КОЛЛОИДНЫЙ ЖУРНАЛ /
COLLOID JOURNAL, 2025, том 87, № 6, с. 616–629

УДК 549.753.1
DOI: 10.7868/S3034543X25060039 Оригинальная статья / Original Article

МОДЕЛИРОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ НАНОЭМУЛЬСИЙ В еЛИПОСОМАХ

© 2025 г. И. А. Базуров, М. Ю. Королева*

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева,
кафедра наноматериалов и нанотехнологии,
Миусская пл., 9, Москва, 125047 Россия
**e-mail: m.yu.kor@gmail.com*

Аннотация. еЛипосомы представляют собой прямые наноэмульсии, инкапсулированные во внутреннем пространстве липосом. Основным вопросом при создании таких систем является понимание условий образования различных структур в ограниченном пространстве внутри липосом. В данной работе был предложен вариант расчета сил притяжения и отталкивания, действующих между каплей масла и внутренней поверхностью полой сферы, для моделирования устойчивости наноэмульсий во внутреннем пространстве еЛипосом. Движение и взаимодействие капель масла с внутренней поверхностью липосомы моделировалось с помощью метода динамики Ланжевена. Показано, что при низком заряде липосом, равном –10 мВ, капли масла адсорбируются на их внутренней поверхности, образуя структуры, которые могут быть названы обратными коллоидосомами. Если заряд капель масла в наноэмульсии также низкий и равен –10 мВ, то адсорбированные капли масла образуют участки с плотной гексагональной упаковкой на внутренней поверхности липосом. Если заряд капель масла в наноэмульсии высокий, равный –50 мВ, то адсорбированные капли масла, отталкиваясь друг от друга, располагаются на некотором расстоянии, формируя слой с разреженной упаковкой. Такие многокомпонентные системы, представляющие собой обратные коллоидосомы, являются перспективными носителями гидрофобных, гидрофильных и амфифильных лекарственных соединений.

Ключевые слова: еЛипосомы, наноэмульсии, липосомы, многокомпонентные системы, обратные коллоидосомы, математическое моделирование, динамика Ланжевена

Финансирование работы. Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Российского химико-технологического института им. Д.И. Менделеева.

Соблюдение этических стандартов. В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

Конфликт интересов. Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Поступила в редакцию 01.07.2025
После доработки 21.09.2025
Принята к публикации 22.09.2025

© Базуров И.А. , Королева М.Ю. , 2025

КОЛЛОИДНЫЙ ЖУРНАЛ /
COLLOID JOURNAL, 2025, vol. 87, no. 6, pp. 616–629

DOI: 10.7868/S3034543X25060039 Оригинальная статья / Original Article

MODELLING OF NANOEMULSION STABILITY IN eLIPOSOMES

I. A. Bazurov, M. Yu. Koroleva*

Department of Nanomaterials and Nanotechnology,
Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, 125047 Russia

**e-mail: m.yu.kor@gmail.com*

Abstract. eLiposomes are O/W nanoemulsions encapsulated within the inner pool of liposomes. The main challenge in developing these systems is understanding how different structures are formed in the confined space of liposomes. In this study, we proposed a method for calculating the forces of attraction and repulsion between an oil droplet and the inner surface of a hollow sphere, aiming to model the interior of liposomes. The motion and interaction of the oil droplets with the inner surface of the liposome were modelled using Langevin dynamics. At a low liposome charge of –10 mV, oil droplets were adsorbed onto the inner surface of liposomes, forming structures that can be referred to as inverted colloidosomes. If the charge on the oil droplets in the nanoemulsion was also low and equal to –10 mV, the adsorbed oil droplets formed regions of dense hexagonal packing on the inner surface of the liposomes. If the charge on the oil droplets in the nanoemulsion was high and equal to –50 mV, the droplets repelled each other and were located at some distance, resulting in sparse packing on the inner surface of the liposomes. Multicompartment systems, such as inverted colloidosomes, are promising carriers for hydrophobic, hydrophilic and amphiphilic drug compounds.

Keywords: eLiposomes, nanoemulsions, liposomes, multicompartment systems, inverted colloidosomes, mathematical simulation, Langevin dynamics

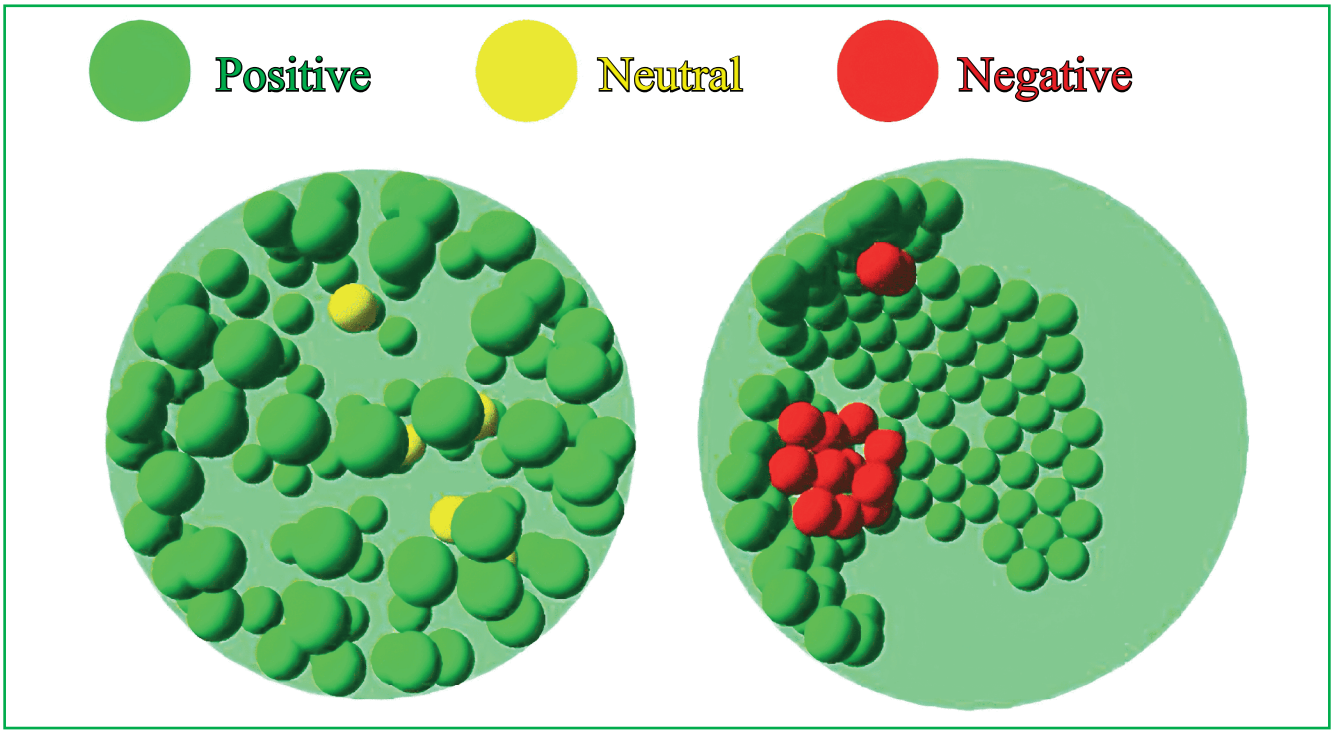
Funding. This work was supported by ongoing institutional funding of the Mendeleev University of Chemical Technology.

Ethics declarations. There are no human or animal studies in this work.

Conflict of interests. The authors of this work declare that they have no conflicts of interest.

Received July 01, 2025
Revised September 21, 2025
Accepted September 22, 2025

© Bazurov I. A., Koroleva M.Yu., 2025



ВВЕДЕНИЕ

Различные наноструктуры и наноматериалы широко исследуются в последнее время в качестве носителей для адресной доставки лекарственных соединений [1–4]. При этом наиболее исследованные и практически разработанные подходы к инкапсулированию, доставке и высвобождению лекарственных соединений связаны с использованием липосом [5–8]. Препараты, содержащие липосомы, являются одними из немногих носителей для адресной доставки, которые коммерчески выпускаются [9, 10]. Однако липосомы не способны инкапсулировать в больших количествах липофильные лекарственные соединения. Молекулы липофильных соединений способны лишь ограниченно встраиваться в фосфолипидный бислой, в пространство между углеводородными цепями.

