СТРУКТУРНА СХОЖІСТЬ: БУДОВА − АКТИВНІСТЬ

Сирова Ганна Олегівна
Д.фарм.н., професор,
завідувачка кафедри медичної та біоорганічної хімії, ХНМУ

Чаленко Наталія Миколаївна
К.фарм. н., старший викладач кафедри медичної та біоорганічної хімії, ХНМУ

Лапшин Вячеслав Васильович
К.мед.н., доцент кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології, ХНМУ

Козуб Світлана Миколаївна
К.техн. н., доцент
кафедри медичної та біоорганічної хімії, ХНМУ

Все, що дарує нам мати-природа, не випадково, і ми повинні із вдячністю приймати її дари. Рослинний світ характеризується різноманіттю і біологічною активністю. Рослинна сировина являє собою цілющі джерела ліків з давнини і характеризується певними особливостями. Деякі з корисних рослин, нажаль, під загрозою зникнення, а фармакогнозія і фітотерапія, які являють собою основу народної медицини, пройшли не простий шлях і набули суттєвого розвитку у XX – XXI ст. В урології і гінекології, пульмонології і гастроентерології, дерматології і кардіології, інших галузях медичної практики фахівці використовують лікарські засоби з рослинної сировини на основі цілющих рослин, а фармацевти створюють фітопрепарати, які успішно використовуються лікарями всього світу з терапевтичною метою [1, 3].

Цікаво те, що певні складові компоненти лікарських рослин за хімічною будовою схожі з біологічно активними речовинами організму людини – це сприяє їх м'якому і фізіологічному (у порівнянні з хімічними речовинами) включенню в біохімічні процеси, які відбуваються в організмі пацієнта. Так, в бобах какао, листях чаю, зернах кави містяться метильовані похідні ксантину: теофілін (1,3-диметилксантин) – бронхолітик із діуретичною і кардіотонічною дією, теобромін (3,7-диметилксантин) – діуретик, який впливає на роботу серцево-судинної системи, кофеїн (1,3,7-триметилксантин) – психо-моторний стимулятор, має аналептичний ефект [2, 8].

Структура кофеїну була встановлена Германом Емілем Фішером наприкінці XIX ст., який вперше повністю синтезував 1,3,7-триметилксантин – за цю роботу він у 1902 р. отримав Нобелевську премію [1]. Метаболізується кофеїн в печінці цитохром-Р450-оксидазною системою у три диметилксантинові метаболіти: параксантин − 1,7-диметилксантин (84%), який забезпечує стимуляцію мозку, збільшує концентрацію та ментальну витривалість, ефективно діє на аденозинові рецептори, покращує настрій, забезпечує концентрацію уваги, сприяє неспокою,

зменшує втому під час навантаження, збільшує ліполіз; теобромін (12%) – головний алкалоїд какао, судинорозширювальний засіб, збільшує кількість кисню, забезпечує приплив крові до мозку і м'язів; теофілін (4%). Теобромін і теофілін знижують тонус судин, бронхів, кишок, жовчних, сечовивідних шляхів, стимулюють роботу серця і нирок. Існує структурна подібність між кофеїном, параксантином, теоброміном, теофіліном і аденозином (рис. 1).

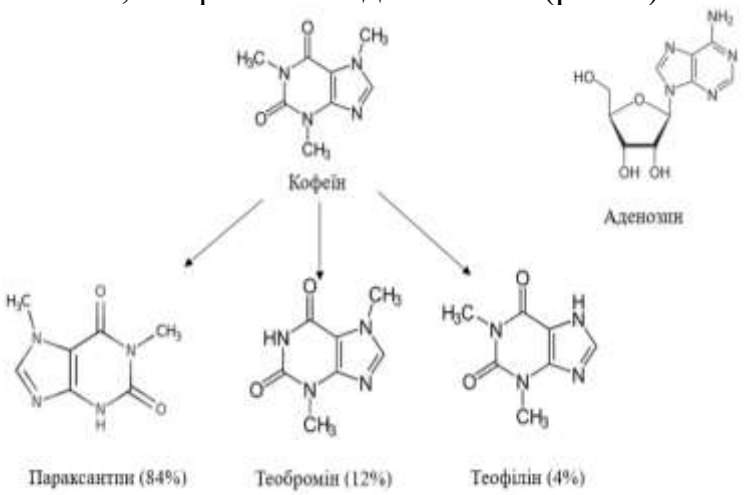


Рисунок 1. Структурна подібність молекул кофеїну, параксантину, теоброміну, теофіліну та аденозину
Джерело рисунка: авторський. Редактор хімічних формул ISISDRAW.

