial cells, lymphocytes, monocytes, and skeletal muscle cells. It can also cross the blood-brain barrier. It is a critical component in the origin of long-term potentiation-related changes in synapses. BDNF helps maintain high levels of concentration and attention and may play a role in protecting the brain from damage. Decreased blood levels of BDNF in newborns may increase the risk of developing ASD, ADHD, post-traumatic stress disorder, and bipolar disorder. Learning and memory processes are associated with structural changes in dendritic spines in the hippocampus, cortex, and amygdala, and BDNF modulates the number and structure of dendritic spines both during the development and in the adult brain. Physical activity increases the level of BDNF in several ways. One of these mechanisms is associated with lactate, which appears as a result of human physical activity, and is also the most important signaling molecule. The higher the lactate level, the higher the BDNF level. The improvement in cognitive function after physical activity has also been attributed to high serum levels of BDNF.

Keywords: brain, neurotrophic factors, BDNF, physical activity, ontogeny

Нейротрофический фактор мозга (BDNF) — белок, один из нейротрофических факторов, экспрессируется в различных областях мозга, включая кору и гиппокамп, и оказывает влияние на развитие, выживание и поддержание нейронов в центральной нервной системе (ЦНС) (Mizoguchi, Yao, Imamura et al. 2020; Numakawa, Odaka, Adachi 2018), в частности, в коре (Andreska, Rauskolb, Scheffler et al. 2020; Sbrini, Brivio, Fumagalli et al. 2020), гиппокампе (Egan, Kojima, Callicott et al. 2003).

Нейротрофины играют центральную роль во многих аспектах функции ЦНС, играя решающую роль в дифференцировке клеток, выживании нейронов, миграции, разветвлении дендритов, синаптогенезе и зависимых от активности формах синаптической пластичности. Из четырех нейротрофинов лучше всего охарактеризовано действие BDNF в ЦНС (Greenberg, Xu, Lu, Hempstead 2009).

BDNF синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме в виде пре-про-BDNF, который расщепляется в аппарате Гольджи с образованием белка, называемого про-BDNF. Полученный предшественник может подвергаться дальнейшему процессингу специфическими внутриклеточными и/или внеклеточными ферментами

с образованием зрелой формы, хотя сам про-BDNF может действовать как активный лиганд при его высвобождении во внеклеточное пространство (Bathina, Das 2015; Hing, Sathyaputri, Potash 2017). BDNF присутствует в пресинаптических окончаниях и на постсинаптической мембране, а высвобождение BDNF происходит в синапсах (Niculescu, Michaelsen-Preusse, Güner et al. 2018), на пре- и постсинаптической мембране (Lin, Kavalali, Monteggia 2018), только постсинаптической мембране (Harward, Hedrick, Hall et al. 2016).

BDNF секретируется не только в мозге. Клетки микроглии, лимфоциты, моноциты и клетки скелетных мышц могут синтезировать и высвобождать BDNF. Тромбоциты не могут синтезировать, но связываются и сохраняют BDNF посредством рецептор-опосредованного эндцитоза. BDNF может преодолевать гематоэнцефалический барьер, и около 75% уровня периферического BDNF в плазме происходит из головного мозга (Dougherty, Dreyfus, Black, 2000; Müller, Duderstadt, Lessmann, Müller 2020; Walsh, Tschakovsky 2018). По этой причине уровни BDNF в плазме крови (и сыворотке) считаются косвенным показателем высвобождения BDNF в головном мозге (Klein, Williamson,

Santini et al. 2010; Müller, Duderstadt, Lessmann, Müller 2020). При синтезе BDNF сохраняется в секреторных гранулах, в зависимости от типа клеток доставляется к дендритам, чтобы модулировать архитектуру шипиков и, таким образом, синаптическую пластичность; транспортируется по аксонам для координации стабилизации пресинаптического участка и роста/ветвления окончаний аксона (Kowiański, Lietzau, Czuba et al. 2018).

Большое количество данных свидетельствует о том, что про-BDNF и BDNF взаимодействуют с различными рецепторными/сигнальными системами, вызывая противоположные эффекты выживаемости и пластичности нейронов. Зрелая форма BDNF связывается с высокоаффинным тропомиозинкиназным рецептором B (TrkB) и способствует росту синапсов и укреплению нейронов в развивающемся и взрослом мозге, усиливая синаптическую передачу и синаптическую пластичность. Рецептор TrkB находится пре- и постсинаптических структурах. С другой стороны, про-BDNF связывается с членом семейства рецепторов фактора некроза опухоли, низкоаффинным нейротрофиновым рецептором p75 и активирует пути нейронального апоптоза, аксонального прунинга и долговременной депрессии (Frühauf-Perez, Temp, Pillat et al. 2018; Greenberg, Xu, Lu, Hempstead 2009).

