

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра медичної та фармацевтичної хімії

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

на тему:

ОПТИМІЗАЦІЯ УМОВ СИНТЕЗУ ТЕРИЗИДОНУ

Виконала: здобувачка вищої освіти
VI курсу, 1 групи
медико-фармацевтичного факультету,
спеціальність 226 Фармація,
промислова фармація
заочна форма здобуття вищої освіти
Мар'яна ШАНДРО

Керівник: доцент закладу вищої
освіти, кафедри медичної та
фармацевтичної хімії, к.біол.н., доцент
Олеся ПЕРЕПЕЛИЦЯ

Рецензенти:
професор закладу вищої освіти кафедри
медичної та фармацевтичної хімії,
д.хім.н., проф. Михайло БРАТЕНКО
доцент закладу вищої освіти кафедри
медичної та фармацевтичної хімії,
к.хім.н., проф. Аліна ГРОЗАВ

До захисту допущено

протокол № 9 від 19.01.2026 р.

засідання кафедри медичної та фармацевтичної хімії

Завідувач кафедри _____ проф. Віталій ЧОРНОУС

Чернівці – 2026

Анотація. Магістерська робота присвячена оптимізації умов синтезу теризидону — протитуберкульозного препарату другої лінії, що застосовується при лікуванні лікарсько-стійких форм туберкульозу. Проведено аналіз літературних і патентних джерел, у результаті якого показано, що класичний синтез теризидону історично сформувався як двостадійний процес, що включає одержання 4-аміно-3-ізоксазолідону та його подальшу конденсацію з терефталевим альдегідом з утворенням шиффової основи. Встановлено, що стадія конденсації є хімічно простою та технологічно стабільною, тоді як стадія синтезу 4-аміно-3-ізоксазолідону визначає загальну ефективність маршруту та потребує оптимізації.

Запропоновано альтернативний двостадійний шлях синтезу теризидону, що базується на використанні метилового естеру 2-аміно-3-хлоропропанової кислоти та оксиму ацетону з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією у м'яких умовах. На відміну від традиційних підходів, запропонований метод не потребує застосування фосгену або його похідних, що значно підвищує безпеку та екологічність процесу. Показано, що розроблений підхід забезпечує високий вихід 4-аміно-3-ізоксазолідону (до 95 %), характеризується доброю відтворюваністю та спрощеними стадіями очищення.

Отримані результати свідчать про перспективність запропонованого синтетичного маршруту для подальшого масштабування та використання у фармацевтичній практиці при виробництві теризидону як активної фармацевтичної інгредієнти та відповідають сучасним принципам «зеленої хімії».

Ключові слова: теризидон, туберкульоз, протитуберкульозні препарати, 4-аміно-3-ізоксазолідон, D-циклосерин, синтез, оптимізація умов, шиффові основи, зелена хімія, фармацевтичний синтез.

Abstract. This master's thesis is devoted to the optimization of synthesis conditions for terizidone, a second-line antituberculosis drug used in the treatment of drug-resistant forms of tuberculosis. An analysis of literature and patent sources demonstrated that the classical synthesis of terizidone has historically been

established as a two-stage process, involving the preparation of 4-amino-3-isoxazolidone followed by its condensation with terephthalaldehyde to form the corresponding Schiff base. It was established that the condensation stage is chemically straightforward and technologically stable, whereas the synthesis of 4-amino-3-isoxazolidone determines the overall efficiency of the route and therefore requires optimization.

An alternative two-stage synthetic pathway for terizidone is proposed, based on the use of methyl 2-amino-3-chloropropanoate and acetone oxime, followed by intramolecular cyclization under mild conditions. In contrast to traditional approaches, the proposed method does not require the use of phosgene or its derivatives, which significantly improves the safety and environmental friendliness of the process. The developed approach provides a high yield of 4-amino-3-isoxazolidone (up to 95%), demonstrates good reproducibility, and simplifies purification steps.

The obtained results indicate the promise of the proposed synthetic route for further scale-up and application in pharmaceutical practice for the production of terizidone as an active pharmaceutical ingredient and are consistent with modern principles of green chemistry.

Keywords: terizidone, tuberculosis, antituberculosis drugs, 4-amino-3-isoxazolidone, D-cycloserine, synthesis, optimization of conditions, Schiff bases, green chemistry, pharmaceutical synthesis.

ЗМІСТ

Вступ	5
Розділ 1. Огляд літератури	10
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження	36
Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення	41
Висновки	44
Список використаних джерел	45

Вступ

Актуальність теми

Туберкульоз залишається однією з найсерйозніших глобальних проблем охорони здоров'я, незважаючи на наявність ефективних схем лікування для чутливих форм захворювання. Особливе занепокоєння викликає поширення лікарсько-стійких форм туберкульозу, зокрема мультирезистентного та розширено-резистентного туберкульозу, лікування яких характеризується тривалістю, високою вартістю, значною токсичністю препаратів та обмеженою ефективністю стандартних терапевтичних режимів. У цих умовах препарати другої лінії, до яких належить теризидон, відіграють ключову роль у забезпеченні результативності лікування та зниженні рівня летальності.

Теризидон є структурно модифікованим похідним D-циклосерину та застосовується як компонент комбінованих схем терапії лікарсько-стійкого туберкульозу. Водночас його фармацевтичне виробництво пов'язане з низкою технологічних та екологічних проблем, зумовлених використанням токсичних реагентів у класичних методах синтезу, складністю очищення проміжних продуктів і жорсткими вимогами до якості активної фармацевтичної інгредієнти. З огляду на сучасні вимоги до безпеки хімічних процесів, екологічності виробництва та відповідності стандартам GMP, існує нагальна потреба у вдосконаленні синтетичних маршрутів одержання теризидону.

Особливо актуальним є пошук і розробка альтернативних методів синтезу ключових інтермедіатів, зокрема 4-аміно-3-ізоксазолідону, які б забезпечували високі виходи, добру відтворюваність та мінімізацію утворення побічних домішок без застосування агресивних і небезпечних реагентів, таких як фосген. Оптимізація умов синтезу теризидону з урахуванням принципів «зеленої хімії» дозволяє не лише підвищити ефективність і безпеку виробничого процесу, але й створює передумови для його масштабування та практичного впровадження у фармацевтичну промисловість.

Таким чином, тема оптимізації умов синтезу теризидону є актуальною як з наукової, так і з практичної точки зору, оскільки поєднує вирішення важливих

завдань сучасної органічної та фармацевтичної хімії з потребами системи охорони здоров'я у доступних, безпечних та ефективних протитуберкульозних лікарських засобах.

Мета і завдання дослідження

Мета дослідження полягає в розробці та обґрунтуванні альтернативного синтетичного підходу до одержання теризидону, спрямованого на оптимізацію умов синтезу ключового інтермедіату — 4-аміно-3-ізоксазолідону — з метою підвищення ефективності, безпеки та екологічності процесу, а також забезпечення придатності запропонованого маршруту до масштабування і практичного використання у фармацевтичному виробництві.

Для досягнення поставленої мети у роботі передбачено виконання таких **завдань**:

1. Провести аналіз наукових джерел, присвячених існуючим методам синтезу теризидону та його ключових проміжних сполук, зокрема 4-аміно-3-ізоксазолідону.
2. Визначити основні недоліки класичних синтетичних маршрутів, пов'язані з використанням токсичних реагентів, складністю технологічної реалізації та утворенням побічних домішок.
3. Розробити альтернативний двостадійний синтетичний маршрут одержання теризидону з використанням доступних і стабільних вихідних речовин та без застосування фосгену або його похідних.
4. Оптимізувати умови синтезу 4-аміно-3-ізоксазолідону, зокрема стадії утворення реакційноздатного проміжного продукту та внутрішньомолекулярної циклізації, з метою досягнення високого виходу та селективності процесу.
5. Дослідити відтворюваність запропонованого синтетичного маршруту та оцінити вплив умов реакції на вихід і чистоту цільового продукту.
6. Оцінити перспективність запропонованого підходу з точки зору відповідності принципам «зеленої хімії», можливості масштабування та практичного використання у фармацевтичній промисловості.

Об'єктом даного дослідження є хімічні процеси синтезу теризидону як протитуберкульозного препарату другої лінії, зокрема реакції утворення та перетворення гетероциклічних сполук ізоксазолідонового ряду, що лежать в основі одержання ключового інтермедіату — 4-аміно-3-ізоксазолідонону, а також процеси його подальшої конденсації з ароматичними альдегідами з утворенням шиффових основ.

Предметом даного дослідження є умови та закономірності перебігу хімічних реакцій, що забезпечують синтез 4-аміно-3-ізоксазолідонону та теризидону, зокрема вплив природи вихідних реагентів, реакційного середовища, температурного режиму та способів активації на вихід, селективність, чистоту й відтворюваність процесу одержання цільових продуктів.

Методи дослідження. У ході виконання магістерської роботи використано комплекс теоретичних, експериментальних та аналітичних методів, що дозволили всебічно дослідити та оптимізувати умови синтезу теризидону.

У межах теоретичних методів дослідження проведено аналіз і систематизацію наукових публікацій, патентної та нормативної документації, присвячених методам синтезу теризидону, D-циклосерину та 4-аміно-3-ізоксазолідонону. Застосовано порівняльний і критичний аналіз літературних даних з метою виявлення основних недоліків класичних синтетичних підходів і визначення перспективних напрямків їх удосконалення.

Експериментальні методи включали проведення хімічних реакцій синтезу 4-аміно-3-ізоксазолідонону та його подальшої конденсації з терефталевим ангідридом у лабораторних умовах. Оптимізація процесів здійснювалася шляхом варіювання природи реагентів, розчинників, температури, часу реакції та співвідношення компонентів. Особливу увагу приділено відтворюваності реакцій та стабільності проміжних і кінцевих продуктів.

Для очищення та виділення сполук застосовували стандартні методи органічного синтезу, зокрема фільтрацію, екстракцію, перекристалізацію та

сушіння у контрольованих умовах. Ефективність методів очищення оцінювали за виходом і чистотою одержаних продуктів.

Аналітичні методи дослідження включали визначення фізико-хімічних характеристик синтезованих сполук (температура плавлення, розчинність), а також використання спектральних методів аналізу (ІЧ-спектроскопія, ЯМР-спектроскопія, за наявності — мас-спектрометрія) для підтвердження структури та ідентифікації цільових продуктів. Контроль чистоти здійснювали методами тонкошарової хроматографії та, за потреби, вискоефективної рідинної хроматографії.