Відомо, що кофеїн має кілька механізмів дії і виявляє відповідно кілька фармакологічних ефектів. Механізм психостимулюючого ефекту полягає у блокаді фосфодіестерази тканин мозку, накопиченні циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) та стимуляції глікогенолізу. Цікавим, на наш погляд є його пуринова структура, що являє собою підґрунтя його впливу на ті ж самі структури-мішені, що і нуклеозид-рибозид-аденозин, який в своїй структурі має пуринову основу – аденін (6-амінопурин). Кофеїн має антагонізм з аденозином (конкуренція за аденозинові пуринергічні рецептори). Аденозин пригнічує функцію центральної нервової системи (ЦНС), а під впливом кофеїну активується психічна діяльність, фізична і розумова працездатність, рухова активність, людина швидше реагує на зовнішні подразники. Цікавим є те, що стимулюючий вплив кофеїну залежить від типу нервової діяльності людини (для слабких типів вистачає малих доз кофеїну, для сильних – потрібні більші) [4-7]. Відомо, що кофеїн в малих дозах спричиняє переважно стимулюючий вплив, а у великих внаслідок виснаження функцій нервових клітин – пригнічуючий. Відомо, що кофеїн зв'язує аденозинові рецептори як інгібітор, а саме він, маючи структурну схожість з аденозином, займає аденозинові рецептори і блокує дію аденозину, що сприяє бадьорості організму. Аденозинові рецептори розташовані в органах і тканинах організму людини, вперше їх ідентифіковано в 1976 р., розрізнено та класифіковано в 1978 р. Г. Бернстоком [9-10]. Питання підтипів рецепторів вивчається ретельно по теперішній час. Відомо, що ендогенний нуклеозид аденозин (молекула втоми) накопичується в мозку при безсонні. Діє

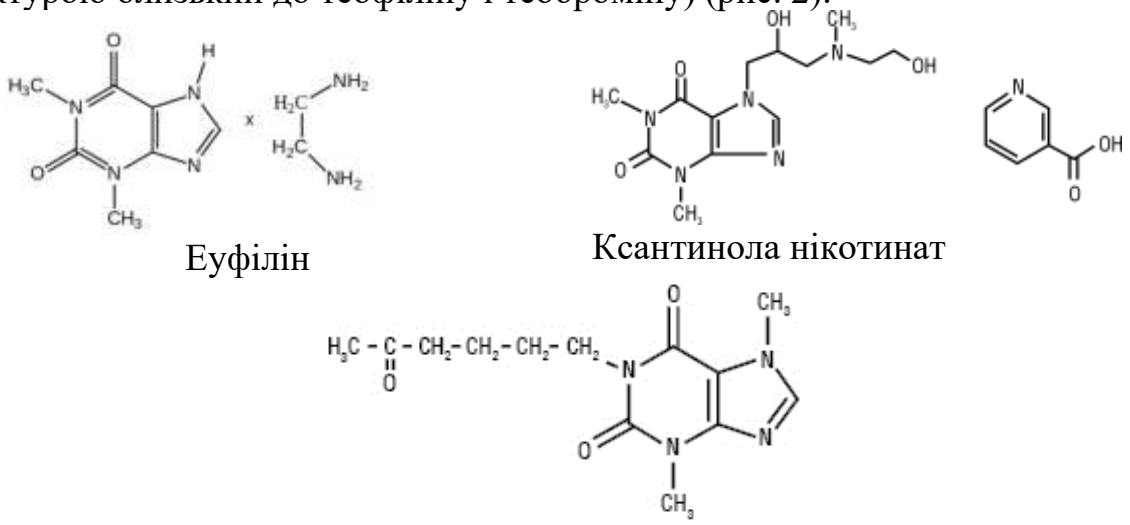
аденозин на 4 різних типи аденозинових рецепторів, які являють собою G-білкові рецептори. A_1-рецептори розташовано в головному мозку, серці, жировій тканині. Вони спряжені з G_i-білком – інгібують аденілатциклазу, гальмують ЦНС, викликають седативний ефект, знижують частоту серцевих скорочень. A_2-А-рецептори розташовано в ЦНС, судинах, імунних клітинах. Вони спряжені з G_s-білком, активують аденілатциклазу, регулюють сон, розширюють судини, знижують рухову активність і зменшують запальний процес. A_2-В-рецептори спряжені з G_s-білком (активація). Розташовано в судинах, легенях, кишечнику, імунних клітинах. Приймають участь у запальних процесах, ангіогенезі, регуляції функції клітин кишечника і легенів. A_3-рецептори спряжені з G_i-білками (інгібування) або з G_q-білком. Розташовано в печінці, легенях, серці, імунних клітинах. Регулюють імунні реакції, захищають серце від ішемії, діють як захисний механізм при стресі. Аденозинові рецептори регулюють роботи серцю, сон, впливають на запальні процеси та на вивільнення нейромедіаторів, діючи через G_i-або G_s-білки, а їх антагоністами є кофеїн. Активація A_1- і A_3-рецепторів гальмує ЦНС, активація A_2A і A_2-В-рецепторів – збуджує, часто асоціюючись з запаленнями і розширенням судин [2].

