

# Нейротрансмиттерная организация и функциональное значение мозжечка

В.П. Бархатова

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

*В обзоре обобщены современные представления о нейротрансмиттерной организации и функциональном значении мозжечка. Как показали последние исследования, мозжечок участвует в контроле не только двигательных, но и когнитивных функций, аффективных и поведенческих реакций, динамике эмоционально-личностных и психических изменений, а также в регуляции церебрального кровотока и метаболизма. Дальнейшее изучение механизмов взаимодействия и функциональной роли различных нейротрансмиттерных систем мозжечка имеет большое значение для понимания патогенеза и разработки подходов к лечению и профилактике связанных с его патологией двигательных и недвигательных нарушений.*

**Ключевые слова:** мозжечок, функциональное значение, нейротрансмиттеры

**М**озжечок традиционно считается важной областью мозга, участвующей — наряду с двигательной корой и базальными ганглиями — в регуляции двигательных функций. Новые данные, полученные на протяжении двух последних десятилетий с применением морфологических, нейрофизиологических, функциональных нейровизуализационных и нейропсихологических методов исследования, значительно расширили наши представления о функциональном значении мозжечка. Доказана его роль в контроле не только двигательных, но и когнитивных функций, аффективных и поведенческих реакций, развитии эмоционально-личностных и психических изменений, а также в регуляции церебрального кровотока и метаболизма [3, 12, 29, 38]. В то же время нейрофизиологические и нейрохимические механизмы участия мозжечка в осуществлении и контроле различных церебральных функций остаются в настоящее время недостаточно выясненными. В дальнейшем изучении нуждается нейротрансмиттерная организация мозжечка и роль нейротрансмиттеров в развитии двигательных, когнитивных и других нарушений, связанных с его поражением.

Установлено, что мозжечок выполняет различные двигательные функции, что связано с организацией его нейрональных связей с другими структурами мозга. Мозжечок получает импульсы практически от всех сенсорных систем головного и спинного мозга, а также информацию о планируемых действиях от двигательных областей церебральной коры. И одна из основных функций мозжечка в двигательном контроле заключается в сравнении планируемых действий с сенсорными сигналами об их выполнении и коррекции двигательных программ в случае их отклонения от намеченного плана. В связи с этим мозжечок рассматривается как своеобразный компьютер, который получает информацию как от периферических структур, так и от корковых двигательных центров. После переработки столь объемной информации мозжечок посылает соответствующие модулирующие двигательные действия команды к первичной двигательной коре и двигательным системам мозгового ствола [44]. Мозжечок регулирует также силу

и степень движений, участвует в их подготовке, программировании двигательной коры и двигательном обучении.

Наряду с этим, получены данные, свидетельствующие о роли латеральных полушарий мозжечка в контроле более сложных двигательных функций, связанных с ассоциативными областями церебральной коры. Показано участие мозжечка в механизмах наблюдения, в первую очередь зрительно-пространственного восприятия движений, что имеет большое значение в повседневной жизни и общении людей, а также в понимании значения двигательных действий и предсказании их результата [17, 20, 39].

У больных с поражением левого полушария мозжечка был отмечен дефицит зрительной оценки движений тела. Установлено также ключевое значение мозжечка в генерации и регуляции ощущений времени и временно-го паттерна движений. Нарушение этой функции мозжечка считается важным патофизиологическим механизмом развития дрожания [6, 9, 15].

О роли мозжечка в контроле когнитивных функций свидетельствуют результаты большого количества исследований. Так, показано, что больные с поражением мозжечка испытывают трудности при выполнении заданий, требующих участия когнитивных процессов. С использованием современных методов нейровизуализации отмечалась активация мозжечка при выполнении таких заданий здоровыми людьми.

Идентифицированы двусторонние связи мозжечка с лобной, теменно-височной и затылочной ассоциативными областями церебральной коры. При этом на основании анализа результатов морфологических, клинических и функциональных нейровизуализационных исследований предполагается, что различные функции мозжечка связаны с его разными отделами. Передняя часть мозжечка в основном участвует в двигательном контроле и при нарушении ее связей с церебральными и спинальными двигательными системами развиваются мозжечко-

вые двигательные симптомы (дизметрия, дизартрия, атаксия). Задние отделы мозжечка и их связи с ассоциативными областями церебральной коры вовлекаются в регуляцию когнитивных функций и развитие когнитивных нарушений. В то же время аффективные и психические расстройства могут быть связаны с поражением задних отделов червя мозжечка и его связей с лимбической системой [19, 32].

