

## ТЕРМОДИНАМИКА СТУПЕНЧАТОЙ ДИССОЦИАЦИИ ГЛИЦИЛ-D-ФЕНИЛАЛАНИНА В ВОДНОМ РАСТВОРЕ

О.Н. Крутова, М.И. Базанов, В.В. Черников, П.Д. Крутов, Р.А. Романов

Ольга Николаевна Крутова (ORCID 0000-0003-3594-2316)\*, Михаил Иванович Базанов (ORCID 0000-0003-0425-2021), Виктор Владимирович Черников (ORCID 0000-0002-1095-1163), Павел Дмитриевич Крутов (ORCID 0000-0002-8110-4818), Руслан Андреевич Романов

Кафедра аналитической химии, Ивановский государственный химико-технологический университет, просп. Шереметевский, 7, Иваново, Российская Федерация, 153000

E-mail: kdvkonkpd@yandex.ru\*, bazanov@isuct.ru, chernikov56@mail.ru, r.fnn@mail.ru, evvahxx@gmail.com

*В последнее время на фармацевтический рынок выводится все больше препаратов, являющихся производными олигопептидов. Структурными элементами этих соединений выступают аминокислоты и дипептиды. При введении в пептидную структуру стабилизирующих функциональных групп, а также за счет использования специальных систем доставки, производные олигопептидов могут применяться в качестве инновационных лекарственных средств. Калориметрическим методом определены теплоты взаимодействия глицил-D-фенилаланина с растворами азотной кислоты и гидроксида калия при 298,15 К и значениях ионной силы раствора 0,5, 0,75 и 1,0 в присутствии  $KNO_3$ . Измерения проводились на калориметре с изотермической оболочкой и автоматической записью кривой температура-время. Установка была оснащена реакционным сосудом объемом 60 см<sup>3</sup>. Калибровку проводили по току при  $T = (293,15-308,15) \pm 0,01$  К и  $P = 100,5 \pm 0,7$  кПа. В качестве датчика температуры использовался термистор КМТ-14. Контроль температуры калориметрической ячейки осуществлялся в термостате, оснащенный ПИД-регулятором, с точностью 0,002 К. Датчиком температуры термостата был платиновый термометр сопротивления. Объем калориметрической жидкости составляет 42,83 мл. Энтальпии ступенчатой диссоциации глицил-D-фенилаланина при нулевой ионной силе находили по уравнению с одним индивидуальным параметром. Рассчитаны стандартные термодинамические характеристики ( $DrH^\circ$ ,  $DrG^\circ$ ,  $DrS^\circ$ ) реакций кислотно-основного взаимодействия в водных растворах глицил-D-фенилаланина. Рассмотрено влияние концентрации фонового электролита на энтальпии диссоциации глицил-D-фенилаланина. Знание термодинамических характеристик дипептидов необходимо для понимания и последующего моделирования процесса биосинтеза белка, протекающего в биологических системах. Данные по термодинамическим характеристикам растворов дипептидов необходимы в различных областях, где находят применение эти соединения: фармакологии, медицине, пищевой и косметической промышленности, для разработки, обоснования и оптимизации технологических процессов с участием этих соединений и их комплексов с металлами.*

**Ключевые слова:** глицил-D-фенилаланин, пептиды, калориметрия, энтальпия, растворы

**Для цитирования:**

Крутова О.Н., Базанов М.И., Черников В.В., Крутов П.Д., Романов Р.А. Термодинамика ступенчатой диссоциации глицил-D-фенилаланина в водном растворе. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2024. Т. 67. Вып. 2. С. 6–12. DOI: 10.6060/ivkkt.20246702.6882.

**For citation:**

Krutova O.N., Bazanov M.I., Chernikov V.V., Krutov P.D., Romanov R.A. Thermodynamics of stepwise dissociation of glycyl-D-phenylalanine in aqueous solution. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2024. V. 67. N 2. P. 6–12. DOI: 10.6060/ivkkt.20246702.6882.

