

НОРМАЛЬНАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.282:612.285

РЕАКЦИИ ДЫХАНИЯ ПРИ МИКРОИНЪЕКЦИЯХ ГАМК И ПЕНИЦИЛЛИНА В ОБЛАСТЬ ДОРСАЛЬНОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ГРУППЫ У КРЫС

Д.С. Татаринцева, Н.Г. Маньшина, О.А. Ведясова

Самарский государственный университет

В острых опытах на наркотизированных половозрелых крысах изучены реакции дыхания при микроинъекциях растворов ГАМК (10^{-5} М) и пенициллина (10^{-7} М) в область дорсальной респираторной группы (ДРГ). Показано, что инъекции ГАМК укорачивают время вдоха и выдоха, повышая частоту дыхания, при этом дыхательный объем и легочная вентиляция уменьшаются. Введение в область ДРГ неселективного блокатора ГАМК_A-рецепторов пенициллина пролонгирует вдох, существенно не меняя фазы выдоха, и снижает частоту и глубину дыхания. Наблюдаемые реакции свидетельствуют о различном вкладе ГАМКергических механизмов, в т.ч. ГАМК_A-рецепторов, области ДРГ в регуляцию частотных и объемных параметров паттерна дыхания.

Ключевые слова: паттерн дыхания, дорсальная респираторная группа, ГАМК, пенициллин, ГАМК_A-рецепторы.

Введение. Анализ нейромедиаторной организации взаимосвязей в дыхательном центре свидетельствует о том, что важную роль в формировании нормального и патологических паттернов дыхания играет гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). На это указывает характер реакций дыхания в ответ на инъекции ГАМК, ее агонистов и антагонистов в желудочки мозга [1, 10], супрабульбарные структуры [6] и ядра бульбарного дыхательного центра [7, 11, 22]. В перечень респираторных эффектов, вызываемых действием ГАМК на бульбарном уровне, входят формирование возвратно-тормозного драйва в нейронных ансамблях дыхательного центра, модуляция импульсных разрядов респираторных нейронов [27, 29], изменение характера рефлекса Геринга–Брейера [1, 17], частотно-амплитудных параметров внешнего дыхания и активности дыхательных мышц [5, 20, 26]. Однако, несмотря на несомненность факта ГАМКергической регуляции дыхания, многие аспекты механизмов участия этой нейроактивной

аминокислоты в деятельности функционально различных отделов дыхательного центра до конца не изучены и остаются объектом интереса со стороны физиологов и клиницистов [28]. Так, по-прежнему актуален вопрос о роли ГАМК в регуляции дыхания на уровне дорсальной респираторной группы (ДРГ), которая представлена главным образом нейронами с инспираторно модулированным паттерном разряда [14, 19]. Нейроны ДРГ осуществляют восприятие и первичную обработку поступающей в дыхательный центр афферентации, обеспечивая реализацию важнейших дыхательных рефлексов [3], что позволяет рассматривать их как обязательное звено центрального механизма формирования паттерна дыхания [12, 19, 23].

Цель исследования. Проведение сравнительного анализа реакций внешнего дыхания у половозрелых крыс в условиях активации и блокады ГАМК-рецепторов ДРГ.

Материалы и методы. Поставлены острые опыты на 14 беспородных крысах обоего

пола массой 200–260 г, наркотизированных уретаном (1,5 мг/кг, внутривенно). Животным проводилась операция трахеостомии, после чего их располагали спиной кверху и фиксировали голову в стереотаксисе. Делали разрез кожи на голове и шее, раздвигали мышцы и через атлanto-окципитальное отверстие осуществляли доступ к дорсальной

поверхности продолговатого мозга. Для микроинъекций в ДРГ (рис. 1) использовали растворы ГАМК (10^{-5} М) и неселективного антагониста ГАМК_A-рецепторов пенициллина (10^{-7} М), которые готовили ex tempore методом разведения в искусственной спинномозговой жидкости.