Аналептична дія кофеїну пов’язана із впливом на центри довгастого мозку (дихальний і судинно-руховий). Також кофеїн збуджує центри блукаючого нерва. Часто спостерігається підвищення частоти і поглиблення дихання, але вплив на центри блукаючого нерва може змінити цей ефект. У великих дозах кофеїн підсилює рефлекси спинного мозку, що пояснюється полегшенням міжнейронної передачі імпульсів. Неоднозначно кофеїн впливає на міокард. Центральний і периферичний компоненти дії кофеїну спостерігаються і відносно судинного тонусу. Судини мозку кофеїн спочатку розширює, потім дещо тонізує. Центральний кровообіг і тиск цереброспінальної рідини знижується, що пояснює доцільність застосування кофеїну при мігрені [6]. Застосовують кофеїн при захворюваннях, що супроводжуються пригніченням функції ЦНС, серцево-судинної системи, при спазмах судин головного мозку, мігрені, отруєннях лікарськими засобами, які пригнічують ЦНС, для підвищення витривалості до психічних і фізичних навантажень, його вводять до складу комбінованих препаратів, що містять нестероїдні протизапальні засоби, ненаркотичні анальгетики, що являється доцільним на підставі можливості підсилення їх протибольової дії кофеїном (пуринова анальгезія).

Кофеїн, теобромін і теофілін розширюють легеневі артеріоли, знижуючи тиск у легеневій артерії: ефект підсилюється зниженням центрального венозного тиску. Вплив кофеїну на артеріальний тиск пов’язаний з кардіотропними і судинними ефектами. При артеральній гіпотензії кофеїн нормалізує артеріальний тиск. Застосування кофеїну сприяє поліпшенню гемодинаміки, підвищенню секреції залоз шлунка (збільшується кислотність шлункового соку і вмісту пепсину в ньому, підвищенню діурезу, загального обміну). Лікувальний ефект метильованих похідних ксантину (кофеїну, теоброміну, теофеліну) при певних патологічних станах і їх низька токсичність зумовлено, можливо, тим, що

вони є похідними ксантину (2,6-дигідроксипурину) – складової частини складних білків [8].

В медичні практиці застосовуються периферичні вазодилататори і спазмолітичні (міотропні) лікарські засоби [2]. До них належить теобромін, теофілін, еуфілін (містить 80% теофіліну і 20% етилендиаміна – підсилює спазмолітичну активність теофіліну), ксантинола нікотинат (поєднує властивості речовин групи теофіліна і нікотинової кислоти), пентоксифілін (за хімічною структурою близький до теофіліну і теоброміну) (рис. 2).



Еуфілін Ксантинола нікотинат

Пентоксифілін

Рисунок 2. Хімічна будова еуфіліна, ксантинола нікотината та пентоксифіліна

Джерело рисунка: авторський. Редактор хімічних формул ISISDRAW.

Відомо, що амінопохідні пурину аденін (6-амінопурин) і гуанін (2-аміно-6-гідроксипурин) (рис.3) являють собою пуринові основи, які входять до складу рибонуклеїнової кислоти (РНК) і дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК).



Аденін Гуанін

Рисунок 3. Амінопохідні пурину

Джерело рисунка: авторський. Редактор хімічних формул ISISDRAW.

В організмі людини аденін перетворюється на гіпоксантин (проміжний продукт метаболічних перетворень); дезамінування аденіну – частина складного біохімічного процесу, в результаті якого утворюється сечова кислота (рис. 4).

