



ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ СОЧЕТАННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭТАНОЛА И МОРФИНА

И. М. Величко¹, С. В. Лелевич¹, А. В. Лелевич¹, Т. М. Заяц²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Введение. Глутамат играет ключевую роль в возбуждающей нейротрансмиссии и нейропластичности, а также в формировании зависимости. Известно об изолированном влиянии этанола и морфина на его уровень в головном мозге, однако совместное воздействие данных психоактивных веществ на концентрацию глутамата в центральной нервной системе изучено недостаточно.

Цель. Оценить изменения функциональных связей глутамата с нейроактивными медиаторами в различных структурах мозга крыс при однократном комплексном введении этанола и морфина.

Материал и методы. В эксперименте использовались белые беспородные крысы-самцы ($n=43$), разделенные на 5 групп. Проводилось однократное внутривенное введение этанола и внутрибрюшинное введение морфина, а также их сочетанное применение с разной очередностью с интервалом в 12 часов. В больших полушариях, стриатуме, гипоталамусе, среднем мозге и мозжечке определяли концентрацию нейромедиаторов и нейромедиаторных аминокислот методом ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии с флуоресцентным детектированием. Проведена оценка взаимосвязей между уровнем глутамата и другими нейроактивными веществами с помощью корреляционного анализа Спирмена.

Результаты. При острой алкогольной интоксикации на фоне статистически значимого снижения уровня глутамата в больших полушариях выявлена положительная корреляция глутамата с тормозными нейромедиаторными аминокислотами – гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) и глицином. Особый интерес представляли экспериментальные группы с комплексным введением психоактивных веществ: при введении морфина с последующим этанолом было зафиксировано повышение уровня глутамата в гипоталамусе и сильная корреляционная связь в паре глутамат/аспартат, а в стриатуме и больших полушариях – глутамат/дофамин. В группе «Этанол+морфин» концентрация глутамата оставалась стабильной, однако наблюдалось наличие ее положительной корреляционной связи в мозжечке и стриатуме с аспаратом, в гипоталамусе – с ГАМК и аспаратом, в больших полушариях – с глицином и аспаратом, а в стриатуме – сильная отрицательная корреляционная связь с норадреналином.

Выводы. Несмотря на достаточно стабильный уровень глутамата в головном мозге при однократном комплексном введении этанола и морфина, выявлены значимые изменения его корреляционных взаимосвязей с другими исследованными нейромедиаторами в различных областях центральной нервной системы. Это может свидетельствовать о функциональной дисрегуляции глутаматергической нейромедиаторной системы, а также нарушении баланса между возбуждающими и тормозными аминокислотами в головном мозге при комплексном введении этанола и морфина в организм.

Ключевые слова: глутамат, головной мозг, этанол, морфин, аминокислоты

Для цитирования: Глутаматергическая дисрегуляция при сочетанном воздействии этанола и морфина / И. М. Величко, С. В. Лелевич, А. В. Лелевич, Т. М. Заяц // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2026. Т. 24, № 1. С. 46-52. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-1-46-52>

Введение

Глутамат относится к группе возбуждающих нейромедиаторных аминокислот в центральной нервной системе (ЦНС), участвующей в процессах обучения, памяти, нейропластичности, а также в формировании зависимостей. Его нейрохимическая активность тесно связана с механизмами вознаграждения, мотивации и долговременного усиления синаптической передачи. Этанол и морфин, обладая психоактивными свойствами, влияют на глутаматергическую синаптическую передачу, вызывая изменения в его содержании и взаимодействии с другими медиаторами [1].

Этанол влияет на снижение активности NMDA-рецепторов в пирамидальных нейронах вентральной префронтальной коры, из чего следует, что именно гипофункция NMDA-систем лежит в основе когнитивных нарушений при воздействии алкоголя [2, 3].

Морфин оказывает косвенное влияние на глутаматергическую систему в основном че-

рез активацию опиоидных рецепторов, угнетающих гамма-аминомасляно-кислотно-ергические (ГАМК-ергические) нейроны. Это снимает тормозное влияние на дофаминергические нервные клетки, усиливая выброс дофамина в мезолимбических структурах, включая вентральную часть лобной доли и прилежащее ядро. Глутаматные нейроны при этом усиливают пластичность в «системе вознаграждения», участвуя в формировании памяти о «поощрении» [4].