С другой стороны, перспективными носителями лекарственных соединений являются наноэмульсии [11, 12]. Емкость прямых наноэмульсий по отношению к липофильным соединениям существенно выше, чем у липосом. При комбинировании этих структур образуются еЛипосомы (eLiposomes), представляющие собой липосомы, внутренняя полость которых заполнена прямой наноэмульсией [13]. еЛипосомы способны инкапсулировать липофильные лекарственные соединения в каплях масла, гидрофильные соединения – в водной среде во внутренней полости липосом и амфифильные соединения – в фосфолипидном бислое и на поверхности капель масла [14].

В настоящее время опубликованы результаты только по инкапсулированию и высвобождению из еЛипосом растворенных в водной полости доксорубицина [15], флуоресцирующих плазмид [16] и флуорексона [16–18].

Для эффективного конструирования и применения еЛипосом разного состава необходимо прогнозировать устойчивость наноэмульсий во внутренней полости липосом. В ограниченном объеме может более интенсивно протекать агрегация капель масла друг с другом, кроме того, капли масла могут притягиваться и осаждаться на внутренней поверхности липосом. Процессы агрегации в системах с наночастицами могут быть исследованы путем математического моделирования, в котором описывается движение частиц с учетом действующих на них сил. Наиболее часто коллоидные системы моделируют с использованием методов молекулярной и броуновской динамики, метода Монте-Карло [19]. Применение метода динамики Ланжевена более предпочтительно для моделирования агрегации в наноэмульсиях, поскольку в нем наночастицы рассматриваются как целые макроскопические объекты без учета их строения на молекулярном уровне. Это дает возможность многократно сократить количество требуемых вычислений. Кроме того, метод динамики Ланжевена учитывает инерцию наночастиц; не имеет ограничений, накладываемых на временной шаг, при условии обеспечения математической стабильности численных расчетов [20]. В результате сохраняется высокая точность вычислений

при меньших затратах машинного времени по сравнению с другими методами.

Ряд работ посвящен моделированию агрегации в дисперсных системах методом динамики Ланжевена с использованием различных расчетных методик и алгоритмов [21, 22]. При этом информации о моделировании агрегации наноэмульсий во внутренней полости липосом крайне мало. В работе [23] авторы проводили моделирование устойчивости наноэмульсии в еЛипосомах методом динамики Ланжевена с использованием алгоритма интегрирования Langevin Impulse Integrator [24]. Было проведено моделирование агрегации капель в ограниченном объеме, однако не учитывались взаимодействия с внутренней поверхностью липосом. В реальных системах капли масла в еЛипосомах взаимодействуют не только друг с другом, но и с фосфолипидной мембраной, что также нужно учитывать при математическом моделировании таких систем.

В данной работе был предложен вариант расчета устойчивости наноэмульсий внутри еЛипосом с использованием сил притяжения и отталкивания, действующих между каплей масла, стабилизированной поверхностно-активным веществом (ПАВ), и внутренней поверхностью полой сферы. Моделирование с помощью метода динамики Ланжевена позволило установить структуры, образующиеся в еЛипосомах с низким и высоким зарядом фосфолипидной мембраны липосом и капель масла в наноэмульсии.

РАСЧЕТНАЯ ЧАСТЬ

Взаимодействие капли наноэмульсии с внутренней поверхностью липосомы

В настоящее время разработаны разные подходы для расчета силы и энергии при парном взаимодействии в коллоидных системах, содержащих объекты с различной геометрической конфигурацией. В еЛипосомах прямая наноэмульсия содержится во внутреннем пространстве условно сферических липосом, то есть капли масла находятся внутри липосом и могут взаимодействовать как с друг с другом, так и с внутренней поверхностью липосом. Этот случай, когда сферические частицы находятся внутри полой сферической оболочки и притягиваются к внутренней поверхности оболочки, не является типичным для расчетов сил и энергий парного взаимодействия. В данном случае нужна корректировка уравнений, связывающих энергию притяжения и отталкивания с параметрами липосомы и капель масла в наноэмульсии. Схематическое изображение геометрических параметров моделируемой еЛипосомы представлено на Рис. 1.

На схеме (Рис. 1а) точка *O* соответствует центру внутренней полости сферы (липосомы) радиусом R_{sh}, *o* – это положение центра капли масла радиусом R_{ne}, находящейся внутри липосомы. Величина δ равна толщине стенки липосомы.

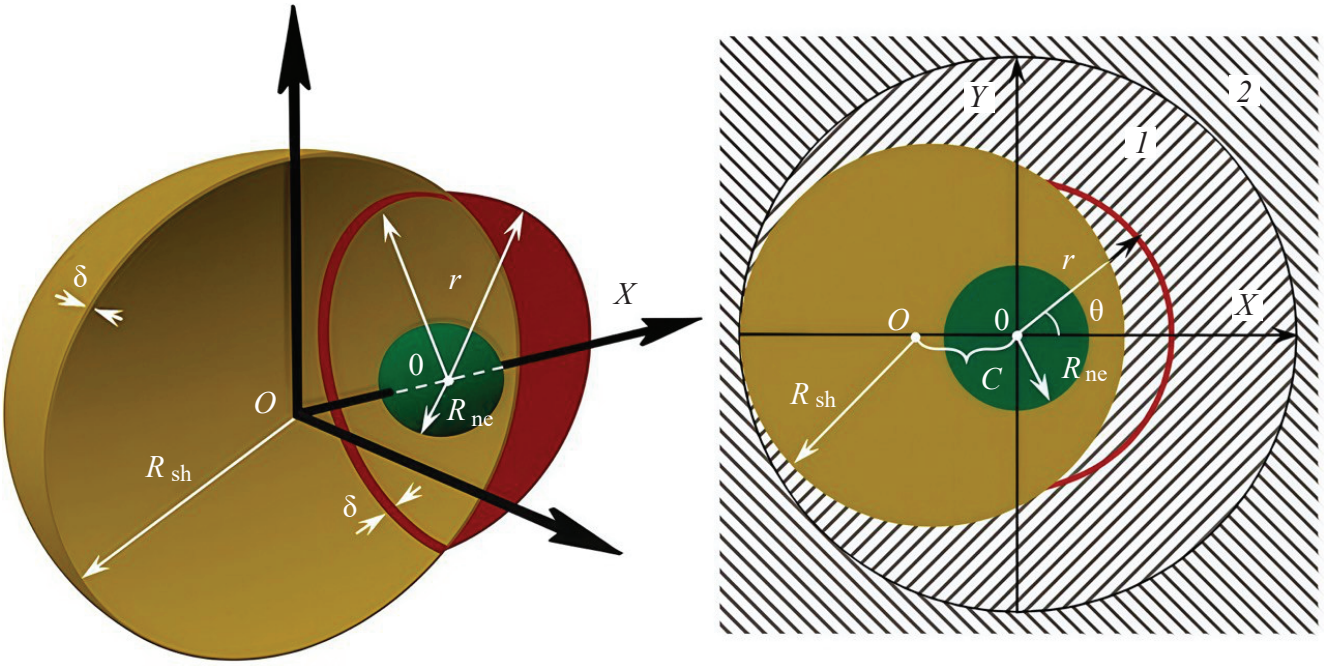


Рис. 1. Схематическое изображение моделируемой еЛипосомы: 3D изображение (а) и поперечное 2D сечение в плоскости *XoY* (б). Обозначения в тексте.
Fig. 1. Schematic representation of the simulated eLiposome: (a) 3D image and (b) 2D cross-section in the *XoY* plane. See text for denotations.

В общем случае энергия ван-дер-Ваальсового взаимодействия (E_a) макроскопических тел определяется выражением [25]:

$$E_a = \int_{V_1} dv_1 \int_{V_2} dv_2 \frac{\lambda q^2}{r^6}, \quad (1)$$

где q – объемная концентрация атомов, λ – постоянная Лондона–ван-дер-Ваальса, r – расстояние между элементарными объемами dv_1 и dv_2, V_1 и V_2 – объемы взаимодействующих тел соответственно.

Часть выражения (1) для случая, когда одним из взаимодействующих тел является сферическая частица, приведена в работе [25]:

$$E_p = -\int_{R^*-R_{ne}}^{R^*+R_{ne}} \frac{\lambda q}{r^{*6}} \pi \frac{r^*}{R^*} \left(R_{ne}^2 - \left(R^* - r^* \right)^2 \right) dr^* =$$
$$= -\lambda q \pi \frac{1}{12R^*} \left(\begin{array}{l} \dfrac{2R_{ne}}{\left(R^* + R_{ne} \right)^3} + \dfrac{2R_{ne}}{\left(R^* - R_{ne} \right)^3} + \\ + \dfrac{1}{\left(R^* + R_{ne} \right)^2} - \dfrac{1}{\left(R^* - R_{ne} \right)^2} \end{array} \right), \quad (2)$$

где R^* – расстояние между центром частицы и элементарным объемом другого тела, r^* – расстояние между элементарными объемами частицы и другого тела.

