



УДК 577.3

О. В. Цимбалюк, А. М. Науменко, О. Ю. Нипорко,  
Т. Л. Давидовська, В. А. Скришевський

### Збудження–гальмування гладеньких м'язів шлунка при взаємодії з нанорозмірним матеріалом діоксиду титану

(Представлено членом-кореспондентом НАН України Д. М. Говоруном)

*Досліджено дію наночастинок  $\text{TiO}_2$  (середній розмір  $(21 \pm 5)$  нм) на процеси збудження–гальмування в кільцевих гладеньких м'язах шлунка щура. Кумулятивне збільшення концентрації  $\text{TiO}_2$  ( $10^{-6}$ – $10^{-3}$  мг/мл) супроводжувалося дозозалежним інгібуванням спонтанних скорочень. Наночастинки  $\text{TiO}_2$  у концентраціях  $10^{-3}$ ,  $2,5 \cdot 10^{-2}$  і  $5 \cdot 10^{-2}$  мг/мл викликали збільшення ацетилхолін- і  $\text{K}^+$ -індукованих скорочень. Активація наночастинок  $\text{TiO}_2$  ацетилхолініндукованих скорочень усувалася у присутності D-600, і навпаки, наявність атропіну не впливала на  $\text{TiO}_2$ -викликану стимуляцію  $\text{K}^+$ -індукованих скорочень. Наночастинки не впливали на скорочення, викликані виходом  $\text{Ca}^{2+}$  з саркоплазматичного ретикулума, але їх ефекти зникали в присутності інгібітора дихального ланцюга мітохондрій азиду натрію.*

**Ключові слова:** наночастинки  $\text{TiO}_2$ , гладенькі м'язи шлунка, спонтанні та індуковані скорочення.

Серед штучно синтезованих наноматеріалів нанорозмірний діоксид титану ( $\text{TiO}_2$ ) займає одне з перших місць за обсягом виробництва. Існуючи в кількох модифікаціях,  $\text{TiO}_2$  саме в рутильній формі є безальтернативним білим пігментом, суспензія наночастинок якого широко застосовується в різних секторах світової економіки, особливо в харчовій промисловості, обсяг обробки продукції якої діоксидом титану становить близько 70% [1]. Дослідженнями останніх років встановлено [2], що  $\text{TiO}_2$  нанорозмірної форми (діаметр частинок  $< 100$  нм, особливо 5–50 нм) здатний у вигляді аерозолів проникати через мембрани епітеліоцитів, зокрема дихальних шляхів, і спричиняти генотоксичні ефекти та апоптоз клітин. Показано [3], що за цих умов при надходженні наночастинок  $\text{TiO}_2$  в організм відбувається також спрямоване їх транспортування по нюховому нерву в центральну нервову систему і нагромадження в окремих зонах мозку, головним чином у нюховій цибулині, мозочку

© О. В. Цимбалюк, А. М. Науменко, О. Ю. Нипорко, Т. Л. Давидовська, В. А. Скришевський, 2015

і гіпокампі, що супроводжується підвищенням рівня нейромедіаторів, в основному оксиду азоту та глутамату [4]. Підвищене ж вивільнення останнього супроводжується розвитком ряду патологічних станів, пов'язаних з транспортом у нейрони надлишкової кількості іонів  $\text{Ca}^{2+}$  через канали NMDA-рецепторів до цього агоніста [5, 6].

Одним з головних шляхів надходження  $\text{TiO}_2$  у нанорозмірній формі в організм людини є шлунково-кишковий тракт [1, 7, 8], проте на сьогодні відкритим залишається питання щодо стану регуляторних механізмів збудження–гальмування його гладеньких м'язів (ГМ) за дії цих наночастинок, це й стало метою наших досліджень.

**Матеріали та методи дослідження.** Досліди проводили на ізольованих препаратах кільцевих ГМ антрального відділу шлунка щурів. Відведення спонтанної ритмоактивності викликаних екзогенною аплікацією нейромедіаторів збудження та гальмування скорочень ГМ, проводили тензометричним методом в ізометричному режимі з подальшим аналізом їх механокінетики. У досліджах використовували нормальний розчин Кребса (НРК) з концентрацією складових, ммоль/л:  $\text{NaCl}$  120,4,  $\text{KCl}$  5,9,  $\text{NaHCO}_3$  15,5,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  1,2,  $\text{MgCl}_2$  1,2,  $\text{CaCl}_2$  2,5, глюкоза — 11,5; рН 7,4. Номінально безкальцієвий розчин Кребса (НБРК) готували шляхом заміни  $\text{CaCl}_2$  на еквімолярну кількість  $\text{MgCl}_2$ . Гіперкальцієвий розчин Кребса готували шляхом заміни у вихідному розчині Кребса необхідної частини іонів  $\text{Na}^+$  на еквімолярну кількість іонів  $\text{K}^+$ . У досліджах використовували: кофеїн, атропін, азид натрію, вератридин, ацетилхолін.