Несмотря на наличие многочисленных экспериментальных и клинических исследований о влиянии этанола и морфина на содержание глутамата, а также его функциональные взаимосвязи с другими нейромедиаторами в различных структурах головного мозга, данные о комплексном воздействии этих веществ остаются весьма ограниченными. Для формирования целостной картины нейромедиаторных перестроек в ЦНС при различных зависимостях подчеркивается важность изучения не толь-

Материал и методы

ко концентрационных изменений параметров, но и динамики корреляционных связей между ними как индикатора перестройки нейрохимического баланса в головном мозге [5].

В настоящем исследовании в качестве объекта исследования были выбраны такие структуры головного мозга, как большие полушария (вентральная часть лобной доли), гипоталамус, стриатум, средний мозг и мозжечок, поскольку каждая из них играет уникальную роль в нейрохимических и поведенческих эффектах, связанных с действием психоактивных веществ, в особенности этанола и морфина.

Большие полушария, в частности, префронтальная часть лобной доли, участвует в регуляции когнитивных функций, мотивации, самоконтроля и принятия решений. Именно эта область активно вовлечена в формирование зависимости и восприимчива к изменениям глутаматергической активности. При воздействии наркотиков этот регион ЦНС чувствителен к смене баланса возбуждающих и тормозных медиаторов, включая глутамат [6].

Стриатум является ключевым элементом мезолимбической дофаминергической системы, играя центральную роль в «системе вознаграждения» и формировании зависимого поведения. Глутаматергические проекции из коры и таламуса активно регулируют его активность [7].

Средний мозг, включая вентральную покрышечную область, содержит нейроны, ответственные за синтез дофамина и его взаимодействие с глутаматом, особенно в ответ на введение психоактивных веществ (ПАВ) [8].

Мозжечок традиционно ассоциируется с координацией движений, однако в последние годы его роль в регуляции когнитивных функций и поведенческих реакций была значительно пересмотрена. Нарушение глутаматергической передачи в мозжечке может способствовать дисбалансу нейромедиаторов, что также связано с аддиктивным поведением [9].

Исследование нейромедиаторных изменений в данных структурах головного мозга позволит получить целостное представление о региональной специфике корреляционных связей глутамата с другими нейромедиаторами при однократном и комплексном введении этанола и морфина. Такой подход позволит выявить как локальные, так и предполагать о системных адаптационных перестройках глутаматергической системы при алкогольной и морфиновой интоксикации. Ранее нами описывались концентрационные изменения глутамата в различных регионах головного мозга крыс, в связи с чем в данной работе сделан акцент на выявление корреляционных связей для более глубокого понимания нейрохимических перестроек при однократном введении этанола, морфина и их сочетании [10].

Цель. Оценить изменения функциональных связей глутамата с нейроактивными медиаторами в различных структурах мозга крыс при однократном комплексном введении этанола и морфина.

В работе использовались самцы белых беспородных крыс ($n=42$) массой 180–220 г. Все эксперименты выполнялись в соответствии с этическими нормами и принципами гуманного обращения с лабораторными животными.

Крысы были разделены на пять экспериментальных групп: во 2-й группе ($n=9$) моделировали острую алкогольную интоксикацию (ОАИ) путем однократного введения этанола; 3-й группе ($n=9$) – острая морфиновая интоксикация (ОМИ) – вводился только морфин; 4-й группе (морфин+этанол) ($n=9$) – введение морфина, а через 12 часов – этанола; 5-й группе (этанол+морфин) ($n=9$) – сначала вводился этанол, а через 12 часов – морфин. Морфина гидрохлорид вводили в виде 1% раствора внутривентриально в дозе 10 мг/кг массы тела, 25% раствор этанола – внутривентриально в дозе 3,5 г/кг. Животные контрольной группы (1-я группа, $n=6$) получали эквивалентные объемы физиологического раствора.