Описан мозжечковый когнитивный аффективный синдром, включающий классические мозжечковые симптомы (двигательные нарушения, головокружение, нистагм), а также когнитивные расстройства и аффективно-личностные изменения [35]. Показана связь этого синдрома, а также определенных когнитивных и поведенческих дефектов развития (дефицит внимания, гиперактивность) и некоторых психических заболеваний, таких как аутизм, дизлексия, шизофрения со структурной патологией мозжечка [11, 43].

Наряду с этим, данные, полученные в последние годы, свидетельствуют о роли мозжечка, в частности его правого полушария, в патофизиологических механизмах языковых нарушений; показано также вовлечение мозжечка в развитие наркомании, которая, как было установлено, связана с изменением активности его синаптических механизмов и реорганизацией функциональных связей с другими структурами мозга [24, 25].

Заслуживают внимания результаты исследования высших психических функций у больных с изолированными инфарктами мозжечка. Так, из 25 наблюдаемых больных определенные когнитивные нарушения (изменения памяти, внимания, абстрактного мышления, речевые и зрительно-пространственные нарушения), свидетельствующие о дисфункции передних и задних ассоциативных областей, были отмечены у 22 (88%). Наиболее выражены они были у больных с поражением задних отделов мозжечка [4]. В одном случае у больной с ишемическим инсультом в области васкуляризации правой верхней и задней нижней мозжечковых артерий при психологическом исследовании выявлялся грубый дефицит рабочей вербальной памяти, опосредуемой лобной и медиально-теменной структурами коры головного мозга [39].

Большой интерес представляют также данные, свидетельствующие о вовлечении nucl. fastigii — глубокого ядра червя мозжечка — в контроль сердечно-сосудистых реакций, церебрального кровотока и метаболизма, а также в механизмы эндогенной защиты мозга от ишемического повреждения [12, 28, 29]. Показано, что электрическая стимуляция этого ядра предотвращает гибель нервных клеток в области пенумбры и значительно уменьшает размеры ишемического инфаркта, вызванного окклюзией средней мозговой артерии. При этом нейропротекторный эффект данной системы является длительным и может сохраняться в течение нескольких недель. На основании полученных данных предполагалась связь этой нейропротекции со снижением иммунореактивности мелких сосудов мозга, уменьшением возбудимости корковых нейронов и блокированием экспрессии NO-синтазы в области пенумбры. При этом нейрональные пути и молекулярные механизмы функционирования нейропротекторной системы nucl. fastigii, которая защищает мозг как при фокальной, так и при глобальной ишемии мозга, во

многом остаются не выясненными и нуждаются в дальнейших исследованиях.

В настоящее время можно считать установленным, что в основе главной функции мозжечка, которая, как свидетельствуют имеющиеся данные, заключается в контроле и координации связи между внешними стимулами и реакцией организма (включая двигательные, временные, пространственные и когнитивные составляющие), лежит сложное взаимодействие различных нейротрансмиттерных систем [1]. Доказано, что транснамиттером гранулярных клеток коры мозжечка — самой многочисленной клеточной популяции как в мозжечке, так и в целом мозге — является глутамат. Аксоны гранулярных клеток (параллельные волокна) оканчиваются на шипах дендритов клеток Пуркинью — проекционных нейронов коры мозжечка и ее интернейронов (звездчатые и корзинчатые клетки, а также клетки Гольджи). При этом активация глутаматных NMDA-рецепторов на клетках Пуркинью является триггером сигнального пути, включающего генерацию нейротрофических соединений и электрической активности, необходимых для дифференциации дендритов клеток Пуркинью, что повышает их взаимодействие с гранулярными клетками [21].

Установлена также возбуждающая глутаматергическая природа афферентных систем мозжечка — мшистых волокон, которые начинаются от латерального ретикулярного и базиллярного ядер варолиевого моста и передают различную по функциональной значимости информацию от спинного и головного мозга, а также от ползущих волокон от нижней оливы. Предполагается, что транснамиттером последних наряду с глутаматом может быть аспартат.