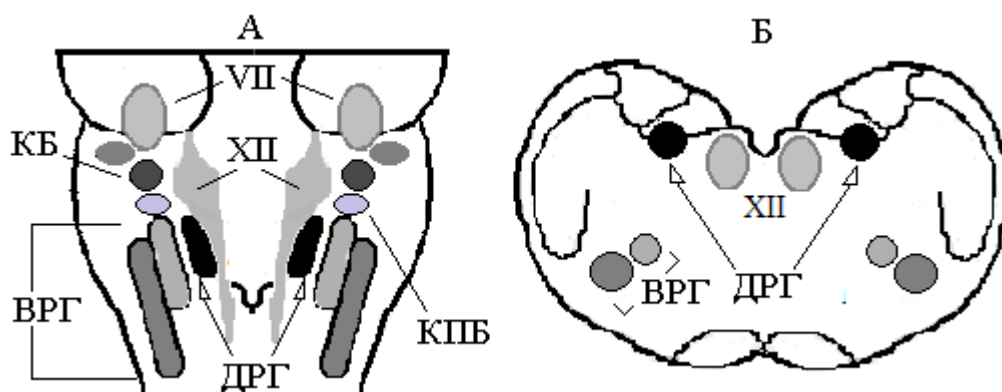


Рис. 1. Схема локализации ДРГ:

А – проекция ядер дыхательного центра на дорсальную поверхность ствола мозга;

Б – фронтальный срез ствола на уровне обих (по [16] в модификации авторов);

ДРГ – дорсальная респираторная группа; ВРГ – вентральная респираторная группа; KB – комплекс Бетцингера;

КПБ – комплекс пре-Бетцингера; VII и XII – ядра лицевого и подъязычного нервов

Микроинъекции осуществляли в объеме 0,2 мкл через стеклянную канюлю с диаметром кончика 20–25 мкм, укрепленную на игле микрошприца МШ–1. Стереотаксические координаты области инъекции в ДРГ соответствовали вентролатеральному отделу ядра солитарного тракта: ростральнее обих на 0,5 мм; латеральнее срединного шва на 0,5 мм; вглубь от дорсальной поверхности продолговатого мозга на 0,5 мм [24]. В каждом опыте раствор ГАМК инъецировали в правую ДРГ, а раствор пенициллина – в левую.

У животных анализировали паттерн внешнего дыхания, который регистрировали через трахеотомическую трубку при помощи электронного спирографа. Выходные сигналы от спирографа подавались на аналогово-цифровой преобразователь, а затем на компьютер, где записывались в виде спирограмм в программе PowerGraph 3.2 Professional (ООО «Интероптика-С»). Запись осуществляли в исходном состоянии через 1 мин и далее через каждые 5 мин в течение получаса после микроинъекции растворов в ДРГ. На спирограмме определяли основные времен-

ные и амплитудные параметры паттерна дыхания: длительность вдоха и выдоха (с), общую продолжительность дыхательного цикла (с), дыхательный объем (мл). По этим параметрам рассчитывали частоту дыхания (мин^{-1}) и минутный объем дыхания (мл/мин).

Статистическую обработку полученных данных проводили методом прямых разностей с использованием парного t-теста в программе SigmaStat; достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В опытах с микроинъекциями 10^{-5} М раствора ГАМК в ДРГ у крыс были зарегистрированы изменения как объемов внешнего дыхания, так и фазовой структуры дыхательного цикла. В частности, установлено, что активация ГАМК-рецепторов области ДРГ вызывала уменьшение времени обеих фаз дыхания. Причем тенденция укорочения вдоха проявлялась с 1-й мин воздействия ГАМК, в это время изменение составляло 10,2 % ($p < 0,05$) от исходного уровня ($225,0 \pm 8,2$ мс). Наибольший эффект отмечался на 30-й мин после микроинъекции, когда длительность вдоха снижа-

лась до $175,00 \pm 8,24$ мс, т.е. на 22,6 % ($p < 0,01$) от начального значения (рис. 2А). В динамике продолжительности выдоха тенденция укорочения имела меньшую выраженность. Кроме того, изменения выдоха достигали статистической значимости в более позд-

ние сроки экспозиции, а именно начиная с 15-й мин после микроинъекции. Максимум изменений выдоха, как и вдоха, был приурочен к 25–30-й мин после инъекции ГАМК, однако наблюдаемый эффект был заметно слабее (уменьшение на 12,2 %; $p < 0,05$).

