



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 TiO_2 (середній розмір (21 ± 5) нм) на процеси збудження–гальмування в кільцевих гладеньких м'язах шлунка щура. Кумулятивне збільшення концентрації TiO_2 (10^{-6} – 10^{-3} мг/мл) супроводжувалося дозозалежним інгібуванням спонтанних скорочень. Наночастинки TiO_2 у концентраціях 10^{-3} , $2,5 \cdot 10^{-2}$ і $5 \cdot 10^{-2}$ мг/мл викликали збільшення ацетилхолін- і K^+ -індукованих скорочень. Активація наночастинок TiO_2 ацетилхолініндукованих скорочень усувалася у присутності D-600, і навпаки, наявність атропіну не впливала на TiO_2 -викликану стимуляцію K^+ -індукованих скорочень. Наночастинки не впливали на скорочення, викликані виходом Ca^{2+} з саркоплазматичного ретикулума, але їх ефекти зникали в присутності інгібітора дихально-го ланцюга мітохондрій азиду натрію.

Ключові слова: наночастинки TiO_2 , гладенькі м'язи шлунка, спонтанні та індуковані скорочення.

Серед штучно синтезованих наноматеріалів нанорозмірний діоксид титану (TiO_2) займає одне з перших місць за обсягом виробництва. Існуючи в кількох модифікаціях, 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 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 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 цибуліні, 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 Ca^{2+} через канали NMDA-рецепторів до цього агоніста [5, 6].

Одним з головних шляхів надходження 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 дослідях використовували нормальний розчин Кребса (НРК) з концентрацією складових, ммоль/л: NaCl 120,4, KCl 5,9, NaHCO_3 15,5, NaH_2PO_4 1,2, MgCl_2 1,2, CaCl_2 2,5, глюкоза — 11,5; pH 7,4. Номінально безкальцієвий розчин Кребса (НБРК) готували шляхом заміни CaCl_2 на еквімолярну кількість MgCl_2 . Гіперкалієвий розчин Кребса готували шляхом заміни у вихідному розчині Кребса необхідної частини іонів Na^+ на еквімолярну кількість іонів K^+ . У дослідях використовували: кофеїн, атропін, азид натрію, вератридин, ацетилхолін.

Наночастинок TiO_2 (PlasmaChem GmbH, Німеччина) використовували у формі нанопорошку (суміш рутилу й анатазу), середній розмір частинок (21 ± 5) нм. Нанопорошок 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 TiO_2 здійснювали її ультразвукову обробку протягом 2 хв при $\nu = 37$ кГц. Дзета-потенціал суспензії наночастинок TiO_2 , виміряний за допомогою пристрою “Zetasizer nano” (люб'язно 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 TiO_2 на спонтанну скорочувальну активність гладеньком'язових смужок (ГМС) кільцевих ГМ шлунка. Встановлено (рис. 1, а, б), що за наявності в НРК 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 тонусу 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 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-