После эвтаназии экспериментальных животных на холоде проводилась диссекция головного мозга, извлекались следующие структуры: большие полушария (вентральная часть лобной доли), стриатум, средний мозг, гипоталамус, а также мозжечок. Выделенные области замораживались в жидком азоте. Ткани (20–80 мг) взвешивались, гомогенизировались и подвергались центрифугированию при 4°C в течение 15 минут на скорости 16 000 g. Полученный супернатант отделяли и использовали для анализа.

Определение концентрации нейромедиаторов проводили методом ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с флуоресцентным детектированием. Анализ выполняли на хроматографической системе Agilent 1200 (США). Хроматографическое разделение осуществляли на колонке Сепарон SGX C18 (5 мкм, 3×150 мм; Элсико, Россия), а для флуоресцентного детектирования использовали аналитическую колонку Диасорб 130 C16T (3×250 мм; Элсико, Россия). Подвижные фазы готовились с использованием реактивов квалификации осч и трижды дистиллированной воды. Образцы предварительно обрабатывались, центрифугировались при температуре +4°C (центрифуга Biofuge Primo R+). Обработка хроматографических данных производилась с использованием программного обеспечения «МультиХром-1» (Россия) [11].

Обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 10,0 (SN: AXAR207F394425FA-Q). Для оценки взаимосвязей между уровнем глутамата и другими нейромедиаторами (дофамином (ДА), норадреналином (НА), ГАМК, глицином и аспаргатом) в различных структурах головного мозга использовался корреляционный анализ Спирмена (распределение данных, отличное от нормального). Оценивались сила взаимосвязей: при значении коэффициента корреляции $r_s < 0,3$ связь считалась слабой, в диапазоне 0,3–0,7 – умеренной, при $r_s > 0,7$ – сильной. В описание анализа

включались только достоверные связи ($p < 0,05$), отражающие перестройку нейрхимических взаимодействий в ответ на введение психоактивных веществ.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования проведен анализ корреляционных взаимосвязей изменений концентрации глутамата с другими нейроактивными соединениями – ГАМК, глицин, аспартат, ДА и НА – в различных структурах головного мозга при однократном введении этанола, морфина, а также их комплексном введении с различной оче-

редностью. Дополнительно интерпретированы ранее установленные статистически значимые изменения концентрации глутамата [10].

В больших полушариях головного мозга крыс при однократном введении этанола (2-я группа) наблюдалось статистически значимое снижение уровня глутамата [10], а проведение корреляционного анализа показало наличие положительных связей между глутаматом и ГАМК ($r_s = 0,8$), а также глутаматом и глицином ($r_s = 0,7$), что может отражать определенную компенсаторную активацию тормозных систем при воздействии алкоголя (табл. 1).

Таблица 1 – Корреляционные взаимосвязи глутамата с нейромедиаторами в различных структурах головного мозга крыс при введении этанола и морфина

Table 1 – Correlation relationships of glutamate with neurotransmitters in various structures of the rat brain upon administration of ethanol and morphine

