

Влияние физико-химических факторов на ζ -потенциалы и размеры липидных наночастиц при инкапсуляции РНК

© Лисовский⁺ Дмитрий Сергеевич, Дмитриева^{*+} Ирина Борисовна

Кафедра физической и неорганической химии. Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

ул. проф. Попова, д.14. г. Санкт-Петербург, 197022. Россия. +7 (812) 499-39-00, доб. 4140.

E-mail: lisovskij.dmitrij@pharminnotech.com ; irina.dmitrieva@pharminnotech.com

*Ведущий направление; ⁺Поддерживающий переписку

Ключевые слова: липосомы, рибонуклеиновая кислота, инкапсуляция, механизм соллюбилизации, электрокинетический потенциал.

Аннотация

В данной работе описывается инкапсуляция рибонуклеиновой кислоты в липидные наночастицы. Основное внимание уделяется механизму взаимодействия РНК и липидной мембраны. Для липидных наночастиц измеряли электрокинетический потенциал поверхности и размер, факт взаимодействия между РНК и липидной мембраной доказывали благодаря изменению данных характеристик для липосом, соллюбилизированных РНК, по сравнению с незагруженными липосомами. Установлено, что липидный бислой липосомы и молекула РНК несут отрицательный заряд, при наличии соллюбилизации можно утверждать, что её движущая сила отличается от простого электростатического взаимодействия. Показано, что изоэлектрическая точка исследуемого образца липида лежит в сильнокислой области, что объясняется наличием анионных липидов в составе лецитина. Примечательно, что электрокинетические потенциалы загруженных липидных наночастиц имеют меньшее абсолютное значение по сравнению с незагруженными, что объясняется уменьшением средней плотности заряда на поверхности липосомы. Установлено, что соллюбилизация РНК в липидные наночастицы имеет одинаковую движущую силу и протекает по одинаковому механизму в диапазоне pH 3-9 и диапазоне ионных сил от 10^{-5} до 10^{-2} моль/л. Изменение способа гидратации липида с простого растворения на метод регидратации тонких плёнок способствует образованию более крупных частиц и не даёт существенной корреляции электрокинетических свойств. Размеры липидных наночастиц, загруженных РНК, имеют в целом большие размеры, по сравнению с незагруженными, из-за увеличения толщины ионной атмосферы из соллюбилируемого вещества на поверхности мембраны. Установлено, что РНК взаимодействует с липидным бислоем как гидрофильное вещество, соллюбилируясь не только во внутренней полости липосомы, но и на её поверхности.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б. Влияние физико-химических факторов на ζ -потенциалы и размеры липидных наночастиц при инкапсуляции РНК. *Бутлеровские сообщения*. 2026. Т.85. №1. С.73-81. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-1-73

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б. Влияние физико-химических факторов на ζ -потенциалы и размеры липидных наночастиц при инкапсуляции РНК. *Бутлеровские сообщения* С. 2026. Т.12. №1. Id.2. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-1-73/ROI-jbc-RC/26-12-1-2

The output for citing the English online version of the article:

Dimitry S. Lisovsky, Irina B. Dmitrieva. The influence of physico-chemical factors to the ζ -potentials and sizes of lipid nanoparticles during RNA encapsulation. *Butlerov Communications C*. 2026. Vol.12. No.1. Id.2. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-1-73/ROI-jbc-C/26-12-1-2