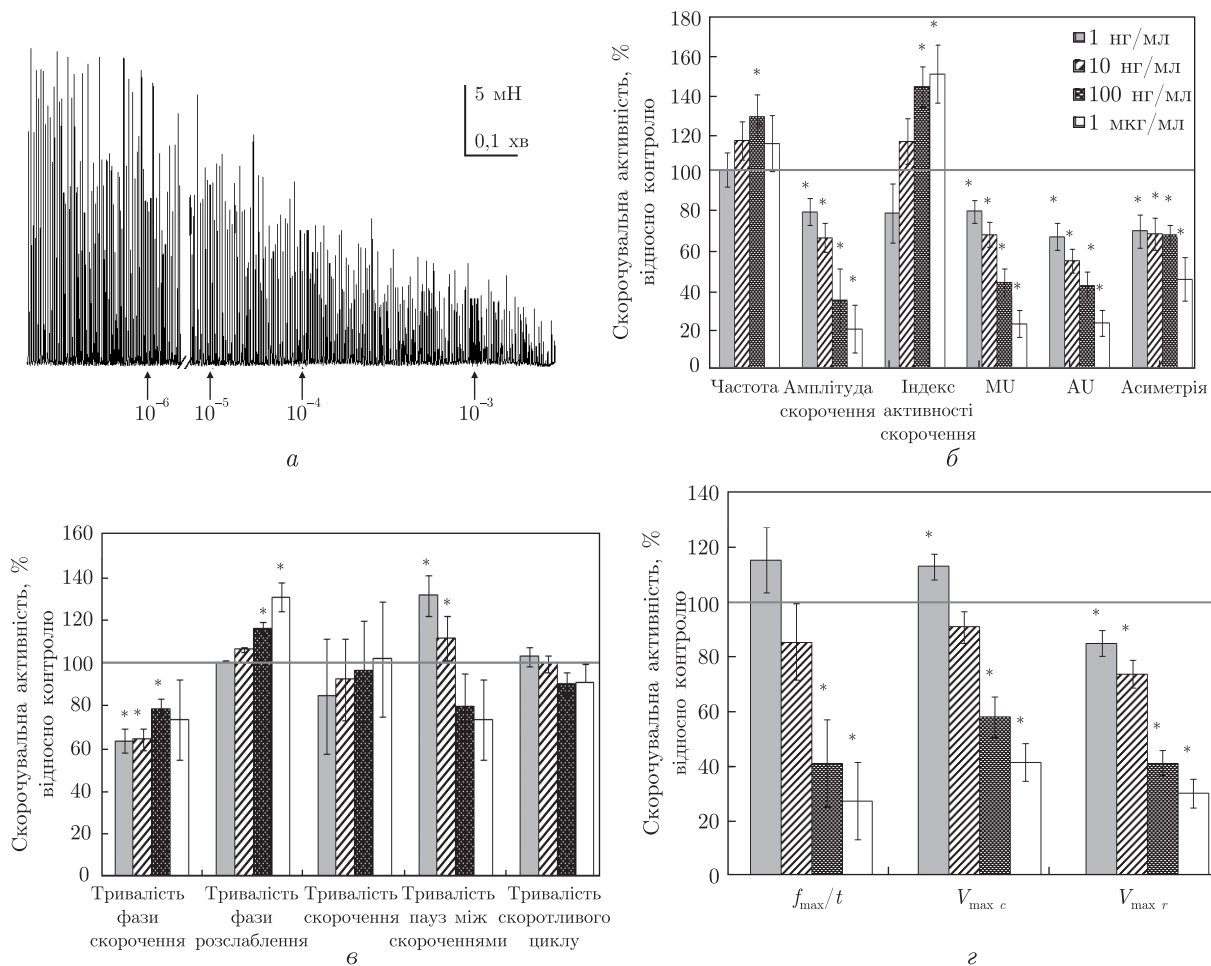


Рис. 1. Спонтанна скорочувальна активність (а) та її показники (б– г) ГМ шлунка в контролі та за умов кумулятивного збільшення концентрації (10^{-6} – 10^{-3}) мг/мл наночастинок TiO_2 . За 100% прийнято відповідні показники спонтанної активності в контролі (вісь ординат); * — $p < 0,05$. Умовні позначення: 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

бувалось збільшення їх частоти. В дослідях (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 $(41,3 \pm$