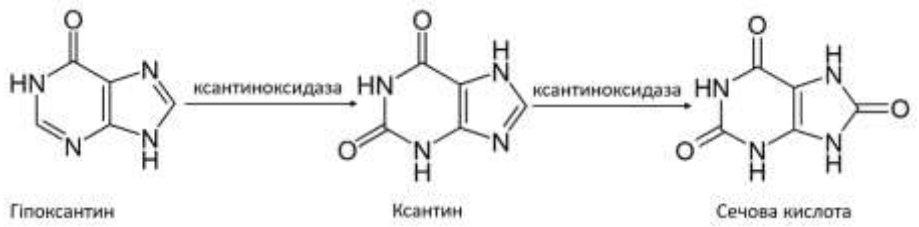


Рисунок 4. Гідроксопохідні ксантину
Джерело рисунка: авторський. Редактор хімічних формул ISISDRAW.

В цьому процесі приймають ферменти дезамінази (наприклад, аденозиндезаміназа). Дезамінування аденіну в складі ДНК сприяє перетворенню його на інозин, який створює пару не з тиміном, а з цитозином (точкова мутація), і при такому пошкодженні клітин виникає механізм репарації (ремонт) ДНК. Ще аденін може взаємодіяти з аденінфосфорибозилтрансферазою для утворення АМФ. Нуклеозид гуанозин перетворюється на гуанін, який дезамінується до ксантина. В дезамінуванні гуаніну приймає участь фермент гуаназа (гуаніндезаміназа), при цьому гуанін перетворюється на ксантин (процес гідролітичного дезамінування). Це частина біохімічного розпаду пуринів, а ксантин за допомогою фермента ксантиноксидаза перетворюється на сечову кислоту. Гуанін при спонтанному дезамінуванні (при дії HNO_2) перетворюється до ксантину у складі ДНК, що сприяє мутації у зв'язку з тим, що ксантин не є стандартною основою ДНК – ці пошкодження «ремонтує» репарація ДНК [2, 8].

Крім ксантину до гідроксипохідних пуринів відносяться гіпоксантин і сечова кислота. Саме при порушенні пуринового обміну, підвищеному сироватковому рівні сечової кислоти у крові (гіперурікемія) розвивається спадкове, системне, метаболічне захворювання подагра, при якому утворюються вузли під шкірою – накопичуються кристали сечової кислоти у дрібних суглобах та хрящах, часто на ногах біля великих пальців формуються шишки, також погіршується робота нирок, в ниркових канальцях утворюють кристали уратів. У більшості ссавців існує фермент уріказа, який перетворює сечову кислоту в більш розчинний алантоїн. У людини такого ферменту немає. Лікують подагру урикозуричними засобами, які являють собою органічні кислоти, вони діють на транспорт аніонів в ниркових канальцях. Сечова кислота вільно фільтрується клубочками нирок. Подібно до багатьох слабких кислот вона реабсорбується і секретується в середньому сегменті проксимального канальцю. Урикозуричні засоби працюють так, що підсумкова реабсорбція сечової кислоти в проксимальному канальці знижується. У зв'язку з тим, що виділення сечової кислоти з сечею збільшується, знижуються запаси уратів, хоча концентрація в плазмі може зменшуватися незначно. При збільшенні екскреції сечової кислоти схильність до утворення каменів у нирках скоріш збільшується, ніж знижується, тому необхідно підтримувати об'єм сечі на високому рівні, зберігати pH сечі вище 6,0, для чого застосовують лужне питво. Альтернативою активації виведення сечової кислоти при лікуванні подагри є обмеження її синтезу за допомогою алопуринола –

структурного ізомеру природної сполуки організму гіпоксантину, який інгібує ксантиноксидазу, що зупиняє утворення сечової кислоти [2].

Ксантиноксидаза (ксантиноксиредуктаза) − відомий молібденвмісний фермент, який каталізує окиснення гіпоксантину до ксантину і ксантину до сечової кислоти: ключовий етап катаболізму пуринів при якому генеруються активні форми кисню. Збільшення активності цього ферменту сприяє накопиченню сечової кислоти, що викликає подагру, у зв'язку з чим ксантиноксидаза являє собою мішень для дії лікарських засобів, які застосовуються для лікування цієї патології. Відомий інгібітор ксантиноксидази алопуринол блокує цей фермент, тому знижує рівень сечової кислоти при подагрі: алопуринол перетворюється в оксипуринол, який є неокисненим аналогом ксантину. Відомо, що фермент міститься в тканинах людей і тварин, відіграє знакову роль в катаболічних перетвореннях пуринів, а саме в розщепленні азотистих основ і утворенні сечової кислоти. Максимальна активність ксантиноксидази спостерігається в клітинах печінки людей і тварин та в молоці тварин. Ксантиноксидаза являє собою білок, який містить молібден, ферум і флавін. Підвищення активності ксантиноксидази сприяє збільшенню активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидози, глутатіонредуктази, ксантиндегідрогенази [1, 8].