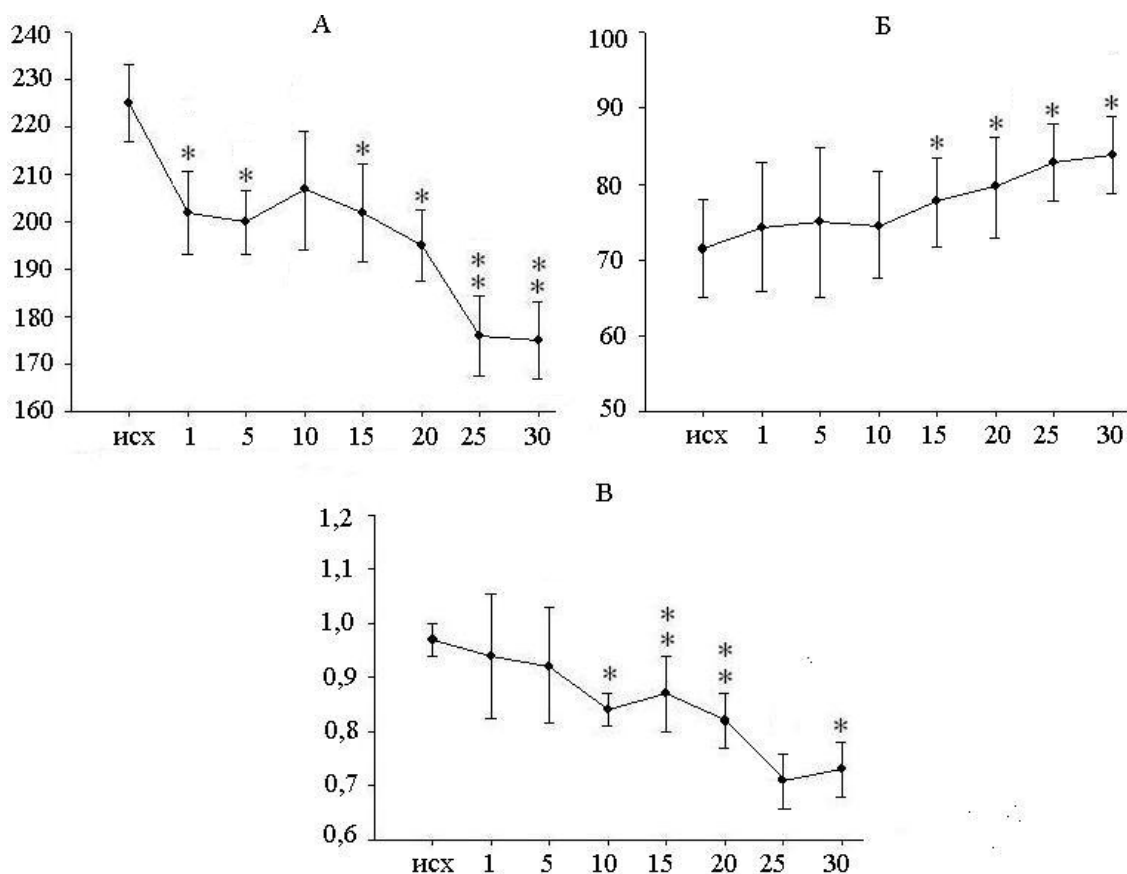


Рис. 2. Изменения показателей паттерна дыхания у крыс в разные сроки после микроинъекции 10^{-5} М раствора ГАМК в ДРГ по сравнению с исходным уровнем (исх). По оси ординат: на А – длительность вдоха (мс), на Б – частота дыхания (мин^{-1}), на В – дыхательный объем (мл); по оси абсцисс – время после инъекции (мин). * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (достоверность отличий от исходного уровня)

В результате уменьшения длительности вдоха и выдоха при введении раствора ГАМК в ДРГ снижалась общая продолжительность дыхательного цикла. Наибольшие отклонения (14,8 %; $p < 0,05$) были зарегистрированы в интервале с 20-й по 30-ю мин, что совпадало по времени с максимумом изменений инспираторной и экспираторной фаз. Уменьшение длительности дыхательного цикла при действии ГАМК на ДРГ приводило к росту частоты дыхания, наиболее заметному после 15-й мин экспозиции (рис. 2Б). В целом, частота дыхания увеличивалась от $71,40 \pm 7,33$

(исходный фон) до $83,90 \pm 9,43 \text{ мин}^{-1}$ (конец экспозиции), что составляло 17,5 % ($p < 0,05$).