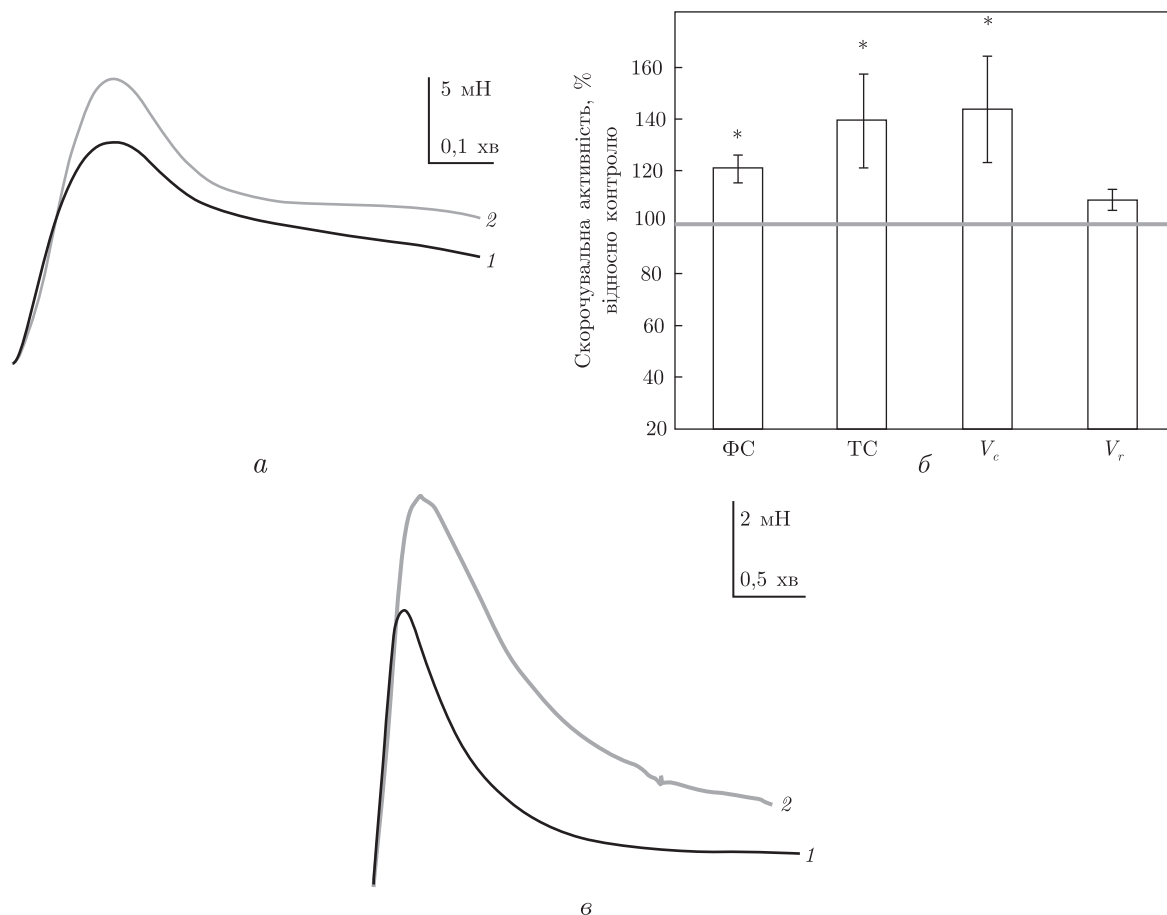


Рис. 2. Викликані K^+ -індукованою деполяризацією (80 ммоль/л) скорочення ГМ шлунка: *a* — контроль (1), за наявності $5 \cdot 10^{-2}$ мг/мл TiO_2 (2); *б* — механокінетичні параметри K^+ -індукованих скорочень за дії TiO_2 у зазначеній концентрації; *в* — гіперкалієва контрактура атропінізованих (10 мкмоль/л) ГМ (при відсутності (1) і за наявності $5 \cdot 10^{-2}$ мг/мл 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 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 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 TiO_2 на збудження ГМС, викликане гіперкалієвим (80 ммоль/л) розчином Кребса (рис. 2). У дослідях після контрольних вимірів до НРК вносили суспензію наночастинок 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 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 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 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 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 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 Ca^{2+} через відкриті K^+ -індукованою деполяризацією потенціалкеровані Ca^{2+} -канали (ПКК) L-типу плазматичної мембрани гладеньком'язових клітин (ГМК) активує механізм Ca^{2+} -індукованого вивільнення Ca^{2+} з ріанодинчутливого депо, досліджували дію TiO_2 на кофеїн-викликані (20 ммоль/л) скорочення м'язових препаратів у НБРК. Встановлено, що за дії TiO_2 у зазначених вище концентраціях амплітуда кофеїн-викликаних скорочень залишалась на рівні контролю. Отримані дані дають підставу вважати, що зареєстровані в дослідях зміни гіперкалієвої контрактури за наявності TiO_2 , вірогідно, пов'язані з безпосереднім його впливом на ПКК гладеньком'язових клітин.