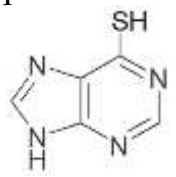
Структура алопуринолу складається з конденсованих піразольного і піримідинового кілець. Структурна подібність алопуринолу до пуринових основ пояснює його конкурентний механізм дії: після перорального застосування 80% алопуринола абсорбується, він метаболізується ксантиноксидазою. В результаті утворюється алоксантин (рис. 5), який зберігає властивість пригнічувати ксантиноксидазу, діє достатньо довго, тому алопуринол призначають один раз на добу, цей процес зупиняє процес утворення сечової кислоти (інгібування синтезу сечової кислоти алопуринолом).



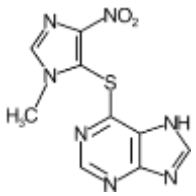
Рисунок 5. Структурна схожість алопуринола та алоксантина
Джерело рисунка: авторський. Редактор хімічних формул ISISDRAW.

Гіпоксантин – природне похідне азотистих основ пуринів. Він був випадково виявлений як компонент нуклеїнових кислот, де він був представлений як антикодон тРНК у формі нуклеозиду інозину. Він утворюється в організмі при дезамінуванні аденіну та окиснюється до сечової кислоти. В медичній практиці використовується для синтезу противірусних препаратів, а саме являється сировиною для виготовлення 6-меркаптопурину та азатіоприну (імідазольне похідне меркаптопурина) [1-2].

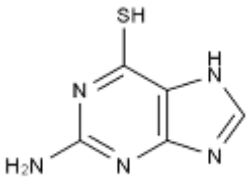
До антагоністів пурину відносяться 6-тіопурини (меркаптопурин і тіогуанін). 6-меркаптопурин − перший препарат з тіопуринів, у якого виявлена протипухлинна дія. Він являє собою сульфгідрильний аналог пурина, аденіна і гіпоксантина. 6-меркаптопурин − антиметаболіт, який блокує синтез ДНК, РНК ракових клітин, в першу чергу використовується для лікування дитячого гострого лейкозу. Він метаболізується гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтранферазою нуклеотида (6-тіазинової кислоти), яка в свою чергу блокує кілька ферментів перетворення пуринів. З 6-меркаптопурина також утворюється велика кількість тіогуанілової кислоти і 6-метилмеркаптопуринриботида. Ці метаболіти також роблять свій внесок в дію меркаптопурина. Близький аналог меркаптопурина азатіоприн (азотіопурин) використовується як імунодепресивний засіб для імуносупресивної терапії, пригнічує синтез нуклеїнових кислот і поділ клітин, що забезпечує імуносупресивний ефект (рис. 6).



6-меркаптопурин



Азатіоприн



6-тіогуанін

Рисунок 6. Антагоністи пурина – 6-тіопурини

Джерело рисунка: авторський. Редактор хімічних формул ISISDRAW.

6-тіогуанін блокує певні ферменти пурино-нуклеотидного шляху обміну. Різноманітні метаболічні порушення зв’язані з цитотоксичною дією пуринотіолів: пригнічення пурин-нуклеотидного перетворювання, зменшення внутрішньоклітинного рівня гуанінових нуклеотидів, що сприяє пригніченню глікопротеїдів, втручання в утворення ДНК і РНК, вбудовування пуринотіолів в структуру ДНК і РНК [2].

6-меркаптопурин і 6-тіогуанін призначають перорально, виводяться вони в основному з сечею, однак 6-меркаптопурин перетворюється в 6-сульфосечову кислоту (неактивний метаболіт) за допомогою окиснення, процес каталізується ксантиноксидазою; 6-тіогуанін дезамінується, а потім метаболізується ксантиноксидазою. Аналог пурина алопуринол (потенційний інгібітор ксантиноксидази) використовується в хіміотерапії гематологічних форм раку для попередження гіперурикімії після лізису пухлинних клітин. Він блокує розпад пуринів, який призводить до виведення клітинних пуринів, що є більш розчинними, ніж сечова кислота – таким чином попереджується нефротоксична дія і гостра подагра, які викликані надлишковою кількістю сечової кислоти.