Большие полушария						
Группа		ДА	НА	ГАМК	Гли	Асп
1 – Контроль	Глу	-0,1	0,6	0,5	0,5	0,6
2 – ОАИ	Глу	0,6	0,5	0,8*	0,7*	0,3
3 – ОМИ	Глу	0,3	0,1	0,2	0,5	0,1
4 – М+Э	Глу	0,7*	0,6	0,4	0,6	0,3
5 – Э+М	Глу	0,4	0,4	0,6	0,8*	0,9*
Гипоталамус						
Группа		ДА	НА	ГАМК	Гли	Асп
1 – Контроль	Глу	0,6	0,8*	-0,5	-0,7	-0,1
2 – ОАИ	Глу	0,1	0,5	0,1	0,2	-0,4
3 – ОМИ	Глу	-0,2	0,0	0,1	0,7*	0,9*
4 – М+Э	Глу	0,0	-0,3	0,7	0,2	0,7*
5 – Э+М	Глу	0,0	0,1	0,7*	0,2	0,8*
Средний мозг						
Группа		ДА	НА	ГАМК	Гли	Асп
1 – Контроль	Глу	0,5	0,7	-0,1	0,8	0,3
2 – ОАИ	Глу	0,7*	0,1	0,3	-0,4	0,1
3 – ОМИ	Глу	-0,5	0,9*	0,4	0,8*	0,8*
4 – М+Э	Глу	0,5	0,7*	0,8*	0,5	0,6
5 – Э+М	Глу	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Стриатум						
Группа		ДА	НА	ГАМК	Гли	Асп
1 – Контроль	Глу	0,1	0,5	-0,1	0,1	0,8
2 – ОАИ	Глу	0,6	0,3	0,3	0,4	0,5
3 – ОМИ	Глу	0,1	0,5	-0,5	-0,1	0,0
4 – М+Э	Глу	0,8*	-0,1	0,3	0,1	0,1
5 – Э+М	Глу	-0,2	-0,7*	0,1	0,5	0,7*
Мозжечок						
Группа		ДА	НА	ГАМК	Гли	Асп
1 – Контроль	Глу	0,0	0,9*	-0,5	-0,1	0,8*
2 – ОАИ	Глу	-0,5	-0,2	0,2	-0,1	0,9*
3 – ОМИ	Глу	0,4	0,5	0,6	0,5	0,8*
4 – М+Э	Глу	0,1	0,2	0,2	0,0	-0,4
5 – Э+М	Глу	0,2	0,1	0,0	0,6	0,8*

Примечания – ДА – дофамин, НА – норадреналин, Гли – глицин, Глу – глутамат, Асп – аспартат; * – $p < 0,05$.

При введении морфина и через 12 часов этанола (4-я группа) уровень глутамата статистически значимо повышался в больших полушариях головного мозга [10], также обнаружена положительная корреляция между глутаматом и дофамином ($r_s=0,7$), что свидетельствует о возможной модуляции возбуждающей нейротрансмиссии дофаминергической системой в данных экспериментальных условиях.

В 5-й группе «Этанол+морфин» уровень глутамата не отличался от контрольных значений в данной области ЦНС, однако установлены сильная положительная корреляционная связь глутамата с глицином ($r_s=0,8$) и с аспаратом ($r_s=0,9$), указывающие на усиление координированной активности между возбуждающими и тормозными медиаторами.

Изменения в больших полушариях при введении этанола и его комбинации с морфином указывают на нарушение баланса между возбуждающими и тормозными медиаторами. Выявленные взаимосвязи с ГАМК, глицином и дофамином отражают активацию нейрхимических адаптационных механизмов, направленных на стабилизацию нейронной активности. Эти данные частично подтверждаются результатами работ других авторов, изучавших влияние этанола на глутаматергическую систему, что проявлялось снижением экспрессии NMDA-рецепторов, а также угнетением глутаматергической передачи в префронтальной коре при интоксикации [12].

В гипоталамусе экспериментальных животных 3-й группы (ОМИ) глутамат положительно коррелировал с глицином ($r_s=0,7$) и аспаратом ($r_s=0,9$), что может свидетельствовать о нарушении баланса между возбуждением и торможением на фоне опиатной интоксикации.

При введении морфина и этанола (4-я группа) в данном регионе ЦНС отмечено статистически значимое повышение уровня глутамата по сравнению с контрольной группой и отсутствуют изменения его уровня в других экспериментальных условиях (во 2, 3 и 5-й группах) [10]. В 4-й группе также выявлена связь глутамата с аспаратом ($r_s=0,7$), в то время как в 5-й – установлена связь глутамат/аспарат ($r_s=0,8$) и ГАМК/глутамат ($r_s=0,7$), отражающие адаптивные перестройки в медиаторных системах. В контрольной группе при этом установлена сильная положительная корреляция глутамата с НА ($r_s=0,8$), что может отражать участие глутаматергических механизмов в регуляции вегетативных функций.

В гипоталамусе экспериментальных животных наблюдается наибольшая чувствительность к комплексному воздействию обоих ПАВ. Повышение уровня глутамата в условиях морфин-алкогольной интоксикации и множественные корреляционные связи указывают на перестройку медиаторных систем, регулирующих стрессовые и вегетативные реакции [13].

