

Зависимость эффективностей инкапсуляции РНК в липидные наночастицы от физико-химических факторов среды

© 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. Тел.: +7 (812) 499-39-00, доб. 4140.
E-mail: lisovskij.dmitrij@pharminnotech.com, irina.dmitrieva@pharminnotech.com

*Ведущий направление; ⁺Поддерживающий переписку

Ключевые слова: лисопомы, рибонуклеиновая кислота, эффективность инкапсуляции, механизм инкапсуляции, электростатическое взаимодействие, критическая концентрация мицеллообразования.

Аннотация

В работе исследовали влияние различных факторов среды на эффективности инкапсуляции рибонуклеиновой кислоты в липосомы и свойства получаемых липосом. Изучена роль солевого фона раствора, относительной концентрации РНК, температуры и способа гидратации липида на выход процесса при заключении РНК в липидные наночастицы. Концентрацию РНК при инкапсуляции измеряли потенциометрическим методом. Установлено, что наибольшая эффективность инкапсуляции РНК в липидные наночастицы и наибольшая ёмкость липосом достигаются в диапазоне ионных сил 10^{-4} - 10^{-3} моль/л. Дальнейшее увеличение ионных сил приводит к подавлению движущей силы инкапсуляции. Уменьшение солевого фона ниже 10^{-4} моль/л приводит к уменьшению эффективности инкапсуляции и ёмкости липосом из-за увеличения сил электростатического отталкивания. Установлено, что смена способа гидратации липида с простого растворения на метод регидратации тонких плёнок способствует незначительному увеличению эффективности инкапсуляции из-за увеличения размеров частиц дисперсной фазы. Повышение температуры оказывает дезинтегрирующее действие на систему РНК/липид, приводя к уменьшению эффективности инкапсуляции и размеров получаемых липидных наночастиц. Установлено, что критическая концентрация мицеллообразования лецитина незначительно возрастает с ростом температуры, подобно другим ионогенным поверхностно-активным веществам. Связывание РНК в липидные наночастицы происходит, по-видимому, за счёт образования водородных связей и Ван-дер-Ваальсовых сил. Ультразвуковая обработка затрудняет инкапсуляцию РНК в липидные наночастицы.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б. Зависимость эффективностей инкапсуляции РНК в липидные наночастицы от физико-химических факторов среды. *Бутлеровские сообщения*. 2026. Т.86. №5. С.97-105.
DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-5-97

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б. Зависимость эффективностей инкапсуляции РНК в липидные наночастицы от физико-химических факторов среды. *Бутлеровские сообщения* С. 2026. Т.13. №2. Id.8. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-5-97/ROI-jbc-C/26-13-2-8 (Russian)

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

Dimitry S. Lisovsky, Irina B. Dmitrieva. Dependence of the RNA encapsulation efficiency in lipid nanoparticles on physico-chemical environmental factors. *Butlerov Communications* С. 2026. Vol.13. No.2. Id.8. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-5-97/ROI-jbc-C/26-13-2-8

Литература

- [1] А.А. Новикова, П. Кезимана, Я.М. Станишевский Методы получения липосом, используемых в качестве носителей лекарственных средств. *Регистрация и разработка лекарственных средств*. 2017. №2(19). С.134-138. [A.A. Novikova, P. Kezimana, Ya.M. Stanishevsky Methods of obtaining liposomes used as drug carriers. *Registration and Development of Medicines*. 2017. №2(19). P.134-138].