## THERMODYNAMICS OF STEPWISE DISSOCIATION OF GLYCYL-D-PHENYLALANINE IN AQUEOUS SOLUTION

O.N. Krutova, M.I. Bazanov, V.V. Chernikov, P.D. Krutov, R.A. Romanov

Olga N. Krutova (ORCID 0000-0003-3594-2316)\*, Mikhail I. Bazanov (ORCID 0000-0003-0425-2021), Viktor V. Chernikov (ORCID 0000-0002-1095-1163), Pavel D. Krutov (ORCID 0000-0002-8110-4818), Ruslan A. Romanov

Department of Analytical Chemistry, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Sheremetevskiy ave., 7, Ivanovo, 153000, Russia

E-mail: kdvkonkpd@yandex.ru\*, bazanov@isuct.ru, chernikov56@mail.ru, r.frnn@mail.ru, evvahxx@gmail.com

*Recently, more and more drugs that are derivatives of oligopeptides have been introduced to the pharmaceutical market. The structural elements of these compounds are amino acids and dipeptides. When stabilizing functional groups are introduced into the peptide structure, as well as through the use of special delivery systems, oligopeptide derivatives can be used as innovative medicines. The calorimetric method was used to determine the heat of interaction of glycyl-D-phenylalanine with solutions of nitric acid and potassium hydroxide at 298.15K and the values of the ionic strength of the solution 0.5, 0.75 and 1.0 in the presence of KNO<sub>3</sub>. Measurements were carried out on a calorimeter with an isothermal shell and automatic recording of the temperature-time curve. The unit was equipped with a reaction vessel with a volume of 60 cm<sup>3</sup>. Calibration was performed by current at  $T = (293.15–308.15) \pm 0.01$  K and  $P = 100.5 \pm 0.7$  kPa. A thermistor KMT-14 was used as a temperature sensor. The temperature of the calorimetric cell was controlled in a thermostat equipped with a PID controller with an accuracy of 0.002 K. The temperature sensor of the thermostat was a platinum resistance thermometer. The calorimeter was calibrated by current. The volume of the calorimetric liquid is 42.83 ml. The enthalpy of stepwise dissociation of glycyl-D-phenylalanine at zero ionic strength was found by an equation with one individual parameter. Standard thermodynamic characteristics ( $\Delta_rH^\circ$ ,  $\Delta_rG^\circ$ ,  $\Delta_rS^\circ$ ) of acid-base interaction reactions in aqueous solutions of glycyl-D-phenylalanine are calculated. The effect of the background electrolyte concentration on the dissociation heats of glycyl-D-phenylalanine is considered. Knowledge of the thermochemical characteristics of dipeptides is necessary for understanding and subsequent modeling of the process of protein biosynthesis occurring in biological systems. Data on the thermodynamic characteristics of dipeptide solutions are needed in various fields where these compounds are used: pharmacology, medicine, food and cosmetic industries, for the development, justification and optimization of technological processes involving these compounds and their complexes with metals.*

**Key words:** glycyl - D-phenylalanine, peptides, calorimetry, enthalpy, solutions

### ВВЕДЕНИЕ

Дипептиды представляют собой интересный класс органических молекул, которые могут быть полезны для лечения ряда болезней. Биологически значимые дипептиды представляют особый интерес из-за их уникальных свойств [1]. В частности, они могут быть использованы как пролекарства – это прекурсоры лекарств, которые превра-

щаются в активные фармацевтические ингредиенты внутри организма либо посредством биокаталитического процесса, либо посредством самопроизвольного механизма, такого как гидролиз. Использование пролекарств может улучшить фармацевтические свойства лекарственных препаратов, такие как запах, вкус, химическая стабильность и растворимость, а также решить многие проблемы синтеза активного компонента фармацевтического

препарата [2]. В работе [3] авторы приводят данные исследования переноса пролекарств с помощью Phe-Gly и его ацильных производных. Фенилаланилглицин быстро расщепляется в гомогенате кожи. И наоборот, пролекарства ацил-Phe-Gly проявляли большую химическую стабильность по сравнению с Phe-Gly. Физико-химическое изучение растворов пептидов и их структурных аналогов аминокислот является на сегодняшний день весьма актуальным [4-10].

Применение калориметрии, как метода, который является основным источником термодинамической информации в физической химии растворов, на сегодняшний день очень актуально [11-14]. Применение данного метода исследования к биологически активным объектам, таким как аминокислоты и дипептиды, позволит значительно продвинуться вперед в изучении взаимодействия как между низкомолекулярными веществами (ионами биметаллов, аминокислотами, пептидами и некоторыми другими биомолекулами), так и между биополимерами (белками, липидами, полисахаридами) в водных растворах [15].