В соответствии с данными предыдущих исследований, в среднем мозге при введении морфина наблюдалось снижение концентрации глутамата [10]. В экспериментальной группе 2 выявлена положительная корреляция между глутаматом и дофамином ($r_s=0,7$), что указывает

на усиление дофаминергической регуляции возбуждающей активности (табл. 1).

В среднем мозге животных 3-й группы установлена сильная корреляционная связь глутамата с норадреналином ($r_s=0,9$), глицином ($r_s=0,8$) и аспаратом ($r_s=0,8$), что может отражать вовлечение мезенцефалических структур в перестройку нейротрансмиссии при воздействии морфина. В группе 4 установлены положительные корреляции глутамата с норадреналином ($r_s=0,7$) и ГАМК ($r_s=0,8$), что может свидетельствовать о вовлечении тормозных путей в регуляцию возбуждающей активности в условиях комплексной интоксикации.

Средний мозг реагирует на введение морфина и его комбинации с этанолом изменением корреляционных связей глутамата с рядом медиаторов, что отражает перестройку адаптивных механизмов. Нарастание влияния тормозных медиаторов может играть определенную защитную роль при стимуляции возбуждающих путей. Эти данные частично согласуются с результатами предыдущих экспериментов, где показано участие глутамата в регуляции дофаминергических нейронов вентральной тегментальной области [14].

В стриатуме головного мозга уровень глутамата оставался стабильным во всех экспериментальных группах [10]. Однако в 4-й группе была обнаружена положительная корреляция между глутаматом и дофамином ($r_s=0,8$), что может подтверждать участие глутаматергической и дофаминергической систем в формировании поведенческих реакций, связанных с вознаграждением. В 5-й экспериментальной группе выявлена отрицательная корреляция между глутаматом и норадреналином ($r_s=-0,7$), а также положительная – с аспаратом ($r_s=0,7$), что может отражать снижение симпатической регуляции и относительное преобладание возбуждающих влияний в нейротрансмиссии.

Несмотря на стабильность уровня глутамата, выявленные корреляции в стриатуме подчеркивают значимость его взаимодействия с дофамином при формировании зависимого поведения и мотивации. Влияние норадреналина может отражать тонкую настройку адаптивных реакций. Сходные закономерности описаны в работах Kalivas et al. (2018), где подчеркивается роль глутамат-дофаминовых взаимодействий в стриатуме при развитии зависимости [15].

Во всех исследуемых группах уровень глутамата в мозжечке оставался на уровне контрольных значений [10]. При этом в контрольной группе выявлены положительные корреляции глутамата с норадреналином ($r_s=0,9$) и аспаратом ($r_s=0,8$), что указывает на важную роль глутаматергической системы в обеспечении сенсомоторной координации. В группах 2, 3 и 5 выявлены устойчивые положительные связи глутамата с аспаратом ($r_s=0,8-0,9$), что может свидетельствовать о преобладании возбуждающих процессов. Мозжечок проявляет определенную устойчивость к воздействию этанола и морфина,

о чем свидетельствует уровень глутамата и его корреляционных связей. Это подтверждает его роль в поддержании моторной стабильности при нарушениях на других уровнях ЦНС, например в гипоталамусе, что было показано ранее [16]. Полученные результаты согласуются с данными исследования Y. Yang et al. (2022), показавшими стабильность синаптической глутаматной передачи в мозжечке на фоне действия морфина [17].

Заключение

Результаты проведенного корреляционного анализа взаимосвязей изменений концентрации

глутамата с другими нейромедиаторами в различных отделах головного мозга крыс при однократном введении этанола и морфина, а также их комплексной интоксикации, дополненные данными о значимых изменениях его концентрации, подтверждают факт, что даже при неизменном уровне аминокислоты ее функциональные связи с другими нейромедиаторами существенно перестраиваются. Наиболее выраженные корреляционные сдвиги при этом выявлены в гипоталамусе и среднем мозге экспериментальных животных, что подчеркивает их центральную роль в интеграции нейрохимических эффектов этанола и морфина.