Отримані експериментальні дані обробляли з використанням методів порівняльного та узагальнювального аналізу, що дозволило встановити оптимальні умови синтезу та сформулювати обґрунтовані висновки щодо ефективності й перспективності запропонованого синтетичного маршруту.

Наукова новизна роботи полягає в обґрунтуванні та експериментальній реалізації альтернативного підходу до синтезу теризидону, спрямованого на оптимізацію умов одержання його ключового інтермедіату — 4-аміно-3-ізоксазолідону. У роботі вперше запропоновано синтетичний маршрут, що ґрунтується на використанні метилового естеру 2-аміно-3-хлоропропанової кислоти та оксиму ацетону з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією у м'яких умовах без застосування фосгену або його похідних.

Вперше показано можливість отримання 4-аміно-3-ізоксазолідону з високим виходом (до 95 %) за умов, які відповідають сучасним принципам «зеленої хімії» та забезпечують зменшення кількості токсичних реагентів і побічних продуктів. Установлено вплив обраних умов синтезу на селективність процесу та стабільність ізоксазолідонового кільця, що має принципове значення для подальшої конденсації та формування теризидону.

Отримані результати розширюють наукові уявлення про можливості хімічної модифікації ізоксазолідонових сполук і створюють підґрунтя для подальшого вдосконалення синтетичних маршрутів одержання теризидону та споріднених протитуберкульозних препаратів.

Практичне значення магістерської роботи полягає у можливості використання запропонованого альтернативного синтетичного маршруту для одержання теризидону в лабораторній та напівпромисловій практиці. Розроблений підхід до синтезу 4-аміно-3-ізоксазолідону характеризується високим виходом, доброю відтворюваністю та відсутністю токсичних реагентів, що робить його придатним для впровадження у фармацевтичне виробництво з урахуванням сучасних вимог безпеки та екологічності.

Отримані результати можуть бути використані при оптимізації технологічних процесів синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів, зокрема протитуберкульозних препаратів другої лінії. Запропонований метод сприяє зниженню ризиків, пов'язаних із застосуванням фосгену та інших небезпечних реагентів, а також спрощує стадії очищення, що потенційно зменшує собівартість кінцевого продукту.

Матеріали роботи можуть бути застосовані у науково-дослідній діяльності, при підготовці навчальних курсів з органічної та фармацевтичної хімії, а також як основа для подальших досліджень, спрямованих на масштабування процесу та розробку промислових регламентів синтезу теризидону.

Розділ 1. Огляд літератури

Туберкульоз залишається однією з найсерйозніших глобальних медико-біологічних проблем сучасності та входить до переліку соціально значущих інфекційних захворювань. Незважаючи на наявність ефективних профілактичних заходів і тривалий досвід клінічного застосування протитуберкульозних препаратів, захворюваність і смертність від туберкульозу в багатьох країнах світу, зокрема в регіонах з обмеженими ресурсами, продовжують залишатися на високому рівні. Особливу загрозу становить поширення лікарсько-стійких форм туберкульозу, включаючи мультирезистентний (МРТБ) та розширено-резистентний туберкульоз, лікування яких є тривалим, дороговартісним та клінічно складним.

Препарати першої лінії протитуберкульозної терапії, до яких належать ізоніазид, рифампіцин, етамбутол і піразинамід, характеризуються низкою суттєвих недоліків. З одного боку, їх ефективність значно знижується в умовах формування резистентності збудника, що обмежує можливості стандартних схем лікування. З іншого боку, ці лікарські засоби проявляють виражену токсичність, яка зростає при тривалому застосуванні та комбінованій терапії. Найбільш поширеними є гепатотоксичні, нейротоксичні та шлунково-кишкові побічні ефекти, що нерідко призводять до переривання лікування та зниження прихильності пацієнтів до терапії.

У зв'язку з цим актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки є пошук нових протитуберкульозних препаратів або удосконалення вже відомих лікарських засобів із покращеним профілем ефективності та безпеки. Особливу роль у цьому процесі відіграє синтетична органічна хімія, яка забезпечує створення нових біологічно активних сполук, оптимізацію структур відомих молекул, а також розробку раціональних і технологічно прийнятних методів їх синтезу. Саме хімічний підхід дозволяє цілеспрямовано модифікувати молекулярну структуру протитуберкульозних агентів з метою підвищення антимікобактеріальної активності та зниження токсичних проявів.

У цьому контексті особливий інтерес становить теризидон — синтетичний протитуберкульозний препарат резервного ряду, який

застосовується переважно для лікування лікарсько-стійких форм туберкульозу. Його хімічна структура та механізм дії відрізняються від препаратів першої лінії, що зумовлює ефективність щодо штамів *Mycobacterium tuberculosis*, резистентних до стандартної терапії. Разом з тим, теризидон характеризується низкою побічних ефектів, зокрема з боку центральної нервової системи, що обумовлює необхідність подальших досліджень, спрямованих на вдосконалення методів його синтезу, контролю чистоти та можливих структурних модифікацій.

Історія створення препарату теризидон

Історія створення теризидону нерозривно пов'язана з еволюцією протитуберкульозної терапії у другій половині ХХ століття та поступовим усвідомленням обмежень препаратів першої лінії. Після впровадження стрептоміцину, ізоніазиду та пізніше рифампіцину туберкульоз упродовж певного часу вважався контрольованим захворюванням. Однак уже з 1960–1970-х років стало очевидним, що монотерапія або недостатньо раціональні комбіновані режими сприяють формуванню лікарської резистентності *Mycobacterium tuberculosis*. Саме в цей період виникла нагальна потреба у створенні препаратів резервного ряду, здатних зберігати активність щодо стійких штамів збудника.

Перші узагальнені відомості про теризидон фіксуються в енциклопедичних і довідкових джерелах, які визначають його як синтетичний протитуберкульозний засіб другої лінії. Такі джерела виконують роль систематизації базових характеристик препарату: наводять його міжнародні ідентифікаційні коди, фармакологічну класифікацію та основну сферу клінічного застосування — лікування мультирезистентного туберкульозу у складі комбінованих схем. Принципово важливим для історичного аналізу є підкреслення хімічної спорідненості теризидону з циклосерином, що одразу вказує на ідеологію його створення: не пошук принципово нової мішені, а модифікація вже відомої активної молекули з метою оптимізації терапевтичних властивостей [1].

Подальше осмислення історії появи теризидону тісно пов'язане з концепцією “резервної” терапії. У довідково-аналітичних матеріалах наголошується, що теризидон почали розглядати як відповідь на зростання частоти випадків туберкульозу, резистентного до стандартних режимів лікування. Його клінічна цінність безпосередньо співвідноситься з кризою ефективності препаратів першої лінії та необхідністю розширення терапевтичного арсеналу. У цьому контексті підкреслюється спадкоємність між циклосерином і теризидоном: збереження механізму дії, спрямованого на інгібування синтезу клітинної стінки мікобактерій, поєднується з прагненням зменшити обмеження вихідного препарату. Таким чином, історія створення теризидону відображає загальну тенденцію фармацевтичної науки того часу — пошук похідних і комбінацій відомих активних сполук для подолання резистентності [2].

Більш глибоке уявлення про наукові передумови створення теризидону дають джерела, що пов'язують його опис із конкретними підручниками та серійними виданнями з клінічної фармакології й протитуберкульозної терапії. У них теризидон характеризується як результат конденсації двох молекул циклосерину, що з хімічної точки зору є спробою змінити фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості вихідної молекули без втрати антимікобактеріальної активності. Важливим історико-регуляторним аспектом є факт, що теризидон не був широко зареєстрований у США, що свідчить про відмінності у національних підходах до оцінки співвідношення ефективності та токсичності препаратів другої лінії. Це визначило регіональну специфіку його застосування та подальшу долю в міжнародних рекомендаціях [3].

Енциклопедичні джерела європейських мов, зокрема італійські, доповнюють історичну картину більш детальним фармацевтичним описом. У них прямо зазначається, що теризидон складається з двох структурних фрагментів циклосерину, з'єднаних у межах однієї молекули, що дозволяє розглядати його як цілеспрямовано створений похідний препарат, а не випадкову хімічну модифікацію. Такі джерела також вказують, що з моменту впровадження теризидон позиціонувався як засіб “другої лінії”, призначений

для лікування як легеневого, так і позалегеневого туберкульозу в умовах неефективності стандартної терапії. Посилання на ранні клініко-фармакологічні порівняльні дослідження з циклосерином дозволяють простежити початковий етап його клінічного становлення та оцінки переносимості [4].

Франкомовні джерела надають додатковий історичний ракурс, акцентуючи увагу на регуляторному статусі теризидону. Зокрема, фіксується його включення до Модельного переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я як альтернативи циклосерину. Це рішення відображає етап міжнародного визнання препарату та інтеграції його у глобальні програми боротьби з туберкульозом. Одночасно зазначається відсутність широкої комерційної доступності в окремих країнах, що підкреслює компромісний характер використання теризидону — як ефективного, але потенційно токсичного резервного засобу. Наголос на необхідності супровідної терапії, зокрема застосування вітаміну В

6, ілюс

клінічного досвіду та формування уявлень про профіль безпеки препарату [5].

Завершальним елементом історичного аналізу є розгляд теризидону в контексті глобального розвитку протитуберкульозних препаратів. У рецензованих оглядових роботах, присвячених “pipeline” лікарських засобів для лікування туберкульозу, теризидон системно включається до групи препаратів другої лінії, які відіграли ключову роль у лікуванні MDR- та XDR-туберкульозу на початкових етапах боротьби з резистентністю. Такі джерела дозволяють відтворити причинно-наслідковий ланцюг: зростання резистентності → вимушене застосування резервних препаратів → усвідомлення їх обмежень щодо токсичності та тривалості лікування → інтенсифікація пошуку нових протитуберкульозних агентів. У цьому контексті теризидон постає як характерний продукт свого часу — препарат, створений у межах парадигми модифікації вже відомих молекул, який зберіг практичну значущість доти, доки не з'явилися нові, більш селективні та безпечні засоби [6].