Кислотно-основные свойства глицил-D-фенилаланина ( $HL^{\pm}$ ), вследствие его диполярности, сильно зависят от pH среды. В водном растворе глицил-D-фенилаланин диссоциирует по следующей схеме:

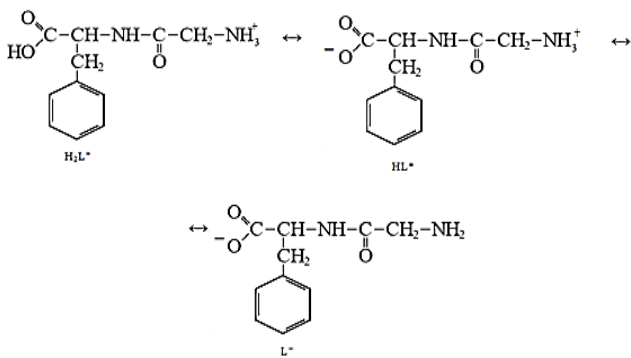


Рис. 1 Схема диссоциации глицил-D-фенилаланина  
Fig. 1 Dissociation scheme of glycyl-D-phenylalanine

В литературе имеются данные по константам ионизации пептида [16-18]. Эти работы выполнены при различных значениях ионной силы на фоне отличающихся по своей природе поддерживающих электролитов. Поэтому для сопоставления и анализа литературных данных необходимо для каждого значения ионной силы найти наиболее вероятные величины констант диссоциации. Полученные таким образом константы экстраполировали на нулевую ионную силу по методу наимень-

ших квадратов с использованием уравнения с одним индивидуальным параметром. Эти величины в дальнейшем были использованы для подбора оптимальных условий калориметрических измерений и расчета результатов.

Данные по энтальпиям ступенчатой диссоциации глицил-D-фенилаланина весьма немногочисленны, единственная работа [19], где авторы калориметрическим методом определяют величины  $\Delta_{dis}H(H_2L^+) = 1,7 \pm 0,25$  кДж/моль,  $\Delta_{dis}H(HL^{\pm}) = 43,9 \pm 0,32$  кДж/моль. Она выполнена при единственном значении температуры 298,15 К и ионной силы раствора 0,2 моль/л на фоне KCl.

Целью настоящей работы является изучение влияния концентрации фонового электролита на тепловые эффекты диссоциации глицил-D-фенилаланина методом прямой калориметрии, расчет стандартных термодинамических характеристик реакций кислотно-основных взаимодействий в растворах пептида.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали препарат глицил-D-фенилаланина производства фирмы «РеаХим», содержание основного компонента 98,8% (по массе) без дальнейшей очистки. Для поддержания заданного значения ионной силы применяли нитрат калия, перекристаллизованный из реактива марки "ч", (его растворы готовили по точной навеске). Бескарбонатный раствор KOH и раствор  $HNO_3$  приготавливали из реактивов квалификации "х.ч". Калориметрические измерения проводили в ампульном калориметре с изотермической оболочкой, термисторным датчиком температуры КМТ-14 и автоматической записью изменения температуры во времени [20, 21]. Работу установки проверяли по интегральной энтальпии растворения кристаллического хлорида калия в воде и считали годной для измерения, если определяемое в ней значение  $\Delta_{sol}H(\infty H_2O) = 17,25 \pm 0,06$  кДж/моль отличалось от нормативного  $\Delta_{sol}H(\infty H_2O) = 17,22 \pm 0,04$  кДж/моль на 0,3% [22]. Согласование экспериментально измеренных величин с наиболее надежными литературными данными [17] свидетельствовало об отсутствии заметных систематических ошибок в работе калориметра.

Навески растворов взвешивали на весах марки ВЛР-200 с точностью  $2 \cdot 10^{-4}$  г. Каждая серия опытов включала 3 измерения. Для расчета доверительного интервала среднего значения критерий Стьюдента был взят при доверительной вероятности 0,95. Погрешность определена как стандартное

отклонение средней величины из трех параллельных опытов.

Долевое распределение частиц  $H_2L^+$ ,  $HL^\pm$  и  $L^-$  при различных значениях pH среды (рис. 2) указывает на возможность независимого определения теплот диссоциации катиона и цвиттер-иона глицил-D-фенилаланина.

При определении теплового эффекта присоединения протона к карбоксильной группе глицил-D-фенилаланина в качестве калориметрической жидкости использовался 0,01M раствор пептида ( $pH_{исх} = 3,6$ ), а в ампулу соответственно помещали точную навеску раствора  $HNO_3$  (с концентрацией 0,5903 моль/кг раствора). После смешения растворов величина pH была близка к 2,0. Экспериментальные данные приведены в табл. 1.