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют, что оливо-церебеллярные связи играют ключевую роль в двигательном контроле. Нарушение этих связей приводит к развитию двигательного дефицита как у человека, так и у экспериментальных животных. Установлена уникальная анатомическая связь между дендритами клеток Пуркинью и ползущими волокнами, которые передают сигналы об ошибочных движениях, что приводит к модификации глутаматергических синапсов, образованных гранулярными клетками на клетках Пуркинью и лежит в основе разных форм синаптической пластичности. При этом через активацию глутаматных AMPA-рецепторов ползущие волокна оказывают как прямое возбуждающее действие на клетки Пуркинью, так и тормозят ингибиторную ГАМК-ергическую трансмиссию к этим клеткам от интернейронов коры мозжечка [10, 34]. Оливо-церебеллярная система вовлекается в контроль более сложного двигательного поведения, являясь генератором временного паттерна в регуляции двигательных, сенсорных и когнитивных функций. В связи с этим даже допускается, что мозжечок и его связи с нижней оливой могут входить в верхний эшелон иерархии функционирования мозга (если такая иерархия существует) [7, 22].

Глутамат является также основным транснамиттером проекционных нейронов глубоких ядер мозжечка, в которых переключаются все афферентные и эфферентные системы коры мозжечка. Глутаматергические проекции ядер мозжечка идут к ядрам ретикулярной формации мозгового ствола и спинному мозгу, а также к зрительному бугру и различным областям церебральной коры.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что важной функцией глутаматергических систем к спинному мозгу от *nucl. fastigii* и *nucl. interpositus* — глубоких ядер червя и промежуточных полушарий мозжечка — является регуляция мышечного тонуса. Возбуждающие импульсы, идущие от этих ядер, модулируют активность гамма-мотонейронов, иннервирующих мышечные веретена. Поражение *nucl. fastigii* и *nucl. interpositus* приводит к развитию гипотонии, которая, как известно, является одним из клинических признаков поражения мозжечка.

В то же время глутаматергические проекции *nucl. dentatus* — ядра латеральных полушарий мозжечка — участвуют в регуляции более сложных двигательных функций в коре головного мозга, в том числе зрительном контроле произвольных движений и координации временного сокращения мышц-антагонистов, а также являются морфологической основой других, не связанных с движениями, функций мозжечка. Предполагается, что нарушение функционирования этих систем имеет важное значение в механизмах развития интенционного тремора [38].

Основным ингибиторным трансмиссивом в мозжечке, так же, как во всем мозге, является ГАМК. В настоящее время доказана ингибиторная ГАМК-ергическая природа клеток Пуркинью — единственных проекционных нейронов коры мозжечка. Прогрессирующая дегенерация этих клеток считается характерным признаком спиноцеребеллярных атаксий [23]. Сообщалось также о выпадении клеток Пуркинью у большинства (76%) больных эссенциальным тремором [27]. В то же время повышение уровня ГАМК и активация клеток Пуркинью при транскраниальной магнитной стимуляции мозжечка уменьшает дрожание у больных эссенциальным тремором в результате торможения глутаматергических проекций от *nucl. dentatus* и *nucl. interpositus* к *nucl. ventralis intermedius* зрительного бугра, что приводит к снижению возбуждающего влияния последнего на двигательную кору [2].

Ингибиторному влиянию массивной ГАМК-ергической проекции клеток Пуркинью на ядра мозжечка придается ключевое значение в модуляции активности их эфферентных систем. Глубокие ядра мозжечка являются, таким образом, важным интеграционным центром, в котором происходит сложная переработка возбуждающих и тормозных синаптических импульсов и генерируются различные эфферентные потенциалы действия [47]. Наряду с глутаматергическими, в ядрах мозжечка идентифицированы ГАМК-ергические проекции, которые идут к нижней оливе, в свою очередь получающей опосредуемые глутаматом возбуждающие импульсы от спинного мозга, мозгового ствола и церебральной коры [14]. Двусторонним связям мозжечка с нижней оливой, образованным глутамат- и аспарататергическими ветвистыми волокнами и ГАМК-ергическими проекциями глубоких ядер мозжечка, как уже отмечалось, отведена важная роль в регуляции различных двигательных функций.