- [2] R. Nagarajan. Amphiphilic surfactants and amphiphilic polymers: principles of molecular assembly. *Amphiphiles: Molecular Assembly and Applications American Chemical Society*. **2011**. P.1-22.
- [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**.V.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*. Vol.9. June **2018**. 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**. No.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**. Т.63(7). С.403-409. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-7-403-409 [D.A. Velikiy, O.E. Gichkun, A.O. Shevchenko. MicroRNA: its role in the development of cardiovascular diseases, prospects for clinical application. *Clinical Laboratory Diagnostics*. **2018**. Vol.63(7). P.403-409. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-7-403-409 (Russian)]
- [8] Горбик В.С., Шпрах З.С., Козлова Ж.М. и др. Липосомы как система таргетной доставки лекарственных средств (обзор). *Российский биотерапевтический журнал*. **2021**. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/liposomy-kak-sistema-targetnoy-dostavki-lekarstvennyh-sredstv-obzor> (дата обращения: 26.12.2023). [V.S. Gorbik, Z.S. Shprakh, G.M. Kozlova, V.G. Salova. Liposomes as target delivery system for drugs (an review). *Russian Biotherapeutic Journal*. **2021**. No.1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/liposomy-kak-sistema-targetnoy-dostavki-lekarstvennyh-sredstv-obzor>. (Russian)].
- [9] Татосян К.А., Устьянцев И.Г., Крамеров Д.А. Деградация РНК в эукариотических клетках. *Молекулярная биология*. **2020**. Т.54. № 4. С.542-561. DOI: 10.31857/S0026898420040163 [K.A. Tatosyan, I.G. Ust`yantsev, D.A. Kramerov. RNA degradation in eukaryotic cells. *Molecular Biology*. **2020**. Vol.54. No.4. P.542-561. DOI: 10.31857/S0026898420040163 (Russian)]
- [10] Чухно А.С., Новикова Е.К., Сучкова К.М. и др. Реологические свойства биополимерного гидрогеля на основе бычьего сывороточного альбумина как носителя биологически активных веществ для лечения заболеваний кожи. *Бутлеровские сообщения*. **2024**. Т.79. №9. С.108-118. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-79-9-108. EDN JVOERP. [Alexander S. Chukhno, Ekaterina K. Novikova, Ksenia M. Suchkova, Vladislav V. Sherstnev, Irina S. Ivanova, Alexey S. Popov, Irina A. Chukhno, Arina A. Popova. Rheological properties of biopolymer hydrogel based on bovine serum albumin as a carrier of biologically active substances for the treatment of skin diseases. *Butlerov Communications C*. **2024**. Vol.8. No.3. Id.14. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-79-9-108/ROI-jbc-C/24-8-3-14. EDN JVOERP]
- [11] Шерстнев В.В., Чухно А.С., Сучкова К.М. и др. Влияние применения поперечной сшивки азотсодержащим гетероциклическим соединением между молекулами модифицированного бычьего сывороточного альбумина на реологические свойства гидрогелей. *Бутлеровские сообщения*. **2024**. Т.79. №9. С.96-107. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-79-9-96. EDN YZSPGO. [Vladislav V. Sherstnev, Alexander S. Chukhno, Ksenia M. Suchkova, Ekaterina R. Tukhvatullina, Alexey S. Popov, Irina S. Ivanova, Ekaterina I. Anikina. The effect of cross-linking with a nitrogen-containing heterocyclic compound between molecules of modified bovine serum albumin on the rheological properties of hydrogels. *Butlerov Communications C*. **2024**. Vol.8. No.3. Id.13. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-79-9-96/ROI-jbc-C/24-8-3-13. EDN YZSPGO].
- [12] David B. Fenske, Pieter R. Cullis. Entrapment of small molecules and nucleic acid-based drugs in liposomes. *Methods in Enzymology*. **2005**. Vol.391. P.7-40. DOI: 10.1016/S0076-6879(05)91001-X
- [13] Silvia Pisani, *et al.* Investigation and comparison of active and passive encapsulation methods for loading proteins into liposomes. *International Journal of Molecular Sciences*. **2023**. Vol.24(17). P.13542. DOI: 10.3390/ijms241713542
- [14] 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-*

- ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТИВНОСТЕЙ ИНКАПСУЛЯЦИИ РНК В ЛИПИДНЫЕ НАНОЧАСТИЦЫ... __ 97-105
 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)]
- [15] 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. EDN: GQGWWT. [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]
- [16] 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, 05-06 декабря 2024 года. Санкт-Петербург: Северо-Западный государственный
 медицинский университет имени И.И. Мечникова. **2024**. С.81-88. EDN GXAH CJ. [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 GXAH CJ.
 (Russian)]
- [17] Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б. Изучение агрегационной и седиментационной стабильностей
 водных дисперсий лецитина соевого при изменениях внешних условий. *Бутлеровские сообщения*.
2025. Т.82. №6. С.137-144. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-82-6-137. EDN HHAUXU. [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].
- [18] 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, 05-06 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)]
- [19] Широкова И.Ю., Кучук В.И., Бармашов С.Н. и др. Исследование кинетики процесса растворения
 мягких капсул ибупрофена в зависимости от pH. *Бутлеровские сообщения*. **2025**. Т.82. №4. С.1-9.
 DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-82-4-1 [Irina Y. Shirokova, Vera I. Kuchuk, Sergey N. Barmashov, et al.
 Investigation of the kinetics ibuprofen soft capsules dissolution process of depending on pH. *Butlerov
 Communications A. 2025*. Vol.10. No.2. Id.1. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/25-82-4-1/ROI-jbc-A/25-10-2-1]
- [20] Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б. Влияние физико-химических факторов на средний размер
 липидных наночастиц соевого лецитина в водных растворах. *Бутлеровские сообщения C. 2024*.
 Т.79. №8. С.116-123. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/24-79-8-116/ROI-jbc-RC/24-8-3-12. EDN: SPLPIN.
 [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]
- [21] Беляев А.П., Антипов В.В. О влиянии электромагнитного поля на водные растворы. *Бутлеровские
 сообщения*. **2026**. Т.85. №1. С.29-36. DOI 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-1-29. EDN ULSMHR.
 [Alexey P. Belyaev, Vladimir V. Antipov. On the influence of electromagnetic fields on aqueous
 solutions. *Butlerov Communications A. 2026*. Vol.12. No.1. Id.4. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-85-1-
 29/ROI-jbc-A/26-12-1-4. EDN ULSMHR].
- [22] Евстратова К.И., Купина Н.А., Малахова Е.Е. Физическая и коллоидная химия: Учебник для фарм.
 вузов и факультетов. Под ред. К.И. Евстратовой. Москва: Высш. шк. **1990**. ISBN 5-06-001018-X