Наночастинок  $\text{TiO}_2$  (PlasmaChem GmbH, Німеччина) використовували у формі нанопорошку (суміш рутилу й анатазу), середній розмір частинок ( $21 \pm 5$ ) нм. Нанопорошок  $\text{TiO}_2$  попередньо ресуспендували в диметилсульфоксиді (ДМСО) з розрахунку присутності 0,25% ДМСО в кінцевому об'ємі. Аналогічно всі контрольні розчини містили 0,25% ДМСО. Для руйнування агрегатів у суспензії наночастинок  $\text{TiO}_2$  здійснювали її ультразвукову обробку протягом 2 хв при  $\nu = 37$  кГц. Дзета-потенціал суспензії наночастинок  $\text{TiO}_2$ , виміряний за допомогою пристрою “Zetasizer nano” (любезно наданий компанією “НаноМедТех”), становив  $-7,93$  мВ. Дослідження механокінетики викликаних скорочень та розслаблень ГМ проводили за методом, описаним у роботі [9]. Скорочувальну активність ГМ шлунка щура оцінювали в одиницях Монтевідео (МУ) та Олександрійських одиницях (АУ) [10].

Експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики (парний *t*-тест Стьюдента) із використанням програми OriginPro 8. Достовірними вважали результати за умови  $p < 0,05$ . Результати наведені як середнє арифметичне  $\pm$  стандартна похибка середнього,  $n$  — кількість дослідів.

**Результати та їхнє обговорення.** В роботі досліджували дію наночастинок  $\text{TiO}_2$  на спонтанну скорочувальну активність гладеньком'язових смужок (ГМС) кільцевих ГМ шлунка. Встановлено (рис. 1, а, б), що за наявності в НРК  $\text{TiO}_2$  в концентраціях  $10^{-6}$ – $10^{-3}$  мг/мл відбувалось у порівнянні з контролем статистично достовірне ( $p < 0,01$ ) дозозалежне пригнічення спонтанної скорочувальної активності м'язових препаратів відповідно на  $(21,2 \pm 6,8)\%$ ,  $n = 5$ ;  $(34,2 \pm 7,4)\%$ ,  $n = 5$ ;  $(65,2 \pm 4,4)\%$ ,  $n = 5$ ;  $(80,4 \pm 18,6)\%$ ,  $n = 5$ , тоді як їх частота залишалась на рівні контролю. За всіх умов експерименту рівень тону м'язів залишався без змін, а їх відмивання НРК супроводжувалось відновленням частоти та амплітуди спонтанних скорочень. Аналіз окремих циклів спонтанних скорочень–розслаблень та кінетичних закономірностей їх перебігу в контролі за дії  $\text{TiO}_2$  показав (див. рис. 1), що наночастинок змінюють структуру скоротливого циклу. Так, при відсутності вірогідних змін тривалості скорочень (при дії наночастинок у концентраціях  $10^{-4}$  й  $10^{-3}$  мг/мл) тривалість пауз між скороченнями зменшувалась, за рахунок чого від-