Для определения вида выражения (1) для энергии взаимодействия сферической частицы с внутренней поверхностью липосомы необходимо сначала рассмотреть случай, когда частица находится в сферической полости с радиусом R_{sh} внутри бесконечного тела. На Рис. 1б представлено сечение липосомы с частицей, приведенной на Рис. 1а, в плоскости *XoY*. Аналогично рассмотренному в [25] примеру, можно выделить бесконечно тонкий (элементарный) слой тела, находящийся на расстоянии r от центра частицы o, который представляет собой сегмент сферического слоя и на Рис. 1а изображен красной фигурой, а на Рис. 1б показан красной линией.

Площадь поверхности внутренней стороны этого элементарного слоя определяется как площадь сегмента, образованного пересечением сферы OR_{sh} и сферы or:

$$S_r = \int_0^{2\pi} d\varphi \int_{\theta_1}^{\theta_2} d\theta r^2 \sin\theta = 2\pi r^2 \left(\cos\theta_1 - \cos\theta_2 \right), \quad (3)$$

где θ_1 и θ_2 – пределы изменения значения угла θ между осью oX и отрезком or при интегрировании (Рис. 1б).

Объем рассматриваемого элементарного слоя есть произведение $S_r dr$. Для определения пределов интегрирования θ_1 и θ_2 определим координаты в плоскости *XoY* точки пересечения проекций сфер OR_{sh} и or:

$$\begin{cases} R_{sh}^2 = \left(x + C \right)^2 + y^2 \\ r^2 = x^2 + y^2 \end{cases}, \quad (4)$$

где x, y – координаты точки пересечения линий поверхностей в плоскости сечения *XoY*, C – расстояние между точками O и o (центрами липосомы и капли масла).

Решение системы (4) дает выражение для косинуса угла θ_2 при заданных r и C:

$$\cos\theta_2 = \frac{x}{r} = \frac{R_{sh}^2 - C^2 - r^2}{2rC}. \quad (5)$$

При этом предел интегрирования θ_1 равен нулю, так как сегмент сферы or пересекает ось oX в одной точке, следовательно, $\cos\theta_1 = 1$.

Тогда площадь поверхности элементарного слоя S_1 согласно (2), с учетом полученных пределов интегрирования будет равна:

$$S_1(r) = 2\pi r^2 \left(\frac{R_{sh}^2 - C^2 - r^2}{2rC} - 1 \right) =$$
$$= \pi \frac{r}{C} \left(\left(C + r \right)^2 - R_{sh}^2 \right). \quad (6)$$

Выражение (6) справедливо только при $r \le R_{sh} + C$, в остальных случаях площадь элементарного слоя на расстоянии r будет равна площади сферы, а не сферического сегмента, то есть:

$$S_2(r) = 4\pi r^2, \text{при } r > R_{sh} + C. \quad (7)$$

Тогда с учетом (2), (6) и (7) выражение для энергии притяжения частицы и бесконечного объема за пределами сферы OR_{sh} запишется в виде:

$$E_a = -q\pi \left(\begin{array}{l} \displaystyle\int_{R_{sh}-C}^{R_{sh}+C} E_ч * \pi \frac{R^*}{C} \left(\left(C + R^* \right)^2 - R_{sh}^2 \right) dR^* + \\ + \displaystyle\int_{R_{sh}+C}^{\infty} E_ч * 4\pi R^{*2} dR^* \end{array} \right) \quad (8)$$
$$= -\frac{\lambda q^2 \pi^2}{12} \left(\begin{array}{l} \displaystyle\int_{R_{sh}-C}^{R_{sh}+C} \frac{\left(\left(C + R^* \right)^2 - R_{sh}^2 \right)}{C} \cdot \\ \cdot \left(\dfrac{2R_{ne}}{\left(R^* + R_{ne} \right)^3} + \dfrac{2R_{ne}}{\left(R^* - R_{ne} \right)^3} + \right. \\ \left. + \dfrac{1}{\left(R^* + R_{ne} \right)^2} - \dfrac{1}{\left(R^* - R_{ne} \right)^2} \right) dR^* + \\ + 4 \displaystyle\int_{R_{sh}+C}^{\infty} R^* \left(\dfrac{2R_{ne}}{\left(R^* + R_{ne} \right)^3} + \dfrac{2R_{ne}}{\left(R^* - R_{ne} \right)^3} + \right. \\ \left. + \dfrac{1}{\left(R^* + R_{ne} \right)^2} - \dfrac{1}{\left(R^* - R_{ne} \right)^2} \right) dR^* \end{array} \right)$$

В выражении (8) первое слагаемое определяет энергию взаимодействия частицы с фрагментом, обозначенным на Рис. 1б, как *1*, второе слагаемое – со всей остальной частью бесконечного тела, обозначено *2*.

Выражение (8) может быть записано в более удобной для интегрирования форме:

$$E_a = -\frac{\lambda q^2 \pi^2}{12}\left(\begin{array}{l}\frac{\left(C^2 - R_{sh}^2\right)}{C}\int_b^a M dR^* + \\ +\frac{1}{C}\int_b^a R^{*2} M dR^* + 2\int_b^a R^* M dR^* + \\ +4\int_a^\infty R^* M dR^*\end{array}\right), \quad (9)$$

где $M = -E_p \frac{12R^*}{\lambda q \pi}$, пределы интегрирования a и b: $a = R_{sh} + C; b = R_{sh} - C$.

Интегрирование в указанных пределах приводит к выражению:

$$E_a = -\frac{\lambda q^2 \pi^2}{6}\left(\begin{array}{l}\frac{2R_{ne}^3\left(C^2 - R_{sh}^2\right)}{C}\left(\begin{array}{l}\frac{1}{\left(b^2 - R_{ne}^2\right)^2} - \\ -\frac{1}{\left(a^2 - R_{ne}^2\right)^2}\end{array}\right) + \\ +\frac{R_{ne}}{C}\left(\begin{array}{l}\frac{a^4 + 3R_{ne}^4 - 6R_{ne}^2 a^2}{\left(a^2 - R_{ne}^2\right)^2} - \\ -\frac{b^4 + 3R_{ne}^4 - 6R_{ne}^2 b^2}{\left(b^2 - R_{ne}^2\right)^2}\end{array}\right) + \\ +\frac{2R_{ne} b\left(b^2 + R_{ne}^2\right)}{\left(b^2 - R_{ne}^2\right)^2} + \\ +\frac{2R_{ne} a\left(a^2 + R_{ne}^2\right)}{\left(a^2 - R_{ne}^2\right)^2} + \\ +\ln\left|\frac{(a - R_{ne})(b - R_{ne})}{(a + R_{ne})(b + R_{ne})}\right|\end{array}\right). \quad (10)$$

Результат интегрирования после алгебраических преобразований может быть записан в более удобной для расчетов форме:

$$E_\infty^{Rsh} = -\frac{A}{6}\left(\begin{array}{l}\frac{8R_{ne}^3 R_{sh}}{\left(a^2 - R_{ne}^2\right)\left(b^2 - R_{ne}^2\right)} + \frac{2R_{ne} a}{\left(a^2 - R_{ne}^2\right)} + \\ +\frac{2R_{ne} b}{\left(b^2 - R_{ne}^2\right)} + \ln\left|\frac{(a - R_{ne})(b - R_{ne})}{(a + R_{ne})(b + R_{ne})}\right|\end{array}\right), \quad (11)$$

где $A = \lambda q^2 \pi^2$ – константа Гамакера,

Тогда энергия притяжения частицы и сферического слоя конечной толщины определится как:

$$E_a = E_\infty^{Rsh} - E_\infty^{Rsh+\delta}. \quad (12)$$

Дифференцируя по переменной C выражение для E_∞^{Rsh}, получим уравнение силы, с которой частица притягивается к внутренней поверхности липосомы:

$$F_\infty^{Rsh} = \frac{4A R_{ne} R_{sh} C}{3} \cdot \left(\begin{array}{l}\frac{8R_{ne}^2 R_{sh}^2}{\left(a^2 - R_{ne}^2\right)^2\left(b^2 - R_{ne}^2\right)^2} + \\ +\frac{1}{\left(a^2 - R_{ne}^2\right)\left(b^2 - R_{ne}^2\right)} - \\ -\frac{1}{\left(\left(R_{sh} + R_{ne}\right)^2 - C^2\right)\left(\left(R_{sh} - R_{ne}\right)^2 - C^2\right)}\end{array}\right), \quad (13)$$

$$F_a = F_\infty^{Rsh} - F_\infty^{Rsh+\delta}.$$

Подход к расчету энергии электростатического взаимодействия макроскопических объектов, известный также, как приближение Дерягина, представлен в работе [26]:

$$E_e = \pi R_{eff} \int_h^\infty E_f(H) dH, \quad (14)$$

где $E_f(H)$ – функция зависимости энергии взаимодействия для случая двух параллельных поверхностей (электрических слоев), R_{eff} – эффективный радиус или общий радиус кривизны взаимодействующих поверхностей в точке их максимального сближения, H – расстояние между элементами взаимодействующих поверхностей, h – минимальное расстояние между взаимодействующими поверхностями.