Получены также данные, свидетельствующие о наличии внутренней ГАМК-ергической системы ядер мозжечка, функциональное значение которой остается недостаточно выясненным [18].

ГАМК является также трансмиссивом интернейронов

коры мозжечка, звездчатых и корзинчатых клеток, оказывающих ингибиторное влияние на клетки Пуркинью. В то же время, в интернейронах Гольджи, осуществляющих ингибиторный контроль гранулярных клеток, отмечена колокализация двух ингибиторных нейротрансмиссивов ГАМК и глицина. При этом на гранулярных клетках идентифицированы две популяции ГАМК(А)-рецепторов, которым придается ключевое значение в формировании электрического паттерна и, следовательно, функциональной активности нейронов [13, 45].

Некоторые данные свидетельствуют и о том, что синаптическая трансмиссия в мозжечке может быть опосредована оксидом азота (NO), основным источником которого являются звездчатые интернейроны коры мозжечка. Газ NO легко проникает в мозговую ткань и участвует в механизмах синаптической пластичности, имеющей ключевое значение в двигательном обучении. NO способствует увеличению трансмиссии об ошибочных сигналах из нижней оливы к клеткам Пуркинью, модулируя тем самым активность синапсов, образованных на этих клетках глутаматергическими проекциями гранулярных клеток [36]. В связи с тем, что NO опосредует также сосудистые реакции, одной из функций звездчатых интернейронов коры мозжечка является осуществление связи между нейрональной активностью и кровотоком [46].

Важное значение в нейротрансмиссивных механизмах функционирования мозжечка, которое остается недостаточно выясненным, придается биогенным аминам — норадреналину и серотонину [26]. Проекция *locus coeruleus* — основного норадренергического центра мозга, которые идут в составе глутаматергических мшистых волокон, локализируются главным образом на дендритах клеток Пуркинью, а также на гранулярных клетках, звездчатых и корзинчатых интернейронах. В экспериментальных работах показано, что норадренергическая трансмиссия в коре мозжечка является паракриной и опосредуется бета(2)-адренергическими рецепторами.

Норадреналин оказывает облегчающий эффект на ГАМК-ергическую трансмиссию к клеткам Пуркинью, а также консолидирует изменения их активности под влиянием глутаматергических сигналов, передаваемых гранулярными клетками коры мозжечка и ползущими волокнами нижней оливы [31]. В связи с этим предполагается важная роль норадренергических систем мозжечка в модуляции двигательного обучения, которое основано на постоянной оценке собственных движений с использованием информации, полученной в процессе их выполнения. Эти функции очень важны для адаптации к изменениям окружающей среды, лежат в основе реабилитации больных при инсульте, повреждениях спинного мозга и нейродегенеративных заболеваниях [33].

Афферентные серотонинергические системы мозжечка от ядер шва среднего мозга также идут в составе мшистых волокон. Показана их связь с еще недостаточно изученными ингибиторными интернейронами Люгаро, имеющими синаптические контакты с клетками Гольджи. Заслуживает внимания тот факт, что каждая клетка Люгаро имеет контакты более чем со 100 интернейронами Гольджи. В связи с этим предполагается модулирующее влияние серотонина на взаимодействие нейронов в коре мозжечка. Показана роль нарушений

серотонинергической нейромодуляции в развитии различных типов экспериментальной атаксии, что свидетельствует о важном функциональном значении серотонинергических систем мозжечка, которое нуждается в дальнейших исследованиях [16].

На основании имеющихся данных предполагается также нейротрансмиттерная или нейромодуляторная роль нейропептида — вещества Р и гормона, высвобождающего тиротропин [5, 8]. Показано, что вещество Р участвует в механизмах двигательного обучения, усиливая образование новых синаптических контактов между параллельными волокнами гранулярных клеток и шипами дендритов клеток Пуркинье. Значительное снижение содержания гормона, высвобождающего тиротропин, в коре и ядрах мозжечка, а также количества его рецепторов в клетках Пуркинье, которое наблюдалось при разрушении нижней оливы, приводило к развитию выраженной атаксии у экспериментальных животных.