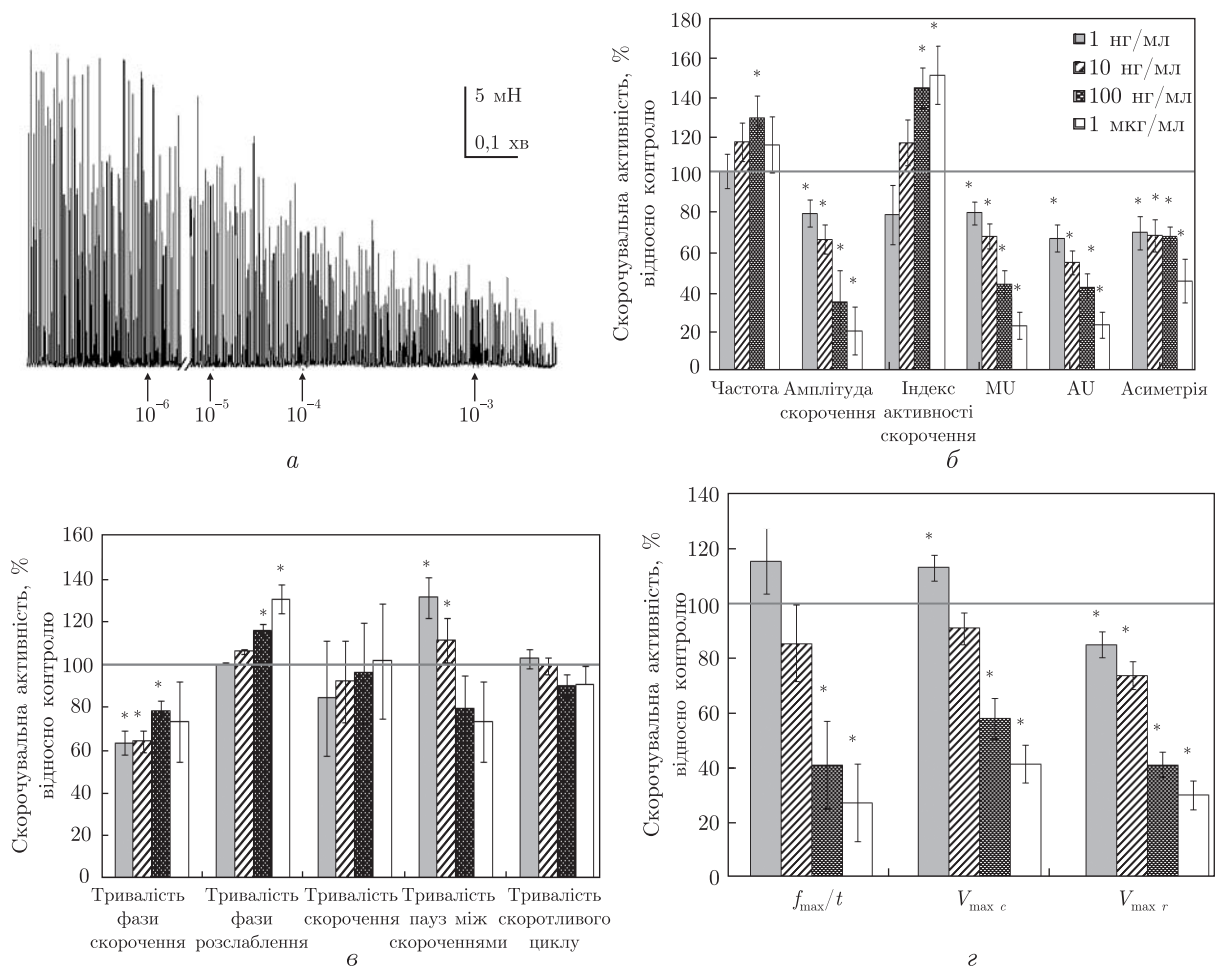


Рис. 1. Спонтанна скорочувальна активність (а) та її показники (б–д) ГМ шлунка в контролі та за умов кумулятивного збільшення концентрації ( $10^{-6}$ – $10^{-3}$ ) мг/мл наночастинок  $TiO_2$ . За 100% прийнято відповідні показники спонтанної активності в контролі (вісь ординат); \* –  $p < 0,05$ . Умовні позначення: MU – одиниці Монтевідео; AU – Олександрійські одиниці;  $f_{max}/t$  – середня швидкість наростання фази скорочення;  $V_{max,c}$  – максимальна швидкість наростання сили скорочення;  $V_{max,r}$  – максимальна швидкість спаду сили розслаблення

бувало збільшення їх частоти. В досліді (див. рис. 1, б) мало місце дозозалежне збільшення співвідношення тривалості скорочень ГМС та пауз між ними (індексу скорочувальної активності). Незважаючи на те що за наявності  $TiO_2$  тривалість окремих скорочень не відрізнялась від контролю, відбувався перерозподіл часу розвитку фаз скорочення та розслаблення (див. рис. 1, в): тривалість фази скорочення зменшувалась, а розслаблення – збільшувалась. За цих умов зростала потужність окремих скорочень, про що свідчить зниження коефіцієнта асиметрії (зокрема, за наявності  $TiO_2$  в концентрації  $10^{-3}$  мг/мл більше ніж у два рази).

Загалом, сумарна ефективність скорочувальної активності м'язових препаратів за наявності наночастинок у порівнянні з контролем знижувалась, про що свідчить значне зменшення індексів MU й AU (див. рис. 1, б). Порівняно з контрольними значеннями показник середньої швидкості наростання сили скорочення ГМ ( $f_{max}/t$ ) за наявності  $TiO_2$  у концентраціях  $10^{-4}$  й  $10^{-3}$  мг/мл знижувався в середньому до  $(41,3 \pm$