До модифікованих нуклеозидів належить та арабінозид аденіну (видарабин) (рис. 7) − найменш токсичний і найбільш ефективний з аналогів пурину, він фосфорилюється в клітині з утворенням трифосфатного похідного, яке інгібує вірусну ДНК-полімеразу. In vivo видарабин метаболізується з утворенням гіпоксантину арабінозиду (має противірусну дію). Арабіноза є епімером рибози,

проте така незначна зміна в будові альдопентози перешкоджає синтезу ДНК, що зумовлює виразну антивірусну дію арабінозиду аденіну.

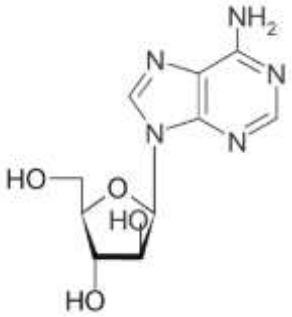


Рисунок 7. Будова арабінозиду аденіну
Джерело рисунка: авторський. Редактор хімічних формул ISISDRAW.

Цікавим методом модифікації природних нуклеозидів є заміна гетероциклічної основи: метаболічний препарат рибоксин (інозин) (рис. 8), який має антигіпоксичну та протиаритмічну дію, покращує обмін речовин в міокарді і використовується в комплексній терапії при ішемічній хворобі серця, інфаркті, стенокардії, міокардіодистрофії, аритмії та захворюваннях печінки − в якості пуринової основи містить гіпоксантин, який не зустрічається у природних нуклеозидах [8].

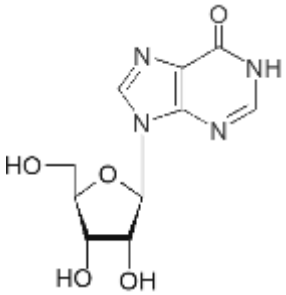


Рисунок 8. Будова рибоксину
Джерело рисунка: авторський. Редактор хімічних формул ISISDRAW.

Нуклеотиди – продукти фосорилювання нуклеозидів. Деякі з них є коферментами. Один з найцікавіших нуклеотидів, який приймає участь у важливих біохімічних процесах є аденозин-5′-монофосфат (АМФ): побічний продукт розпаду АТФ in vivo [1].

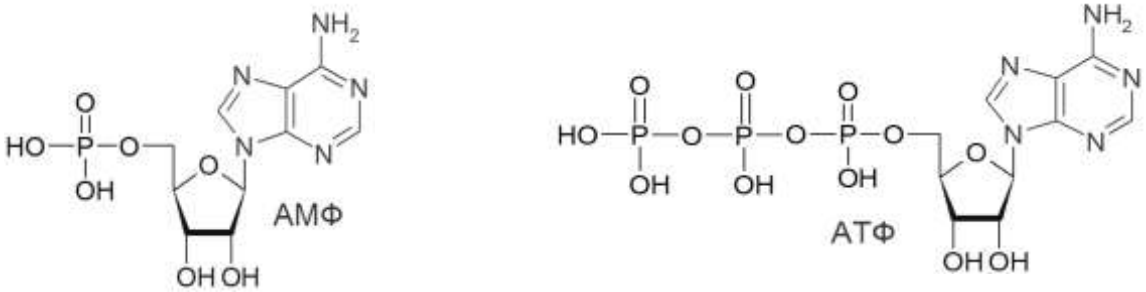


Рисунок 9. Будова нуклеотидів АМФ та АТФ
Джерело рисунка: авторський. Редактор хімічних формул ISISDRAW.

Нуклеозиди взаємодіють з фосфатною кислотою та утворюють моно-, ди- і триаденозинфосфати (АМФ, АДФ, АТФ). Зв'язування фосфатної кислоти біоорганічними молекулами з утворенням їх естерів або амідів називають біологічним фосфорилюванням, а утворення АТФ з АДФ і неорганічного фосфату – окисним фосфорилюванням. Аденозинфосфати містяться у мітохондріях клітин і приймають участь в енергетичному обміні. Особлива роль належить молекулі АТФ, яка являється енергетичною валютою організму: при гідролізі АТФ під дією ферменту АТФ-ази виділяється 30,5 кДж вільної енергії Гіббса на 1 моль кислоти, яка використовується для біосинтезу білків і нуклеїнових кислот, а також для мембранного транспорту і скорочення м'язів. АТФ містить макроергічні зв'язки, енергія в АТФ накопичується при метаболічних перетворюваннях вуглеводів, особливо глюкози [1-2, 8].