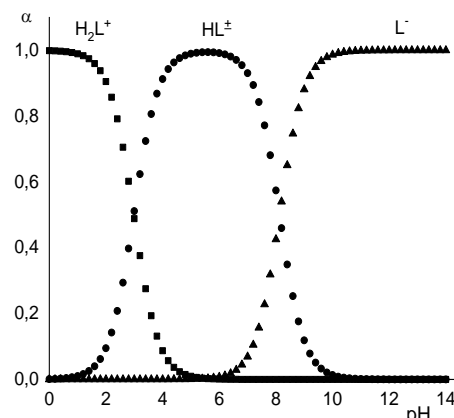


Рис. 2. Диаграмма равновесия в водном растворе глицил-D-фенилаланина  $T=298,15\text{ K}$   
Fig. 2. Equilibrium diagram in an aqueous solution of glycyl-D-phenylalanine  $T=298.15\text{ K}$

Таблица 1

Тепловые эффекты, кДж/моль, взаимодействия 0,01M раствора глицил-D-фенилаланина с раствором  $HNO_3$  (0,5903 моль/кг раствора) pH 3,6-2,0

Table 1. Thermal effects, kJ/mol, interactions of 0.01M glycyl-D-phenylalanine solution with  $HNO_3$  solution (0.5903 mol/kg of solution) pH 3.6-2.0

I	Масса кислоты, г	$\Delta_{mix}H_1$ , кДж/моль	Масса кислоты, г	$\Delta_{dil}H_1$ , кДж/моль	$\alpha_1$	$\Delta_{dis}H$ , кДж/моль
0,5	0,5103	2,26	0,5001	0,55	0,8332	2,10±0,12
	0,5102	2,27	0,5002	0,58		
	0,5100	2,27	0,5002	0,56		
	$\Delta_{mix}H_{cp}=2,27\pm 0,12$		$\Delta_{dil}H_{cp}=0,56\pm 0,12$			
0,75	0,5108	2,55	0,5006	0,63	0,8247	2,32±0,10
	0,5102	2,55	0,5006	0,65		
	0,5104	2,55	0,5004	0,63		
	$\Delta_{mix}H_{cp}=2,55\pm 0,10$		$\Delta_{dil}H_{cp}=0,64\pm 0,10$			
1,0	0,5101	2,83	0,5002	0,71	0,8239	2,57±0,12
	0,5101	2,83	0,5003	0,69		
	0,5103	2,82	0,5006	0,71		
	$\Delta_{mix}H_{cp}=2,82\pm 0,10$		$\Delta_{dil}H_{cp}=0,71\pm 0,12$			

Таблица 2

Тепловые эффекты взаимодействия раствора глицил-D-фенилаланина с 0,02M растворами KOH  $T=298,15\text{ K}$  и pH 10,2-8,1

Table 2. Thermal effects of interaction of glycyl-D-phenylalanine solution with 0.02M solutions of KOH  $T=298.15\text{ K}$  and pH 10.2-8.1

I	Навеска пептида, г	$-\Delta_{mix}H_2$ , кДж/моль	$\Delta_{dil}H_2$ , кДж/моль	$-\Delta_{neut}H$ , кДж/моль	$\Delta_{dis}H(HL^\pm)$ , кДж/моль
0,5	0,6203	9,69	0,81	10,51	46,39±0,34
	0,6201	9,69	0,82	10,53	
	0,6203	9,70	0,82	10,51	
	$-\Delta_{mix}H_{cp}=9,69\pm 0,26$		$-\Delta_{dil}H_{cp}=0,82\pm 0,12$		
0,75	0,6304	8,59	1,05	9,62	47,13±0,30
	0,6303	8,61	1,01	9,66	
	0,6298	8,59	1,03	9,60	
	$-\Delta_{mix}H_{cp}=8,60\pm 0,21$		$-\Delta_{dil}H_{cp}=1,03\pm 0,10$		
1,0	0,6313	6,691	2,05	8,81	47,91±0,31
	0,6310	6,69	2,11	8,82	
	0,6317	6,70	2,20	8,81	
	$-\Delta_{mix}H_{cp}=6,69\pm 0,20$		$-\Delta_{dil}H_{cp}=2,12\pm 0,12$		

Тепловой эффект процесса диссоциации глицил-D-фенилаланина по второй ступени в соответствии с диаграммой равновесий (рис. 2) изучали в интервале рН от 10,2 до 8,1. Для этого были измерены теплоты взаимодействия 0,01М раствора глицил-D-фенилаланина, имеющего значение рН 10,2, с раствором HNO<sub>3</sub> (исходная концентрация 0,5903 моль/кг раствора). Полученные значения  $\Delta_{\text{mix}}\text{H}$  и  $\Delta_{\text{dil}}\text{H}$  приведены в табл. 2.