- Полная исследовательская публикация** _____ Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б.
[K.I. Evstratova, N.A. Kupina, E.E. Malachova. Physical and colloidal chemistry. St. book for pharm. univ. and faculties. *Moscow: Pigh School*. 1990. ISBN 5-06-001018-X]
- [23] Вережников В.Н., Гермашева И.И., Крысин М.Ю. Коллоидная химия поверхностно-активных веществ. Учебник. *Лань*. 2015. ISBN 978-5-8114-1929-6. [V.N. Verezhnikov, I.I. Germasheva, M.Yu. Krysin Colloidal chemistry of surfactants. Teacher book. *Lan*. 2015. ISBN 978-5-8114-1929-6]
- [24] Dimitry S. Lisovsky, Irina B. Dmitrieva. Dependence of the RNA encapsulation efficiency in lipid nanoparticles on physico-chemical environmental factors. *Butlerov Communications C*. 2026. Vol.13. No.2. Id.8. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-5-97/ROI-jbc-C/26-13-2-8
- [25] Лисовский Д.С., Дмитриева И.Б. Зависимость эффективностей инкапсуляции РНК в липидные наночастицы от физико-химических факторов среды. *Бутлеровские сообщения С*. 2026. Т.13. №2. Id.8. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-5-97/ROI-jbc-C/26-13-2-8 (Russian)

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

Butlerov Communications C
Advances in Biochemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI: jbc-C/26-13-2-8

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-5-97/ROI-jbc-C/26-12-2-8

Dependence of the rna encapsulation efficiency in lipid nanoparticles on physico-chemical environmental factors

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. +7 (812) 499-39-00, add. 4140. E-mail: lisovskij.dmitrij@pharminnotech.com , irina.dmitrieva@pharminnotech.com

*Supervising author; ⁺Corresponding author

Keywords: lysopomes, ribonucleic acid, encapsulation efficiency, encapsulation mechanism, electrostatic interaction, critical micellization concentration.

Abstract

The effect of various environmental factors on the efficiency of ribonucleic acid encapsulation into liposomes and the properties of the resulting liposome dispersions was investigated. The role of the salt background of the solution, the relative concentration of RNA, temperature, and the lipid hydration method on the yield of the process when RNA is enclosed in lipid nanoparticles has been studied. The RNA concentration during encapsulation was measured using a potentiometric method. It has been found that the highest efficiency of RNA encapsulation into lipid nanoparticles and the highest liposome capacity are achieved in the ionic strength range of 10^{-4} - 10^{-3} mol/L. A further increase in ionic strength leads to suppression of the driving force of encapsulation. A decrease in the salt background below 10^{-4} mol/L leads to a decrease in the encapsulation efficiency and liposome capacity due to an increase in electrostatic repulsion forces. It has been found that changing the method of lipid hydration from simple dissolution to rehydration of thin film method contributes to a slight increase in encapsulation efficiency due to an increasing in the particle size of the dispersed phase. An increase in temperature has a disintegrating effect on the RNA/lipid system, leading to a decrease in the encapsulation efficiency and the size of the resulting lipid nanoparticles. It has been found that the critical micellization concentration of lecithin increases slightly with growing temperature, similar to other ionic surfactants. The bonding of RNA into lipid nanoparticles occurs, apparently, due to the formation of hydrogen bonds and Van der Waals forces. Ultrasound processing makes it difficult for RNA to be encapsulated into lipid nanoparticles.