Большой интерес представляют результаты последних морфологических исследований, свидетельствующие о наличии двусторонних гистаминергических связей мозжечка с гипоталамусом. Идентифицированы прямые гипоталамо-церебеллярные проекции, которые начинаются почти от всех областей гипоталамуса и оканчиваются в коре и ядрах мозжечка. Установлено их возбуждающее влияние на гранулярные клетки, клетки Пуркинье и ядра мозжечка, опосредуемое метаболитами Н(2)- и (или) Н(1)-гистаминовыми рецепторами. Показаны также прямые проекции к различным областям и ядрам гипоталамуса от всех ядер мозжечка.

Нейрофизиологические и нейровизуализационные исследования показали, что гистаминергические связи мозжечка с гипоталамусом вовлекаются в контроль различных как церебральных, так и не церебральных функций,

в том числе эмоционального состояния, а также регуляцию пищеварения, мочеиспускания, сердечно-сосудистой, дыхательной и иммунной систем [37, 42, 48]. По мнению авторов, эти данные подтверждают гипотезу, что мозжечок через связи с гипоталамусом может осуществлять ключевую модуляцию и интеграцию двигательных, висцеральных и поведенческих реакций.

И, наконец, важное значение в модуляции активности нейротрансмиттерных систем мозжечка, так же, как и других структур мозга, придается эндоканнабиноидной сигнальной системе, включающей каннабиноидные рецепторы, эндоканнабиноиды (анандамид и 2-арахидоноилглицерол), а также белки, участвующие в их синтезе, транспорте и метаболизме. Различные элементы эндоканнабиноидной системы были идентифицированы в нижней оливе, коре и глубоких ядрах мозжечка. Показана роль эндоканнабиноидов, главным образом 2-арахидоноилглицерола как ретроградных мессенджеров в синапсах клеток Пуркинье, образованных глутаматергическими параллельными волокнами, ветвистыми волокнами от нижней оливы, а также ГАМК-ергическими интернейронами — звездчатыми и корзинчатыми клетками. Полученные данные дали основания сделать вывод об участии эндоканнабиноидов — через модуляцию высвобождения нейротрансмиттеров — в различных формах синаптической пластичности [30, 40].

В заключение следует отметить, что дальнейшее изучение функциональной роли и механизмов взаимодействия большого количества во многом еще не выясненных нейротрансмиттерных систем мозжечка имеет большое значение для понимания патогенеза, а также разработки подходов к лечению и профилактике связанных с его патологией как двигательных, так и недвигательных нарушений.

## Список литературы

1. Бархатова В.П., Завалишин И.А. Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного и спинного мозга в норме и патологии // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 8: 77–82.
2. Бархатова В.П., Карабанов А.В., Иванова-Смоленская И.А. Эссенциальный тремор. Патология нейротрансмиттеров // Неврол. журн. 2007; 2: 4–7.
3. Калашикова Л.А. Роль мозжечка в организации высших психических функций // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2001; 4: 55–60.
4. Калашикова Л.А., Зуева Ю.В., Пугачева О.В., Корсакова Н.К. Когнитивные нарушения при инфарктах мозжечка // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова (Прилож. «Инсуль») 2004; 11: 20–26.
5. Adachi K., Rhue B.N., Li M. et al. Thyrotropin-releasing hormone and its receptor in the cerebellum of inferior olive destroyed rat brain. *Neurol Res.* 2000; 22: 401–403.
6. Avanzino L., Bove M., Tacchino A. et al. Cerebellar involvement in timing accuracy of rhythmic finger movements in essential tremor. *Eur. J. Neurosci.* 2009. Nov. 11 (Epub ahead of print).
7. Azizis A. ...And the olive said to the cerebellum: organization and functional significance of the olive-cerebellar system // *Neuroscientist* 2007; 13: 616–625.