Измерения теплот смешения проводили при значениях ионной силы раствора 0,50; 0,75 и 1,00 и температуре 298,15 К. В тех же концентрационных и температурных условиях были измерены теплоты разведения азотной кислоты в растворе фонового электролита.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изменение энтальпии в процессе диссоциации карбоксильной группы глицил-D-фенилаланина  $\Delta_{\text{dis}}\text{H}(\text{H}_2\text{L}^+)$  находили по уравнению:

$$\Delta_{\text{dis}}\text{H}(\text{H}_2\text{L}^+) = -(\Delta_{\text{mix}}\text{H}_1 - \Delta_{\text{dil}}\text{H}_1)/\alpha_1, \quad (1)$$

где  $\Delta_{\text{mix}}\text{H}_1$  – тепловой эффект взаимодействия раствора HNO<sub>3</sub> 0,01 М раствором пептида в интервале рН от 3,6 до 2,0;  $\Delta_{\text{dil}}\text{H}_1$  – изменение энтальпии в процессе разведения раствора HNO<sub>3</sub> в растворе поддерживающего электролита;  $\alpha_1$  – полнота реакции протонирования частицы HL<sup>±</sup>.

Равновесный состав растворов до и после калориметрического опыта рассчитывали с использованием универсальной программы KEV [23]. Тепловые эффекты диссоциации глицил-D-фенилаланина по первой ступени при различных значениях ионной силы приведены в табл. 1. Результаты графической обработки полученных экспериментальных данных представлены на рис. 3.

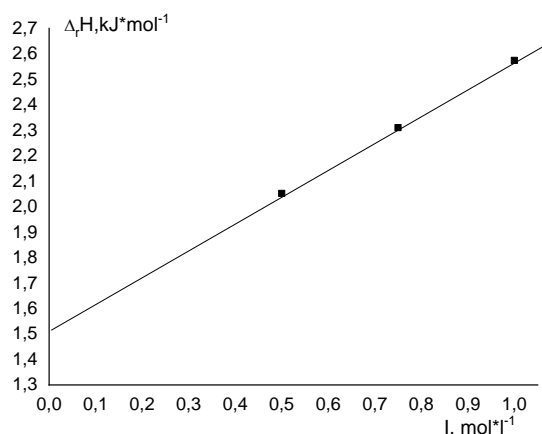
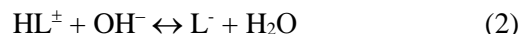


Рис. 3. Определение стандартных тепловых эффектов диссоциации частицы H<sub>2</sub>L<sup>+</sup> при 298,15 К

Fig. 3. Determination of the standard thermal effects of dissociation of the H<sub>2</sub>L<sup>+</sup> particle at 298.15 K

Процесс взаимодействия глицил-D-фенилаланина с гидроксид-ионом в воде можно представить уравнением:



Тепловой эффект диссоциации бетаинового протона глицил-D-фенилаланина ( $\Delta_{\text{dis}}\text{H}_{\text{HL}^{\pm}}$ ) рассчитывали по уравнению:

$$\Delta_{\text{neut}}\text{H} = (\Delta_{\text{mix}}\text{H}_2 - \Delta_{\text{dil}}\text{H}_2)/\alpha_2 \quad (3)$$

$$\Delta_{\text{dis}}\text{H}_{\text{HL}^{\pm}} = \Delta_{\text{neut}}\text{H} - \Delta\text{H}_w \quad (4)$$

где  $\Delta_{\text{mix}}\text{H}_2$  – тепловой эффект смешения раствора пептида с раствором KOH;  $\Delta_{\text{dil}}\text{H}_2$  – тепловой эффект разведения раствора пептида в растворе фонового электролита;  $\alpha_2$  – полнота протекания процесса (2) 99,9%;  $\Delta\text{H}_w$  – теплота нейтрализации сильной кислоты сильным основанием на фоне поддерживающего электролита.

Найденные тепловые эффекты диссоциации пептида приведены в табл. 2.

Энтальпии ступенчатой диссоциации глицил-D-фенилаланина при нулевой ионной силе находили по уравнению с одним индивидуальным параметром.

$$\Delta\text{H} - \Delta Z^2\psi(I) = \Delta\text{H}^{\circ} + b \cdot I, \quad (5)$$

где  $\Delta\text{H}$ ,  $\Delta\text{H}^{\circ}$  – изменение энтальпии при конечном значении ионной силы и при  $I = 0$ , соответственно;  $\psi(I)$  – функция ионной силы, вычисленная теоретически;  $\Delta Z^2$  – разность квадратов зарядов продуктов реакции и исходных компонентов;  $b$  – эмпирический коэффициент.