Литература

- Heinsbroek, J. A. Glutamatergic Systems and Memory Mechanisms Underlying Opioid Addiction / J. A. Heinsbroek, T. J. De Vries, J. Peters // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2021. – Vol. 11, № 3. – P. 1-40. – doi: 10.1101/cshperspect.a039602.
- Weitlauf, C. Ethanol selectively attenuates NMDAR-mediated synaptic transmission in the prefrontal cortex / C. Weitlauf, J. J. Woodward // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2008. – Vol. 32, № 4. – P. 690-698. – doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00625.x.
- Hwa, L. Glutamate plasticity woven through the progression to alcohol use disorder: a multi-circuit perspective / L. Hwa, J. Besheer, T. Kash // *F1000Res.* – 2017. – Vol. 6. – P. 105-120. – doi: 10.12688/f1000research.9609.1.
- Morphine treatment enhances glutamatergic input onto neurons of the nucleus accumbens via both disinhibitory and stimulating effect / K. Yuan, H. Sheng, J. Song [et al.] // *Addict Biol.* – 2017. – Vol. 22, № 6. – P. 1756-1767. – doi: 10.1111/adb.12438.
- Glutamate connectivity associations converge upon the salience network in schizophrenia and healthy controls / R. A. McCutcheon, T. Pillinger, M. Rogdaki, J. Bustillo [et al.] // *Transl Psychiatry.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 322. – doi: 10.1038/s41398-021-01455-y.
- Deisseroth, K. Circuit dynamics of adaptive and maladaptive behavior / K. Deisseroth // *Nature.* – 2014. – Vol. 505, № 7483. – P. 309-317. – doi: 10.1038/nature12982.
- The ins and outs of the striatum: Role in drug addiction / L. M. Yager, A. F. Garcia, A. M. Wunsch, S. M. Ferguson // *Neuroscience.* – 2015. – Vol. 301. – P. 529-541. – doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.033.
- VTA glutamate neuron activity drives positive reinforcement absent DA co-release / V. Zell, T. Steinkellner, N. G. Hollon, Sh. M. Warlow // *Neuron.* – 2020. – Vol. 107, № 5. – P. 864-873.e4. – doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.011.
- Histopathological and biochemical changes of morphine sulphate administration on the cerebellum of albino rats / S. H. Bekheet, S. A. Saker, A. M. Abdel-Kader, A. E. Younis // *Tissue Cell.* – 2010. – Vol. 42, № 3. – P. 165-175. – doi: 10.1016/j.tice.2010.03.005.
- Величко, И. М. Влияние однократного комплексного введения этанола и морфина на содержание нейроактивных аминокислот в головном мозге крыс / И. М. Величко, С. В. Лелевич, В. В. Лелевич // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2020. – Т. 18, № 5. – С. 590-596. – doi: 10.25298/2221-8785-2020-18-5-590-596. – edn: EALSKT.
- Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551-556. – doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-551-556. – edn: YKYUNI.
- Мельник, А. А. Генетические факторы и биохимические маркеры алкоголизма / А. А. Мельник // *Новости медицины и фармации.* – 2019. – № 4 (686). – С. 1-10.
- Neurotransmitter Impairments in the Brain Induced by Acute Combined Intoxication of Rats with Ethanol and Morphine / I. M. Vialichko, S. V. Lelevich, V. V. Lelevich [et al.] // *Biochemistry (Moscow). Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* – 2022. – Vol. 16. – P. 66-73. – https://doi.org/10.1134/S1990750822010103.
- Extracellular glutamate and GABA in the ventral tegmental area of alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats treated repeatedly with morphine / S. P. Ojanen, M. Palmén, P. Hyytiä, K. Kiianmaa // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 559, № 1. – P. 38-45. – doi: 10.1016/j.ejphar.2006.11.046.
- Glutamate transmission in addiction / P. W. Kalivas, R. T. Lalumiere, L. Knackstedt, H. Shen // *Neuropharmacology.* – 2009. – Vol. 56, suppl. 1. – P. 169-173. – doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.011.
- Величко, И. М. Состояние нейромедиаторных систем в некоторых отделах головного мозга крыс при острой комплексной интоксикации морфином и алкоголем / И. М. Величко, С. В. Лелевич, В. В. Лелевич // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* – 2019. – Т. 17, № 5. – С. 523-529. – doi: 10.25298/2221-8785-2019-17-5-523-529. – edn: GIPKAO.
- Mechanisms underlying μ opioid receptor effects on parallel fibre–Purkinje cell synaptic transmission in mouse cerebellar cortex / Y. Yang, J. Bai, J. Y. Sun [et al.] // *Frontiers in Synaptic Neuroscience.* – 2022. – Vol. 14. – P. 862704. – doi: 10.3389/fnsyn.2022.862704.