Фармакологічна дія теризидону

У роботі Mulubwa та Mugabo вперше на системному рівні охарактеризовано популяційну фармакокінетику теризидону та його активного метаболіту — циклосерину — у пацієнтів із лікарсько-стійким туберкульозом. Автори демонструють, що фармакологічна дія теризидону значною мірою опосередковується утворенням циклосерину, концентрації якого визначають як терапевтичну ефективність, так і ризик побічних ефектів. Отримані результати свідчать про значну міжіндивідуальну варіабельність експозиції, що має пряме фармакологічне значення та підтверджує необхідність індивідуалізації дозування для досягнення оптимальної антимікобактеріальної дії [7].

Дослідження Court та співавторів доповнює ці дані, зосереджуючись на фармакокінетиці циклосерину у пацієнтів, які отримують теризидон. Показано, що при тривалому застосуванні теризидону концентрації циклосерину в плазмі досягають рівнів, порівнянних з прямим введенням циклосерину, що підтверджує фармакологічну еквівалентність дії цих препаратів. Таким чином, фармакологічна дія теризидону може розглядатися як пролонгований та модифікований варіант дії циклосерину, з відповідними наслідками для ефективності та токсичності [8].

У подальшій роботі Mulubwa та Mugabo проаналізовано залежність утворення циклосерину з теризидону від функціонального стану печінки. Автори встановили, що порушення гепатобіліарної функції можуть змінювати співвідношення між введеною дозою теризидону та концентрацією активного метаболіту. З фармакологічної точки зору це означає, що ефективність і безпека теризидону не є сталими величинами, а залежать від індивідуальних особливостей метаболізму, що має принципове значення для клінічного застосування препарату [9].

Офіційний документ програми прекваліфікації ВООЗ містить нормативно вивірений опис фармакологічних властивостей теризидону. У ньому теризидон визначається як бактеріостатичний засіб, дія якого зумовлена інгібуванням синтезу клітинної стінки *Mycobacterium tuberculosis* шляхом блокування ферментів, залучених у метаболізм D-аланіну. Документ узагальнює

фармакологічні уявлення, що склалися в результаті клінічного досвіду, та підкреслює роль теризидону як компонента комбінованої терапії, а не препарату для монотерапії [10].

У роботі Court та співавторів, присвяченій популяційній фармакокінетиці циклосерину та теризидону, фармакологічна дія розглядається крізь призму співвідношення «концентрація–ефект». Автори демонструють, що стандартні дози не завжди забезпечують оптимальні концентрації активного метаболіту, що може призводити як до зниження антимікобактеріальної активності, так і до посилення токсичних проявів. Це дослідження підкреслює необхідність фармакологічного контролю при застосуванні теризидону в клінічній практиці [11].

Клінічне дослідження Raznatovska та співавторів має прикладний характер і дозволяє оцінити фармакологічну дію теризидону в реальних умовах лікування хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз. Автори показали, що включення теризидону до комплексної хіміотерапії забезпечує клінічно значущий антимікобактеріальний ефект, співставний з циклосерином, але супроводжується дещо іншим профілем переносимості. Це підтверджує, що фармакологічна дія теризидону є не лише теоретично обґрунтованою, а й клінічно релевантною [12].

У сучасному дослідженні Van der Laan та співавторів розглядається фармакологічна дія теризидону у педіатричній практиці. Автори акцентують увагу на тому, що у дітей фармакологічний ефект і ризик токсичності значно залежать від вікових особливостей метаболізму. Робота демонструє, що теризидон як проліки циклосерину потребує ретельної оптимізації дозування для досягнення ефективної та безпечної фармакологічної дії [13].

Енциклопедичні джерела загального характеру [14] узагальнюють фармакологічну дію теризидону як протитуберкульозного препарату другого ряду, чітко позиціонуючи його в терапії мультирезистентного туберкульозу. У таких джерелах теризидон характеризується як бактеріостатичний агент, активний щодо *Mycobacterium tuberculosis*, дія якого реалізується переважно в складі комбінованих схем хіміотерапії. Наголошується, що препарат не

призначений для монотерапії, а його фармакологічна ефективність проявляється лише за умови поєднання з іншими протитуберкульозними засобами, що відповідає сучасним уявленням про лікування резистентних форм туберкульозу.

Важливим аспектом енциклопедичних описів є акцент на похідності теризидону від циклосерину, що дозволяє пояснити його фармакологічну дію через відомий механізм інгібування синтезу клітинної стінки мікобактерій. Хоча такі джерела не розглядають детально молекулярні мішені або фармакодинамічні параметри, вони фіксують базову концепцію дії препарату, яка слугує відправною точкою для подальших наукових досліджень. Таким чином, енциклопедичні матеріали відображають консенсусне розуміння фармакологічної ролі теризидону, сформоване на основі багаторічного клінічного досвіду його застосування.

Разом з тим, обмеженість глибини аналізу в енциклопедичних джерелах зумовлює їх допоміжний характер у наукових дослідженнях. Вони не надають кількісних характеристик ефективності, не аналізують дозозалежні ефекти та не розкривають механізмів токсичності, однак виконують важливу систематизуючу функцію. Саме завдяки таким джерелам фіксується усталене уявлення про теризидон як препарат резервного ряду з доведеною антимікобактеріальною активністю та обмеженим, але чітко окресленим місцем у сучасній протитуберкульозній терапії.

У контексті магістерської роботи енциклопедичні джерела доцільно розглядати як базовий рівень узагальнення фармакологічних знань, який забезпечує концептуальну рамку для подальшого аналізу експериментальних, клінічних та фармакокінетичних досліджень, присвячених фармакологічній дії теризидону.

Італійська версія енциклопедичного опису деталізує механізм фармакологічної дії теризидону, зокрема його здатність інгібувати ферменти синтезу клітинної стінки після перетворення на циклосерин. Це джерело дозволяє простежити, як фармакологічна дія теризидону концептуально

пов'язується з дією вихідної молекули та чому препарат розглядається як її функціональний аналог [15].

У роботі Van der Walt та співавторів фармакологічна дія теризидону проаналізована крізь призму клінічних результатів лікування пацієнтів із мультирезистентним туберкульозом у порівнянні з циклосерином. Автори показують, що з позицій антимікобактеріальної активності обидва препарати забезпечують співставний терапевтичний ефект у складі комбінованих режимів хіміотерапії, що підтверджує збереження ключових фармакологічних властивостей циклосерину після його хімічної модифікації у формі теризидону. Таким чином, теризидон може розглядатися як функціональний аналог циклосерину з подібною ефективністю щодо *Mycobacterium tuberculosis*.

Водночас у дослідженні [16] наголошується, що принципові відмінності між препаратами проявляються не стільки в рівні терапевтичної відповіді, скільки в профілі небажаних реакцій. Автори демонструють, що частота, характер і час появи побічних ефектів, зокрема з боку центральної нервової системи, можуть суттєво відрізнятися між теризидоном і циклосерином, що має безпосередній вплив на переносимість терапії та прихильність пацієнтів до лікування. Ці спостереження свідчать про те, що фармакологічна дія теризидону включає не лише антимікобактеріальний компонент, а й специфічний спектр дозозалежних небажаних ефектів, який формується в процесі його метаболізму до циклосерину.

Особливе значення у роботі Van der Walt та співавторів має підхід до оцінки клінічних наслідків фармакологічної дії препарату. Показано, що навіть за умови співставної ефективності вибір між теризидоном і циклосерином у практичній медицині часто визначається саме профілем безпеки, індивідуальною переносимістю та ризиком розвитку нейропсихіатричних ускладнень. Це підкреслює, що фармакологічна оцінка дії теризидону повинна включати інтегрований аналіз ефективності та токсичності, а не обмежуватися лише показниками бактеріологічної відповіді.

Таким чином, результати цього дослідження підтверджують доцільність застосування теризидону як альтернативи циклосерину у схемах лікування

мультирезистентного туберкульозу, водночас наголошуючи на необхідності ретельного моніторингу побічних ефектів. Робота Van der Walt та співавторів робить важливий внесок у розуміння фармакологічної дії теризидону як препарату, клінічна цінність якого визначається балансом між антимікобактеріальною активністю та безпекою застосування.

Огляд Mereškevičienė присвячений аналізу нейротоксичних ефектів протитуберкульозної терапії та має безпосереднє відношення до фармакологічної дії теризидону. Авторка показує, що небажані ефекти з боку центральної нервової системи є прямим наслідком фармакодинамічної активності циклосерину, який утворюється з теризидону. Таким чином, токсичні прояви розглядаються як невід'ємна частина фармакологічного профілю препарату [17].

У роботі Chirehwa та співавторів фармакологічна дія теризидону розглядається в тісному зв'язку з проблемою оптимізації дозування в умовах лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Автори демонструють, що терапевтичний ефект теризидону визначається досягненням адекватних концентрацій його активного метаболіту — циклосерину, при цьому перевищення певного порогового рівня експозиції супроводжується зростанням частоти та вираженості токсичних проявів, насамперед з боку центральної нервової системи. Таким чином, фармакологічна дія препарату характеризується вузьким терапевтичним вікном, що істотно ускладнює його клінічне застосування.

На основі популяційного фармакокінетичного моделювання автори показують, що стандартні режими дозування не завжди забезпечують оптимальне співвідношення «ефективність/безпека», а міжіндивідуальні відмінності у швидкості метаболізму та елімінації теризидону призводять до значної варіабельності фармакологічної відповіді. У цьому контексті підкреслюється, що антимікобактеріальна дія теризидону не може розглядатися ізольовано від фармакокінетичних параметрів, таких як кліренс, об'єм розподілу та площа під фармакокінетичною кривою активного метаболіту.

Особливу увагу в роботі приділено клінічним наслідкам неправильно підбраного дозування, що можуть проявлятися як недостатньою ефективністю терапії з ризиком подальшого формування резистентності, так і розвитком дозозалежної нейротоксичності, яка часто стає причиною переривання лікування. У цьому аспекті теризидон розглядається як типовий представник препаратів другої лінії, фармакологічна дія яких є ефективною, але водночас обмеженою профілем безпеки.

Таким чином, дослідження Chirehwa [18] та співавторів логічно завершує аналіз фармакологічної дії теризидону, узагальнюючи накопичені дані щодо механізму дії, метаболізму та клінічних ефектів препарату. Воно переконливо демонструє, що фармакологічна дія теризидону реалізується в межах складного балансу між терапевтичною активністю та токсичністю, а оптимізація дозування є ключовою умовою його раціонального застосування в сучасних схемах лікування мультирезистентного туберкульозу..