Точки в координатах  $[\Delta\text{H} - \Delta Z^2\psi(I) - I]$  удовлетворительно укладываются на прямые, которые отсекают на оси ординат тепловые эффекты диссоциации пептида по второй ступени при нулевой ионной силе раствора. Оптимальное положение прямой найдено по МНК (рис. 4).

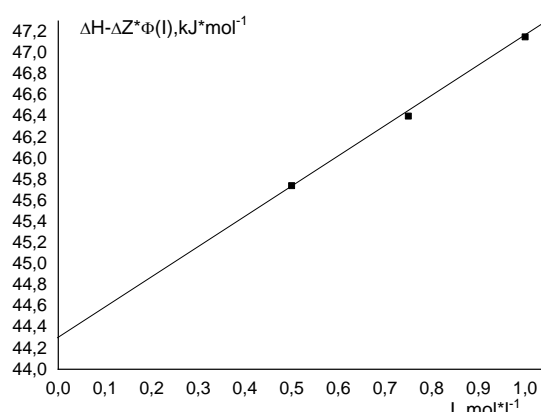


Рис. 4. Определение стандартных тепловых эффектов диссоциации частицы HL<sup>±</sup> при 298,15 К

Fig. 4. Determination of the standard thermal effects of dissociation of the HL<sup>±</sup> particle at 298.15 K

Таблица 3

Стандартные термодинамические характеристики процессов ступенчатой диссоциации глицил-D-фенилаланина T=298,15 К

Table 3. Standard thermodynamic characteristics of the processes of stepwise dissociation of glycyL-D-phenylalanine T=298.15 K

Процесс	pK°	$\Delta_r H^\circ$ , кДж/моль	$\Delta_r G^\circ$ , кДж/моль	$-\Delta_r S^\circ$ , Дж/мольК
$H_2L^+ = HL^\pm + H^+$	2,98±0,03	1,50±0,26	17,00±0,10	51,9±1,0
$HL^\pm = L^- + H^+$	8,13±0,03	44,32±0,42	46,40±0,10	6,9±1,4

Стандартные термодинамические характеристики процессов ступенчатой диссоциации глицил-D-фенилаланина представлены в табл. 3.

Анализ полученных и литературных данных показал, что энтальпия диссоциации частицы  $H_2L^+$  хорошо согласуется с данными работы [19], в которой использовался метод прямой калориметрии при температуре 298,15 К, однако данные для энтальпии диссоциации частицы  $HL^\pm$  отличаются примерно на 1 кДж/моль.

Полученные нами термодинамические параметры протолитических равновесий в растворах глицил-D-фенилаланина хорошо согласуются с предположениями, выдвинутыми в работах [24, 25] о характере изменения этих величин в зависимости от строения боковых алифатических заместителей в соответствующих N- и C-терминальных фрагментах [24]. Реакции диссоциации “бетаиновой” группы характеризуются близкими значениями тепловых эффектов ( $\Delta_{dis}H(Gly-Phe^\pm) = 44,32 \pm 0,42$  кДж/моль;  $\Delta_{dis}H(Ala-Phe^\pm) = 42,51 \pm 0,40$  кДж/моль [26];  $\Delta_{dis}H(Ala-Gly-Gly^\pm) = 47,06 \pm 0,42$  кДж/моль [27]). Однако, на величину  $\Delta_{dis}H$ , по-видимому, влияет не только электронодонорное действие этих групп. Она будет определяться более сложным внутримолекулярным распределением электронной плотности в результате взаимного влияния “бетаинового” и карбоксилатного фрагментов дипептида [28]. Усиление взаимодействия противоположно заряженных ионов также может быть причиной изменения распределения сольватированных молекул растворителя вокруг молекул дипептидов и, как следствие, причиной уменьшения  $\Delta_{dis}S^\circ$  диссоциации карбоксильной группы (и увеличения  $\Delta_{dis}S^\circ$  диссоциации “бетаиновой” группы), вызванного “связыванием” большего количества молекул воды соответствующими цвиттер-ионами.

Работа выполнена в НИИ Термодинамики и кинетики химических процессов Ивановского государственного химико-технологического университета в рамках проект № FZZW-2023-0008.

Исследование проводилось с использованием ресурсов Центра совместного использования

научного оборудования ISUCT (при поддержке Министерства науки и высшего образования России, грант № (075-15-2021-671).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The work was carried out at the Research Institute of Thermodynamics and Kinetics of Chemical Processes of the Ivanovo State University of Chemistry and Technology within the framework of project No. FZZW-2023-0008.

The study was conducted using the resources of the Center for Sharing Scientific Equipment ISUCT (with the support of the Ministry of Science and Higher Education of Russia, grant No. (075-15-2021-671).