Низкочастотная стимуляция приводит к высвобождению про-BDNF, который связывается с рецептором p75, что способствует долговременной депрессии (Zagrebelsky, Take, Korte 2020).

Предполагается, что зрелые дендритные шипики развиваются из филоподий, длинных тонких и очень подвижных дендритных выростов при их контакте с аксоном. Процесс созревания дендритных шипиков включает прогрессивное увеличение их плотности, уменьшение длины и подвижности, что происходит при помощи BDNF. BDNF является критическим компонентом в происхождении связанных с долговременной потенциацией изменений цитоскелета дендритных шипиков (Zagrebelsky, Take, Korte 2020).

BDNF поддерживает долговременную потенциацию, которая является основной формой синаптической пластичности и связана с образованием новых синапсов, изменением количества и морфологии дендритных шипиков, что связано с улучшением памяти и когнитивных функций (Camuso, La Rosa, Fiorenza, Canterini 2022).

Активация TrkB приводит в итоге к активации факторов транскрипции белков, формирующих цитоскелет дендритного шипика (Luine, Frankfurt 2013).

Активированный TrkB способствует экспрессии генов, способствующих выживанию, посредством факторов транскрипции. Рецепторы TrkB, которые запускают программы транскрипции в ядрах, могут иметь свое происхождение в дистальных нейритах, где они связывают BDNF, подвергаются эндоцитозу и перемещаются ретроградно, принося сигнал TrkB локально в ядро (Johnstone, Mobley 2020).

Постоянно растущий объем данных указывает на участие BDNF в широком спектре нейрофизиологических процессов. Это можно объяснить существованием нескольких биологически активных изоформ BDNF, которые взаимодействуют с разными рецепторами, тем самым контролируя многочисленные сигнальные пути.

Нокаутирующая мутация в промотере IV Bdnf приводит к нарушению индукции экспрессии Bdnf в коре, зависящая от сенсорного опыта. Нейроны этих животных образуют меньше тормозных синапсов (Greenberg, Xu, Lu, Hempstead 2009). Большинство мышей с нокаутом bdnf умирают вскоре после рождения (Zagrebelsky, Take, Korte 2020; Sakata, Woo, Martinowich et al. 2009). Хронический стресс снижает уровень BDNF в гиппокампе и префронтальной коре, но повышает его экспрессию в миндалевидном теле на животных моделях. Снижение BDNF в гиппокампе коррелирует с развитием повышенной тревожности при социальном стрессе у животных (Miao, Wang, Sun 2020).

BDNF помогает поддерживать высокий уровень концентрации и внимания и, возможно, играет роль в защите мозга от повреждений (Brattico, Bonetti, Ferretti et al. 2021; Kowiański, Lietzau, Czuba et al. 2017). BDNF играет роль в патофизиологии развития и эволюции PAC (Barbosa, Pratesi, Paz et al. 2020).

У новорожденных более низкий уровень BDNF в крови значительно связан с повышенным риском развития PAC (Skogstrand, Hagen, Borbye-Lorenzen, et al. 2019). Новорожденные с диагнозом PAC в более позднем возрасте имеют сниженные уровни BDNF в крови (Liu, Gao, Jin et al. 2021).

BDNF может быть связан с развитием СДВГ (Liang-Jen, Wu, Lee et al. 2019; Luo, Jiang, Cao et al. 2020; Zhang, Luo, Li et al. 2018). Была найдена связь у семилетних детей между более низкой доступностью BDNF, уязвимостью к стрессу и более низким IQ (Chau, Sereda,

Devlin et al. 2017). Существует влияние доступности BDNF на процессы памяти и исполнительных функций, но требуются дополнительные исследования (Toh, Ng, Tan et al. 2018).

Обнаружены пониженные уровни BDNF и про-BDNF в группе детей и подростков с посттравматическим стрессовым расстройством (Aksu, Unlu, Kardesler et al. 2018; Zhao, Zhu, Li et al. 2022).

Подростки, начавшие употреблять алкоголь до 15 лет, демонстрируют более низкие уровни BDNF и про-BDNF (Miguez, Bueno, Espinoza et al. 2020).

Существует связь между биполярным расстройством и уровнем BDNF (Baykara, Kos, Resmi et al. 2020). Патофизиология большого депрессивного расстройства связана с BDNF (Kishi, Yoshimura, Ikuta, Iwata 2018). Уменьшение синтеза BDNF может быть связано с социальной тревожностью (Li, Jing, Dellarco et al. 2021).

В одном исследовании у пожилых людей без деменции более низкие уровни BDNF были связаны с меньшим размером гиппокампа и ухудшенной памятью (Erickson, Prakash, Voss et al. 2010).

Более высокие уровни BDNF у пожилых людей связаны с более низким риском снижения когнитивных функций (Yoshinori, Kazushige, Mitsugu et al. 2021). Нарушения передачи сигналов BDNF/TrkB сильно коррелируют с когнитивными нарушениями и изменениями дендритных шипов во время старения (Zagrebelsky, Tacke, Korte 2020).