Одновременно с увеличением скорости генерации ритмической активности дыхательного центра, о чем можно судить по частоте дыхания, при активации ГАМК-рецепторов ДРГ была выявлена закономерная тенденция уменьшения амплитудных параметров паттерна дыхания. Инъецируемый раствор ГАМК начинал вызывать статистически значимое снижение дыхательного объема после 10-й мин экспозиции. При этом уменьшение параметра составляло 13,4 %

($p < 0,05$), а к 25-й мин тормозной эффект усиливался и достигал 26,8 % (рис. 2B).

Необходимо подчеркнуть, что именно изменения глубины, а не частоты дыхания обуславливали характер изменений легочной вентиляции при активации ГАМК-рецепторов ДРГ. Так, минутный объем дыхания после микроинъекции ГАМК характеризовался уменьшением относительно исходного фона ($69,2 \pm 7,2$ мл/мин) в среднем на 15,3 % и составлял к концу экспозиции $58,70 \pm 5,23$ мл/мин.

При локальном введении в область ДРГ 10^{-7} М раствора пенициллина наблюдалась несколько иная картина, чем в случае инъекции ГАМК. В первую очередь следует отметить эффект пролонгирования инспираторной

фазы, продолжительность которой исходно равнялась $202,0 \pm 20,9$ мс, а на 20-й мин после инъекции антагониста увеличивалась до $265,0 \pm 13,7$ мс (31,2 %; $p < 0,01$). Такая направленность эффекта сохранялась до конца наблюдений. Что касается фазы экспирации, то ее длительность на фоне действия пенициллина также увеличивалась (в среднем на 11,6 %; $p < 0,05$), что оказалось более чем в два раза слабее изменений вдоха. Следствием наблюдаемых преобразований фазовой структуры дыхательного цикла явилось снижение частоты дыхания в диапазоне от $86,50 \pm 7,33$ до $73,1 \pm 7,9$ мин $^{-1}$ с максимальным эффектом в 13,4 % ($p < 0,05$) на 10–20-й мин после микроинъекции блокатора ГАМК $_A$ -рецепторов (рис. 3A, B).