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

#### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

- Mander L., Liu H.-W. Comprehensive Natural Products II: Chemistry and Biology. Elsevier Inc. 2010. P. 123-140.
- Ita K. Chap. 7. Prodrugs. In: Transdermal Drug Delivery. Academic Press. 2020. P. 123-141. DOI: 10.1016/b978-0-12-822550-9.00007-7.
- Yamamoto A. Enhanced transdermal delivery of phenylalanyl-glycine by chemical modification with various fatty acids. *Int J. Pharm.* 2003. V. 250(1). P. 119-128. DOI: 10.1016/s0378-5173(02)00536-7.
- Antonova O.A., Korolev V.P., Kustov A.V. Thermodynamics of solution of L-valine in water. *Thermochim. Acta.* 2017. V. 658. P. 68-71. DOI: 10.1016/j.tca.2017.10.020.
- Kustov A.V., Antonova O.A., Smirnova N.L. Thermodynamics of solution of l-tryptophan in water. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2017. V. 129. N 1. P. 461-465. DOI: 10.1007/s10973-017-6172-0.
- Kustov A.V., Antonova O.A., Smirnova N.L. Interaction of benzene, L-histidine and L-proline with urea, N,N-dimethylpropyleneurea, and N,N-dimethylformamide in water. *Russ. J. Gen. Chem.* 2017. V. 87. N 3. P. 624-631. DOI: 10.1134/S1070363217030409.
- Usacheva T.R., Sharnin V.A., Lan P.T. Thermodynamics of the Acid-Base Equilibria of Glycyl-Glycyl-Glycine and the Formation of Its Complex with a Copper (II) Ion in Aqueous-Organic Solvents. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2019. V. 93. N 1. P. 81-88. DOI: 10.1134/S0036024419010291.
- Pham Thi L., Usacheva T.R., Sharnin V.A. Thermodynamic characteristics of acid-base equilibria of glycyl-glycyl-glycine in water-ethanol solutions at 298 K. *Russ.*