References

- Heinsbroek JA, De Vries TJ, Peters J. Glutamatergic Systems and Memory Mechanisms Underlying Opioid Addiction. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2021;11(3):1-40. doi: 10.1101/cshperspect.a039602.
- Weitlauf C, Woodward JJ. Ethanol selectively attenuates NMDAR-mediated synaptic transmission in the prefrontal

- tal cortex. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(4):690-8. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00625.x.
3. Hwa L, Besheer J, Kash T. Glutamate plasticity woven through the progression to alcohol use disorder: a multi-circuit perspective. *F1000Res*. 2017;6:298. doi: 10.12688/f1000research.9609.1.
 4. Yuan K, Sheng H, Song J, Yang L, Cui D, Ma Q, Zhang W, Lai B, Chen M, Zheng P. Morphine treatment enhances glutamatergic input onto neurons of the nucleus accumbens via both disinhibitory and stimulating effect. *Addict Biol*. 2017;22(6):1756-1767. doi: 10.1111/adb.12438.
 5. McCutcheon RA, Pillinger T, Rogdaki M, Bustillo J, Howes OD. Glutamate connectivity associations converge upon the salience network in schizophrenia and healthy controls. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):322. doi: 10.1038/s41398-021-01455-y.
 6. Deisseroth K. Circuit dynamics of adaptive and maladaptive behaviour. *Nature*. 2014;505(7483):309-17. doi: 10.1038/nature12982.
 7. Yager LM, Garcia AF, Wunsch AM, Ferguson SM. The ins and outs of the striatum: role in drug addiction. *Neuroscience*. 2015;301:529-41. doi: 10.1016/j.neurosci.2015.06.033.
 8. Zell V, Steinkellner T, Hollon NG, Warlow SM, Souter E, Faget L, Hunker AC, Jin X, Zweifel LS, Hnasko TS. VTA Glutamate Neuron Activity Drives Positive Reinforcement Absent Dopamine Co-release. *Neuron*. 2020;107(5):864-873.e4. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.011.
 9. Bekheet SH, Saker SA, Abdel-Kader AM, Younis AE. Histopathological and biochemical changes of morphine sulphate administration on the cerebellum of albino rats. *Tissue Cell*. 2010;42(3):165-75. doi: 10.1016/j.tice.2010.03.005.
 10. Velichko IM, Lelevich SV, Lelevich VV. The effect of a single complex intoxication with morphine and alcohol on the content of neuroactive amino acids in the brain of rats. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2020;18(5):590-596. doi: 10.25298/2221-8785-2020-18-5-590-596. edn: EALSKT. (Russian).
 11. Doroshenko YeM, Snezhitsky VA, Lelevich VV. Structure of the pool of free amino acids and their derivatives in plasma of patients with ischemic heart disease and chronic cardiac insufficiency. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2017;15(5):551-555. doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-551-556. edn: YKYYNI. (Russian).
 12. Melnik AA. Geneticheskie faktory i biohimicheskie markery alkogolizma. *Novosti mediciny i farmacii*. 2019;4(686):1-10. (Russian).
 13. Vialichko IM, Lelevich SV, Lelevich VV, Doroshenko EM, Smirnov VYu. Neurotransmitter Impairments in the Brain Induced by Acute Combined Intoxication of Rats with Ethanol and Morphine. *Biochem (Moscow). Suppl Ser. B: Biomedical Chemistry*. 2022;16(1):66-73. https://doi.org/10.1134/S1990750822010103.
 14. Ojanen SP, Palmén M, Hyytiä P, Kiianmaa K. Extracellular glutamate and GABA in the ventral tegmental area of alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats treated repeatedly with morphine. *Eur J Pharmacol*. 2007;559(1):38-45. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.11.046.
 15. Kalivas PW, Lalumiere RT, Knackstedt L, Shen H. Glutamate transmission in addiction: targets for intervention. *Neuropharmacology*. 2009;56(1):169-173. doi: 10.1016/j.neuropharm.2008.07.011.
 16. Velichko IM, Lelevich SV, Lelevich VV. The state of neurotransmitter systems in some parts of the rat brain in acute complex intoxication with morphine and alcohol. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(5):523-529. doi: 10.25298/2221-8785-2019-17-5-523-529. edn: GIPKAO. (Russian).
 17. Yang Y, Bai J, Sun JY, Ye T, Zhang L, Wu FY, Nan J, Lan Y. Mechanisms Underlying Mu Opioid Receptor Effects on Parallel Fiber-Purkinje Cell Synaptic Transmission in Mouse Cerebellar Cortex. *Front Synaptic Neurosci*. 2022;14:862704. doi: 10.3389/fnsyn.2022.862704.