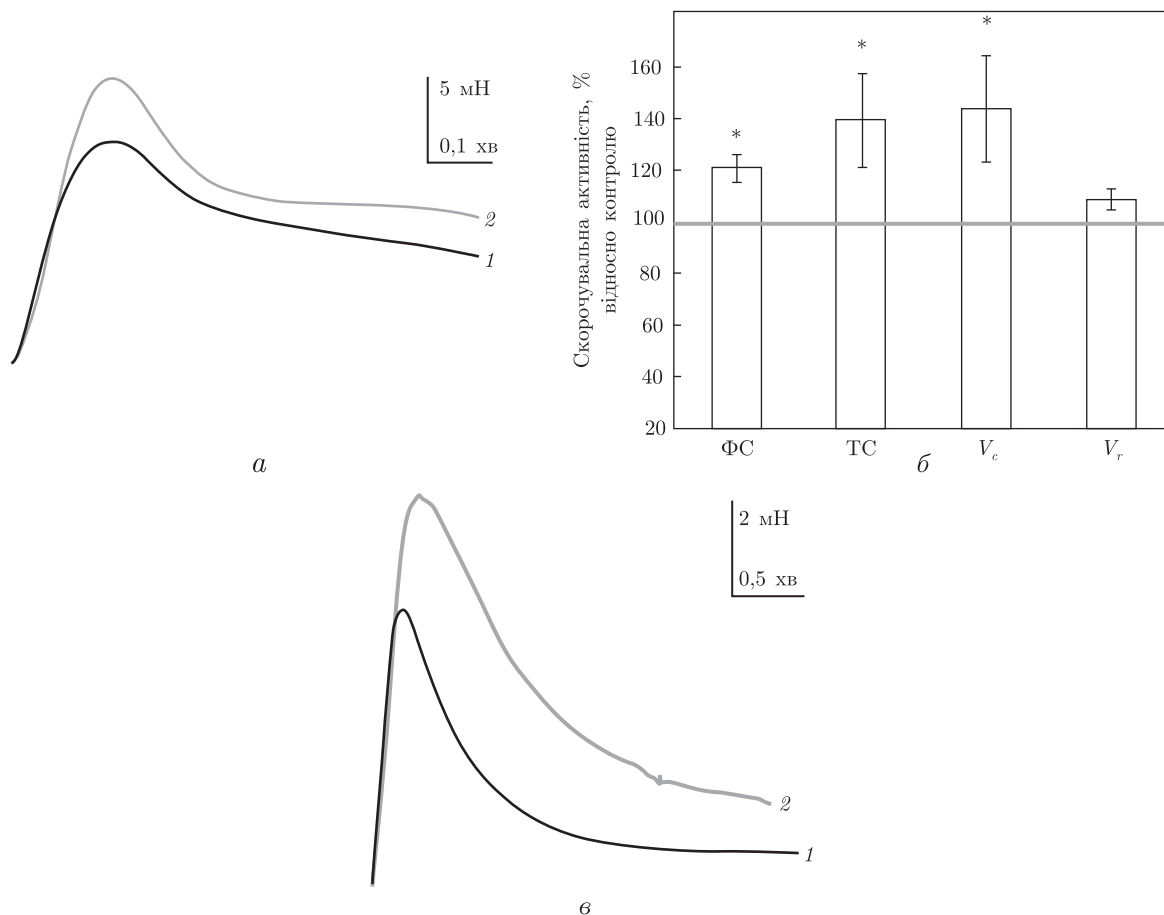


Рис. 2. Викликані  $\text{K}^+$ -індукованою деполаризацією (80 ммоль/л) скорочення ГМ шлунка: *a* — контроль (1), за наявності  $5 \cdot 10^{-2}$  мг/мл  $\text{TiO}_2$  (2); *б* — механокінетичні параметри  $\text{K}^+$ -індукованих скорочень за дії  $\text{TiO}_2$  у зазначеній концентрації; *в* — гіперкалієва контрактура атрофізованих (10 мкмоль/л) ГМ (при відсутності (1) і за наявності  $5 \cdot 10^{-2}$  мг/мл  $\text{TiO}_2$  (2)). Тут і на рис. 3: за 100% прийнято відповідні показники скорочень у контролі (вісь ординат); \* —  $p < 0,05$ .

Умовні позначення: ФС — фазове скорочення; ТС — тонічне скорочення;  $V_c$  — нормована максимальна швидкість фази скорочення;  $V_r$  — нормована максимальна швидкість фази розслаблення

$\pm 16,1\%$  й  $(27,3 \pm 14,4)\%$  ( $p < 0,01$ ) відповідно. За наявності  $\text{TiO}_2$  відбувалось зниження максимальних швидкостей як фази скорочення, так і розслаблення ( $V_{\max,c}$  й  $V_{\max,r}$  відповідно) з переважанням останнього (див. рис. 1, 2), що дає підставу, враховуючи дані літературних джерел [11], думати про зміни за даних умов взаємопов'язаних процесів трансмембранного енергозалежного та енергонезалежного транспорту іонів  $\text{Ca}^{2+}$  в інтерстиціальних клітинах. Пейсмеркерна активність останніх визначається вивільненням цих катіонів з саркоплазматичного ретикулума та їх поглинанням мітохондріями, частота коливання концентрації яких такого ж порядку, що й пейсмеркерних струмів та амплітудно-частотних характеристик спонтанних скорочень ГМ.