8. Baloyannis S.J., Costa V., Deretzi G., Michmizos D. Intraventricular administration of substance P increases the dendritic arborisation and the synaptic surfaces of Purkinje cells in rat s cerebellum. *Int. J. Neurosci.* 2000; 101: 89–107.
9. Baumel Y., Jacobson G.A., Cohen D. Implications of functional anatomy on information processing in the deep cerebellar nuclei. *Front Cell Neurosci.* 2009; 3: 14.
10. Bloedel J.R., Bracha V. Current concepts of climbing fiber function. *Anat. Rec.* 1998; 253: 118–126.
11. Bugalho P., Correa B., Viana-Baptista M. Role of the cerebellum in cognitive and behavioural control: scientific basis and investigation models. *Acta Med. Port.* 2006; 19: 257–267.
12. Chida K., Iadecola C., Reis D.J. Global reduction in cerebral blood flow and metabolism elicited from intrinsic of fastigial nucleus. *Brain Res.* 1989; 50: 177–192.
13. Cupello A., Robello M. GABA (A) receptor modulation in rat cerebellum granule cells. *Receptors Channels.* 2000; 7: 151–171.
14. De Zeeuw C.I., Simpson J.I., Hoogenraad C.C. Microcircuitry and function of the inferior olive. *Trends Neurosci.* 1998; 21: 391–400.
15. Deuschi G., Wenzelburger R., Loffler K. et al. Essential tremor and cerebellar dysfunction: clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000; 123: 1568–1580.