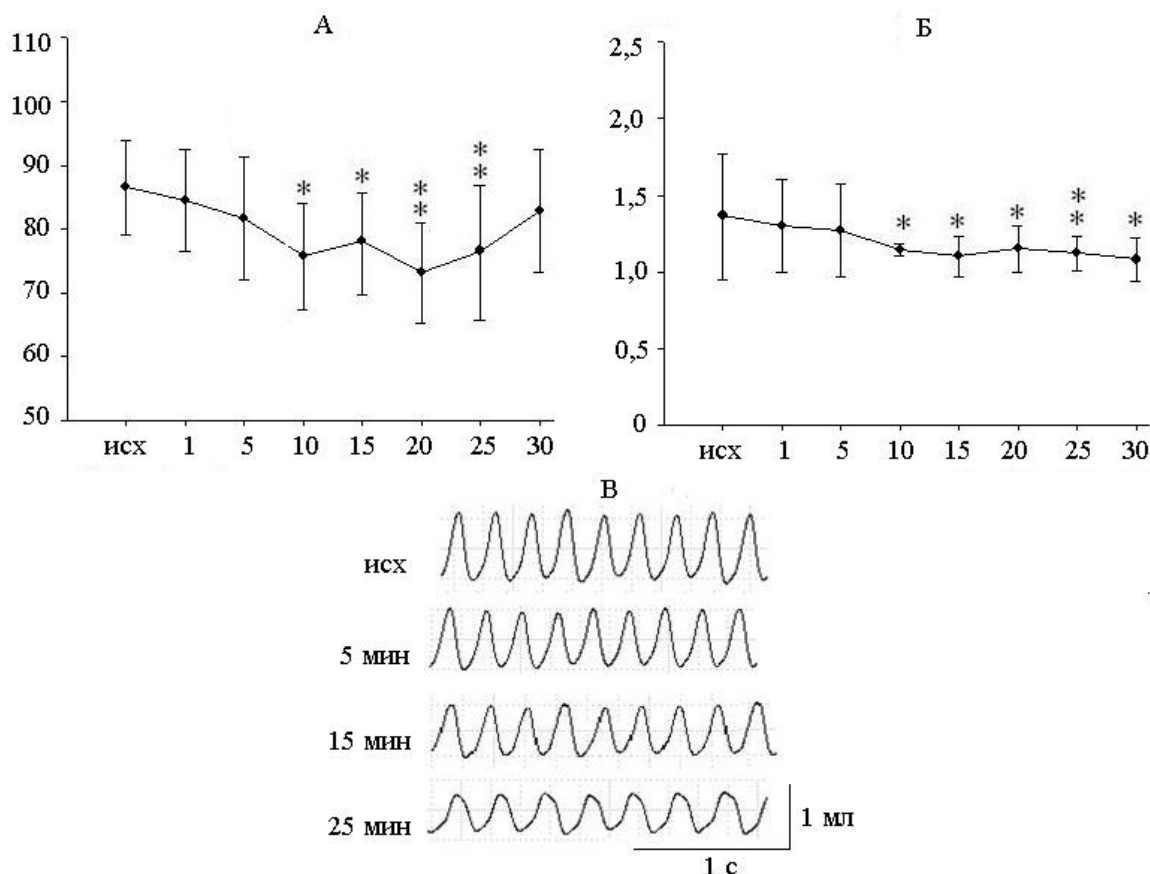


Рис. 3. Изменения показателей паттерна дыхания у крыс в разные сроки после микроинъекции 10^{-7} М раствора пенициллина в ДРГ по сравнению с исходным уровнем (исх). По оси ординат: на А – частота дыхания (мин $^{-1}$), на Б – дыхательный объем (мл); по оси абсцисс – время после инъекции (мин).

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ (достоверность отличий от исходного уровня). В – спирограммы

Следует также указать, что при введении пенициллина в ДРГ доминировали угнетающие влияния на глубину дыхания и такой ин-

тегральный параметр паттерна, как легочная вентиляция. В частности, в изменениях дыхательного объема (рис. 3B, B) прослеживалась

выраженная тенденция к снижению в пределах 33,2 % ($p < 0,01$) относительно исходного уровня. Минутный объем дыхания уменьшался также весьма существенно (на 35,4 %; $p < 0,01$) в интервале от $75,3 \pm 13,2$ (исходный фон) до $48,60 \pm 5,06$ мл (30-я мин экспозиции), что обеспечивалось изменениями как частоты, так и, причем в большей степени, глубины дыхания.

Таким образом, активация и блокада ГАМК-рецепторов ДРГ у крыс вызывает широкий спектр изменений ритмики и глубины дыхания. При этом в качестве характерной реакции на активацию ГАМК-рецепторов следует указать укорочение времени вдоха и выдоха, что может быть связано с тормозящим действием медиатора на механизмы, определяющие длительность фаз дыхательного цикла. Вероятно, в первую очередь при инъекциях ГАМК в ДРГ усиливаются разные виды торможения, охватывающего обширные группы инспираторных нейронов вентролатерального отдела ядра солитарного тракта [11], являющегося анатомическим коррелятом ДРГ [14, 16]. Результатом этого торможения может быть укорочение длительности нейрональных разрядов в сочетании с увеличением скорости их формирования во времени, на что указывает соответствующий рост частоты дыхательных движений. Следует заметить, что подобные респираторные эффекты отмечались нами ранее в ответ на активацию ГАМКцептивных элементов вентральной респираторной группы [2, 5], а также при воздействии ГАМК на комплекс Бетцингера и пре-Бетцингера [7], что говорит об их закономерности.