Хронический стресс связан со снижением уровня BDNF и уменьшением объема гиппокампа (Murakami, Imbe, Morikawa et al. 2005). Изменение уровня BDNF способствует улучшению течения болезни Альцгеймера, в том числе увеличению уровня когнитивных функций (Amidfar, de Oliveira, Kucharska et al. 2020; Caffino, Mottarlini, Fumagalli 2020; Choi, Bylykbashi, Chatila et al. 2018).

BDNF в онтогенезе

Мозг новорожденного способен воспринимать окружающую среду и интерпретировать сигналы из внешнего мира без предварительного опыта. Эта ранняя сенсорная обработка требует, чтобы мозговые цепи были точно подключены до рождения. Базовое расположение нейронных связей сначала устанавливается с помощью молекулярных факторов, которые направляют аксоны к их целевым областям. Затем эти синаптические связи уточняются за счет спонтанно генерируемой активности нейронов,

прежде чем сенсорный опыт адаптирует сети мозга к преобладающим условиям окружающей среды (Winnubst, Cheyne, Niculescu, Lohmann 2015).

Паттернированная спонтанная активность генерируется в развивающихся сетях в виде синхронизированных вспышек потенциалов действия в больших популяциях нейронов.

Судьба отдельных синапсов зависит от совместной активности с их соседями: синапсы, которые демонстрируют низкий уровень синхронизации с соседними синапсами, становятся менее активными, тогда как синапсы с высоким уровнем локальной коактивности демонстрируют стабильные показатели активности.

Спонтанная активность формирует синаптическую связность во время развития с субклеточной точностью посредством механизма пластичности «не синхронизируешь — теряешь связь», опосредованного передачей сигналов про-BDNF/p75. Асинхронная стимуляция отдельных синапсов запускает про-BDNF/p75-зависимую синаптическую депрессию.

Депрессия десинхронизированных синапсов оказалась очень эффективной, так как всего несколько активаций с низкой синхронностью за короткое время (4–7 активаций за 3 мин) могут вызвать депрессию. Локальная синаптическая депрессия возникает как в гиппокампе, так и в коре при одном и том же пороге (коактивность < 20%), что может являться повсеместным и фундаментальным механизмом пластичности (Winnubst, Cheyne, Niculescu, Lohmann 2015). Снижение синаптической надежности синапсов с низкой коактивностью и долговременная депрессия могут привести к синаптическому прунингу (Orefice, Shih, Xu et al. 2016; Wiegert, Oertner 2013; Winnubst, Cheyne, Niculescu, Lohmann 2015).

Предполагается, что нарушение локальной трансляции дендритной мРНК *Bdnf* приводит к дефициту дендритного прунинга у мышей, что может говорить о нарушении ремоделирования дендритных шипиков в более позднем постнатальном развитии (Greenberg, Xu, Lu, Hempstead 2009).

Был обнаружен двухтактный механизм пластичности, обусловленный спонтанной активностью и активацией рецептора NMDA, где передача сигналов BDNF/TrkB усиливает сгруппированные синапсы, передача сигналов про-BDNF/p75 подавляет несинхронизированные синапсы (Niculescu, Michaelson-Preusse, Güner et al. 2018). Гигантские деполяризующие потенциалы (GDP) представляют собой типичный

паттерн спонтанной активности в незрелом гиппокампе (Delmotte, Diabira, Belaidouni et al. 2020; Griguoli, Cherubini 2017; Lombardi, Jedlicka, Luhmann, Kilb 2018). GDP состоят из больших деполяризаций, связанных со вспышкой потенциалов действия. Эти деполяризации длятся несколько сотен миллисекунд, распространяются посредством синаптических взаимодействий в виде волн через развивающийся гиппокамп и возникают на низкой частоте (0,003–0,06 Гц) у грызунов в течение первой недели постнатальной жизни (Brigadski, Leßmann, 2020).

GDP опосредуются ГАМКергическими и глутаматергическими синаптическими входами, и для их инициации требуется возбуждающее ГАМКергическое действие, типичное для незрелых нейронов из-за их повышенной внутриклеточной концентрации Cl⁻. Такие GDP также наблюдались в незрелом неокортексе, таламусе и эмбриональном спинном мозге (Lombardi, Jedlicka, Luhmann, Kilb 2018). Было показано высвобождение BDNF при повторной деполяризации при GDP, что важно для правильного формирования синаптических цепей гиппокампа (Brigadski, Leßmann). Процессы обучения и памяти связаны со структурными изменениями дендритных шипиков в гиппокампе, коре и миндалевидном теле, и BDNF модулирует количество и структуру дендритных шипиков как во время развития, так и во взрослом мозге (Zagrebelsky, Tacke, Korte 2020).