Литература

- [1] Горбик В.С., Шпрах З.С., Козлова Ж.М., Салова В.Г. Липосомы, как система таргетной доставки лекарственных средств (обзор). *Российский биотерапевтический журнал*. **2021**. №20(1). С.33-41. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/liposomy-kak-sistema-targetnoy-dostavki-lekarstvennyh-sredstv-obzor> (дата обращения: 26.12.2023). DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-33-41. [V.S. Gorbik, Z.S. Shprakh, G.M. Kozlova, V.G. Salova. Liposomes as target delivery system for drugs (a review). *Russian Biotherapeutic Journal*. **2021**. No.1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/liposomy-kak-sistema-targetnoy-dostavki-lekarstvennyh-sredstv-obzor/> DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-33-41 (Russian)]
- [2] Михеев А.А., Шмендель Е.В., Жестовская Е.С., Назаров Г.В., Маслов М.А. Катионные липосомы как средства доставки нуклеиновых кислот. *Тонкие химические технологии*. **2020**. №15(1). С.7-27. DOI: 10.32362/2410-6593-2020-15-1-7-27 [A.A. Miheev, E.V. Shmendel, E.S. Zhestovskaya, et. al. Cationic liposomes as nucleic acid delivery system. *Fine Chemical Technologies*. **2020**. No.15(1). P.7-27. DOI: 10.32362/2410-6593-2020-15-1-7-27 (Russian)]
- [3] Liu Peng, Chen Guiliang, Z. Jingchen. A review of liposomes as a drug delivery system: current status of approved products, regulatory environments, and future perspectives. *Molecules*. **2022**. Vol.27. P.1-23. DOI: 10.3390/molecules27041372
- [4] Hamdi Nsairat, Dima Khater, Usama Sayed, et al. Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon*. **2022**. Vol.8. I.5. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09394
- [5] Leif Carlsson, Jonathan C. Clarke, Christopher Yen, et al. Biocompatible, purified VEGF-A mRNA improves cardiac function after intracardiac injection 1 week post-myocardial infarction in swine. *Molecular Therapy: Methods & Clinical Development*. **2018**. Vol.9. P.330-346. DOI: 10.1016/j.omtm.2018.04.003
- [6] Филатова А.Ю., Скоблов М.Ю. Использование siРНК в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского*. **2014**. №4. С.12-19. [A.Yu. Filatova, M.Yu. Skoblov. Using of siRNA in the treatment of cardiovascular diseases. *Clinical and Experimental Surgery. Academic B.V. Petrovsky Journal*. **2014**. No.4. P.12-19. (Russian)]
- [7] Великий Д.А., Гичкун О.Е., Шевченко А.О. МикроРНК: роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, перспективы клинического применения. *Клиническая лабораторная диагностика*. **2018**. №63(7). С.403-409. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-7-403-409>. [D.A. Veliky, O.E. Gichkun, A.O. Shevchenko. MicroRNA: its role in the development of cardiovascular diseases, prospects for clinical application. *Clinical Laboratory Diagnostics*. **2018**. No.63(7). P.403-409. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-7-403-409 (Russian)]
- [8] Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б. Влияние физико-химических факторов на средний размер липидных наночастиц соевого лецитина в водных растворах. *Бутлеровские сообщения С*. **2024**. Т.8. №3. Id.12. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-79-8-116/ROI-jbc-RC/24-8-3-12 [Dimitry S. Lisovsky, Irina B. Dmitrieva. Influence of physical-chemical factors to soybean lecithin lipid nanoparticles average size in aqueous systems. *Butlerov Communications C*. **2024**. Vol.8. No.3. Id.12. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-79-8-116/ROI-jbc-C/24-8-3-12]
- [9] Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б. Влияние кислотности и ионной силы на средний размер липосом из фосфатидилхолина. Раздел: Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине. *Сборник научных трудов 5-й Международной конференции, посвященной 155-летию со дня рождения профессора Е.С. Лондона. Санкт-Петербург, 5-6 декабря 2024 года. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова*. **2024**. С.81-88. EDN GXAHСJ. [D.S. Lisovsky, I.B. Dmitrieva. Influence of acidity and ionic strength to phosphatidylcholine average liposome size: Modern achievements of chemical-biological sciences in preventive and clinical medicine. *Journal of 5-th International Conference Dedicated to the 155-th Anniversary Prof. E.S. London. Saint-Petersburg, 5-6 December 2024. Nord-West State Medical University I.I. Mechnokov*. **2024**. P.81-88. EDN GXAHСJ. (Russian)]
- [10] Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б. Изучение агрегационной и седиментационной стабильностей водных дисперсий лецитина соевого при изменениях внешних условий. *Бутлеровские сообщения С*. **2025**. Т.10. №2. Id.17. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-82-6-137/ROI-jbc-RC/25-10-2-17. [Dimitry S. Lisovsky, Irina B. Dmitrieva. Studying of soybean lecithin lipid aqueous dispersions systems aggregation and sedimentation stability in various conditions. *Butlerov Communications C*. **2025**. Vol.10. No.2. Id.17. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-82-6-137/ROI-jbc-C/25-10-2-17]
- [11] Балкунова М.Н., Лисовский Д.С. Изучение устойчивости наночастиц соевого лецитина в водных растворах в различных условиях Раздел: Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине. *Сборник научных трудов 5-й Международной конференции, посвященной 155-летию со дня рождения профессора Е.С. Лондона. Санкт-Петербург, 5-6 декабря 2024 года. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова*. **2024**. С. 32-38. EDN OSSEMC. [M.N. Balkunova, D.S. Lisovsky