У процесі роботи також досліджували дію 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 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 Ca^{2+} , що вивільняються з інозитолтрифосфат (IP_3)-чутливого депо саркоплазматичного ретикулума, а також надходять в міоцити через ПКК L-типу. В наших дослідях за наявності TiO_2 не відбувалось змін викликаних ацетилхоліном скорочень у НБРК та за

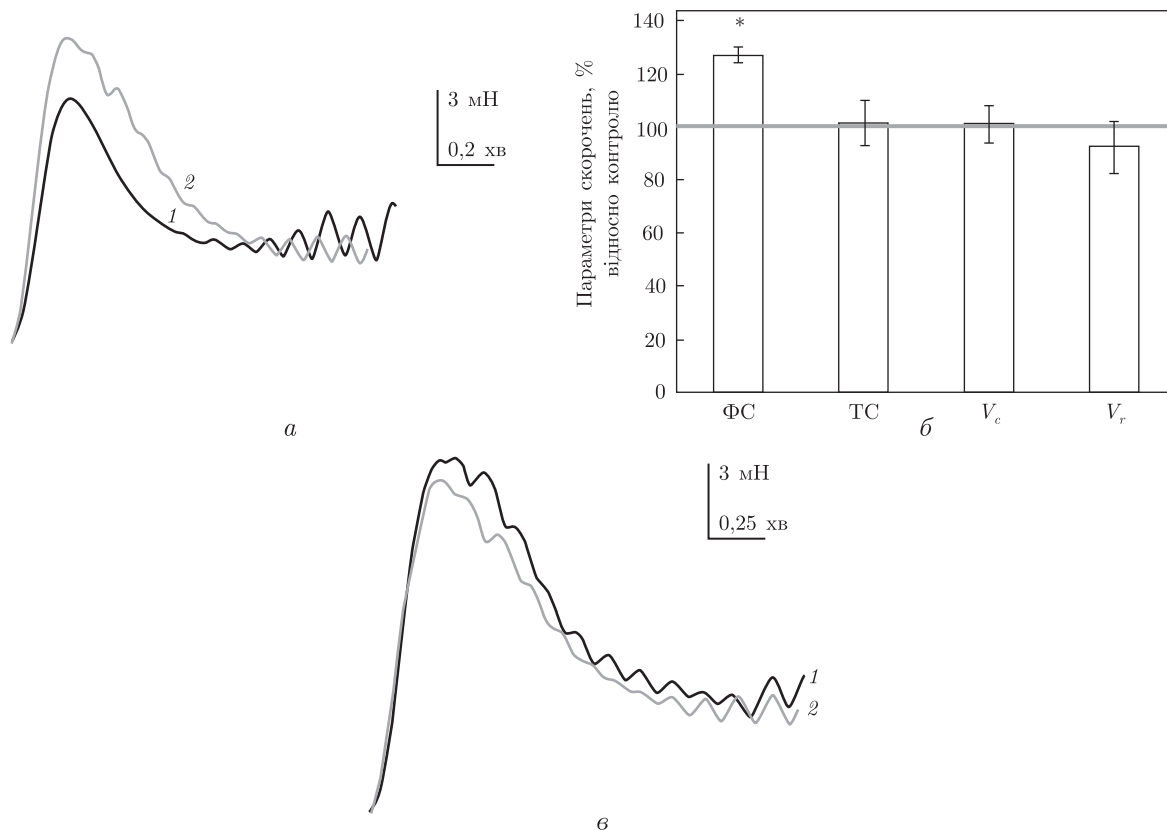


Рис. 3. Викликані ацетилхоліном (10^{-5} моль/л) скорочення кільцевих гладеньких м'язів шлунка: *а* — контроль (1), за наявності $5 \cdot 10^{-2}$ мг/мл TiO_2 (2); *б* — механокінетичні параметри таких скорочень за дії TiO_2 у зазначеній концентрації; *в* — ацетилхолінові скорочення за умов попередньої інкубації м'язових смужок в нормальному розчині Кребса з вмістом NaN_3 (100 мкмоль/л) (при відсутності (1) й за наявності $5 \cdot 10^{-2}$ мг/мл TiO_2 (2))