Физическая активность и когнитивные функции

Уже более двух десятилетий известно, что физическая активность заметно увеличивает экспрессию гена *Bdnf* в головном мозге, что может привести к улучшению обучения и памяти, зависящих от упражнений (Beltran-Valls, Adelantado-Renau, Moliner-Urdiales 2018; Sleiman, Henry, Al-Haddad et al. 2016). Вероятно, существует множество механизмов, которые участвуют в эффектах упражнений на увеличение экспрессии трофических факторов. Сложность гена BDNF, его альтернативных промоторов и событий сплайсинга указывает на то, что должно существовать несколько регуляторных механизмов, объясняющих его многочисленные функции в синаптической передаче и выживании нейронов. Ниже будут приведены возможные механизмы.

Количество эндогенных молекул кетонного тела (D-В-гидроксибутирата, DBHB), которые преодолевает гематоэнцефалический барьер,

увеличивается при физических упражнениях. Упражнения индуцируют синтез DBHB в печени. DBHB транспортируется кровотоком к периферическим органам, включая головной мозг. В гиппокампе DBHB индуцирует экспрессию *Bdnf* посредством механизма ингибирования HDAC (ацетилазы гистонов, вызывающих гипоацетилирование и вследствие, репрессию генов). Увеличение BDNF, в свою очередь, опосредует положительное влияние упражнений на память, познание и синаптическую активность (Di Raimondo, Rizzo, Musiari et al. 2020; Sleiman, Henry, Al-Haddad et al. 2016).

При недостаточном уровне кислорода в клетке, как при высокоинтенсивной физической нагрузке, организм переключается на менее эффективное производство энергии (анаэробное) путем расщепления пирувата с образованием АТФ во внутриклеточном пространстве вне митохондрии. Лактат является основным продуктом этого анаэробного процесса.

По сравнению с окислительным фосфорилированием анаэробный гликолиз значительно менее эффективен, обеспечивая чистое производство только 2 АТФ на молекулу глюкозы (по сравнению с 32 АТФ на молекулу глюкозы, образующихся при окислительном фосфорилировании). Анаэробный гликолиз происходит примерно в 100 раз быстрее, чем окислительное фосфорилирование, что позволяет достигать текущих энергетических целей при физической нагрузке (Melkonian, Schury 2021).

Лактат — это продукт клеточного метаболизма, производная молочной кислоты. Более высокие концентрации лактата связаны с повышенным уровнем BDNF в плазме и/или слювотке.

Долгое время лактат просто считался отходами анаэробного метаболизма. Однако в настоящее время ясно, что лактат является важной сигнальной молекулой, участвующей в метаболических процессах (Müller, Duderstadt, Lessmann, Müller 2020). Лактат высвобождается в кровь и поглощается печенью, где он снова превращается в пируват, а затем в глюкозу или гликоген в зависимости от клеточных потребностей. Лактат также проникает через гематоэнцефалический барьер и служит источником энергии для мозга (El Hayek, Khalifeh, Zibara 2019). Лактат в нейроне может индуцировать путь PGC1 α /FNDC5/BDNF посредством активации SIRT1, что приводит к улучшению пространственного обучения и сохранению памяти (Müller, Duderstadt, Lessmann, Müller 2020). PGC1 α является коактиватором факторов транскрипции, который сохраняет и защищает

нейроны от разрушения (Wrann, White, Salogiannis et al. 2013).

PGC1 α регулирует белок FNDC5. Уровень белка FNDC5 повышается при выполнении физических упражнений в гиппокампе. FNDC5 может увеличивать экспрессию нейротрофического фактора BDNF в гиппокампе (Jodeiri Farshbaf, Ghaedi, Megraw et al. 2015).

Физическая активность связана с повышенным уровнем циркулирующего BDNF. В частности, систематические обзоры и метаанализы показали, что острая физическая активность временно увеличивает периферический BDNF. Также существуют убедительные доказательства того, что постоянная физическая активность может способствовать улучшению когнитивных функций. Эти улучшения, вероятно, будут опосредованы повторяющимся временным увеличением циркулирующего BDNF, вызванным физической нагрузкой (Walsh, Smith, Northey et al. 2020). Как острые, так и хронические упражнения улучшают функцию медиальной височной доли одновременно с повышением концентрации BDNF в сыворотке, что указывает на возможную функциональную роль этого нейротрофического фактора в вызванном физической нагрузкой улучшении когнитивных функций у людей (Griffin, Mullally, Foley et al. 2011).

У молодых людей обнаружена значительная связь между моторной памятью и увеличением BDNF после тренировок (Skriver, Roig, Lundbye-Jensen et al. 2014).