Досліджували також вплив суспензії  $\text{TiO}_2$  на збудження ГМС, викликане гіперкалієвим (80 ммоль/л) розчином Кребса (рис. 2). У досліджах після контрольних вимірів до НРК вносили суспензію наночастинок  $\text{TiO}_2$  у концентрації  $10^{-3}$  мг/мл. Встановлено, що на 30-ту хв

аплікації суспензії відбувалось зменшення у порівнянні з контролем фазового компонента гіперкалієвої контрактури, величина якої на вказаний момент часу становила  $(69,7 \pm 14,4)\%$  ( $n = 5, p < 0,05$ ), тоді як тонічний компонент залишався без змін. Збільшення у порівнянні з контролем як фазового, так і тонічного компонентів гіперкалієвої контрактури ( $(120,8 \pm 5,6)\%$  та  $(139,3 \pm 18,3)\%$  ( $n = 5, p < 0,05$ )) відбувалось при підвищенні концентрації  $\text{TiO}_2$  до  $5 \cdot 10^{-2}$  мг/мл, тоді як їх відношення не зазнавало статистично достовірних змін (див. рис. 2, а). Відмивання ГМС нормальним розчином Кребса протягом години супроводжувалось частковим відновленням гіперкалієвих скорочень. При підвищенні концентрації  $\text{TiO}_2$  до  $5 \cdot 10^{-2}$  мг/мл відбувалось збільшення у порівнянні з контролем як фазового, так і тонічного компонентів гіперкалієвої контрактури, значення яких становило відповідно  $(120,8 \pm 5,6)\%$  та  $(139,3 \pm 18,3)\%$  ( $n = 5, p < 0,05$ ), тоді як їх відношення у порівнянні з контролем не виявляло статистично достовірних змін.

Кінетичний аналіз  $\text{K}^+$ -індукованих скорочень м'язових препаратів показав, що за цих умов змінювалась швидкість наростання скорочувальних відповідей: нормована максимальна швидкість фази скорочення ( $V_{nc}$ ) збільшувалась в порівнянні з контролем і становила  $(143,7 \pm 20,5)\%$ ,  $n = 5, p < 0,05$ , тоді як нормована максимальна швидкість розслаблення ( $V_{nr}$ ) практично не відрізнялась від контрольних показників (див. рис. 2, б). Попередня атропінізація ( $10^{-5}$  моль/л) ГМС не усувала активаційного впливу  $\text{TiO}_2$  на гіперкалієву контрактуру: фазове та тонічне скорочення за цих умов збільшувались і становили відповідно  $(143,8 \pm 5,9)\%$  й  $(158,4 \pm 8,9)\%$ ,  $n = 5, p < 0,05$  (див. рис. 2, в). Дозозалежне пригнічення  $\text{TiO}_2$  гіперкалієвих скорочень ГМС відбувалось за умов його кумулятивної дії у концентраціях, мг/мл:  $2 \cdot 10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $5 \cdot 10^{-3}$  й  $5 \cdot 10^{-2}$ . Відмивання ГМ нормальним розчином Кребса протягом години супроводжувалось частковим відновленням параметрів гіперкалієвої контрактури. Враховуючи те, що вхід позаклітинних іонів  $\text{Ca}^{2+}$  через відкриті  $\text{K}^+$ -індукованою деполяризацією потенціалкеровані  $\text{Ca}^{2+}$ -канали (ПКК) L-типу плазматичної мембрани гладеньком'язових клітин (ГМК) активує механізм  $\text{Ca}^{2+}$ -індукованого вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з ріанодинчутливого депо, досліджували дію  $\text{TiO}_2$  на кофеїн-викликані ( $20$  ммоль/л) скорочення м'язових препаратів у НБРК. Встановлено, що за дії  $\text{TiO}_2$  у зазначених вище концентраціях амплітуда кофеїн-викликаних скорочень залишалась на рівні контролю. Отримані дані дають підставу вважати, що зареєстровані в досліді зміни гіперкалієвої контрактури за наявності  $\text{TiO}_2$ , вірогідно, пов'язані з безпосереднім його впливом на ПКК гладеньком'язових клітин.

У процесі роботи також досліджували дію  $\text{TiO}_2$  на холінергічне збудження кільцевих ГМ шлунка. В контролі (рис. 3, а (1)) внесення до НРК ацетилхоліну ( $10^{-5}$  моль/л) супроводжувалось скороченням-розслабленням м'язових препаратів. Далі ГМС відмивали НРК. Встановлено, що на 30-ту хв дії  $\text{TiO}_2$  в концентрації  $10^{-3}$  мг/л відбувалось зниження викликаного ацетилхоліном фазового компонента скорочення ГМ до  $(78,8 \pm 8,3)\%$  ( $n = 5, p < 0,05$ ), тоді як тонічний компонент залишався без змін. Збільшення у порівнянні з контролем величини фазового компонента АХ скорочень відбувалось при підвищенні в суспензії концентрації наночастинок до  $2,5 \cdot 10^{-2}$  та  $5 \cdot 10^{-2}$  мг/мл. За цих самих умов тонічний компонент скорочення в обох випадках не змінювався (див. рис. 3, а, б). Також не змінювались кінетичні характеристики АХ-викликаних скорочень ( $V_{nc}$  й  $V_{nr}$ ). Відомо [12], що у формуванні фазового компонента таких скорочень важлива роль належить іонам  $\text{Ca}^{2+}$ , що вивільняються з інозитолтрифосфат ( $\text{IP}_3$ )-чутливого депо саркоплазматичного ретикулума, а також надходять в міоцити через ПКК L-типу. В наших досліді за наявності  $\text{TiO}_2$  не відбувалось змін викликаних ацетилхоліном скорочень у НБРК та за наявності