- Studying of soybean lecithin nanoparticles stability in aqueous solutions in various conditions: Modern achievements of chemical-biological sciences in preventive and clinical medicine. *Journal of 5-th International Conference Dedicated to the 155-th Anniversary Prof. E.S. London. Saint-Petersburg, 5-6 December 2024. Nord-West State Medical University I.I. Mechnokov*. **2024**. P.32-38. EDN OSSEMC. (Russian)]
- [12] Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б. Изучение электрокинетических свойств и размеров липидных наночастиц, солюбилизированных РНК. Раздел: Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине. *Сборник научных трудов 6-й Международной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.В. Соколовского. Санкт-Петербург, 20-21 ноября 2025 года. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова*. **2025**. С.36-40. EDN DLVUIW [D.S. Lisovsky, I.B. Dmitrieva. Studying of electrokinetic properties and sizes of lipid nanoparticles with solubilized RNA. Modern achievements of chemical-biological sciences in preventive and clinical medicine. *Journal of 6-th international conference dedicated to the 100-th anniversary prof. V.V. Sokolovsky. Saint-Petersburg, 20-21 November 2025. Nord-West State Medical University I.I. Mechnokov*. **2025**. P.36-40. EDN DLVUIW. (Russian)]
- [13] Шерстнев В.В., Чухно А.С., Попов А.С. и др. Физико-химические свойства модифицированного бычьего сывороточного альбумина: влияние условий гелеобразования на изоэлектрическую точку и реологию. *Бутлеровские сообщения*. **2024**. Т.79. №8. С.90-102. DOI 10.37952/ROI-jbc-01/24-79-8-90. EDN ILJKKH. [V.V. Sherstnev, A.S. Chukhno, A.S. Popov, *et al.* Physico-chemical properties of modified bovine serum albumin: effect of gelation conditions on isoelectric point and rheology. *Butlerov Communication*. **2024**. Vol.79. №8. P.90-102. DOI 10.37952/ROI-jbc-01/24-79-8-90. EDN ILJKKH]
- [14] Dmitry S. Lisovsky, Irina B. Dmitrieva. The influence of physico-chemical factors to the ζ -potentials and sizes of lipid nanoparticles during RNA encapsulation. *Butlerov Communications C*. **2026**. Vol.12. No.1. Id.2. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-1-73/ROI-jbc-C/26-12-1-2
- [15] Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б. Влияние физико-химических факторов на ζ -потенциалы и размеры липидных наночастиц при инкапсуляции РНК. *Бутлеровские сообщения C*. **2026**. Т.12. №1. Id.2. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-1-73/ROI-jbc-RC/26-12-1-2

The English version of the article have been published in the international edition of the journal

Butlerov Communications C
Advances in Biochemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI: jbc-C/26-12-1-2

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-1-73/ROI-jbc-C/26-12-1-2

The influence of physico-chemical factors to the ζ -potentials and sizes of lipid nanoparticles during RNA encapsulation

Dimitry S. Lisovsky,⁺ Irina B. Dmitrieva*⁺

Department of Physical and Inorganic Chemistry. Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University. Ministry of Health of the Russian Federation. Prof. Popova St., 14.

Saint-Petersburg, 197022. Russia. Phone: +7 (812) 499-39-00, add. 4140.

E-mail: lisovskij.dmitrij@pharminnotech.com ; irina.dmitrieva@pharminnotech.com

*Supervising author; ⁺Corresponding author

Keywords: liposomes, ribonucleic acid, encapsulation, solubilization mechanism, electrokinetic potential.

Abstract

This article describes the encapsulation of ribonucleic acid in lipid nanoparticles. The main focus is on the mechanism of interaction between RNA and the lipid membrane. The electrokinetic potential of the surface and size were measured for lipid nanoparticles, and the interaction between RNA and the lipid membrane was proved by changing these characteristics for liposomes solubilized with RNA compared with empty liposomes. It has been established that the lipid bilayer of the liposome and the RNA molecule carry a negative charge; in the presence of solubilization, it can be argued that its driving force differs from a simple electrostatic interaction. It was found that the isoelectric point of the lipid sample lies in a highly acidic region, which is explained by the presence of anionic lipids in lecithin. It has been established that the electrokinetic potentials of loaded lipid nanoparticles have a lower absolute value than those of unloaded ones, which is explained by a decrease in the average charge density on the liposome surface. It has been established that the RNA solubilization into lipid nanoparticles has the same driving force and proceeds by the same mechanism in the pH range 3-9 and the range of ionic strength from 10^{-5} to 10^{-2} mol/L. Changing the method of lipid hydration from simple dissolution to thin film rehydration method promotes the formation of larger particles and does not significantly correlate electrokinetic properties. The sizes of lipid nanoparticles loaded with RNA are typically larger than those unloaded due to an increase in the thickness of the ionic atmosphere of the solubilized substance on the membrane surface. It has been established that RNA interacts with the lipid bilayer as a hydrophilic substance, solubilizing not only in the inner reservoir, but also on its surface.