В другом исследовании у молодых людей была обнаружена взаимосвязь между улучшением когнитивных функций (тормозного контроля и когнитивной гибкости), зависящих от префронтальной области, и увеличением BDNF в ответ на интенсивную физическую нагрузку (Hwang, Brothers, Castelli et al. 2016). Повышение уровня BDNF после высокоинтенсивной тренировки связано с увеличением объема рабочей памяти (Martínez-Díaz, Escobar-Muñoz,

Carrasco 2020). Более высокая аэробная выносливость связана с большими объемами префронтальной коры и гиппокампа у пожилых людей (Erickson, Leckie, Weinstein 2014) и более эффективной нейронной обработкой (Voss, Chaddock, Kim et al. 2011) у детей (Chaddock-Heyman, Erickson, Holtrop et al. 2014; Dinoff, Herrmann, Swardfager, Lanctôt 2017). Аэробные упражнения, выполняемые с умеренной или высокой интенсивностью, могут способствовать повышению уровня BDNF у подростков (de Azevedo, de Oliveira, de Medeiros 2020). Физическая активность способствует улучшению эпизодической памяти (Moore, Loprinzi 2020). Даже короткий период физической активности может улучшить функции, связанные с гиппокампом на моделях животных (Ferreira, Real, Rodrigues et al. 2011; Vaynman, Ying, Gomez-Pinilla 2004). Но в некоторых исследованиях существенных изменений не обнаруживается (Goda, Ohgi, Kinpara et al. 2013; Schiffer, Schulte, Hollmann et al. 2008; Sheikhzadeh, Etemad, Khoshghadam et al. 2015).

Заключение

BDNF — один из важных нейротрофических факторов, участвующих во многих значимых процессах в мозге. Он проходит через гематоэнцефалический барьер, поэтому может включаться и в процессы вне мозга. Он является посредником, благодаря которому физическая активность человека способствует повышению его когнитивных способностей.

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

- Aksu, S., Unlu, G., Kardesler, A. C. et al. (2018) Altered levels of brain-derived neurotrophic factor, proBDNF and tissue plasminogen activator in children with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, vol. 268, pp. 478–483. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.07.013> (In English)
- Amidfar, M., de Oliveira, J., Kucharska, E. (2020) CREB and BDNF: Neurobiology and treatment of Alzheimer's disease. *Life Sciences*, vol. 257, article 118020. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118020> (In English)
- Andreska, T., Rauskolb, S., Schukraft, N. et al. (2020) Induction of BDNF expression in layer II/III and layer V neurons of the motor cortex is essential for motor learning. *The Journal of Neuroscience*, vol. 40, no. 33, pp. 6289–6308. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0288-20.2020> (In English)
- Barbosa, A.G., Pratesi, R., Paz, G. S. C. et al. (2020) Assessment of BDNF serum levels as a diagnostic marker in children with autism spectrum disorder. *Scientific Reports*, vol. 10, article 17348. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74239-x> (In English)