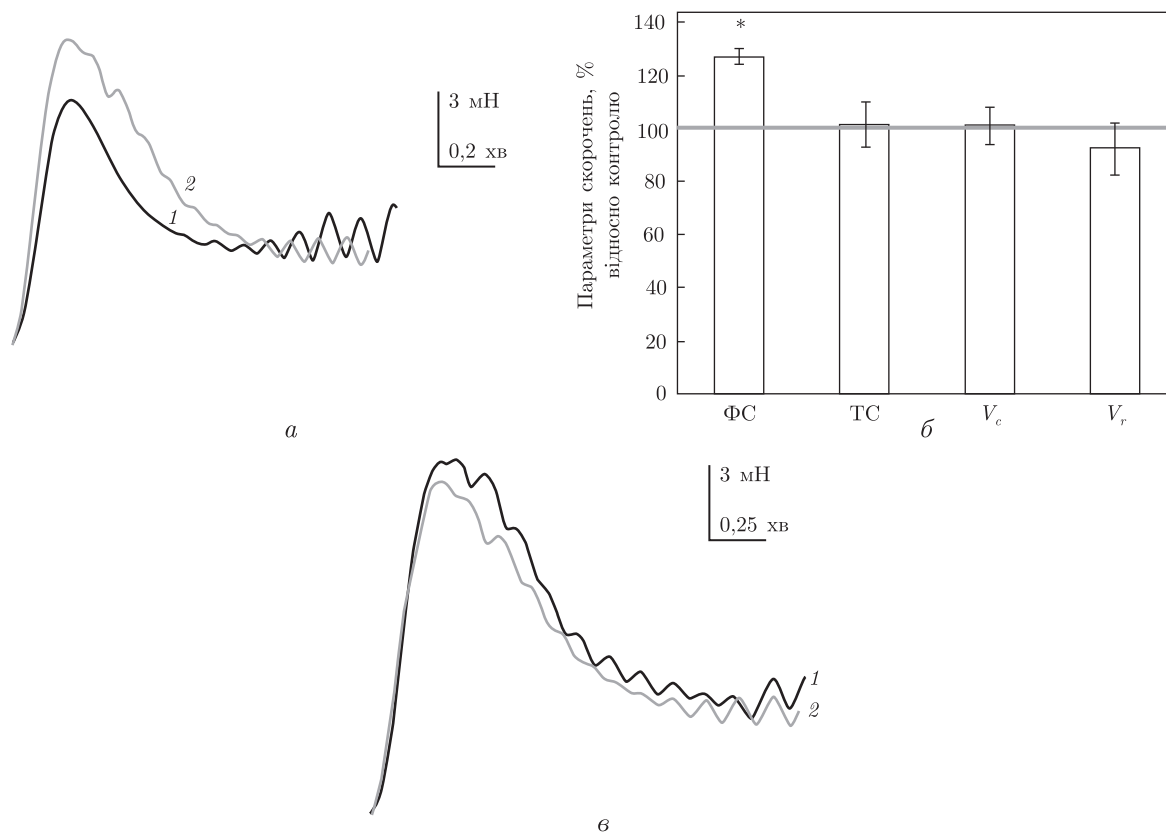


Рис. 3. Викликані ацетилхоліном ( $10^{-5}$  моль/л) скорочення кільцевих гладеньких м'язів шлунка: *a* — контроль (1), за наявності  $5 \cdot 10^{-2}$  мг/мл  $\text{TiO}_2$  (2); *б* — механокінетичні параметри таких скорочень за дії  $\text{TiO}_2$  у зазначеній концентрації; *в* — ацетилхолінові скорочення за умов попередньої інкубації м'язових смужок в нормальному розчині Кребса з вмістом  $\text{NaN}_3$  (100 мкмоль/л) (при відсутності (1) й за наявності  $5 \cdot 10^{-2}$  мг/мл  $\text{TiO}_2$  (2))