Фармакодинаміка теризидону

Фармакодинаміка теризидону визначається особливостями його молекулярної дії на клітинні структури *Mycobacterium tuberculosis* та реалізується переважно через активний метаболіт — циклосерин. На відміну від багатьох протитуберкульозних препаратів першої лінії, дія яких спрямована на синтез нуклеїнових кислот або енергетичний метаболізм, теризидон впливає на ключові ферментативні ланки біосинтезу клітинної стінки мікобактерій. Такий механізм зумовлює бактеріостатичний характер дії препарату, а також визначає його роль у схемах лікування лікарсько-стійкого туберкульозу.

Розуміння фармакодинаміки теризидону ґрунтується на результатах біохімічних, молекулярно-біологічних та метаболомних досліджень, які дозволили ідентифікувати основні мішені дії циклосерину, встановити концентраційно-ефектні взаємозв'язки та пояснити як терапевтичну активність, так і характерні токсичні прояви. Саме тому аналіз фармакодинамічних аспектів теризидону є ключовим для обґрунтування його клінічного застосування та оптимізації режимів дозування.

Класична робота Strominger та Ito заклала фундамент сучасного уявлення про механізм дії циклосерину, а отже й теризидону. Автори вперше детально описали біосинтез бактеріальної клітинної стінки та показали, що циклосерин інгібує ферментативні реакції, пов'язані з утворенням D-аланіну — ключового структурного компонента пептидоглікану. Це дослідження має принципове фармакодинамічне значення, оскільки демонструє, що дія циклосерину спрямована не на знищення клітини безпосередньо, а на порушення процесів її росту та поділу, що визначає бактеріостатичний характер ефекту [19].

Подальший розвиток уявлень про фармакодинаміку циклосерину, а відповідно й теризидону, представлений у фундаментальній роботі Neuhaus та Lynch, у якій механізм інгібування синтезу пептидоглікану проаналізовано на рівні окремих ферментативних реакцій. Автори детально показали, що циклосерин не обмежується взаємодією з одним молекулярним мішенню, а одночасно інгібує кілька ключових ферментів, задіяних у метаболізмі D-аланіну, зокрема аланін-рацемазу та D-аланін–D-аланін-лігазу. Така багатоточкова взаємодія призводить до глибокого порушення біосинтезу пептидогліканового шару клітинної стінки, що критично впливає на життєздатність бактеріальної клітини.

З фармакодинамічної точки зору подвійне інгібування має важливе значення, оскільки забезпечує підвищену ефективність пригнічення росту *Mycobacterium tuberculosis* навіть за умов часткової компенсації одного з ферментативних шляхів. Саме ця особливість пояснює стабільну антимікобактеріальну активність циклосерину та теризидону у складі комбінованих схем лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Водночас така неспецифічність взаємодії з ферментами амінокислотного метаболізму знижує селективність дії препарату, що має принципове значення для розуміння його токсикологічного профілю.

Низька селективність фармакодинамічної дії циклосерину, описана Neuhaus та Lynch, створює передумови для взаємодії препарату з аналогічними ферментативними системами макроорганізму або з рецепторними структурами центральної нервової системи. Це дозволяє пояснити нейропсихіатричні

побічні ефекти, які часто супроводжують застосування теризидону в клінічній практиці. Таким чином, робота Neuhaus та Lynch має ключове значення для формування цілісного уявлення про фармакодинаміку теризидону, демонструючи, що його антимікобактеріальна активність і токсичність є взаємопов'язаними наслідками багатоточкового механізму дії [20].

Метаболомне дослідження Prosser та de Carvalho суттєво поглибило розуміння фармакодинаміки циклосерину. Автори експериментально підтвердили, що ключовою мішенню дії є D-аланін–D-аланін-лігаза, інгібування якої призводить до накопичення метаболічних попередників і порушення цілісності клітинної стінки *Mycobacterium tuberculosis*. З позицій фармакодинаміки це дослідження демонструє прямий зв'язок між молекулярною мішенню та біологічним ефектом, що є критично важливим для розуміння дії теризидону як проліків циклосерину [21].

Робота Halouska та співавторів суттєво доповнює попередні біохімічні уявлення про фармакодинаміку циклосерину, застосовуючи сучасний метаболомний підхід для системного аналізу його дії в клітинах мікобактерій. На відміну від класичних ферментативних досліджень, у яких вивчається активність окремих мішеней, автори проаналізували глобальні зміни метаболічного профілю *Mycobacterium tuberculosis* у відповідь на дію препарату. Такий підхід дозволив не лише підтвердити раніше запропоновані механізми, а й вибудувати ієрархію фармакодинамічних подій на рівні всієї клітинної метаболічної мережі.

Ключовим результатом дослідження стало переконливе доведення того, що інгібування аланін-рацемази є первинною фармакодинамічною подією при дії циклосерину. Саме блокування цього ферменту призводить до дефіциту D-аланіну — критично важливого попередника для синтезу пептидоглікану клітинної стінки. Усі інші виявлені метаболічні зсуви, зокрема накопичення проміжних метаболітів та порушення балансу амінокислот, інтерпретуються авторами як вторинні наслідки цього первинного інгібування, а не як самостійні точки фармакологічного впливу.

З фармакодинамічної точки зору принципово важливим є те, що метаболомний аналіз дозволив чітко розмежувати первинні механізми дії від вторинних ефектів клітинного стресу. Це усуває багаторічну дискусію щодо можливих альтернативних мішеней циклосерину та підтверджує, що основний антимікобактеріальний ефект препарату реалізується через специфічне втручання в шлях біосинтезу клітинної стінки. Така ієрархізація фармакодинамічних подій має важливе прикладне значення, оскільки дозволяє більш обґрунтовано інтерпретувати концентраційно-ефектні взаємозв'язки та прогнозувати наслідки зміни дози препарату.

У контексті фармакодинаміки теризидону результати Halouska та співавторів набувають особливого значення, оскільки підтверджують, що після метаболічного перетворення теризидону на циклосерин його антимікобактеріальна дія реалізується через чітко визначений первинний механізм. Водночас ідентифікація вторинних метаболічних ефектів пояснює складний профіль дії препарату, включно з уповільненим бактеріостатичним ефектом і потенційними побічними реакціями. Таким чином, метаболомний підхід, використаний у цій роботі, не лише поглиблює фундаментальне розуміння фармакодинаміки, але й створює методологічну основу для подальшої оптимізації протитуберкульозних препаратів, споріднених із циклосерином і теризидоном [22].

У роботі Caseres та співавторів фармакодинаміка циклосерину розглядається з позицій фундаментальної ролі двох ключових ферментів — аланін-рацемази та D-аланін–D-аланін-лігази — у процесі біосинтезу клітинної стінки *Mycobacterium tuberculosis*. Автори показують, що ці ферменти є критичними для утворення D-аланінвмісних попередників пептидоглікану, які забезпечують механічну міцність та структурну цілісність клітинної стінки мікобактерій. Інгібування зазначених ферментів циклосерином призводить до порушення синтезу пептидоглікану на ранніх етапах, що зумовлює накопичення дефектних клітинних структур і втрату здатності клітини підтримувати нормальний ріст та поділ.

З фармакодинамічної точки зору особливо важливим є те, що наслідки такого інгібування проявляються не миттєво, а накопичуються в часі. Повільнорослі мікобактерії, до яких належить *Mycobacterium tuberculosis*, мають обмежені компенсаторні можливості щодо відновлення порушеного синтезу клітинної стінки. У результаті навіть часткове або неповне блокування аланін-рацемази та D-аланін–D-аланін-лігази з часом призводить до прогресуючої структурної нестабільності пептидогліканового шару. Це пояснює, чому фармакодинамічний ефект циклосерину та теризидону має виражений часовий компонент і найкраще реалізується при тривалому застосуванні препарату.

Крім того, автори підкреслюють, що така фармакодинамічна особливість відрізняє циклосерин і теризидон від препаратів з швидким бактерицидним ефектом. Їх дія не спрямована на негайну елімінацію мікобактерій, а на поступове порушення життєво важливих біосинтетичних процесів, що робить їх особливо цінними компонентами довготривалих схем лікування мультирезистентного туберкульозу. Саме ця властивість пояснює чутливість *Mycobacterium tuberculosis* до дії теризидону в умовах тривалої терапії та обґрунтовує доцільність його застосування в режимах лікування, орієнтованих на повільну, але стабільну супресію збудника.

Таким чином, результати роботи Caseres та співавторів поглиблюють розуміння фармакодинаміки теризидону, демонструючи, що його ефективність зумовлена не лише специфічністю молекулярних мішеней, а й біологічними особливостями самого збудника, зокрема повільним темпом росту та високою залежністю від цілісності клітинної стінки [23].

Дослідження Feng та Barletta має вагоме прикладне фармакодинамічне значення, оскільки вперше на експериментальному рівні продемонструвало прямий зв'язок між ступенем інгібування аланін-рацемази та чутливістю штамів *Mycobacterium tuberculosis* до дії циклосерину. Автори показали, що зменшення активності цього ферменту корелює з пригніченням росту мікобактерій, підтверджуючи його роль як ключової молекулярної мішені фармакодинамічної дії препарату. Таким чином, ефективність циклосерину і,

відповідно, теризидону визначається не лише присутністю препарату, а й ступенем функціонального блокування критичних ферментативних ланок біосинтезу клітинної стінки.

Особливо важливим є те, що автори ідентифікували мутації в генах, що кодують аланін-рацемазу та пов'язані з нею ферменти, які призводять до зниження спорідненості циклосерину до мішені або до часткового відновлення ферментативної активності. З фармакодинамічної точки зору це означає зсув концентраційно-ефектної кривої вправо, коли для досягнення того самого рівня антимікобактеріального ефекту потрібні вищі концентрації препарату. Такий механізм безпосередньо формує фармакодинамічну основу розвитку резистентності до циклосерину та теризидону.

Результати Feng та Barletta також підкреслюють, що резистентність у цьому випадку не є абсолютною, а має градуїований характер, що відповідає ступеню порушення взаємодії «препарат–мішень». Це пояснює клінічні спостереження щодо варіабельної чутливості *Mycobacterium tuberculosis* до теризидону та можливість збереження часткової ефективності препарату в складі комбінованих схем лікування навіть за наявності початкових ознак резистентності.