наявності блокатора ПКК *L*-типу D-600 (10^{-5} моль/л). Відомо [13], що у підтриманні базального рівня іонів 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 ретикулу. Враховуючи, що механізм транспортування іонів Ca^{2+} у мітохондріальне депо є енергозалежним, нами досліджено вплив TiO_2 ($5 \cdot 10^{-2}$ мг/мл) на ГМ шлунка за умов блокування дихального ланцюга мітохондрій NaN_3 . Як видно з рис. 3, преінкубація ГМС протягом 30 хв у розчині Кребса, до складу якого входив NaN_3 (0,1 ммоль/л), усувала ефект активації TiO_2 ($5 \cdot 10^{-2}$ мг/мл) фазового компонента скорочень ГМ, викликаних ацетилхоліном. NaN_3 усував також викликаний TiO_2 приріст фазового компонента гіперкалієвої контрактури.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про те, що TiO_2 в нанорозмірній формі є ефективним модулятором кінетики, амплітуди та частоти спонтанної скорочувальної активності ГМ шлунка. Змінюючи провідність плазматичної мембрани до іонів Ca^{2+} та енергетичний і кальцієвий гомеостазі мітохондрій, відзначимо, що TiO_2 впливає на збудження-гальмування ГМ, викликане ацетилхоліном й K^+ -індукованою деполяризацією мембрани ГМК. Механізми вивільнення Ca^{2+} з ріанодин- й IP_3 -чутливого депо саркоплазматичного ретикулу ГМК не чутливі до дії 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 TiO₂ 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. Burduga 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 шлунка 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. Burduga Th. V., Kosterin S. A. *Gen. Physiol. Biophys.*, 1991, **10**: 589–598.
10. Nasib'yan 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 TiO_2 (средний размер (21 ± 5) нм) на процессы возбуждения–торможения в кольцевых гладких мышцах желудка крысы. Кумулятивное увеличение концентрации TiO_2 (10^{-6} – 10^{-3} мг/мл) сопровождалось дозозависимым ингибированием спонтанных сокращений. Наночастицы TiO_2 в концентрациях 10^{-3} , $2.5 \cdot 10^{-2}$ и $5 \cdot 10^{-2}$ мг/мл вызывали увеличение ацетилхолин- и K^+ -индуцированных сокращений. Активация наночастицами TiO_2 ацетилхолининдуцированных сокращений устранялась в присутствии D-600, и наоборот, наличие атропина не влияло на TiO_2 -вызванную стимуляцию K^+ -индуцированных сокращений. Наночастицы не влияли на сокращения, вызванные выходом Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, но их эффекты исчезали в присутствии ингибитора дыхательной цепи митохондрий азидата натрия.

Ключевые слова: наночастицы TiO_2 , гладкие мышцы желудка, спонтанные и индуцированные сокращения.

O. V. Tsymbalyuk, 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 TiO_2 nanoparticles (average size of 21 ± 5 nm) on the contractile activity of circular smooth muscles from rat's stomach. The cumulative increase in the concentration of TiO_2 (10^{-6} – 10^{-3} mg/ml) is accompanied by a dose-dependent inhibition of spontaneous contractions. When using TiO_2 concentrations 10^{-3} , $2.5 \cdot 10^{-2}$, and $5 \cdot 10^{-2}$ mg/ml, the significant increase, of acetylcholine- and 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 TiO_2 -stimulated activation of high- K^+ -induced contractions. Nanoparticles didn't affect the contractions caused by the release of Ca^{2+} from sarcoplasmic reticulum, but their effects are essentially eliminated via the previous inhibition of the mitochondria function by sodium azide.

Keywords: TiO_2 nanoparticles, gastric smooth muscles, spontaneous and induced contractions.