Приближение Дерягина позволяет рассчитывать энергии электростатического взаимодействия искривленных поверхностей исходя из формул, справедливых для плоских параллельных поверхностей, используя эффективный радиус кривизны. При этом выражение для R_{eff} имеет вид [27]:

$$\frac{1}{R_{eff}^2} = \left(\frac{1}{R_1'} + \frac{1}{R_2'}\right)\left(\frac{1}{R_1''} + \frac{1}{R_2''}\right) + \\ +\sin^2\varphi\left(\frac{1}{R_1'} - \frac{1}{R_1''}\right)\left(\frac{1}{R_2'} - \frac{1}{R_2''}\right), \quad (15)$$

где R_1' и R_1'' – радиусы кривизны первого тела, R_2' и R_2'' – радиусы кривизны второго тела, φ – угол между главными осями тел.

Данное выражение дает значения R_{eff} для различных распространенных случаев геометрии взаимодействующих поверхностей: $\frac{R_1 R_2}{R_1 + R_2}$ – для двух сфер разного радиуса, $\frac{R}{2}$ – для двух сфер одинакового радиуса, R – для сферы и плоскости.

Выражение для случая сферы и вогнутой сферической поверхности будет иметь вид:

$$\frac{1}{R_{eff}^2} = \left(\frac{1}{R_{sh}} - \frac{1}{R_{ne}}\right)\left(\frac{1}{R_{sh}} - \frac{1}{R_{ne}}\right); \quad R_{eff} = \frac{R_{ne}R_{sh}}{R_{sh} - R_{ne}}. \tag{16}$$

Тогда в качестве выражения для энергии отталкивания сферической частицы от стенок сферической оболочки может быть использована формула [26]:

$$E_e = \pi\varepsilon\varepsilon_0 \frac{R_{ne}R_{sh}}{R_{sh} - R_{ne}} \begin{pmatrix} (\zeta_{ne} + \zeta_{sh})^2 \ln\left(1 + e^{-\kappa h}\right) + \\ + (\zeta_{ne} - \zeta_{sh})^2 \ln\left(1 - e^{-\kappa h}\right) \end{pmatrix}, \tag{17}$$

где μ – относительная диэлектрическая проницаемость среды, $\mu_0 = 8.85 \cdot 10^{-12}$ – абсолютная диэлектрическая проницаемость вакуума, ζ_{ne} – ζ-потенциал частицы, ζ_{sh} – ζ-потенциал оболочки, $\kappa = \sqrt{\frac{2F^2 I}{\varepsilon\varepsilon_0 RT}}$ – обратная дебаевская длина, F – постоянная Фарадея, I – ионная сила раствора внутри полости липосомы, R – универсальная газовая постоянная, T – абсолютная температура.

Дифференцируя по h выражение для энергии отталкивания, получается выражение для силы отталкивания сферической частицы от внутренней поверхности сферы:

$$F_e = \pi\varepsilon\varepsilon_0 \frac{R_{ne}R_{sh}}{R_{sh} - R_{ne}} \kappa \begin{pmatrix} (\zeta_{ne} - \zeta_{sh})^2 \frac{e^{-\kappa h}}{1 - e^{-\kappa h}} - \\ - (\zeta_{ne} + \zeta_{sh})^2 \frac{e^{-\kappa h}}{1 + e^{-\kappa h}} \end{pmatrix}. \tag{18}$$

Следует отметить, что в приближении Дерягина рассматриваются только фронтальные участки заряженных поверхностей. Поэтому в выражениях (17) и (18) учитывается взаимодействие сферической частицы только с той полусферой, в которой она находится. Соответственно, взаимодействие с противоположной частью сферы не учитывается. В рассматриваемых системах расстояние до противоположной части поверхности липосомы составляет порядка сотен нанометров, что намного больше дебаевской длины величиной в единицы и менее нанометров. Следовательно, сила электростатического взаимодействия на таких расстояниях пренебрежимо мала и практически не влияет на результаты моделирования.

В случае взаимодействия сферической частицы с плоской поверхностью выражения для энергии притяжения и отталкивания имели следующий вид [25, 26]:

$$E_{fa} = -\frac{A}{12} \begin{pmatrix} \frac{1}{z_1} - \frac{1}{z_2} + \frac{1}{z_1 + 1} - \frac{1}{z_2 + 1} + \\ + 2\ln\left(\frac{z_1(z_2 + 1)}{z_2(z_1 + 1)}\right) \end{pmatrix}, \tag{19}$$

$$E_{fe} = \pi\varepsilon\varepsilon_0 R_{ne} \begin{pmatrix} (\zeta_{ne} + \zeta_{sh})^2 \ln\left(1 + e^{-\kappa h}\right) + \\ + (\zeta_{ne} - \zeta_{sh})^2 \ln\left(1 - e^{-\kappa h}\right) \end{pmatrix}, \tag{20}$$

где $z_1 = \frac{h}{2R_{ne}}$, $z_2 = \frac{h + \delta}{2R_{ne}}$.

Энергия взаимодействия капель масла друг с другом рассчитывалась с использованием следующих выражений [25, 26]:

$$E_{pa} = -\frac{A}{12} \begin{pmatrix} \frac{1}{z_1^2 + 2z_1} + \frac{1}{z_1^2 + 2z_1 + 1} + \\ + 2\ln\left(\frac{z_1^2 + 2z_1}{z_1^2 + 2z_1 + 1}\right) \end{pmatrix}, \tag{21}$$

$$E_{pe} = 2\pi\varepsilon\varepsilon_0 R_{ne}\left(\zeta_{ne}^2 \ln\left(1 + e^{-\kappa h}\right)\right). \tag{22}$$

Для оценки влияния кривизны поверхности липосомы были проведены расчеты энергии взаимодействия капли со сферическими оболочками разного диаметра. Полученные результаты сравнивались с аналогичными расчетами для случая взаимодействия капли с плоской поверхностью, согласно (19), (20), и с результатами расчетов для случая взаимодействия капель масла между собой по формулам (21), (22).

Кривые парного взаимодействия капли наноэмульсии с внутренней поверхностью липосомы

В расчетах диаметр капли масла в наноэмульсии был равен 50 нм. Внутренний диаметр оболочки липосомы изменялся от 500 до 2000 нм или был равен бесконечности, толщина оболочки составляла 5 нм. Константа Гамакера принималась равной $3.9 \cdot 10^{-21}$ Дж [28]. Дисперсионной средой являлся 0.15 М раствор NaCl с диэлектрической проницаемостью 76.82 [29]. Температура T принималась равной 298 К. Поскольку поверхностный заряд капель масла и оболочки липосом трудно измерить экспериментально, в расчетах кривых парного взаимодействия и последующем моделировании вместо заряда использовались значения ζ-потенциала, равные -10 и -50 мВ в разных комбинациях.

На Рис. 2а представлены кривые парного взаимодействия капель масла друг с другом. При заряде капель -50 мВ потенциальный барьер на кривых превышал $28\ kT$ (k – константа Больцмана), что свидетельствует об устойчивости капель к агрегации. При низком заряде -10 мВ, потенциальный барьер отсутствовал, то есть капли были агрегативно неустойчивыми.

Кривые парного взаимодействия сферической частицы с внутренней поверхностью липосомы, при условии, что заряд и оболочки, и капель равен -50 мВ,

приведены на Рис. 2б. Такой случай реализуется, если в фосфолипидный бислой и в адсорбционный слой на поверхности капель масла в наноэмульсии встроены анионные ПАВ. Безусловно, такой заряд достаточно редко встречается в реальных фосфолипидных системах. В данном случае он был взят, как пример системы с высоким зарядом капель и оболочки. На потенциальных кривых присутствовал большой максимум на расстоянии ~ 0.23 нм. Причем, как видно на вставке Рис. 2а, его высота возрастала с уменьшением диаметра липосомы. В случае бесконечно большого диаметра высота потенциального барьера составляла 56 *kT*. Если диаметр липосомы был равен 500 нм, потенциальный барьер достигал 62 *kT*. Во всех случаях потенциальный барьер был большим, что свидетельствует об устойчивости таких систем к агрегации.