Обращает на себя внимание, что укорочение длительности фаз дыхания при действии экзогенной ГАМК на ДРГ сочеталось с уменьшением глубины вдоха и итоговым снижением минутной вентиляции легких, что также отражает тормозную функцию ГАМК-Кергической системы в отношении нейронов ДРГ, участвующих в формировании паттерна дыхания. Уменьшение дыхательного объема и минутного объема дыхания при активации ГАМК-рецепторов изучаемой области можно рассматривать как результат подавления активности рnmp-клеток [17] и бульбоспиналь-

ных бета-инспираторных нейронов [12], имеющихся в ядре солитарного тракта, с последующим ограничением численности спинномозговых мотонейронов диафрагмальной мышцы, вовлекающихся в реализацию вдоха.

Наблюдаемый в экспериментах характер изменений параметров внешнего дыхания, возможно, обусловлен особенностями ГАМКцептивных структур в области ДРГ и сложностью механизмов действия эндогенной ГАМК на разные типы дыхательных нейронов. Как известно, в центральной нервной системе имеются три класса ГАМК-рецепторов – ГАМК_A, ГАМК_B и ГАМК_C [4, 9], обладающих гетерогенными молекулярными и фармакологическими характеристиками [15, 21, 25]. В дыхательном центре ГАМК реализует свои эффекты посредством рецепторов А и В классов, которые могут различным образом включаться в управление ритмом и глубиной дыхания на уровне функционально различных локальных респираторных нейросетей [5, 11, 13, 18]. Например, высказано мнение, что через ГАМК_A-рецепторы медиатор влияет на ранние инспираторные и экспираторные нейроны, а через ГАМК_B-рецепторы – на поздние дыхательные нейроны [8]. Результат возбуждения ГАМК_B-рецепторов определяется их локализацией, и, в частности, пресинаптический эффект их активации заключается в подавлении высвобождения ГАМК в тормозных синапсах [9]. Возможно, со значительным представительством в ДРГ именно такого типа рецепторов связана тенденция роста частоты дыхания при инъекциях ГАМК.

В изменениях паттерна дыхания при введении в ДРГ раствора пенициллина, являющегося ГАМК-антагонистом, преимущественно действующим на ГАМК_A-рецепторы [4, 9], наблюдались определенные сходства и различия с эффектами воздействия медиатора. Так, при действии пенициллина отмечалось уменьшение глубины дыхания, что интегрально проявлялось в закономерном снижении его минутного объема и по направленности совпадало с эффектами инъекций ГАМК, но имело заметно большую выраженность. Последнее может служить основанием для предположения, что при блокаде пени-

циллиновых сайтов ГАМК_A-рецепторов усиливаются процессы тормозного влияния эндогенной ГАМК на глубину дыхания посредством других сайтов или классов рецепторов.

Что касается временных параметров спирограмм, то, в отличие от ГАМК, пенициллин вызывал пролонгирование обеих фаз дыхательного цикла, но особенно вдоха, и соответствующее уменьшение частоты дыхания. С одной стороны, это указывает на то, что при блокаде ГАМК_A-рецепторов ДРГ временные показатели внешнего дыхания меняются за счет модуляции активности преимущественно инспираторных нейронов, а с другой – свидетельствует о существовании опосредованного ГАМК_A-рецепторами тонического влияния эндогенной ГАМК на структуры ДРГ, участвующие в регуляции дыхательного ритма. В механизм тонического действия ГАМК могут быть вовлечены постсинаптические ГАМК_A-рецепторы, функционально связанные с потенциалзависимыми хлорными каналами. Ионифор этих рецепторов имеет ряд сайтов, негативным модулятором одного из которых является пенициллин [4]. Причем эффективность действия многих негативных модуляторов (блокаторов) ГАМК_A-рецепторов зависит от закрытого или открытого состояния ионифора, через который осуществляется хлорный ток [27, 29]. ГАМК_A-рецепторы обеспечивают также фазные волны тормозных потенциалов в период покоя и во время разряда дыхательных нейронов, меняя паттерн их активности [17] и, таким образом, паттерн дыхания в целом. С учетом этих данных допустимо считать, что характер реакций дыхания у крыс в ответ локальное введение ГАМК и пенициллина в ДРГ связан с особенностями функционирования ионифора ГАМК_A-рецепторов.