Гуанозинмонофосфат (ГМФ) − 5′гуанілова кислота (рис. 10) – нуклеотид, який входить до складу РНК, ефір фосфатної кислоти і гуанозинового нуклеотида, який складається з рибози, гуаніну і фосфатної кислоти.

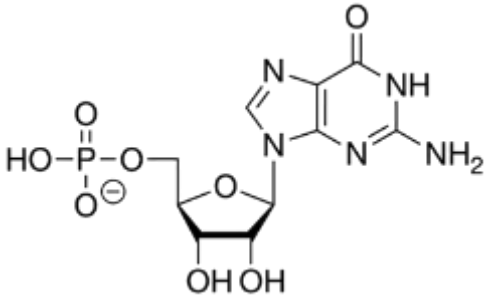


Рисунок 10. Будова ГМФ

Джерело рисунка: авторський. Редактор хімічних формул ISISDRAW.

Він використовується у вигляді солей – гуанілатів натрію (Е627), калію (Е628), кальцію (Е629), в якості харчових добавок для підсилення смаку.

Крім простих монофосфатів, значну роль у біохімічних процесах відіграють циклічні нуклеотиди. Вони присутні практично у всіх клітинах організму. Циклічні нуклеотиди утворюються шляхом етерифікації двох гідроксильних груп пентози. До найважливіших з них належать циклічна аденілова кислота (аденозин-3′,5′-циклофосфат, цАМФ) та циклічна гуанілова кислота (гуанозин-3′,5′-циклофосфат, цГМФ).

цАМФ – вторинний посередник в клітинах, який передає сигнали від гормонів і нейромедіаторів (глюкогон, адреналін та ін.) всередину клітини, він регулює обмін речовин, роботу іонних каналів, стимулює розщеплення глікогену (що дуже важливо для отримання енергії) і ліпідів, він активує протеїнкіназу, яка фосфорилює інші білки (рис. 11). цГМФ – вторинний месенджер, активує цГМФ-залежну протеїн кіназу, зменшує внутрішньоклітинний Ca^{2+}, розслабляє гладеньку мускулатуру, розширює судини, приймає участь в гіперполяризації рецепторів сітківки ока під впливом світла, перетворює світловий сигнал в нервових імпульсах (рис. 11). цГМФ утворюється з гуанозинтрифосфата за

допомогою ферменту гуанілатциклази. цГМФ впливає на процеси глікогеноліза і клітинного апоптоза.

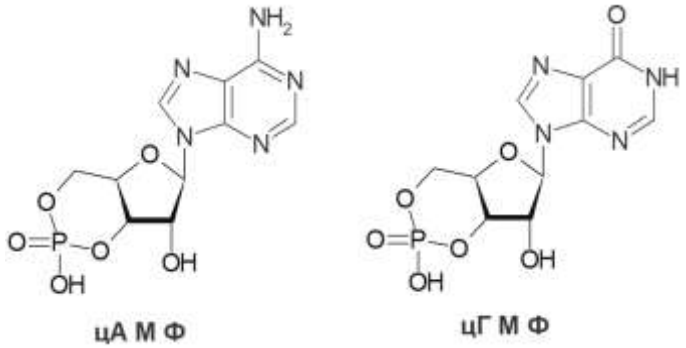


Рисунок 11. Будова циклічних нуклеотидів цАМФ і цГМФ
Джерело рисунка: авторський. Редактор хімічних формул ISISDRAW.