Низкий заряд, равный −10 мВ, имеют липосомы и капли масла в наноэмульсиях, стабилизированных неионными ПАВ. В этом случае на кривых парного взаимодействия потенциальный барьер отсутствовал (Рис. 2в), то есть такие системы являются не устойчивыми к агрегации.

Если липосома имела высокий поверхностный заряд, равный −50 мВ, а капли масла в наноэмульсии низкий, равный −10 мВ, или, наоборот, заряд липосомы был низкий −10 мВ, а у капли масла высокий − 50 мВ, то потенциальный барьер на кривых парного взаимодействия был низким. Его высота незначительно превышала 1.84 *kT* для липосом диаметром 500 нм и не превышала 1.70 *kT* для бесконечно большого диаметра (Рис. 2г). При этом положение потенциального барьера сдвигалось в сторону больших расстояний по сравнению с системой с высокими поверхностными зарядами. Следует отметить, что в этом случае на потенциальных кривых появлялся небольшой вторичный минимум, не превышающий 0.34 *kT*, на расстоянии 4 нм между поверхностью капли масла и внутренней поверхностью липосомы.

Таким образом, представленные данные показывают, что с уменьшением диаметра липосомы при постоянном диаметре капель масла устойчивость систем к агрегации возрастает. Однако, следует отметить, что при уменьшении диаметра липосомы ее внутренний объем становится все более ограниченным для движения капель масла, что безусловно, должно оказывать влияние на стабильность.

Моделирование движения и агрегации капель масла внутри eЛипосом с помощью динамики Ланжевена

Математическое моделирование поведения капель масла во внутренней полости eЛипосомы проводилось с использованием метода динамики Ланжевена. Движение частиц описывалось с использованием уравнения [24]:

$$m\frac{d^2x}{dt^2} = F - \gamma v + F_B, \qquad (23)$$

где m – масса частицы, x – координата частицы, t – время, F – компонента суммы сил, действующих на частицу, по данной координатной оси, F_B – компонента случайной (броуновской) силы, v – компонента скорости частицы, $\gamma = 6\pi\eta R_{ne}$ – коэффициент трения по закону Стокса, η – динамическая вязкость дисперсионной среды.

Решение выражения (23) производилось с использованием алгоритма интегрирования Langevin Impulse Integrator, где скорости и координаты частиц дисперсной фазы рассчитывались согласно следующим выражениям [24]:

$$v_{t+\Delta t/2} = v_t + \frac{F_t}{m}\frac{\Delta t}{2}, \qquad (24)$$

$$x_{t+\Delta t} = x_t + \Delta x, \qquad (25)$$

$$\Delta x = \frac{m}{\gamma}\left(1 - e^{-\frac{\gamma}{m}\Delta t}\right)v_{t+\Delta t/2} + \frac{1}{\gamma}\sqrt{2kT\gamma}B_2, \qquad (26)$$

$$v_{t+\Delta t} = v_{t+\Delta t/2}e^{-\frac{\gamma}{m}\Delta t} + \frac{1}{m}\sqrt{2kT\gamma}B_1 + \frac{F_{t+\Delta t}}{m}\frac{\Delta t}{2}, \qquad (27)$$

где v_t, $v_{t+\Delta t/2}$, $v_{t+\Delta t}$ – компоненты скорости частицы, x_t и $x_{t+\Delta t}$ – координата частицы,

Δx – смещение частицы за промежуток времени Δt, F_t и $F_{t+\Delta t}$ – компонента суммы сил, действующих на частицу, t, $t + \Delta t / 2$ и $t + \Delta t$ – текущий момент времени, время спустя половину величины и целую величину шага по времени Δt, B_1 и B_2 – параметры случайной силы, действующей на частицу в результате броуновского движения.

При расчете суммы сил, действующих на частицу, учитывались силы притяжения и отталкивания, рассчитываемые по уравнениям (13) и (18), и сила тяжести [21, 22]. Шаг по времени Δt выбирался так, чтобы смещение частицы Δx в любой момент времени было менее половины радиуса капель масла. Начальный шаг по времени составлял $2.5\cdot10^{-10}$ с. Если смещение частиц за шаг превышало $1.25\cdot10^{-10}$ м, то шаг по времени делился пополам.

Наноэмульсия состояла из капель парафинового масла с плотностью 870 кг/м^3. Дисперсионной средой являлся 0.15 М водный раствор NaCl с плотностью 1004 кг/м^3 и вязкостью 0.001 Па с.

Сферическая модельная ячейка диаметром 500 нм содержала внутри 100 сферических капель масла диаметром 50 нм. Это соответствовало объемной доле дисперсной фазы в наноэмульсии, равной 0.1. Генерация капель масла проводилась случайным образом, при этом значения координат центров капель в модельной ячейке подчинялись равномерному распределению, а расстояние между их поверхностями и между их поверхностью и внутренней поверхностью липосомы было не менее 5 нм.

Расстояние коагуляции было условно принято равным 0.1 нм, то есть при сближении капель масла друг