- Bathina, S., Das, U. N. (2015) Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science*, vol. 11, no. 6, pp. 1164–1178. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342> (In English)
- Baykara, B., Koc, D., Resmi, H. et al. (2020) Brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: Associations with age at onset and illness duration. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 108, article 10075. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110075> (In English)
- Beltran-Valls, M. R., Adelantado-Renau, M., Moliner-Urdiales, D. (2018) Association between objectively measured physical activity and plasma BDNF in adolescents: DADOS study. *Journal of Molecular Neuroscience*, vol. 65, pp. 467–471. <https://doi.org/10.1007/s12031-018-1122-2> (In English)
- Brattico, E., Bonetti, L., Ferretti, G. et al. (2021) Putting cells in motion: Advantages of endogenous boosting of BDNF production. *Cells*, vol. 10, no. 1, article 183. <https://doi.org/10.3390/cells10010183> (In English)
- Brigadski, T., Leßmann, V. (2020) The physiology of regulated BDNF release. *Cell and Tissue Research*, vol. 382, pp. 15–45. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03253-2> (In English)
- Caffino, L., Mottarlini, F., Fumagalli, F. (2020) Born to protect: Leveraging BDNF against cognitive deficit in Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, vol. 34, pp. 281–297. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00705-9> (In English)
- Camuso, S., Rosa, P., Fiorenza, M. T., Canterini, S. (2022) Pleiotropic effects of BDNF on the cerebellum and hippocampus: Implications for neurodevelopmental disorders. *Neurobiology of Disease*, vol. 163, article 105606. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105606> (In English)
- Chaddock-Heyman, L., Erickson, K. I., Holtrop, J. L. et al. (2014) Aerobic fitness is associated with greater white matter integrity in children. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 8, article 584. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00584> (In English)
- Chau, C. M. Y., Cepeda, I. L., Devlin, A. M. (2017) The Val66Met brain-derived neurotrophic factor gene variant interacts with early pain exposure to predict cortisol dysregulation in 7-year-old children born very preterm: Implications for cognition. *Neuroscience*, vol. 342, pp. 188–199. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.08.044> (In English)
- Choi, S. H., Bylykbashi, E., Chatila, Z. K. et al. (2018) Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer's mouse model. *Science*, vol. 361 (6406), article eaan8821. <https://doi.org/10.1126/science.aan8821> (In English)
- De Azevedo, K. P. M., de Oliveira, V. H., de Medeiros G. C. B. S. et al. (2020) The Effects of exercise on BDNF levels in adolescents: A systematic review with meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 17, no. 17, article 6056. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176056> (In English)
- Delmotte, Q., Diabira, D., Belaidouni, Y. et al. (2020) Sonic hedgehog signaling agonist (sag) triggers BDNF secretion and promotes the maturation of GABAergic networks in the postnatal rat hippocampus. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 14, article 98. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00098> (In English)
- Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., Lanctôt, K. L. (2017) The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: A meta-analysis. *European Journal of Neuroscience*, vol. 46, no. 1, pp. 1635–1646. <https://doi.org/10.1111/ejn.13603> (In English)
- Di Raimondo, D., Rizzo, G., Musiari, G. et al. (2020) Role of regular physical activity in neuroprotection against acute ischemia. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 23, article 9086. <https://doi.org/10.3390/ijms21239086> (In English)
- Dougherty, K. D., Dreyfus, C. F., Black, I. B. (2000) Brain-derived neurotrophic factor in astrocytes, oligodendrocytes, and microglia/macrophages after spinal cord injury. *Neurobiology of Disease*, vol. 7, no. 6, pp. 574–585. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2000.0318> (In English)
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H. et al. (2003) The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, vol. 112, no. 2, pp. 257–269. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00035-7) (In English)
- El Hayek, L., Khalifeh, M., Zibara, V. et al. (2019) Lactate mediates the effects of exercise on learning and memory through SIRT1-dependent activation of hippocampal brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *The Journal of Neuroscience*, vol. 39, no. 13, pp. 2369–2382. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1661-18.2019> (In English)
- Erickson, K. I., Leckie, R. L., Weinstein, A. M. (2014) Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiology of Aging*, vol. 35, suppl. 2, pp. 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.034> (In English)
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W. et al. (2010) Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *Journal of Neuroscience*, vol. 30, no. 15, pp. 5368–5375. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.6251-09.2010> (In English)
- Ferreira, A. F. B., Real, C. C., Rodrigues, A. C. et al. (2011) Short-term, moderate exercise is capable of inducing structural, BDNF-independent hippocampal plasticity. *Brain Research*, vol. 1425, pp. 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.10.004> (In English)
- Frühau-Perez, P. K., Temp, F. R., Pillat, M. M. et al. (2018) Spermine protects from LPS-induced memory deficit via BDNF and TrkB activation. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 149, pp. 135–143. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.02.012> (In English)