16. *Dieudonne S., Dumoulin A.* Serotonin-driven long-range inhibitory connections in the cerebellar cortex. *J. Neurosci.* 2000; 20 (5): 1837–1848.
17. *Fuentes C.T., Bastian A.J.* «Motor cognition» — what is it and the cerebellum involved? *Cerebellum.* 2007; 6: 232–236.
18. *Gilerovich E.G.* Immunohistochemical studies of the structural bases of inhibition in the central cerebellar nuclei in mice. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2000; 30: 201–206.
19. *Glickstein M., Doron K.* Cerebellum: connections and functions. *Cerebellum.* 2008; 7: 589–594.
20. *Handel B., Their P., Haarmeier T.* Visual motion perception deficits due to cerebellar lesions are paralleled by specific changes in cerebrocortical activity. *J. Neurosci.* 2009; 29: 1526–1533.
21. *Hirai H., Launey T.* The regulatory connection between the activity of granule cell NMDA receptors and dendritic differentiation of cerebellar Purkinje cells. *J. Neurosci.* 2000; 20: 5217–5224.
22. *Jacobson G.A., Rokni D., Jarom J.* A model of the olive-cerebellar system as a temporal pattern generator. *Trends Neurosci.* 2008; 31: 617–625.
23. *Kim B.J., Lee S.Y., Kim H.W. et al.* Optimized immunohistochemical analysis of cerebellar Purkinje cells using a specific biomarker, calbindin d 28k. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 13: 373–378.
24. *Miquel M., Toledo R., Garcia L.I. et al.* Why should we keep the cerebellum in mind when thinking about addiction? *Curr. Drug. Abuse. Rev.* 2009; 2: 26–40.
25. *Murdoch B.E.* The cerebellum and language: historical perspective and review. *Cortex* 2009; Sep. 24 (Epub ahead of print).
26. *Oertel W.H.* Distribution of synaptic transmitters in motor centers with reference to spasticity. In: *M. Emre, R. Benecke* (eds) *Spasticity. The current status of research and treatment.* NY, 1989; 27–44.
27. *Rajput A.H., Maxod K., Rajput A.* Classic essential tremor changes following cerebral hemorrhage. *Neurology* 2008; 71: 1739–1740.
28. *Reis D.J., Golanov E.V., Galea E., Feinstein D.D.* Central neurogenic neuroprotection: central neural system that protect the brain from hypoxia and ischemia. *Brain Res.* 1998; 785: 279–286.
29. *Sadakane K., Kondo M., Nisimaru N.* Direct projection from the cardiovascular control region of the cerebellar cortex, the lateral nodulus uvula, to the brainstem in rabbits. *Neurosci. Res.* 2000; 36: 15–26.
30. *Safo P.K., Regehr W.G.* Endocannabinoids control the induction of cerebellar LTD. *Neuron.* 2005; 48: 647–659.
31. *Saitow F., Satake S., Yamada J., Konishi S.* Beta-adrenergic receptor-mediated presynaptic facilitation of inhibitory GABA-ergic transmission at cerebellar interneuron-Purkinje cell synapses. *J. Neurophysiol.* 2000; 84: 2016–2025.
32. *Salmi J., Pallesen K.J., Neuvonen T. et al.* Cognitive and motor loops of the human cerebro-cerebellar system. *J. Cogn. Neurosci.* 2009. Nov. 19 (Epub a head of print).
33. *Sanchez-Campusano R., Gruart A., Delgado-Garcia J.M.* Dynamic associations in the cerebellar-motoneuron network during motor learning. *J. Neurosci.* 2009; 29: 10750–10763.
34. *Satake S., Saitow F., Yamada J., Konishi S.* Synaptic activation of AMPA receptors inhibits GABA release from cerebellar interneurons. *Nat. Neurosci.* 2000; 3: 551–558.
35. *Schmahmann J.D., Sherman J.C.* The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain.* 1998; 121: 561–579.
36. *Schweighofer N., Ferriol G.* Diffusion of nitric oxide can facilitate cerebellar learning: a simulation study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97: 10661–10665.
37. *Shen B., Li H.Z., Wang J.J.* Excitatory effects of histamine on cerebellar interpositus nuclear cells of rats through H(2) receptors in vitro. *Brain. Res.* 2002; 948: 64–71.
38. *Shumway-Cook A., Wollacott M.H.* Motor control and practical application. Baltimore, 2001: 83–86.
39. *Sokolov A.A., Gharabaghi A., Tatagiba M.S., Pavlova M.* Cerebellar engagement in an action observation network. *Cereb Cortex.* 2009; Jun. 22 (Epub ahead of print).
40. *Suarez J., Bermudez-Silva F.J., Mackie K. et al.* Immunohistochemical description of the endogenous cannabinoid system in the rat cerebellum and functionally related nuclei. *J. Comp. Neurol.* 2008; 509: 400–421.
41. *Tamagni C., Mondadori C.R., Brugger D. et al.* Cerebellum and source memory. *Eur. Neurol.* 2010; 63: 234–236.
42. *Tian L., Wen Y.Q., Li H.Z. et al.* Histamine exits rat cerebellar Purkinje cells via H2 receptors in vitro. *Neurosci. Res.* 2000; 36: 61–66.
43. *Timmann D., Daum J.* Cerebellar contributions to cognitive functions: a progress report two decades of research. *Cerebellum.* 2007; 6 (3): 159–162.
44. *Ugawa Y.* Basic mechanism of magnetic human cerebellar stimulation and its clinical application. *Rinsho Shinkeigaku.* 2009; 49: 621–628.
45. *Voogd J., Glickstein M.* The anatomy of the cerebellum. *Trends Neurosci.* 1998; 21: 370–375.
46. *Yang G., Huard J.M., Beitz A.J. et al.* Stellate neurons mediate functional hyperemia in the cerebellar molecular layer. *J. Neurosci* 2000; 20: 6968–6973.
47. *Zheng N., Raman I.M.* Synaptic inhibition, excitation, and plasticity in neurons of the cerebellar nuclei. *Cerebellum.* 2009; Oct. 22 (Epub ahead of print).
48. *Zhu J.N., Yung W.H., Kwok-Chow B. et al.* The cerebellar-hypothalamic circuits: potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration. *Brain Res. Rev.* 2006; 52: 93–106.

## Neurotransmitter structure and functional role of cerebellum

V.P. Barkhatova

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)*

**Key words:** cerebellum, functional role, neurotransmitters

The review summarizes modern concepts concerning functional role and neurotransmitter organization of the cerebellum. The results of recent studies demonstrated that the cerebellum might be involved not only in motor control, but also in regulation of cognitive functions, affective and behaviour reactions, development of emotional-personality and mental disturbances, as well as in modulation of cerebral blood flow and

metabolism. Further studies of the functional role of different cerebellar neurotransmitter systems and their mechanisms of interaction are very important for understanding the pathogenesis and for the development of approaches to the treatment and prevention of the cerebellum-related motor and non-motor disorders.

**Контактный адрес:** Бархатова Валентина Павловна – докт. мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. клинической и экспериментальной нейрoхимии НЦН РАМН. Москва 125367, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-09; e-mail: center@neurology.ru.