Заключение. Таким образом, ГАМКергические механизмы, представленные в области ДРГ, являются важным звеном в процессах центральной регуляции параметров внешнего дыхания у крыс. При активации ГАМК-рецепторов изученной области дыхательного центра у половозрелых животных отмечается ингибиторное влияние как на механизмы, определяющие глубину вдоха и величину легочной вентиляции, так и на про-

цессы, регулирующие продолжительность фаз дыхания. Изменения временной структуры дыхательного цикла при действии на ДРГ ГАМК_A-антагониста пенициллина носят противоположный характер. На основании полученных данных допустимо считать, что у половозрелых крыс эффекты ГАМК на уровне ДРГ реализуются, по крайней мере частично, с непосредственным участием ГАМК_A-рецепторов, роль которых в управлении глубиной и ритмом дыхания различна.

1. Александрова Н. П., Александров В. Г., Иванова Т. Г. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на инспираторно-тормозящий рефлекс Геринга-Брейера // Рос. физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2008. Т. 94, № 12. С. 1356–1364.
2. Ведясова О. А., Ковалев А. М. Реакции дыхания на микроинъекции ГАМК и пенициллина в различные отделы вентральной респираторной группы // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 153, № 2. С. 137–141.
3. Глазкова Е. Н., Инюшкин А. Н. Респираторные реакции на микроинъекции бомбезина в ядро солитарного тракта и механизмы их реализации // Рос. физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2005. Т. 91, № 5. С. 521–529.
4. Калугин А. В. Как организован хлорный ионифор ГАМК_A-рецептора? // Нейронауки. Теоретические и клинические аспекты. 2006. № 3. С. 31–42.
5. Ковалев А. М. Участие ГАМКергических механизмов рострального и каудального отделов вентральной респираторной группы в регуляции дыхания : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ульяновск, 2012. 23 с.
6. Особенности и механизмы реализации респираторных влияний структур экстрапирамидной системы / Н. А. Меркулова [и др.] // Успехи физиологических наук. 2004. Т. 35, № 2. С. 22–34.
7. Респираторные реакции при микроинъекциях ГАМК и баклофена в комплекс Бетцингера и комплекс пре-Бетцингера у крыс / О. А. Ведясова [и др.] // Рос. физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98, № 5. С. 618–626.
8. Сафонов В. А. Как дышим, так и живем. М. : Национальное обозрение, 2004. 135 с.
9. Семьянов А. В. ГАМКергическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия // Нейрофизиология. 2002. Т. 34, № 1. С. 82–92.
10. Тараканов И. А., Сафонов В. А. Нейрогуморальные механизмы некоторых патологических форм дыхания центрального генеза // Современные аспекты клинической физиологии в медицине : сб. ст. Самара : Волга-Бизнес, 2008. С. 72–77.