- Greenberg, M. E., Xu, B., Lu, B., Hempstead, B. L. (2009) New insights in the biology of BDNF synthesis and release: Implications in CNS function. *Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 41, pp. 12764–12767. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3566-09.2009> (In English)
- Goda, A., Ohgi, S., Kinpara, K. et al. (2013) Changes in serum BDNF levels associated with moderate-intensity exercise in healthy young Japanese men. *SpringerPlus*, vol. 2, article 678. <https://doi.org/10.1186/2193-1801-2-678>. (In English)
- Griffin, E. W., Mullally, S., Foley, C. et al. (2011) Aerobic exercise improves hippocampal function and increases BDNF in the serum of young adult males. *Physiology & Behavior*, vol. 104, no. 5, pp. 934–941. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.06.005> (In English)
- Griguoli, M., Cherubini, E. (2017) Early correlated network activity in the hippocampus: Its putative role in shaping neuronal circuits. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 11, article 255. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00255> (In English)
- Harward, S. C., Hedrick, N. G., Hall, C. E. et al. (2016) Autocrine BDNF–TrkB signalling within a single dendritic spine. *Nature*, vol. 538(7623), pp. 99–103. <https://doi.org/10.1038/nature19766> (In English).
- Hing, B., Sathyaputri, L., Potash, J. B. (2017) A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, vol. 177, no. 2, pp. 143–167. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32616> (In English)
- Hwang, J., Brothers, R. M., Castelli, D. M. et al. (2016) Acute high-intensity exercise-induced cognitive enhancement and brain-derived neurotrophic factor in young, healthy adults. *Neuroscience Letters*, vol. 630, pp. 247–253. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.07.033> (In English)
- Jodeiri Farshbaf, M., Ghaedi, K., Megraw, T. L. et al. (2015) Does PGC1 α /FNDC5/BDNF elicit the beneficial effects of exercise on neurodegenerative disorders? *NeuroMolecular Medicine*, vol. 18, no. 1, pp. 1–15. <https://doi.org/10.1007/s12017-015-8370-x> (In English)
- Johnstone, A., Mobley, W. (2020) Local TrkB signaling: themes in development and neural plasticity. *Cell and Tissue Research*, vol. 382 (1), pp. 101–111. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03278-7> (In English)
- Kishi, T., Yoshimura, R., Ikuta, T., Iwata, N. (2018) Brain-derived neurotrophic factor and major depressive disorder: Evidence from meta-analyses. *Frontiers in Psychiatry*, vol. 8, article 309. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00308> (In English)
- Klein, A. B., Williamson, R., Santini, M. A. et al. (2010) Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 14, no. 3, pp. 347–353. <https://doi.org/10.1017/s1461145710000738> (In English)
- Kowiański, P., Lietzau, G., Czuba, E. et al. (2017) BDNF: A key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cellular and Molecular Neurobiology*, vol. 38, no. 3, pp. 579–593. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0510-4> (In English)
- Li, A., Jing, D., Dellarco, D. V. et al. (2021) Role of BDNF in the development of an OFC-amygdala circuit regulating sociability in mouse and human. *Molecular Psychiatry*, vol. 26, pp. 955–973. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0422-4> (In English)
- Lin, P.-Y., Kavalali, E. T., Monteggia, L. M. (2018) Genetic dissection of presynaptic and postsynaptic BDNF–TrkB signaling in synaptic efficacy of CA3–CA1 synapses. *Cell Reports*, vol. 24, no. 6, pp. 1550–1561. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.020> (In English)
- Liu, Y.-K., Gao, H., Jin, S.-B. et al. (2021) Association of neonatal blood levels of brain-derived neurotrophic factor with development of autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Pediatrics*, vol. 17, no. 2, pp. 164–170. <https://doi.org/10.1007/s12519-021-00415-2>. (In English)
- Lombardi, A., Jedlicka, P., Luhmann, H. J., Kilb, W. (2018) Giant depolarizing potentials trigger transient changes in the intracellular Cl⁻ concentration in CA3 pyramidal neurons of the immature mouse hippocampus. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 12, article 420. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00420> (In English)
- Luine, V., Frankfurt, M. (2013) Interactions between estradiol, BDNF and dendritic spines in promoting memory. *Neuroscience*, vol. 239, pp. 34–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.10.019> (In English)
- Luo, L., Jiang, X., Cao, G. et al. (2020) Association between BDNF gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children in Wuhan, China. *Journal of Affective Disorders*, vol. 264, pp. 304–309. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.017> (In English)
- Martínez-Díaz, I. C., Escobar-Muñoz, M. C., Carrasco, L. (2020) Acute effects of high-intensity interval training on brain-derived neurotrophic factor, cortisol and working memory in physical education college students. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 17, no. 21, article 8216. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218216> (In English)
- Melkonian, E. A., Schury, M. P. (2021) *Biochemistry, Anaerobic Glycolysis*. Treasure Island: StatPearls Publ. [Online]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546695/> (accessed 11.06.2022). (In English)
- Miao, Z., Wang, Y., Sun, Z. (2020) The relationships between stress, mental disorders, and epigenetic regulation of BDNF. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 21, no. 4, article 1375. <https://doi.org/10.3390/ijms21041375> (In English)