блокатора ПКК *L*-типу D-600 ( $10^{-5}$  моль/л). Відомо [13], що у підтриманні базального рівня іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у ГМК разом з саркоплазматичним ретикуломом беруть участь також мітохондрії. Останні, нагромаджуючи з цитоплазми надлишок цих катіонів, спрямовано вивільняють їх поблизу мембран компартментів саркоплазматичного ретикулума. Враховуючи, що механізм транспортування іонів  $\text{Ca}^{2+}$  у мітохондріальне депо є енергозалежним, нами досліджено вплив  $\text{TiO}_2$  ( $5 \cdot 10^{-2}$  мг/мл) на ГМ шлунка за умов блокування дихального ланцюга мітохондрій азидом натрію ( $\text{NaN}_3$ ). Як видно з рис. 3, преінкубація ГМС протягом 30 хв у розчині Кребса, до складу якого входив  $\text{NaN}_3$  (0,1 ммоль/л), усувала ефект активації  $\text{TiO}_2$  ( $5 \cdot 10^{-2}$  мг/мл) фазового компонента скорочень ГМ, викликаних ацетилхоліном.  $\text{NaN}_3$  усував також викликаний  $\text{TiO}_2$  приріст фазового компонента гіперкалієвої контрактури.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про те, що  $\text{TiO}_2$  в нанорозмірній формі є ефективним модулятором кінетики, амплітуди та частоти спонтанної скорочувальної активності ГМ шлунка. Змінюючи провідність плазматичної мембрани до іонів  $\text{Ca}^{2+}$  та енергетичний і кальцієвий гомеостази мітохондрій, відзначимо, що  $\text{TiO}_2$  впливає на збудження-гальмування ГМ, викликане ацетилхоліном й  $\text{K}^+$ -індукованою деполаризацією мембрани ГМК. Механізми вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з ріанодин- й  $\text{IP}_3$ -чутливого депо саркопла-

зматичного ретикулума ГМК не чутливі до дії  $\text{TiO}_2$ .

## Цитована література

1. *Warheit D. B.* How to measure hazards/risks following exposures to nanoscale or pigment-grade titanium dioxide particles // *Toxicol. Lett.* – 2013. – **220**, No 2. – P. 193–204.
2. *Giovanni M., Tay C. Y., Setyawati M. I., Xie J., Ong C. N., Fan R., Yue J., Zhang L., Leong D. T.* Toxicity profiling of water contextual zinc oxide, silver, and titanium dioxide nanoparticles in human oral and gastrointestinal cell systems // *Environ. Toxicol.* – 2014. – doi:10.1002/tox.22015.
3. *Oberdörster G., Sharp Z., Atudorei V., Elder A., Gelein R., Kreyling W., Cox C.* Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain // *Inhal. Toxicol.* – 2004. – **16**, No 6–7. – P. 437–445.
4. *Wang J., Chen C., Liu Y., Jiao F., Li W., Lao F., Li Y., Li B., Ge C., Zhou G., Gao Y., Zhao Y., Chai Z.* Potential neurological lesion after nasal instillation of TiO<sub>2</sub> nanoparticles in the anatase and rutile crystal phases // *Toxicol. Lett.* – 2008. – **183**, No 1–3. – P. 72–80.
5. *Meldrum B. S.* Glutamate as a neurotransmitter in the brain: Review of physiology and pathology // *J. Nutr.* – 2000. – **130**, № 4. – P. 1007S – 1015S.
6. *Okubo Y., Sekiya H., Namiki S.* Imaging extrasynaptic glutamate dynamics in the brain // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2010. – **107**, No 14. – doi:10.1073/pnas.0913154107.
7. *Shi H., Magaye R., Castranova V., Zhao J.* Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data // *Part. Fibre Toxicol.* – 2013. – **10**, No 15. – doi:10.1186/1743-8977-10-15.
8. *Cho W., Kang B., Lee J. K., Jeong J., Che J. H., Seok S. H.* Comparative absorption, distribution, and excretion of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles after repeated oral administration *Particle and Fibre* // *Toxicol.* – 2013. – **10**, No 9. – P. 2–9.
9. *Burdyga Th. V., Kosterin S. A.* Kinetic analysis of smooth muscle relaxation // *Gen. Physiol. Biophys.* – 1991. – **10**. – P. 589–598.
10. *Насіб'ян Л. С., Філіппов І. Б.* Модуляція скорочення міометрія шурів пептидогліканом клітинної стінки золотистого стафілокока // *Фізіол. журн.* – 2014. – **60**, № 5. – С. 62–72.
11. *Ward S. M., McLaren G. J., Sanders K. M.* Interstitial cells of Cajal in the deep muscular plexus mediate enteric motor neurotransmission in the mouse small intestine // *J. Physiol.* – 2006. – **573**, No 1. – P. 147–159.
12. *Horowitz B. M., Ward S. M., Sanders K. M.* Cellular and molecular basis for electrical rhythmicity in gastrointestinal muscles // *Annu. Rev. Physiol.* – 1999. – **61**. – P. 19–43.
13. *Ehlert F. J., Pak K. J., Griffin M. T.* Muscarinic agonists and antagonists: effects on gastrointestinal function // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2012. – **208**. – P. 343–374.