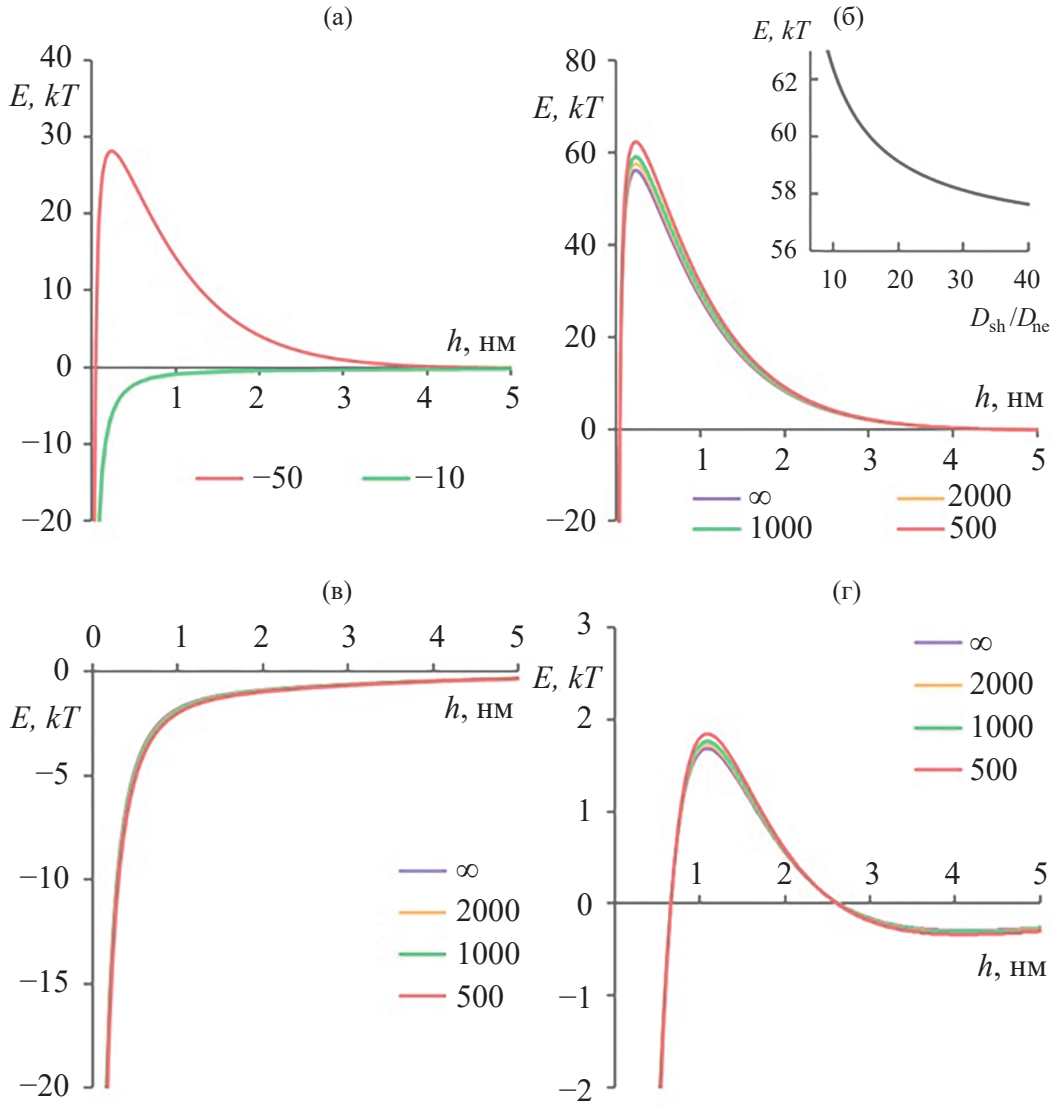


Рис. 2. Кривые парного взаимодействия капель масла друг с другом при ζ_{ne}, равном −10 и −50 мВ, (а) и капли масла в наноэмульсии с внутренней поверхности липосомы при различных значениях диаметра оболочки D_{sh} (нм): $\zeta_{sh} = \zeta_{ne} = -50$ мВ (б), $\zeta_{sh} = \zeta_{ne} = -10$ мВ (в), $\zeta_{sh} = -50$ мВ, $\zeta_{ne} = -10$ мВ и $\zeta_{sh} = -10$ мВ, $\zeta_{ne} = -50$ мВ (г). На вставке Рис. (б) представлена зависимость высоты потенциального барьера от соотношения диаметров липосомы и капли масла. Диаметр капель масла – 50 нм.

Fig. 2. Curves for pair interactions of oil droplets with each other at ζ_{ne} equal to −10 and −50 mV (a), and of a nanoemulsion oil droplet with the internal surface of liposome at different values of shell diameter D_{sh} (nm): $\zeta_{sh} = \zeta_{ne} = -50$ mV (b), $\zeta_{sh} = \zeta_{ne} = -10$ mV (c), $\zeta_{sh} = -50$ mV, $\zeta_{ne} = -10$ mV and $\zeta_{sh} = -10$ mV, $\zeta_{ne} = -50$ mV (d). The inset in panel (b) shows the dependence of the potential barrier height on the liposome-to-oil droplet diameter ratio. The diameter of oil droplets is 50 nm.

с другом или с внутренней поверхностью липосомы на расстояние, равное или меньше расстояния коагуляции, считалось, что происходит агрегация. Сумма сил притяжения и отталкивания частиц в агрегате в интервале расстояний между поверхностями взаимодействующих объектов от нуля до расстояния коагуляции принималась равной сумме данных сил на расстоянии коагуляции. При этом агрегация капель считалась обратимой. При увеличении расстояния между парой капель в агрегате или между каплей и внутренней поверхностью липосомы более расстояния коагуляции происходил распад агрегата.

Скриншоты модельной ячейки в начальный момент времени и через 30 мс симуляции представлены на Рис. 3.

Если заряд капель масла и внутренней поверхности липосомы был равен 50 мВ, то система была устойчивой к агрегации. Внешний вид модельной ячейки через 30 мс симуляции практически не отличался от скриншота, показанного на Рис. 3а. Как видно на Рис. 4а, количество

капель, находящихся в агрегатах друг с другом и с внутренней поверхностью липосомы, было равно нулю. Все капли находились в индивидуальном состоянии.

В случае когда заряд капель масла и внутренней поверхности липосомы был равен –10 мВ, система была неустойчивой к агрегации. Сначала капли масла быстро агрегировали друг с другом с образованием множества мелких агрегатов (Рис. 4б). При этом индивидуальные капли масла и их агрегаты агрегировали с внутренней поверхностью липосомы. Через 0.5 мс в системе оставались единичные индивидуальные капли и небольшое количество агрегатов. С течением времени практически все капли адсорбировались на внутренней поверхности липосомы. Лишь небольшое количество капель присоединилось к каплям, уже адсорбированным на внутренней поверхности липосомы, образовывая второй слой (Рис. 3б).

Несмотря на то, что кривые парного взаимодействия одинаковы при заряде внутренней поверхности липосомы –10 мВ, заряде капли масла –50 мВ и, наоборот, при заряде липосомы –50 мВ, заряде капли масла –10 мВ, поведение таких систем существенно отличалось друг от друга. При заряде капель масла –50 мВ они были устойчивы к агрегации друг с другом, но агрегировали с липосомой с зарядом –10 мВ (Рис. 3в). Количество индивидуальных капель в системе снижалось с течением времени, а количество капель, агрегированных с внутренней поверхностью липосомы возрастало (Рис. 4в). Через 10 мс в системе оставались лишь единичные индивидуальные капли. При этом на внутренней поверхности липосомы капли располагались на некотором расстоянии друг от друга, отталкиваясь из-за высокого заряда.

В случае заряда капель –10 мВ и липосомы –50 мВ поведение системы было очень похожим на поведение системы с каплями с зарядом –10 мВ внутри липосомы с таким же зарядом. Капли масла интенсивно агрегировали друг с другом в начальные моменты времени. В дальнейшем эти мелкие агрегаты адсорбировались на внутренней поверхности липосомы (Рис. 4г). Через 1 мс доля капель, агрегированных с внутренней поверхностью липосомы, превышала 80%, индивидуальные капли в системе практически отсутствовали. С течение времени агрегаты адсорбировались на внутренней поверхности липосомы, образуя либо второй слой, либо более крупные скопления капель (Рис. 3г). Следует отметить, что этот вариант является менее предпочтительным для практического использования по сравнению с системой, в которой заряд капель и липосомы равен –10 мВ, из-за образования более крупных агрегатов капель.

С точки зрения использования еЛипосом для доставки лекарственных соединений, позитивной является система, в которой капли масла не агрегируют друг с другом. Однако такой вариант реализуется только при высоких зарядах капель масла и поверхности липосомы. Для создания высоких зарядов требуется использование ионных ПАВ для стабилизации наноэмульсий и для модификации фосфолипидного бислоя липосом, что не является предпочтительным для медицинского применения. Кроме того, высокий поверхностный заряд будет препятствовать взаимодействию еЛипосом с клеточными мембранами.

С другой стороны, рядом преимуществ могут обладать системы, в которых капли масла агрегированы с внутренней поверхностью липосомы. При поверхностном заряде капель масла –10 мВ они адсорбируются на внутренней поверхности липосомы с образованием участков с практически правильной гексагональной упаковкой (Рис. 3б). По-видимому, увеличив концентрацию капель в наноэмульсии, можно будет получить системы, в которых вся внутренняя поверхность липосомы покрыта каплями масла. Эти системы имеют сходство с эмульсиями Пикеринга [30] с той разницей, что адсорбированные частицы находятся не на внешней, а на внутренней поверхности. Адсорбированные капли масла армируют фосфолипидную мембрану, придавая ей механическую прочность. По сути такие еЛипосомы можно назвать обратными коллоидосомами (inverted colloidosomes).

Если заряд капель масла высокий и равен –50 мВ, а заряд липосомы –10 мВ, то такие капли также адсорбируются на внутренней поверхности липосомы. Однако из-за своего высокого заряда они находятся на некотором расстоянии друг от друга и образуют разреженную упаковку. В этом случае они также армируют фосфолипидный бислой, но в меньшей степени. При этом фосфолипидная мембрана сохраняет свою гибкость, что является позитивным при взаимодействии с клеточными мембранами при эндоцитозе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы математического моделирования, такие как метод динамики Ланжевена, могут быть использованы для исследования процессов агрегации, протекающих во внутренней полости еЛипосом. Предложенный вариант расчета сил притяжения и отталкивания, действующих между каплей масла и внутренней поверхностью полой сферы, был использован при моделировании устойчивости наноэмульсий во внутреннем пространстве еЛипосом. Проведенные расчеты показали, что силы, действующие со стороны фосфолипидной оболочки и зависящие от ее кривизны, оказывают заметное влияние на устойчивость наноэмульсий к агрегации при высоких поверхностных зарядах капель масла и липосом.

Результаты математического моделирования показали, что при высоком поверхностном заряде как липосом, так и капель масла в наноэмульсии, равном –50 мВ, капли не агрегируют ни друг с другом, ни с внутренней поверхностью липосом.