- J. Phys. Chem. A.* 2016. V. 90. N 12. P. 2387-2392. DOI: 10.1134/S0036024416120098.
9. **Gridchin S.N.** Thermodynamic Characteristics of the Protolytic Equilibria of Glycyl-Alanine and Glycyl-Histidine. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2022. V. 96. N 4. P. 732-737. DOI: 10.1134/S0036024422040100.
  10. **Gridchin S.N., Nikol'skii V.M.** Thermodynamic Characteristics of Protolytic Equilibria of L-Alanyl-L-isoleucine in Aqueous Solutions. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2021. V. 95. N 1. P. 80-83. DOI 10.1134/S0036024421010106.
  11. **Kustov A.V., Korolev V.P.** Temperature dependence of the interaction between hydrophobic and hydrophilic solutes – a calorimetric study. *Thermochim. Acta.* 2005. V. 437. N 1-2. P. 190-195. DOI: 10.1016/j.tca.2005.05.012.
  12. **Kustov A.V., Smirnova N.L., Berezin D.B., Berezin M.B.** Thermodynamics of solution of hemato- and deuteroporphyrins in N,N- dimethylformamide. *J. Chem. Eng. Data.* 2013. V. 58. N 9. P. 2502-2505. DOI: 10.1021/je400388j.
  13. **Kustov A.V., Bekeneva A.V., Saveliev V.I., Korolev V.P.** Solvation of tetraethyl- and tetrabutylammonium bromides in aqueous acetone and aqueous hexamethyl phosphoric triamide mixtures in the water-rich region. *J. Solution Chem.* 2002. V. 31. N 1. P. 71-80. DOI: 10.1023/A:1014809219103.
  14. **Kustov A.V., Smirnova N.L.** Standard enthalpies and heat capacities of solution of urea and tetramethylurea in water. *J. Chem. Eng. Data.* 2010. V. 55. P. 3055-3058. DOI: 10.1021/je9010689.
  15. **Липина А.А., Петрова Л.С., Одицова О.И., Козлова О.В., Владимирцева Е.Л., Смирнова С.В., Ильичева М.Д.** Микрокапсулирование активных фрагментов биополимеров, содержащих дипептиды Тир-Про-гидрохлорид. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2022. Т. 65. Вып. 6. С. 97-104. DOI: 10.6060/ivkkt.20226506.6628.
  - Lipina A.A., Petrova L.S., Odintsova O.I., Kozlova O.V., Vladimirtseva E.L., Smirnova S.V., Ilyicheva M.D.** Microcapsulation of active fragments of biopolymers containing Tyr-Pro-hydrochloride dipeptides. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]* 2022. V. 65. N 6. P. 97-104 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20226506.6628.
  16. **Shoukry M., Khairy E., El-Sherif A.** Ternary complexes involving copper (II) and amino acids, peptides and DNA constituents. The kinetics of hydrolysis of  $\alpha$ -amino acid esters. *Trans. Met. Chem.* 2002. V. 27. P. 656. DOI: 10.1023/A:1019831618658.
  17. **Nair M. Sivasankaran, Subbalakshmi G.** Mixed ligand complexes of nickel(II) with imidazoles and some dipeptides. *Indian J. Chem.* 2000. V. 39A(04). P. 468-471.
  18. **Kufelnicki A.** Uptake of molecular oxygen by Co(II) chelates with peptides in aqueous solutions. Part VII. Effect of non-coordinating aromatic side groups on the complex formation and oxygenation reactions. *Pol. J. Chem.* 1992. V. 66. P. 1077-1093.
  19. **Kiss T., Szucs Z.** Copper(II) complexes of dipeptides containing phenylalanine and tyrosine. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1986. P. 2443. DOI: 10.1039/DT9860002443.
  20. **Lytkin A.I., Barannikov V.P., Badelin V.G., Krutova O.N.** Enthalpies of acid dissociation of L-carnosine in aqueous solution. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2020. V. 139. P. 3683–3689. DOI: 10.1007/s10973-019-08604-y.
  21. **Lytkin A.I., Chernikov V.V., Krutova O.N., Skvortsov I.A.** Standard enthalpies of formation of L-lysine and the products of its dissociation in aqueous solutions. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2017. V. 130. P. 457–460. DOI: 10.1007/s10973017-6134-6.
  22. **Wadsö I., Goldberg R.N.** Standards in isothermal microcalorimetry (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* 2001. V. 73. P. 1625–1639. DOI: 10.1351/pac200173101625.
  23. **Meshkov A.N., Gamov G.A.** KEV: A free software for calculating the equilibrium composition and determining the equilibrium constants using UV-Vis and potentiometric data. *Talanta.* 2019. V. 198. P. 200-205. DOI: 10.1016/j.talanta.2019.01.107.
  24. **Gridchin S.N.** Thermodynamic parameters of protolytic equilibria of selected dipeptides in aqueous solutions. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2015. V. 85. N 4. P. 810-815. DOI: 10.1134/S1070363215040064.
  25. **Kochergina L.A., Vasil'ev V.P., Krutova O.N.** The heats of mixing of aqueous solutions of dipeptides with solutions of nitric acid and potassium hydroxide over the temperature range 288.15-308.15 K. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2008. V. 82. N 3. P. 348-354. DOI: 10.1007/s11504-008-3005-7.
  26. **Лыткин А.И., Крутова О.Н., Черников В.В., Крутов П.Д., Романов Р.А.** Термодинамика ступенчатой диссоциации D,L-аланил-D,L-фенилаланина в водном растворе. *Журн. физич. химии.* 2022. Т. 96. № 8. С. 1155–1158. DOI: 10.31857/S0044453722080131.
  - Lytkin A.I., Krutova O.N., Chernikov V.V., Krutov P.D., Romanov R.A.** Thermodynamics of stepwise dissociation of D,L-alanyl-D,L-phenylalanine in aqueous solution. *Zhurn. Fizich. Khim.* 2022. V. 96. N 8. P. 1155-1158 (in Russian). DOI: 10.31857/S0044453722080131.
  27. **Лыткин А.И., Черников В.В., Крутова О.Н.** Термодинамические характеристики реакций ступенчатой диссоциации DL- $\alpha$ -аланил-глицил-глицина в водном растворе. *Журн. физич. химии.* 2017. Т. 91. № 7. С. 1167-1170. DOI: 10.7868/S0044453717070214.
  - Lytkin A.I., Chernikov V.V., Krutova O.N.** Thermodynamic characteristics of reactions of stepwise dissociation of DL- $\alpha$ -alanyl-glycyl-glycine in aqueous solution. *Zhurn. Fizich. Khim.* 2017. V. 91. N 7. P. 1167-1170 (in Russian). DOI: 10.7868/S0044453717070214.
  28. **Gridchin S.N.** Thermodynamic characteristics of protolytic equilibria in aqueous solutions of glycyl peptides. *Russ. J. Phys. Chem. A.* 2016. V. 90. N 11. P. 2170-2176. DOI: 10.1134/S0036024416110078.

Поступила в редакцию 05.05.2023  
Принята к опубликованию 24.11.2023

Received 05.05.2023  
Accepted 24.11.2023