- Miguez, M. J., Bueno, D., Espinoza, L. et al. (2020) Among adolescents, BDNF and Pro-BDNF Lasting changes with alcohol use are stage specific. *Neural Plasticity*, vol. 2020, article 3937627. <https://doi.org/10.1155/2020/3937627> (In English)
- Mizoguchi, Y., Yao, H., Imamura, Y. et al. (2020) Lower brain-derived neurotrophic factor levels are associated with age-related memory impairment in community-dwelling older adults: The Sefuri study. *Scientific Reports*, vol. 10, article. 16442. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73576-1> (In English)
- Moore, D., Loprinzi, P. D. (2020) Exercise influences episodic memory via changes in hippocampal neurocircuitry and long-term potentiation. *European Journal of Neuroscience*, vol. 54, no. 8, pp. 6960–6971. <https://doi.org/10.1111/ejn.14728> (In English)
- Müller, P., Duderstadt, Y., Lessmann, V., Müller, N. G. (2020) Lactate and BDNF: Key mediators of exercise induced neuroplasticity? *Journal of Clinical Medicine*, vol. 9, no. 4, article 1136. <https://doi.org/10.3390/jcm9041136> (In English)
- Murakami, S., Imbe, H., Morikawa, Y. et al. (2005) Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neuroscience Research*, vol. 53, no. 2, pp. 129–139. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.06.008> (In English)
- Niculescu, D., Michaelsen-Preusse, K., Güner, Ü. et al. (2018) A BDNF-mediated push-pull plasticity mechanism for synaptic clustering. *Cell Reports*, vol. 24, no. 8, pp. 2063–2074. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.073> (In English)
- Numakawa, T., Odaka, H., Adachi, N. (2018) Actions of brain-derived neurotrophin factor in the neurogenesis and neuronal function, and its involvement in the pathophysiology of brain diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 19, no. 11, article 3650. <https://doi.org/10.3390/ijms19113650> (In English).
- Orefice, L. L., Shih, C.-C., Xu, H. et al. (2016) Control of spine maturation and pruning through proBDNF synthesized and released in dendrites. *Molecular and Cellular Neuroscience*, vol. 71, pp. 66–79. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.12.010> (In English)
- Sakata, K., Woo, N. H., Martinowich, K. et al. (2009) Critical role of promoter IV-driven BDNF transcription in GABAergic transmission and synaptic plasticity in the prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 106, no. 14, pp. 5942–5947. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811431106> (English)
- Sbrini, G., Brivio, P., Fumagalli, M. et al. (2020) Centella asiatica L. phytosome improves cognitive performance by promoting BDNF expression in rat prefrontal cortex. *Nutrients*, vol. 12, no. 2, article 355. <https://doi.org/10.3390/nu12020355> (In English)
- Sheikhzadeh, F., Etemad, A., Khoshghadam, S. et al. (2015) Hippocampal BDNF content in response to short- and long-term exercise. *Neurological Sciences*, vol. 36, pp. 1163–1166. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2208-z> (In English)
- Schiffer, T., Schulte, S., Hollmann, W. et al. (2008) Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor 1 in humans. *Hormone and Metabolic Research*, vol. 41, no.3, pp. 250–254. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1093322> (In English)
- Skogstrand, K., Hagen, C. M., Borbye-Lorenzen, N. et al. (2019) Reduced neonatal brain-derived neurotrophic factor is associated with autism spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, vol. 9, no. 1, article 252. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0587-2> (In English)
- Skriver, K., Roig, M., Lundbye-Jensen, J. et al. (2014) Acute exercise improves motor memory: Exploring potential biomarkers. *Neurobiology of Learning and Memory*, vol. 116, pp. 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.08.004> (In English)
- Sleiman, S. F., Henry, J., Al-Haddad, R. et al. (2016) Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body β -hydroxybutyrate. *eLife*, vol. 5, article 15092. <https://doi.org/10.7554/elife.15092> (In English)
- Toh, Y. L., Ng, T., Tan, M. et al. (2018) Impact of brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism on cognition: A systematic review. *Brain and Behavior*, vol. 8, no. 7, article e01009. <https://doi.org/10.1002/brb3.1009> (In English)
- Vaynman, S., Ying, Z., Gomez-Pinilla, F. (2004) Hippocampal BDNF mediates the efficacy of exercise on synaptic plasticity and cognition. *European Journal of Neuroscience*, vol. 20, no. 10, pp. 2580–2590. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03720.x> (In English)
- Voss, M. W., Chaddock, L., Kim, J. S. et al. (2011) Aerobic fitness is associated with greater efficiency of the network underlying cognitive control in preadolescent children. *Neuroscience*, vol. 199, pp. 166–176. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.10.009> (In English)
- Walsh, E. I., Smith, L., Northey, J. et al. (2020) Towards an understanding of the physical activity-BDNF-cognition triumvirate: A review of associations and dosage. *Ageing Research Reviews*, vol. 60, article 101044. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101044> (In English)
- Walsh, J. J., Tschakovsky, M. E. (2018) Exercise and circulating BDNF: Mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, vol. 43, no. 11, pp. 1095–1104. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0192> (In English)

- Wang, L.-J., Wu, C. C., Lee, M.-J. et al. (2019) Peripheral brain-derived neurotrophic factor and contactin-1 levels in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Medicine*, vol. 8, no. 9, article 1366. <https://doi.org/10.3390/jcm8091366> (In English)
- Wiegert, J. S., Oertner, T. G. (2013) Long-term depression triggers the selective elimination of weakly integrated synapses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 110, no. 47, pp. E4510–E4519. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315926110> (In English)
- Winnubst, J., Cheyne, J. E., Niculescu, D., Lohmann, C. (2015) Spontaneous activity drives local synaptic plasticity in vivo. *Neuron*, vol. 87, no. 2, pp. 399–410. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.029> (In English)
- Wrann, C. D., White, J. P., Salogiannis, J. et al. (2013) Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism*, vol. 18, no. 5, pp. 649–659. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.09.008> (In English)
- Yoshinori, F., Kazushige, I., Mitsugu, H. et al. (2021) Higher serum brain-derived neurotrophic factor levels are associated with a lower risk of cognitive decline: a 2-year follow up study in community-dwelling older adults. *Frontiers Behavioral Neuroscience*, vol. 15, article 641608. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.641608> (In English)
- Zagrebelsky, M., Tacke, C., Korte, M. (2020) BDNF signaling during the lifetime of dendritic spines. *Cell and Tissue Research*, vol. 382, pp. 185–199. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03226-5> (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)
- Zhao, Z., Zhu, Z., Li, H. et al. (2022) Effects of traumatic stress in adolescence on PTSD-like behaviors, dendrite development, and H3K9me2/BDNF expression in the amygdala of male rats. *Journal of Affective Disorders*, vol. 296, pp. 388–399. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.101> (In English)