## References

1. *Warheit D. B.* *Toxicol. Lett.*, 2013, **220**, No 2: 193–204.
2. *Giovanni M., Tay C. Y., Setyawati M. I., Xie J., Ong C. N., Fan R., Yue J., Zhang L., Leong D. T.* *Environ. Toxicol.*, 2014, doi: 10.1002/tox.22015.
3. *Oberdörster G., Sharp Z., Atudorei V., Elder A., Gelein R., Kreyling W., Cox C.* *Inhal. Toxicol.*, 2004, **16**, No 6–7: 437–445.
4. *Wang J., Chen C., Liu Y., Jiao F., Li W., Lao F., Li Y., Li B., Ge C., Zhou G., Gao Y., Zhao Y., Chai Z.* *Toxicol. Lett.*, 2008, **183**, No 1–3: 72–80.
5. *Meldrum B. S.* *J. Nutr.*, 2000, **130**, No 4: 1007S–1015S.
6. *Okubo Y., Sekiya H., Namiki S.* *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2010, **107**, No 14, doi: 10.1073/pnas.0913154107.
7. *Shi H., Magaye R., Castranova V., Zhao J.* *Part. Fibre Toxicol.*, 2013, **10**, No 15, doi: 10.1186/1743-8977-10-15.
8. *Cho W., Kang B., Lee J. K., Jeong J., Che J. H., Seok S. H.* *Toxicol.*, 2013, **10**, No 9: 2–9.
9. *Burdyga Th. V., Kosterin S. A.* *Gen. Physiol. Biophys.*, 1991, **10**: 589–598.
10. *Nasibian L. S., Filippov I. B.* *Fiziol. Zh.*, 2014, **60**, No 5: 62–72 (in Ukrainian).
11. *Ward S. M., McLaren G. J., Sanders K. M.* *J. Physiol.*, 2006, **573**, No 1: 147–159.
12. *Horowitz B. M., Ward S. M., Sanders K. M.* *Annu. Rev. Physiol.*, 1999, **61**: 19–43.
13. *Ehlert F. J., Pak K. J., Griffin M. T.* *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2012, **208**: 343–374.

Інститут високих технологій  
Київського національного університету  
ім. Тараса Шевченка

Надійшло до редакції 14.05.2015



О. В. Цимбалюк, А. М. Науменко, А. Ю. Нипорко, Т. Л. Давидовская,  
В. А. Скрышевский

## Возбуждение–торможение гладких мышц желудка при взаимодействии с наноразмерным материалом диоксида титана

Институт высоких технологий Киевского национального университета им. Тараса Шевченко

*Исследованы эффекты наночастиц  $\text{TiO}_2$  (средний размер  $(21 \pm 5)$  нм) на процессы возбуждения–торможения в кольцевых гладких мышцах желудка крысы. Кумулятивное увеличение концентрации  $\text{TiO}_2$  ( $10^{-6}$ – $10^{-3}$  мг/мл) сопровождалось дозозависимым ингибированием спонтанных сокращений. Наночастицы  $\text{TiO}_2$  в концентрациях  $10^{-3}$ ,  $2.5 \cdot 10^{-2}$  и  $5 \cdot 10^{-2}$  мг/мл вызывали увеличение ацетилхолин- и  $\text{K}^+$ -индуцированных сокращений. Активация наночастицами  $\text{TiO}_2$  ацетилхолининдуцированных сокращений устранялась в присутствии D-600, и наоборот, наличие атропина не влияло на  $\text{TiO}_2$ -вызванную стимуляцию  $\text{K}^+$ -индуцированных сокращений. Наночастицы не влияли на сокращения, вызванные выходом  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума, но их эффекты исчезали в присутствии ингибитора дыхательной цепи митохондрий азидата натрия.*

**Ключевые слова:** наночастицы  $\text{TiO}_2$ , гладкие мышцы желудка, спонтанные и индуцированные сокращения.

O. V. Tsybalyuk, A. M. Naumenko, A. Yu. Nyporko, T. L. Davidovska,  
V. A. Skryshevsky

## Excitation-inhibition of stomach smooth muscles by the nano-sized titanium dioxide materials

Institute of High Technology, Taras Shevchenko National University of Kiev

*The aim of our work consisted in the investigation of the effects of  $\text{TiO}_2$  nanoparticles (average size of  $21 \pm 5$  nm) on the contractile activity of circular smooth muscles from rat's stomach. The cumulative increase in the concentration of  $\text{TiO}_2$  ( $10^{-6}$ – $10^{-3}$  mg/ml) is accompanied by a dose-dependent inhibition of spontaneous contractions. When using  $\text{TiO}_2$  concentrations  $10^{-3}$ ,  $2.5 \cdot 10^{-2}$ , and  $5 \cdot 10^{-2}$  mg/ml, the significant increase, of acetylcholine- and  $\text{K}^+$ -induced contractions are observed. The activation of acetylcholine-induced contractions is essentially inhibited by D-600. Vice versa, the atropine presence didn't eliminate the  $\text{TiO}_2$ -stimulated activation of high- $\text{K}^+$ -induced contractions. Nanoparticles didn't affect the contractions caused by the release of  $\text{Ca}^{2+}$  from sarcoplasmic reticulum, but their effects are essentially eliminated via the previous inhibition of the mitochondria function by sodium azide.*

**Keywords:**  $\text{TiO}_2$  nanoparticles, gastric smooth muscles, spontaneous and induced contractions.