При низком заряде липосом, равном –10 мВ, капли масла адсорбируются на внутренней поверхности

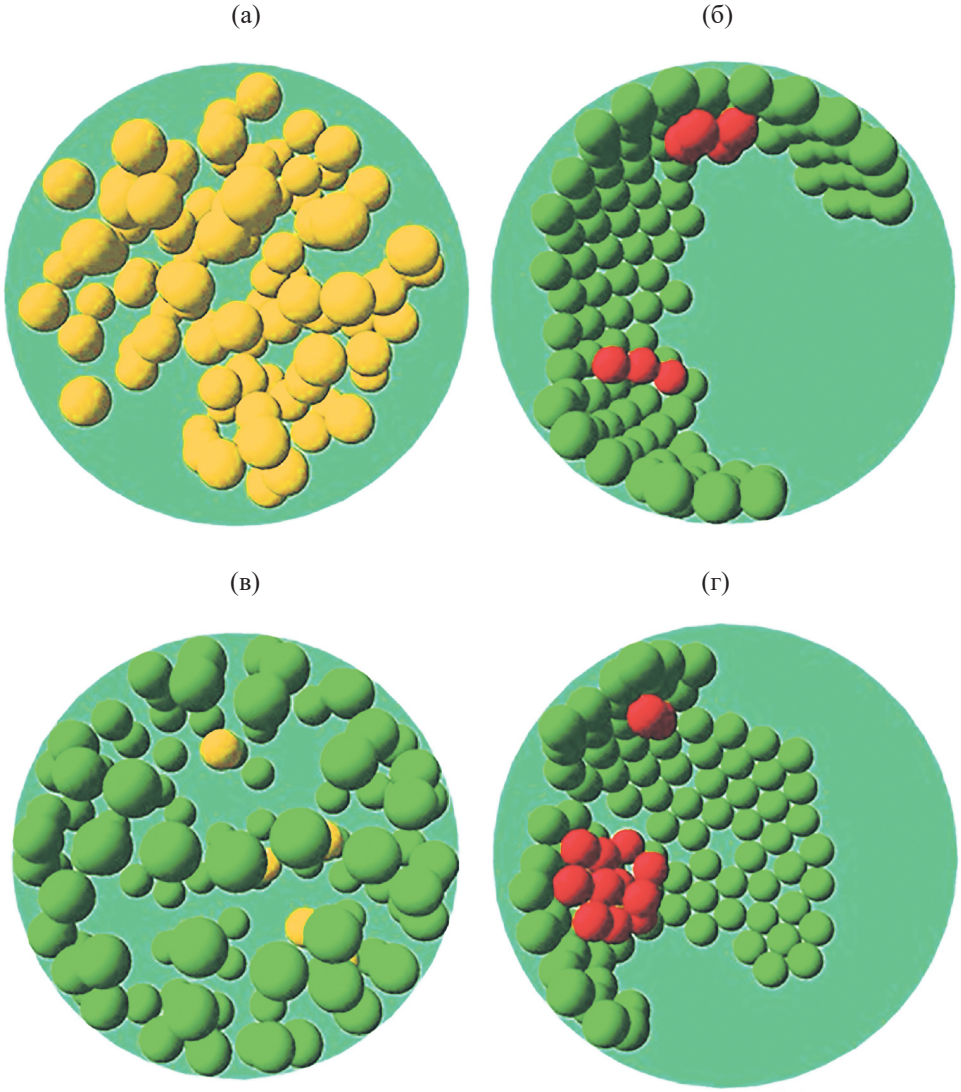


Рис. 3. Скриншоты модельной ячейки диаметром 500 нм, содержащей 100 капель масла диаметром 50 нм. Начальный момент времени (а), через 30 мс: при $\zeta_{sh} = \zeta_{ne} = -10$ мВ (б), $\zeta_{sh} = -10$ мВ, $\zeta_{ne} = -50$ мВ (в), $\zeta_{sh} = -50$ мВ, $\zeta_{ne} = -10$ мВ (г). Закрашены желтым индивидуальные капли масла, красным – капли, агрегировавшие друг с другом, зеленым – капли, агрегировавшие с внутренней поверхностью липосомы.
Fig. 3. Screenshots of a model cell with a diameter of 500 nm containing 100 oil droplets with a diameter of 50 nm. At initial moment of time (a), after 30 ms at: $\zeta_{sh} = \zeta_{ne} = -10$ mV (b), $\zeta_{sh} = -10$ mV and $\zeta_{ne} = -50$ mV (c), $\zeta_{sh} = -50$ mV and $\zeta_{ne} = -10$ mV (d). Individual oil droplets, droplets aggregated with each other, and droplets aggregated with the internal surface of the liposome are colored yellow, red, and green, respectively.

липосом, образуя структуры, которые могут быть названы обратными коллоидосомами. Если заряд капель масла в наноэмульсии низкий и также равен –10 мВ, то адсорбированные капли масла образуют участки с плотной гексагональной упаковкой. Увеличив концентрацию капель в наноэмульсии, можно будет получить системы, в которых вся внутренняя поверхность липосомы покрыта каплями масла. В таких обратных коллоидосомах адсорбированные капли масла армируют фосфолипидную мембрану, увеличивая ее механическую прочность.

Если заряд липосом низкий, равный –10 мВ, а заряд капель масла в наноэмульсии высокий, равный –50 мВ, то капли также агрегируют с внутренней поверхностью липосомы. Однако из-за своего высокого заряда они отталкиваются друг от друга и располагаются на некотором расстоянии. В результате на внутренней поверхности липосом формируется слой капель с разреженной упаковкой. В этом случае степень армирования фосфолипидной мембраны меньше, но при этом она сохраняет свою гибкость.

Такие многокомпонентные системы, представляющие собой обратные коллоидосомы, как с плотной, так и с разреженной упаковкой, являются перспективными носителями лекарственных соединений.