Отже, пурини являють собою сполуки, які містяться в наших клітинах і в деяких продуктах харчування, багатих на білок. Аденін і гуанін – природні азотисті основи, які входять до складу ДНК і РНК та до складу сполук, що забезпечують організм людини енергією (АТФ – енергетична валюта організму). При розпаді пуриновмісних сполук утворюються ксантин, гіпоксантин і сечова кислота. При порушенні пуринового обміну спостерігається високий рівень сечової кислоти в крові, що призводить до подагри. Ксантин і гіпоксантин являються проміжними продуктами розпаду метильованих похідних пуринів, які далі перетворюються в сечову кислоту. Більше 30% пуринів поступають в організм з продуктами харчування (містяться в червоному м’ясі; субпродуктах – печінка, нирки, серце; червоному вині, пиві; морепродуктах; певних сортах риби, бобових, бульйоні, каві, чаї, какао та ін.). 60% пуринів утворюється в клітинах організму. Сечова кислота – кінцевий продукт метаболічних перетворювань пуринів. Вона кристалізується в суглобах і нирках при надлишку пуринів і порушенні пуринового обміну, недостатній активності ферменту ксантиноксидази. Алкоголь провокує подагру. Метильовані похідні ксантинів: кофеїн, теофілін, теобромін, параксантин – мають структурну схожість з аденозином. В організмі людини існують кілька видів аденозинових рецепторів. З біологічної точки зору цікаві метильовані похідні ксантину, амінопохідні пурину, антиметаболіти пуринових основ, модифіковані нуклеозиди (лікарські препарати, які мають антивірусну, протипухлинну дію та якими лікують ішемічну хворобу серця), а також коферменти (нуклеотиди: прості монофосфати, а також циклічні нуклеотиди цАМФ і цГМФ, які є універсальними вторинними месенджерами, які регулюють обмін речовин, активність білків в клітинах і передачу сигналів).

Список літератури

1. Біологічна і біоорганічна хімія: підручник. У 2 кн. Кн. 1. Біоорганічна хімія / Б.С. Зіменковський, В.А. Музиченко, І.В. Ніженковська, Г.О. Сирова ; за ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. − 4-е вид., доповн. − К.: ВСВ «Медицина», 2026. − 287 с.

2. Клінічна фармакологія: навч. посіб. / М.В. Хайтович, Г.В. Зайченко, І.О. Афанасьєва та ін.; за ред. М.В. Хайтовича та Г.В. Зайченко. − К.: ВСВ «Медицина», 2024. − 335 с.

3. Мороз А. С., Луцевич Д. Д., Яворська Л. П. Медична хімія /Видання друге, стереотипне. − Вінниця: НОВА КНИГА,. 2008. − 776 с.

4. Пат. на корисну модель 124547 Україна, МПК A61K 45/06, A61P 31/00. Спосіб потенціювання кофеїном антиексудативної дії піроксикаму / Г. О. Сирова, Л. В. Лук'янова, Н. М. Чаленко та ін. (UA) ; патентовласник Харківський державний медичний університет. – № u2017 11562 ; заявл. 27.11.2017; опубл. 10.04.2018, Бюл. № 7. – 5 с.

5. Сирова Г. О. Дослідження анальгетичної та антиексудативної активності фармацевтичної композиції 4-[5-(4- метилфеніл)-3-(трифторметил)- піразол-1-іл]бензолсульфонаміду з кофеїном / Г.О. Сирова, Н.М. Чаленко, В. М. Петюніна // Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки : матеріали І науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л. Т. Киричок (Харків, 17 листопада 2021 р.) / Міністерство охорони здоров'я України, Харківський національний медичний університет. – Харків: ХНМУ, 2022. – С. 178–181.

6. Сирова Г.О. Нестероїдні протизапальні засоби: експериментальні дослідження і перспективи / Г. О. Сирова, Н. М. Чаленко // Theoretical and Practical Aspects of Modern Research: abstracts XXVI International scientific and practical conference, Ottawa, Canada, June 5-7, 2024 / International Scientific Unity. – Ottawa, 2024. – P. 237–238.

7. Чаленко Н. М. Вивчення антиексудативної активності композицій N-(4-бутилфеніл)-2-[4-аміно-5-(піридин-4-іл)-4н-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетаміду з 1,3,7-триметилксантином / Н. М. Чаленко, А. М. Демченко, Г. О. Сирова // Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 вересня 2021 р. / редкол.: А. А. Котвіцька [та ін.]. – Харків : НФаУ, 2021. – С. 41–42.

8. Чекман І.С. Фармакологія. Підручник для студентів медичних факультетів / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, Л.І. Казак [та ін.]. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 784 с.

9. Abbracchio M.P., Burnstock G. (1994). Purinoceptors: are there families of P2X and P2Y receptors? Pharmacology & Therapeutics, 64(3), 445–475.

10. Abbracchio M.P., Burnstock G. (1998). "Purinergic signalling: pathophysiological roles, therapeutic potential" Japanese Journal of Pharmacology, 78(2), 113–145.