У контексті фармакодинаміки теризидону ці дані мають важливе практичне значення, оскільки дозволяють обґрунтувати необхідність тривалого застосування препарату у стабільних концентраціях, а також пояснюють доцільність його використання виключно в комбінованій терапії. Таким чином, робота Feng та Barletta формує чіткий зв'язок між молекулярними механізмами інгібування ферментів, концентраційно-ефектними характеристиками та клінічними проявами резистентності, що є ключовим елементом фармакодинамічної оцінки теризидону [24].

У масштабному геномному дослідженні Desjardins та співавторів фармакодинаміка протитуберкульозних препаратів, зокрема циклосерину, розглядається в контексті механізмів резистентності. Автори показують, що зміни у генах, пов'язаних з метаболізмом D-аланіну, безпосередньо впливають на фармакодинамічну відповідь мікобактерій. Це підкреслює, що ефективність

теризидону визначається не лише дозою, а й генетичними особливостями збудника [25].

Огляд Lee та Cho-SN систематизує відомі механізми дії та резистентності до протитуберкульозних препаратів і надає узагальнену фармакодинамічну характеристику циклосерину. Автори підкреслюють, що багатоточковий механізм дії знижує ризик швидкого формування резистентності, але не виключає його повністю, що має важливе клінічне значення [26].

У роботі Zhang та Yew фармакодинамічні аспекти дії препаратів другої лінії розглядаються у широкому контексті глобальної проблеми лікарської резистентності *Mycobacterium tuberculosis*. Автори підкреслюють, що зростання частоти мультирезистентних і розширено-резистентних форм туберкульозу суттєво обмежує ефективність стандартних терапевтичних режимів і вимагає залучення препаратів з альтернативними механізмами дії. У цьому зв'язку циклосерин і теризидон розглядаються як важливі компоненти схем лікування завдяки своїй фармакодинамічній унікальності.

З фармакодинамічної точки зору автори наголошують, що дія циклосерину і теризидону спрямована на біосинтез клітинної стінки мікобактерій через інгібування ферментів метаболізму D-аланіну, що принципово відрізняється від механізмів дії більшості препаратів першої лінії, таких як інгібітори синтезу нуклеїнових кислот або енергетичного метаболізму. Саме ця відмінність забезпечує низьку ймовірність перехресної резистентності між циклосерином/теризидоном та іншими протитуберкульозними агентами, що є критично важливим у схемах лікування MDR- та XDR-туберкульозу.

Крім того, автори підкреслюють, що фармакодинамічна унікальність теризидону полягає не лише в специфічності молекулярних мішеней, а й у характері взаємодії з ними. Багатоточковий механізм інгібування біосинтезу клітинної стінки зменшує ймовірність швидкого формування стійкості та дозволяє зберігати активність препарату навіть за наявності резистентності до інших компонентів комбінованої терапії. Це робить теризидон особливо цінним препаратом у ситуаціях, коли терапевтичні можливості істотно обмежені.

Таким чином, аналіз Zhang та Yew дозволяє розглядати фармакодинаміку теризидону не ізольовано, а в системному контексті протитуберкульозної терапії, де ключовими є взаємодоповнюваність механізмів дії та мінімізація перехресної резистентності. Робота логічно обґрунтовує включення теризидону до схем лікування лікарсько-стійкого туберкульозу як препарату з унікальними фармакодинамічними властивостями, що підсилюють загальну ефективність комбінованих режимів [27].

Дослідження Maslov та співавторів розширює фармакодинамічний аналіз, виходячи за межі антимікобактеріальної дії. Автори показали, що циклосерин взаємодіє з NMDA-рецепторами центральної нервової системи, що пояснює нейротоксичні ефекти, характерні для теризидону. Таким чином, фармакодинаміка препарату охоплює як антимікобактеріальні, так і нейрофармакологічні механізми [28].

Робота Leach та співавторів є важливим етапом у поглибленні розуміння фармакодинаміки циклосерину, а відповідно й теризидону, на молекулярному рівні, оскільки ґрунтується на застосуванні методів молекулярного моделювання та комп'ютерного аналізу взаємодії препарату з аланін-рацемазою. Автори детально дослідили просторову організацію активного центру ферменту та характер зв'язування циклосерину з ключовими амінокислотними залишками, відповідальними за каталіз. Отримані результати дозволили пояснити високу спорідненість препарату до ферменту-мішені з позицій геометричної комплементарності та електронних взаємодій.

З фармакодинамічної точки зору особливо важливим є те, що модельні розрахунки підтвердили конкурентний характер інгібування аланін-рацемази, а також показали, що циклосерин імітує природний субстрат ферменту — D-аланін. Така субстратна мімікрія зумовлює ефективне блокування активного центру, що призводить до різкого зниження швидкості утворення D-аланіну та, як наслідок, порушення біосинтезу клітинної стінки мікобактерій. Це узгоджується з експериментальними біохімічними та метаболомними даними і підтверджує цілісність сучасної концепції фармакодинаміки теризидону.

Крім пояснення механізму дії, робота Leach та співавторів має суттєве прогностичне значення. На основі отриманих моделей автори показали, що навіть незначні структурні модифікації молекули циклосерину можуть суттєво впливати на енергію зв'язування з аланін-рацемазою та, відповідно, на фармакодинамічний ефект. Це створює теоретичне підґрунтя для раціонального дизайну нових похідних із підвищеною селективністю до бактеріального ферменту та зниженим ризиком взаємодії з позамішеневими структурами організму людини.

У контексті фармакодинаміки теризидону результати цього дослідження мають особливу цінність, оскільки демонструють, що його дія є наслідком чітко визначених молекулярних взаємодій, а не неспецифічного токсичного впливу. Таким чином, робота Leach та співавторів не лише поглиблює фундаментальне розуміння механізмів дії циклосерину та теризидону, але й окреслює перспективи створення нових протитуберкульозних препаратів із покращеними фармакодинамічними характеристиками на основі принципів структурно-орієнтованого лікарського дизайну [29].

У дослідженні Strych та співавторів експериментально доведено, що аланін-рацемаза є життєво необхідним ферментом *Mycobacterium tuberculosis*, без якого збудник не здатний підтримувати ріст і життєздатність. Автори показали, що генетичне або функціональне пригнічення активності цього ферменту призводить до критичного дефіциту D-аланіну — незамінного попередника для синтезу пептидоглікану клітинної стінки. У результаті порушується формування структурно повноцінного пептидогліканового шару, що робить клітину мікобактерій нестабільною та нездатною до нормального поділу.

З фармакодинамічної точки зору ці результати мають принципове значення, оскільки підтверджують обґрунтованість аланін-рацемази як терапевтичної мішені. На відміну від ферментів або метаболічних шляхів, що можуть частково компенсуватися альтернативними біохімічними механізмами, аланін-рацемаза у *Mycobacterium tuberculosis* не має функціональних ізоформ або обхідних шляхів, здатних повністю відновити синтез D-аланіну. Саме ця

відсутність метаболічної редундантності пояснює високу чутливість збудника до інгібіторів даного ферменту та стабільність фармакодинамічного ефекту при тривалому застосуванні.

У контексті дії циклосерину і теризидону результати Strych та співавторів дозволяють розглядати їх антимікобактеріальну активність як прямий наслідок інгібування життєво необхідної мішені. Інгібування аланін-рацемази не лише сповільнює ріст мікобактерій, а й створює умови для накопичення структурних дефектів клітинної стінки, що поступово знижує життєздатність популяції. Це добре узгоджується з бактеріостатичним, але кумулятивним характером фармакодинамічної дії теризидону, який проявляється особливо ефективно в умовах тривалої терапії.

Таким чином, робота Strych та співавторів забезпечує фундаментальне біологічне обґрунтування фармакодинамічної доцільності застосування циклосерину і теризидону в лікуванні туберкульозу. Вона демонструє, що мішень дії цих препаратів є не випадковою, а стратегічно важливою для виживання *Mycobacterium tuberculosis*, що підтверджує їх значущість у складі схем лікування лікарсько-стійких форм захворювання та пояснює стійкість фармакодинамічного ефекту навіть за умов повільного росту збудника [30].

Довідковий ресурс ScienceDirect Topics узагальнює фармакодинамічні уявлення про циклосерин і теризидон, акцентуючи увагу на їх спільному механізмі дії. Хоча це джерело має оглядовий характер, воно відображає консенсусне трактування фармакодинаміки препаратів у сучасній науковій літературі [31].

У роботі de Carvalho та співавторів застосовано підхід activity-based metabolomic profiling, який дозволяє аналізувати фармакодинамічну дію протитуберкульозних препаратів на рівні інтегрованих клітинних метаболічних мереж. На відміну від класичних біохімічних методів, спрямованих на окремі ферменти або ізольовані реакції, цей підхід дає змогу простежити сукупність метаболічних змін, що виникають у клітині *Mycobacterium tuberculosis* у відповідь на фармакологічний вплив. Таким чином, фармакодинамічний ефект

розглядається не лише як факт інгібування певної мішені, а як комплексна перебудова метаболізму збудника.

Автори переконливо продемонстрували, що дія циклосерину супроводжується формуванням специфічних метаболічних «підписів», які відображають інгібування ключових ланок біосинтезу клітинної стінки. Зокрема, виявлено характерні зміни у рівнях метаболітів, пов'язаних з метаболізмом D-аланіну та синтезом пептидоглікану, що корелюють з концентрацією препарату та ступенем пригнічення росту мікобактерій. З фармакодинамічної точки зору це означає, що антимікобактеріальний ефект циклосерину може бути кількісно охарактеризований через метаболічні маркери, а не лише через класичні показники мінімальної інгібуючої концентрації або швидкості росту культури.

Важливим аспектом дослідження є те, що метаболомні «підписи» дозволяють чітко відрізнити первинні фармакодинамічні ефекти від вторинних стресових реакцій клітини. Це підтверджує, що ключовим механізмом дії циклосерину є специфічне інгібування ферментів синтезу клітинної стінки, тоді як інші метаболічні зсуви є похідними наслідками цього первинного впливу. Такий підхід значно підвищує точність інтерпретації фармакодинамічних даних і зменшує ризик хибного ототожнення неспецифічних токсичних ефектів з основним механізмом дії.