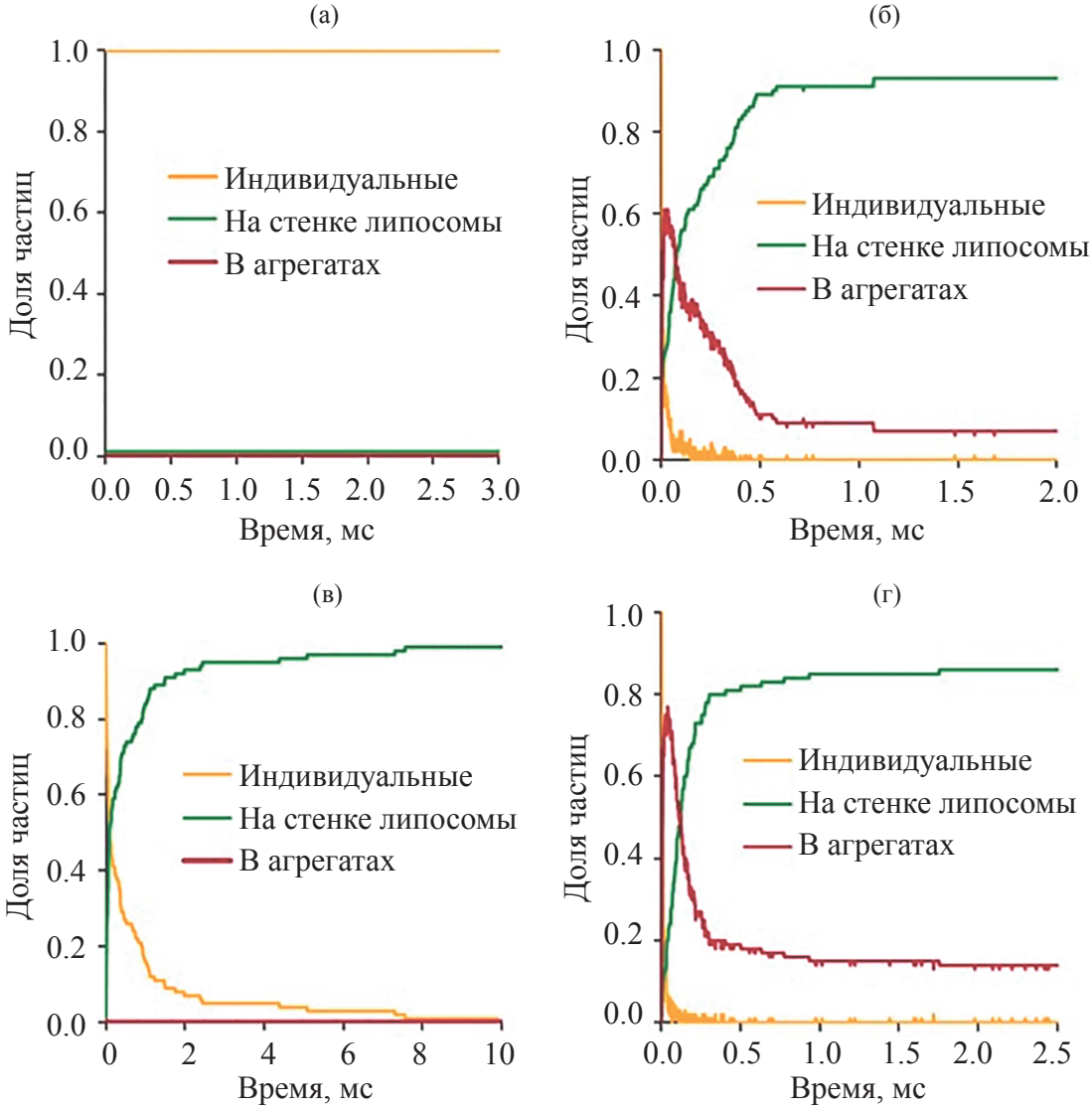


Рис. 4. Зависимости количества капель масла, находящихся в индивидуальном состоянии, агрегированных с внутренней поверхностью липосомы и агрегированных друг с другом от времени. $\zeta_{sh} = \zeta_{ne} = -50$ мВ (а), $\zeta_{sh} = \zeta_{ne} = -10$ мВ (б), $\zeta_{sh} = -10$ мВ, $\zeta_{ne} = -50$ мВ (в), $\zeta_{sh} = -50$ мВ, $\zeta_{ne} = -10$ мВ (г).
Fig. 4. Time dependences of the number of oil droplets in an individual state, aggregated with the internal surface of liposome, and aggregated with each other: $\zeta_{sh} = \zeta_{ne} = -50$ mV (a), $\zeta_{sh} = \zeta_{ne} = -10$ mV (b), $\zeta_{sh} = -10$ mV and $\zeta_{ne} = -50$ mV (c), $\zeta_{sh} = -50$ mV and $\zeta_{ne} = -10$ mV (d).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fang Z., Pan S., Gao P., Sheng H., Li L., Shi L., Zhang Y., Cai X.* Stimuli-responsive charge-reversal nano drug delivery system: The promising targeted carriers for tumor therapy // Int. J. Pharm. 2020. V. 575. P. 118841. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118841
2. *Seidi K., Neubauer H.A., Moriggl R., Jahanban-Esfahlan R., Javaheri T.* Tumor target amplification: Implications for nano drug delivery systems // J. Controlled Release. 2018. V. 275. P. 142–161. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.02.020
3. *Xu M., Li S.* Nano-drug delivery system targeting tumor microenvironment: A prospective strategy for melanoma treatment // Cancer Letters. 2023. V. 574. P. 216397. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216397
4. *Chen L., He Y., Lan J., Li Z., Gu D., Nie W., Zhang T., Ding Y.* Advancements in nano drug delivery system for liver cancer therapy based on mitochondria-targeting // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2024. V. 180. P. 117520. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117520

5. *Fulton M.D., Najahi-Missaoui W.* Liposomes in cancer therapy: How did we start and where are we now // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 24. № 7. P. 6615. https://doi.org/10.3390/ijms24076615
6. *Wang S., Chen Y., Guo J., Huang Q.* Liposomes for tumor targeted therapy: A review // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 24. № 3. P. 2643. doi: 10.3390/ijms24032643
7. *Olusanya T.O.B., Ahmad R.R.H., Ibegbu D.M., Smith J.R., Elkordy A.A.* Liposomal drug delivery systems and anticancer drugs // Molecules. 2018. V. 23. № 4. P. 907. https://doi.org/10.3390/molecules23040907
8. *Hamad I., Harb A.A., Bustanji Y.* Liposome-based drug delivery systems in cancer research: An analysis of global landscape efforts and achievements // Pharmaceutics. 2024. V. 16. № 3. P. 400. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030400
9. *Barenholz Y.* Doxil® – The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned // J. Controlled Release. 2012. V. 160. № 2. P. 117–134. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020
10. *Chen J., Hu S., Sun M., Shi J., Zhang H., Yu H., Yang Z.* Recent advances and clinical translation of liposomal delivery systems in cancer therapy // Eur. J. Pharm. Sci. 2024. V. 193. P. 106688. https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106688
11. *Koroleva M.Y., Yurtov E.V.* Nanoemulsions: the properties, methods of preparation and promising applications // Russ. Chem. Rev. 2012. V. 81. № 1. P. 21–43. https://doi.org/10.1070/RC2012v081n01ABEH004219
12. *Wilson R.J., Li Y., Yang G., Zhao C.-X.* Nanoemulsions for drug delivery // Particuology. 2022. V. 64. P. 85–97. https://doi.org/10.1016/j.partic.2021.05.009
13. *Lattin J.R., Belnap D.M., Pitt W.G.* Formation of eLiposomes as a drug delivery vehicle // Colloids Surf., B. 2012. V. 89. P. 93–100. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.08.030
14. *Koroleva M.* Multicompartment colloid systems with lipid and polymer membranes for biomedical applications // PCCP. 2023. V. 25. № 33. P. 21836–21859. https://doi.org/10.1039/D3CP01984E
15. *Lin C.-Y., Javadi M., Belnap D.M., Barrow J.R., Pitt W.G.* Ultrasound sensitive eLiposomes containing doxorubicin for drug targeting therapy // Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2014. V. 10. № 1. P. 67–76. https://doi.org/10.1016/j.nano.2013.06.011
16. *Javadi M., Pitt W.G., Tracy C.M., Barrow J.R., Willardson B.M., Hartley J.M., Tsosie N.H.* Ultrasonic gene and drug delivery using eLiposomes // J. Controlled Release. 2013. V. 167. № 1. P. 92–100. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.01.009
17. *Lattin J.R., Pitt W.G., Belnap D.M., Husseini G.A.* Ultrasound-induced calcein release from eLiposomes // Ultrasound in Med. & Biol. 2012. V. 38. № 12. P. 2163–2173. https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.08.001
18. *Zafar M.N., Pitt W.G., Husseini G.A.* Encapsulation and release of calcein from herceptin-conjugated eLiposomes // Heliyon. 2024. V. 10. № 6. P. e27882. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27882
19. *Chen J.C., Kim A.S.* Brownian dynamics, molecular dynamics, and Monte Carlo modeling of colloidal systems // Adv. Colloid Interface Sci. 2004. V. 112. № 1–3. P. 159–173. https://doi.org/10.1016/j.cis.2004.10.001
20. *Paquet E., Viktor H.L.* Molecular dynamics, Monte Carlo simulations, and Langevin dynamics: a computational review // BioMed Res. Int. 2015. V. 2015. P. 183918. https://doi.org/10.1155/2015/183918
21. *Koroleva M., Yurtov E.* Pickering emulsions stabilized with magnetite, gold, and silica nanoparticles: Mathematical modeling and experimental study // Colloids Surf., A. 2020. V. 601. P. 125001. https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.125001
22. *Koroleva M.Y., Tokarev A.M., Yurtov E.V.* Simulations of emulsion stabilization by silica nanoparticles // Mendeleev Commun. 2017. V. 27. № 5. P. 518–520. https://doi.org/10.1016/j.mencom.2017.09.030

23. *Королева М.Ю., Плотниеце А.* Агрегативная устойчивость наноэмульсий в еЛипосомах: анализ результатов математического моделирования // Коллоид. журн. 2022. Т. 84. № 2. С. 164–170. https://doi.org/10.31857/S0023291222020069

24. *Skeel R.D., Izaguirre J.A.* An impulse integrator for Langevin dynamics // Mol. Phys. 2002. V. 100. № 24. P. 3885–3891. https://doi.org/10.1080/0026897021000018321

25. *Hamaker H.C.* The London–van der Waals attraction between spherical particles // Physica, 1937. V. 4. № 10. P. 1058–1072. https://doi.org/10.1016/S0031-8914(37)80203-7

26. *Lyklema H.J.* Fundamentals of interface and colloid science: soft colloids. Academic Press, 2005, V. 5: Soft Colloids.

27. *White L.R.* On the Deryaguin approximation for the interaction of macrobodies // J. Colloid Interface Sci. 1983. V. 95. № 1. P. 286–288. https://doi.org/10.1016/0021-9797(83)90103-0

28. *Israelachvili J.N.* Intermolecular and surface forces. Academic Press. 2011.

29. *Buchner R., Hefter G.T., May P.M.* Dielectric relaxation of aqueous NaCl solutions // J. Phys. Chem. A. 1999. V. 103. № 1. P. 1–9. https://doi.org/10.1021/jp982977k

30. *Koroleva M.Yu., Yurtov E.V.* Pickering emulsions: structure, properties and the use as colloidosomes and stimuli-responsive emulsions // Russ. Chem. Rev. 2022. V. 91. № 5. P. RCR5024. https://doi.org/10.1070/RCR5024