GLUTAMATERGIC DYSREGULATION UNDER COMBINED EXPOSURE TO ETHANOL AND MORPHINE

I. M. Velichko¹, S. V. Lelevich¹, A. V. Lelevich¹, T. M. Zayats²

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Background. Glutamate plays a key role in excitatory neurotransmission and neuroplasticity, as well as in addiction. While the isolated effects of ethanol and morphine on its levels in the brain are well known, the combined effects of these psychoactive substances on glutamate concentrations in the central nervous system have been poorly studied.

Objective. To evaluate changes in the functional relationships of glutamate with neuroactive transmitters in various brain structures of rats following a single combined administration of ethanol and morphine.

Material and methods. Albino male rats ($n=43$) divided into five groups were used in the experiment. A single intragastric administration of ethanol and intraperitoneal administration of morphine were performed, as well as their combined administration in varying orders at 12-hour intervals. Neurotransmitter and neurotransmitter amino acid concentrations were determined in the cerebral hemispheres, striatum, hypothalamus, midbrain, and cerebellum by ion-pair high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. The relationships between glutamate levels and other neuroactive substances were assessed using Spearman correlation analysis.

Results. In acute alcohol intoxication, a statistically significant positive correlation was found between glutamate and the inhibitory neurotransmitter amino acids gamma-aminobutyric acid (GABA) and glycine, despite a significant decrease in glutamate levels in the cerebral hemispheres. Of particular interest were the experimental groups with combined psychoactive substance administration: morphine followed by ethanol resulted in increased glutamate levels in the hypothalamus and a strong glutamate/aspartate correlation, as well as a glutamate/dopamine correlation in the striatum and cerebral hemispheres. In the ethanol+morphine group, glutamate concentrations remained stable,

but there was a positive correlation with aspartate in the cerebellum and striatum, with GABA and aspartate in the hypothalamus, as well as with glycine and aspartate in the cerebral hemispheres, while a strong negative correlation with norepinephrine was observed in the striatum.

Conclusion. Despite relatively stable glutamate levels in the brain following a single combined administration of ethanol and morphine, significant changes in its correlations with other studied neurotransmitters were detected in various areas of the central nervous system. This may indicate functional dysregulation of the glutamatergic neurotransmitter system, as well as an imbalance between excitatory and inhibitory amino acids in the brain following combined administration of ethanol and morphine.

Keywords: glutamate, brain, ethanol, morphine, amino acids.

For citation: Velichko IM, Lelevich SV, Lelevich AV, Zayats TM. Glutamatergic dysregulation under combined exposure to ethanol and morphine. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2026;24(1):46-52. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-1-46-52>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Величко Илона Михайловна / Velichko Ilona, e-mail: velichko.ilona@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0448-5426

Лелевич Сергей Владимирович / Lelevich Sergei, ORCID: 0000-0002-6794-6760

Лелевич Анна Владимировна / Lelevich Anna, ORCID: 0000-0001-7419-8767

Заяц Татьяна Михайловна / Zayats Tatyana, ORCID: 0009-0008-0862-771X

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 09.10.2025

Принята к публикации / Accepted for publication: 23.01.2026