У контексті фармакодинаміки теризидону результати de Carvalho та співавторів мають особливу цінність, оскільки підтверджують, що після метаболічного перетворення в циклосерин його дія реалізується через відтворювані та кількісно вимірювані метаболічні зміни. Це відкриває можливості для використання метаболомних маркерів як інструментів оцінки ефективності терапії, оптимізації дозування та порівняння фармакодинамічних властивостей різних похідних циклосерину. Таким чином, робота de Carvalho та співавторів не лише поглиблює фундаментальне розуміння фармакодинаміки циклосерину й теризидону, а й пропонує перспективний методологічний підхід для подальшого розвитку протитуберкульозної фармакотерапії [32].

Огляд Mishra та співавторів логічно завершує аналіз фармакодинаміки теризидону, розглядаючи інгібування біосинтезу клітинної стінки як одну з фундаментальних та стратегічно важливих мішеней протитуберкульозної хіміотерапії. Автори систематизують дані щодо ролі пептидогліканового шару в забезпеченні структурної цілісності та життєздатності *Mycobacterium tuberculosis*, підкреслюючи, що порушення його синтезу призводить до глибоких і незворотних змін у фізіології мікобактерій. У цьому контексті дія препаратів, спрямованих на ферменти біосинтезу клітинної стінки, розглядається як ефективний і раціональний фармакодинамічний підхід, особливо актуальний для лікування лікарсько-стійких форм захворювання.

Особливу увагу автори приділяють препаратам другої лінії, зокрема теризидону, які зберігають клінічну значущість саме завдяки унікальності механізму дії. На відміну від препаратів першої лінії, дія яких часто спрямована на одні й ті самі або взаємопов'язані метаболічні шляхи, теризидон реалізує фармакодинамічний ефект через інгібування метаболізму D-аланіну та порушення синтезу пептидоглікану. Така відмінність забезпечує фармакодинамічну комплементарність теризидону до інших протитуберкульозних засобів і знижує ризик перехресної резистентності в комбінованих схемах лікування.

З фармакодинамічної точки зору огляд Mishra та співавторів підкреслює, що актуальність теризидону визначається не лише його прямою антимікобактеріальною активністю, а й здатністю інтегруватися в багатокомпонентні терапевтичні режими, підсилюючи сумарний ефект лікування. Автори демонструють, що препарати, спрямовані на клітинну стінку, відіграють стабілізуючу роль у схемах терапії, компенсуючи обмеження інших фармакодинамічних підходів, таких як інгібування синтезу нуклеїнових кислот або енергетичного метаболізму.

Таким чином, огляд Mishra та співавторів не лише узагальнює сучасні уявлення про фармакодинаміку теризидону, але й формує концептуальне підґрунтя для оцінки його місця в сучасній протитуберкульозній терапії. Робота переконливо демонструє, що, попри появу нових молекул і терапевтичних

стратегій, теризидон залишається важливим фармакодинамічним компонентом лікування мультирезистентного туберкульозу завдяки поєднанню унікального механізму дії та здатності ефективно доповнювати інші протитуберкульозні препарати [33].

Проведений аналіз літературних джерел свідчить, що фармакодинаміка теризидону визначається його здатністю реалізовувати антимікобактеріальну дію через активний метаболіт — циклосерин — шляхом інгібування ключових ферментів біосинтезу клітинної стінки *Mycobacterium tuberculosis*. Основними молекулярними мішенями дії є аланін-рацемаза та D-аланін–D-аланін-лігаза, функціональна активність яких є критичною для утворення пептидогліканового шару та підтримання структурної цілісності бактеріальної клітини. Інгібування цих ферментів призводить до дефіциту D-аланіну, накопичення дефектних попередників клітинної стінки та поступового зниження життєздатності збудника.

Фармакодинамічна дія теризидону має виражений часовий і кумулятивний характер, що особливо важливо з огляду на повільний ріст *Mycobacterium tuberculosis*. На відміну від швидкодіючих бактерицидних препаратів, теризидон реалізує бактеріостатичний ефект через тривале порушення життєво важливих біосинтетичних процесів, що обґрунтовує його застосування у складі довготривалих комбінованих схем лікування лікарсько-стійкого туберкульозу. Метаболомі та молекулярно-біологічні дослідження підтверджують, що основний фармакодинамічний ефект препарату є наслідком специфічного впливу на метаболізм D-аланіну, тоді як інші метаболічні зсуви мають вторинний характер.

Важливим аспектом фармакодинаміки теризидону є його унікальність серед протитуберкульозних засобів другої лінії. Відмінний механізм дії забезпечує фармакодинамічну комплементарність до препаратів першої лінії та знижує ймовірність перехресної резистентності, що має вирішальне значення в умовах поширення MDR- та XDR-туберкульозу. Разом з тим багатоточковий характер інгібування та відносно низька селективність до бактеріальних мішеней пояснюють наявність дозозалежних небажаних ефектів, зокрема з боку

центральної нервової системи, що необхідно враховувати при клінічному застосуванні препарату.

Таким чином, фармакодинаміка теризидону є результатом поєднання чітко визначеного молекулярного механізму дії, біологічних особливостей збудника та умов тривалої терапії. Отримані дані підтверджують фармакодинамічну доцільність використання теризидону як важливого компонента схем лікування лікарсько-стійкого туберкульозу та створюють наукове підґрунтя для подальшого аналізу його фармакокінетичних, токсикологічних і клінічних характеристик у наступних розділах магістерської роботи.

Методи синтезу теризидону

Розробка та вдосконалення методів синтезу теризидону є важливим завданням сучасної фармацевтичної та органічної хімії, що безпосередньо пов'язане з потребами лікування лікарсько-стійких форм туберкульозу. Як показано у попередніх розділах, фармакологічна та фармакодинамічна ефективність теризидону зумовлена його здатністю перетворюватися на активний метаболіт — циклосерин, який інгібує ключові ферменти біосинтезу клітинної стінки *Mycobacterium tuberculosis*. У зв'язку з цим хімічна структура теризидону та спосіб його одержання мають принципове значення не лише для забезпечення виходу цільового продукту, але й для формування стабільного фармакологічного профілю препарату.

Теризидон є похідним циклосерину та належить до сполук типу шиффових основ, що зумовлює специфіку його синтезу. На відміну від багатьох протитуберкульозних засобів, одержання теризидону не передбачає складних багатостадійних побудов гетероциклічного ядра, проте потребує ретельного контролю умов реакції конденсації, чистоти вихідного циклосерину та стабільності утвореного продукту. Особливості хімічної будови обумовлюють чутливість теризидону до гідролізу, можливість утворення побічних продуктів і необхідність оптимізації методів очищення та стандартизації.

Історично методи синтезу теризидону формувалися на основі досліджень хімії циклосерину, а подальший розвиток підходів до його одержання був зумовлений вимогами фармацевтичного виробництва, зокрема масштабованості, відтворюваності та контролю якості активної фармацевтичної інгредієнти. У сучасних умовах додаткову роль відіграють регуляторні вимоги, пов'язані з контролем домішок, стереохімічною чистотою та стабільністю препарату при зберіганні.

Класична робота Bianchi, Felder та Tierolo є одним із перших систематичних досліджень, у яких теризидон описано як нову хімічну сполуку — шиффову основу, утворену на основі D-циклосерину. Автори вперше експериментально підтвердили, що теризидон не є простою сумішшю або сольовою формою, а представляє собою стабільний продукт конденсації, що має відмінні фізико-хімічні властивості. З точки зору синтезу, робота є фундаментальною, оскільки окреслює базові принципи одержання теризидону та підкреслює роль умов реакції у формуванні кінцевої структури. Саме ця публікація заклала основу для подальшого розвитку синтетичних підходів до препарату [34].

Дослідження Stammer присвячене хімії циклосерину та його здатності утворювати шиффові основи. Хоча теризидон не є прямим об'єктом цієї роботи, вона має ключове значення для розуміння його синтезу, оскільки детально розглядає реакційну здатність амінних і карбонільних функціональних груп циклосерину. Автор аналізує механізм утворення шиффових основ, стабільність таких сполук та їх подальші хімічні перетворення. У контексті синтезу теризидону ця робота забезпечує теоретичне обґрунтування вибору умов конденсації та пояснює можливі побічні реакції [35].

Оціночний звіт ВООЗ (ТВ303, part 6) містить регуляторно значущу інформацію щодо активної фармацевтичної інгредієнти теризидону. У документі узагальнено дані про хімічну структуру, спосіб одержання та контроль якості препарату. Хоча детальний лабораторний протокол синтезу не наводиться, особливу увагу приділено критичним стадіям процесу, які можуть впливати на чистоту та стабільність продукту. Для розділу, присвяченого синтезу, це джерело є важливим з точки зору фармацевтичної стандартизації та відповідності виробничих методів міжнародним вимогам [36].

Операційний посібник ВООЗ з туберкульозу містить профіль препарату циклосерин/теризидон, у якому наведено стислий опис його хімічної природи та походження. У контексті синтезу джерело має оглядовий характер, але фіксує усталене уявлення про теризидон як похідне циклосерину, одержане шляхом хімічної модифікації. Це дозволяє пов'язати синтетичні підходи з клінічним застосуванням і підкреслює значення стабільності хімічної структури для терапевтичної ефективності [37].

Супровідний посібник ВООЗ до рекомендацій з лікування лікарсько-стійкого туберкульозу містить узагальнені дані щодо властивостей циклосерину і теризидону, включно з інформацією про їх хімічну спорідненість. Хоча синтез не є основним фокусом документа, у ньому підкреслюється, що теризидон розглядається як похідне циклосерину з модифікованими властивостями. Для магістерської роботи це джерело важливе як підтвердження того, що синтетичні аспекти безпосередньо впливають на фармакологічну та клінічну характеристику препарату [38].

Докторська дисертація Burke містить сучасний погляд на хімію та властивості сполук, споріднених із циклосерином, у ширшому контексті протитуберкульозної терапії. У роботі розглядаються структурні модифікації, їх вплив на стабільність та біологічну активність, що має пряме відношення до синтезу теризидону як шиффової основи. Джерело цінне тим, що поєднує фундаментальну органічну хімію з прикладними аспектами фармацевтичного дизайну [39].