11. Тихомирова Л. Н. Модулирующее влияние тормозных нейромедиаторов на центральную регуляцию дыхания у крыс : автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2000. 26 с.
12. Alheid G. F., Jiao W., McCrimmon D. R. Caudal nuclei of the rat nucleus of the solitary tract differentially innervate respiratory compartments within the ventrolateral medulla // *J. Neurosci.* 2011. Vol. 190. P. 207–227.
13. Chung S., Ivy G. O., Reid S. G. GABA-mediated neurotransmission in the nucleus of the solitary tract alters resting ventilation following exposure to chronic hypoxia in conscious rats // *Am. J. Physiol. (Regulatory Integrative Comp. Physiol.)*. 2006. Vol. 291 (5). P. 1449–1456.
14. De Castro D., Lipski J., Kanjhan R. Electrophysiological study of dorsal respiratory neurons in the medulla oblongata of the rat // *Brain Res.* 1994. Vol. 639. P. 45–56.
15. Disturbance of neural respiratory control in neonatal mice lacking gaba synthesizing enzyme 67-kda isoform of glutamic acid decarboxylase / S. Kuwana [et al.] // *J. Neurosci.* 2003. Vol. 120, № 3. P. 861–870.
16. Duffin J. Functional organization of respiratory neurons: a brief review of current questions and speculations // *Exp. Physiol.* 2004. Vol. 89, № 5. P. 517–529.
17. Ezure K., Tanaka I. GABA, in some cases together with glycine, is used as the inhibitory transmitter by pump cells in the Hering-Breuer reflex pathway of the rat // *J. Neurosci.* 2004. Vol. 127. P. 409–417.
18. Fregosi R. F., Luo Z., Iizuka M. GABA_A receptors mediate postnatal depression of respiratory frequency by barbiturates // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004. Vol. 140. P. 219–230.
19. Hilaire G., Pasaro R. Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals // *News Physiol. Sci.* 2003. Vol. 18, № 1. P. 23–28.
20. Iizuka M. GABA_A and glycine receptors in regulation of intercostal and abdominal expiratory activity in vitro in neonatal rat // *J. Physiol.* 2003. Vol. 551, № 2. P. 617–633.
21. Ionotropic GABA receptors with mixed pharmacological properties of GABA_A and GABAC receptors / K. Hartmann [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 497. Iss. 2. P. 139–146.
22. Nattie E., Li A. Bicuculline dialysis in the retrotrapezoid nucleus (RTN) region stimulates breathing in the awake rat // *Respir. Physiol.* 2001. Vol. 124. P. 179–193.
23. Neurogenesis of respiratory rhythm and pattern: emerging concepts / J. L. Feldman [et al.] // *Am. J. Physiol. (Regul. Integrat. Comp. Physiol.)*. 1990. Vol. 259. P. 886–889.
24. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Ed. 6. New-York : Academic Press, 2008. 400 p.
25. Postsynaptic clustering of major GABA_A receptor subtypes requires the gamma 2 subunit and gephyrin / C. Essrich [et al.] // *Nat. Neurosci.* 1998. Vol. 1, № 7. P. 563–571.
26. Respiratory responses induced by blockades of GABA and glycine receptors within the Böttinger complex and the pre-Böttinger complex of the rabbit / F. Bongiani [et al.] // *Brain Res.* 2010. Vol. 1344. P. 134–147.
27. Schmidt K., Foutz A. S., Denavit-Saubie M. Inhibitions mediated by glycine and GABA_A receptors shape the discharge pattern of bulbar respiratory neurons // *Brain Res.* 1996. Vol. 710. P. 180–160.
28. Wang Y., Jordan D., Ramage A. G. Both GABA_A and GABA_B receptors mediate vagal inhibition in nucleus tractus solitarius neurons in anaesthetized rats // *Autonomic Neurosci.* 2010. Vol. 152. Iss. 1–2. P. 75–83.
29. Yajima Y., Hayashi Y. Ambiguous respiratory neurons are modulated by GABA_A receptor-mediated inhibition // *J. Neurosci.* 1999. Vol. 90 (1). P. 249–257.

THE RESPIRATORY REACTIONS TO MICROINJECTIONS OF GABA AND PENICILLIN INTO THE DORSAL RESPIRATORY GROUP IN RATS

D.S. Tatarintzeva, N.G. Manshina, O.A. Vedyasova

Samara State University

In adult anaesthetized rats the breathing reactions to microinjections of GABA (10^{-5} M) and penicillin (10^{-7} M) into the dorsal respiratory group (DRG) were investigated. It was shown, that GABA microinjections into the DRG shortened inspiratory and expiratory time and increased respiratory frequency, under this conditions the tidal volume and ventilation were decreased. Administrations of GABA_A-receptors blocator penicillin into the DRG inhibited respiratory rhythm due to inspiratory time prolongations, while expiratory phase was not changed essentially, and reduced the depth of breathing. It is suggested that the reactions observed demonstrate the various contribution of GABAergic mechanisms, including GABA_A-receptors within DRG, in control of the temporal and volumetric parameters of breathing pattern.

Keywords: pattern of breathing, dorsal respiratory group, GABA, penicillin, GABA_A-receptors.