Огляд, присвячений протитуберкульозним препаратам другої лінії у педіатрії, містить узагальнену інформацію про хімічну природу теризидону та його походження від циклосерину. Хоча детальний синтез не аналізується, джерело підкреслює, що саме хімічна модифікація циклосерину дозволила отримати препарат з прийнятними властивостями для клінічного використання. Це опосередковано підтверджує значення синтетичних підходів для створення лікарських форм, придатних до практичного застосування [40].

Оглядова стаття Yang та співавторів присвячена патогенезу туберкульозу та терапевтичним стратегіям, включно з препаратами другої лінії. Теризидон згадується в контексті його хімічного походження та ролі як похідного

циклосерину. Хоча синтез не розглядається детально, робота дозволяє інтегрувати синтетичні аспекти в загальну концепцію розробки протитуберкульозних засобів [41].

Дисертаційна робота Mulubwa присвячена фармакокінетиці теризидону, однак містить також розділи, що стосуються його хімічної характеристики та походження. З точки зору синтезу джерело важливе тим, що підтверджує стабільність отриманого продукту та відтворюваність його властивостей, що опосередковано вказує на ефективність використовуваних синтетичних підходів [42].

Робота Pinheiro та співавторів присвячена синтезу та біологічній активності протитуберкульозних сполук і включає обговорення похідних циклосерину. Хоча теризидон не є центральним об'єктом дослідження, стаття демонструє загальні принципи хімічної модифікації таких молекул і підтверджує перспективність синтетичних підходів, заснованих на конденсаційних реакціях. Це джерело доповнює розуміння синтезу теризидону в ширшому контексті органічного та медичного хімічного дизайну [43].

Аналіз літературних і нормативних джерел показав, що синтез теризидону ґрунтується на хімічній модифікації молекули D-циклосерину з утворенням стабільної шиффової основи, що зумовлює специфіку його фізико-хімічних і фармацевтичних властивостей. Класичні роботи середини ХХ століття заклали фундаментальні принципи одержання теризидону та підтвердили його структурну відмінність від вихідного циклосерину, що стало основою для подальшого впровадження препарату в клінічну практику.

Подальший розвиток методів синтезу був спрямований не стільки на ускладнення хімічної схеми, скільки на оптимізацію умов конденсації, підвищення відтворюваності процесу та забезпечення стабільності кінцевого продукту. Сучасні регуляторні матеріали підкреслюють важливість контролю чистоти вихідної сировини, запобігання гідролітичному розкладу та мінімізації утворення побічних продуктів, що безпосередньо пов'язано з якістю активної фармацевтичної інгредієнти.

Таким чином, методи синтезу теризидону можна охарактеризувати як відносно прості з точки зору кількості стадій, але вимогливі до умов проведення

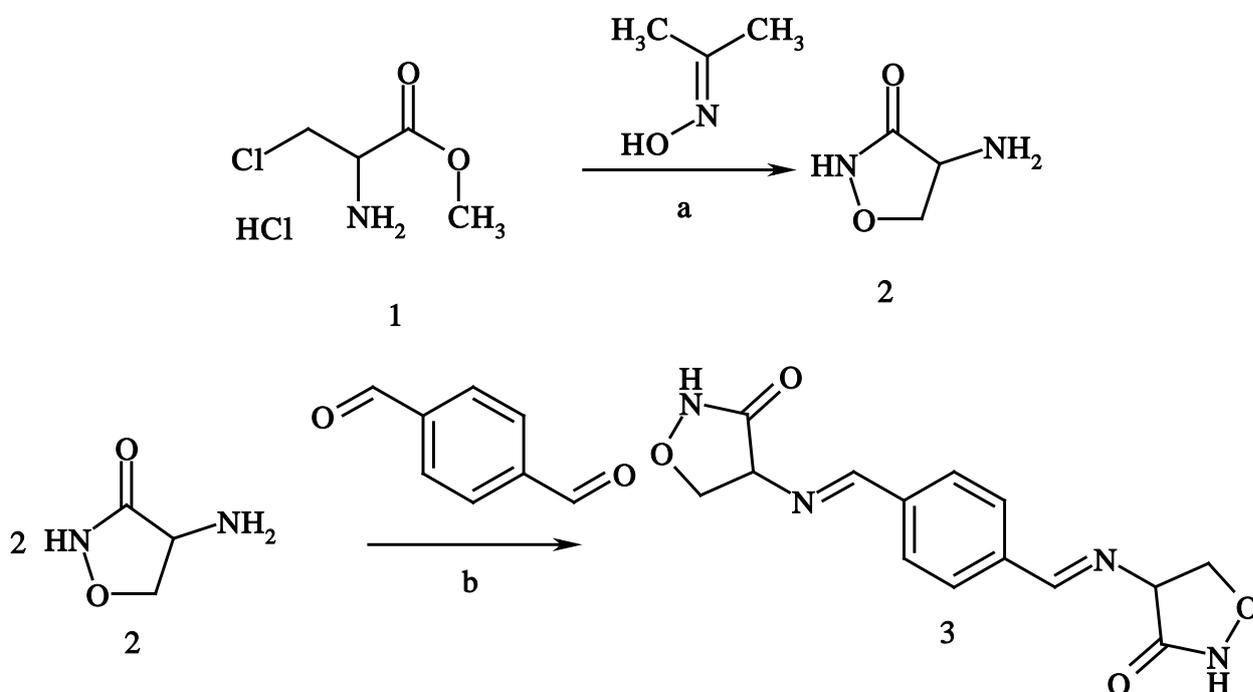
реакції та подальшого контролю якості. Отримані дані підтверджують, що успішний синтез теризидону є ключовою передумовою формування стабільного фармакологічного профілю препарату та його ефективного застосування у схемах лікування лікарсько-стійкого туберкульозу

Розділ 2. Матеріали і методи дослідження

Використані для виконання експерименту реагенти та розчинники відповідали кваліфікації «ч.д.а.». і отримані від компанії Enamine Ltd (Київ, Україна) ЯМР-спектри визначали на приладі Varian VXR-400, 400 МГц для ^1H та 101 МГц для ^{13}C) у розчинах DMSO-d_6 (TMS - внутрішній стандарт). Хімічні зсуви (δ) та константи спіну-спінової взаємодії (J) наведено у ppm та Гц.

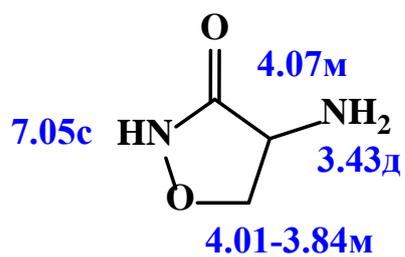
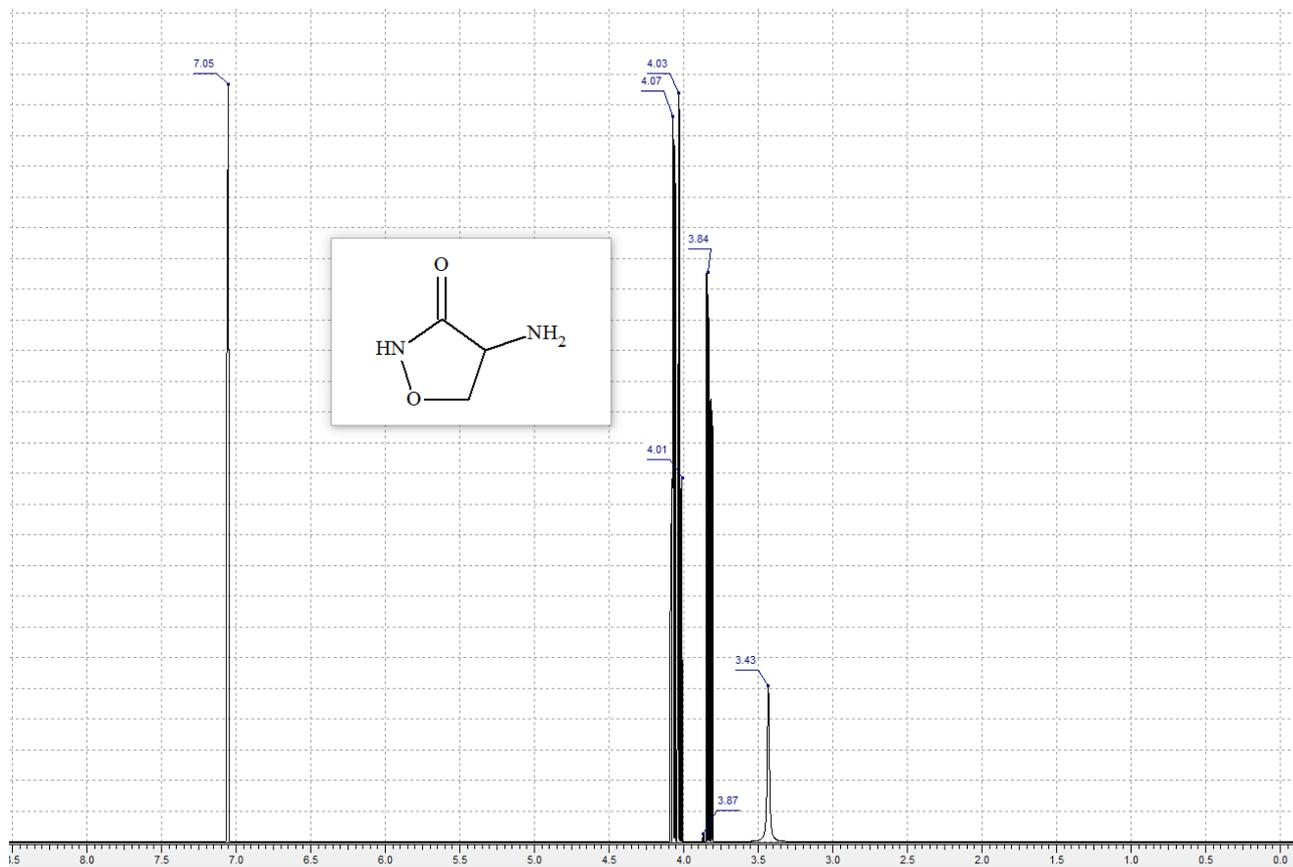
LC-MS-спектри визначали за допомогою рідинного хроматографа Agilent 1100 Series (Hewlett-Packard, Каліфорнія, США), що містить діодно-матричний детектор та мас-селективний детектор Agilent LC/MSD SL. Температури плавлення фіксували апаратом Кофлера.

Схема синтезу

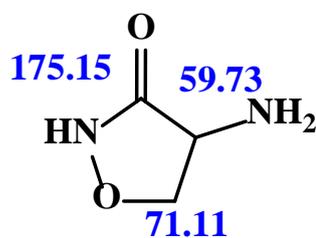
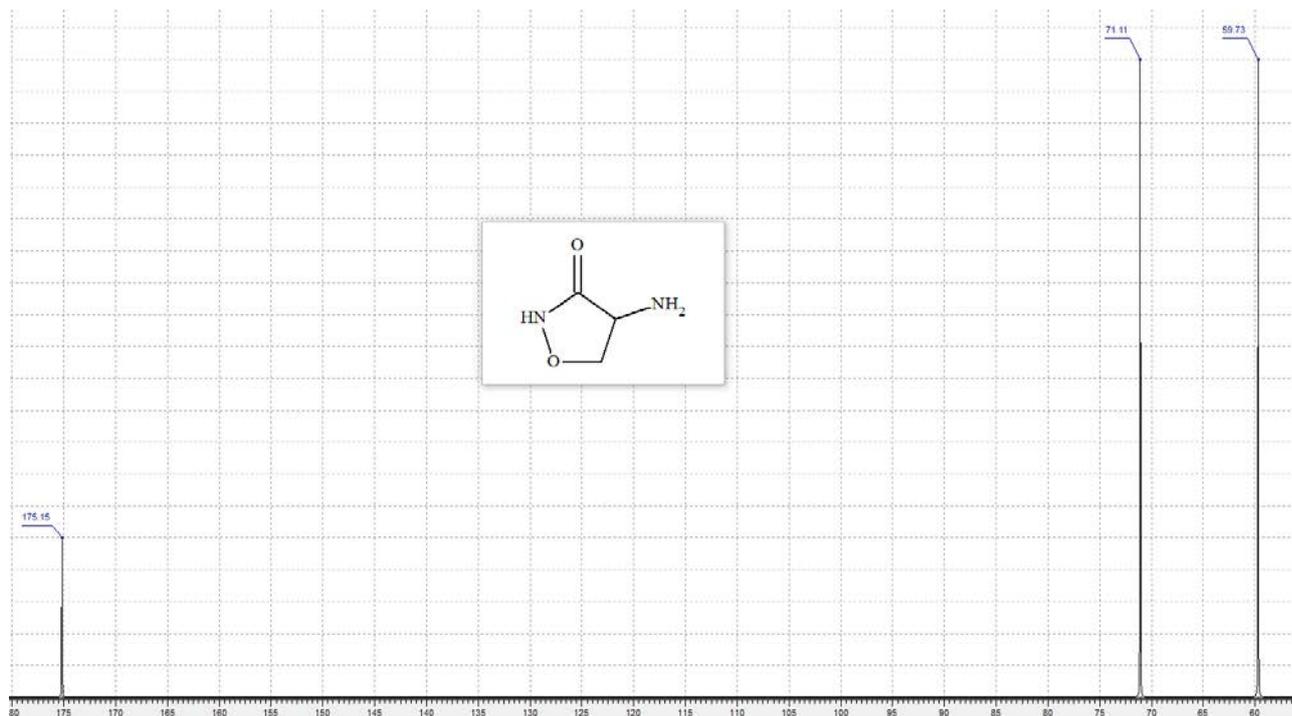


a: 1. HCl, 60°C, 1 год; 2. MeONa, 5 год, 5°C; **b:** MeOH, 20°C, 3 год.

Методика синтезу 4-аміно-3-ізоксазолідону 2. До суспензії 17,4г (0,1 моль) гідрохлориду метилового естеру 2-аміно-3-хлоропропанової кислоти у 100мл метанолу додали 10мл 35% хлоридної кислоти і 7,3г (0,1 моль) оксиму ацетону. витримували температуру при 60°C 1 годину. Після охолодили до 5°C і при цій температурі додавали метилат натрію до рН 8-9. Витримували 5 годин, фільтрували сіль, розчинник випарювали. Вихід 95%. MS, m/z (%): 103(100) [M+1].

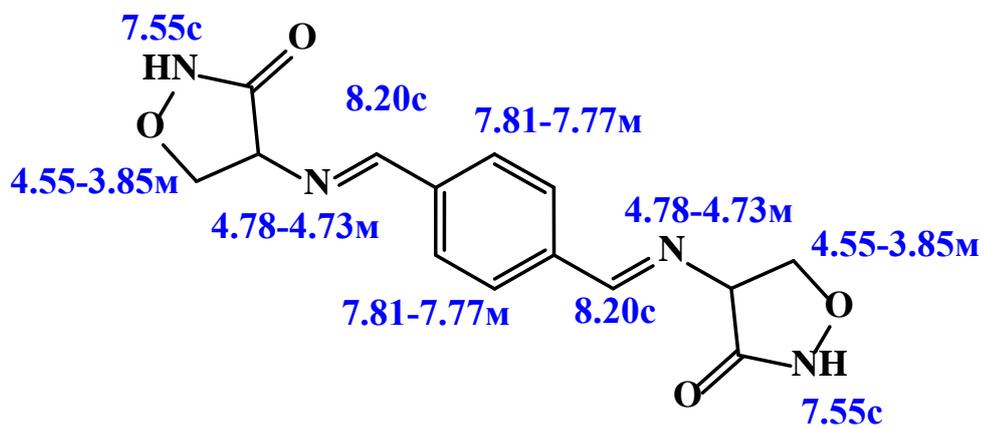
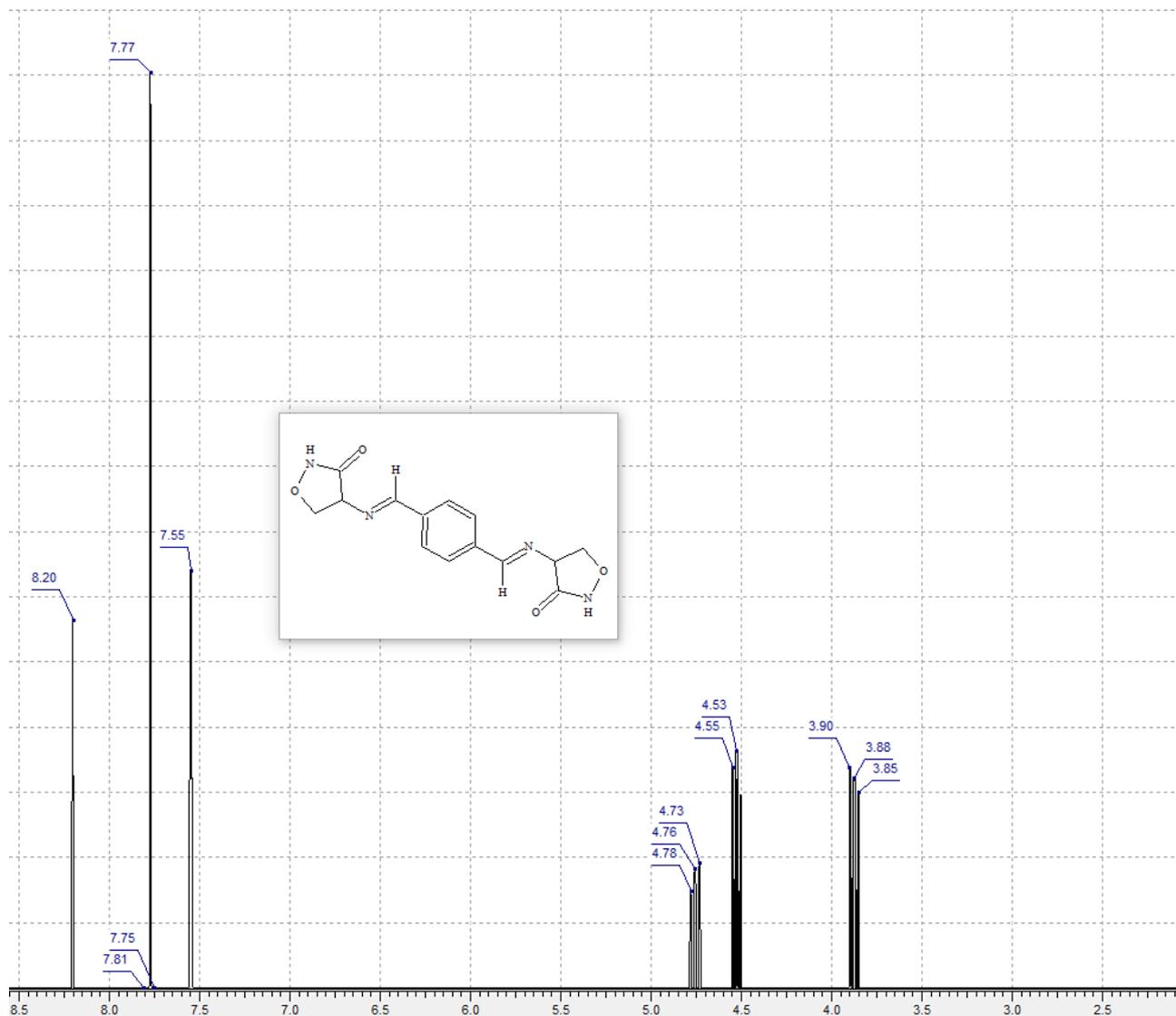


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

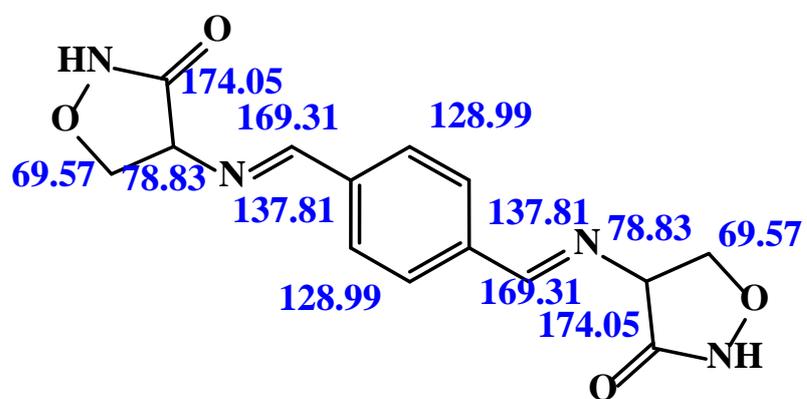
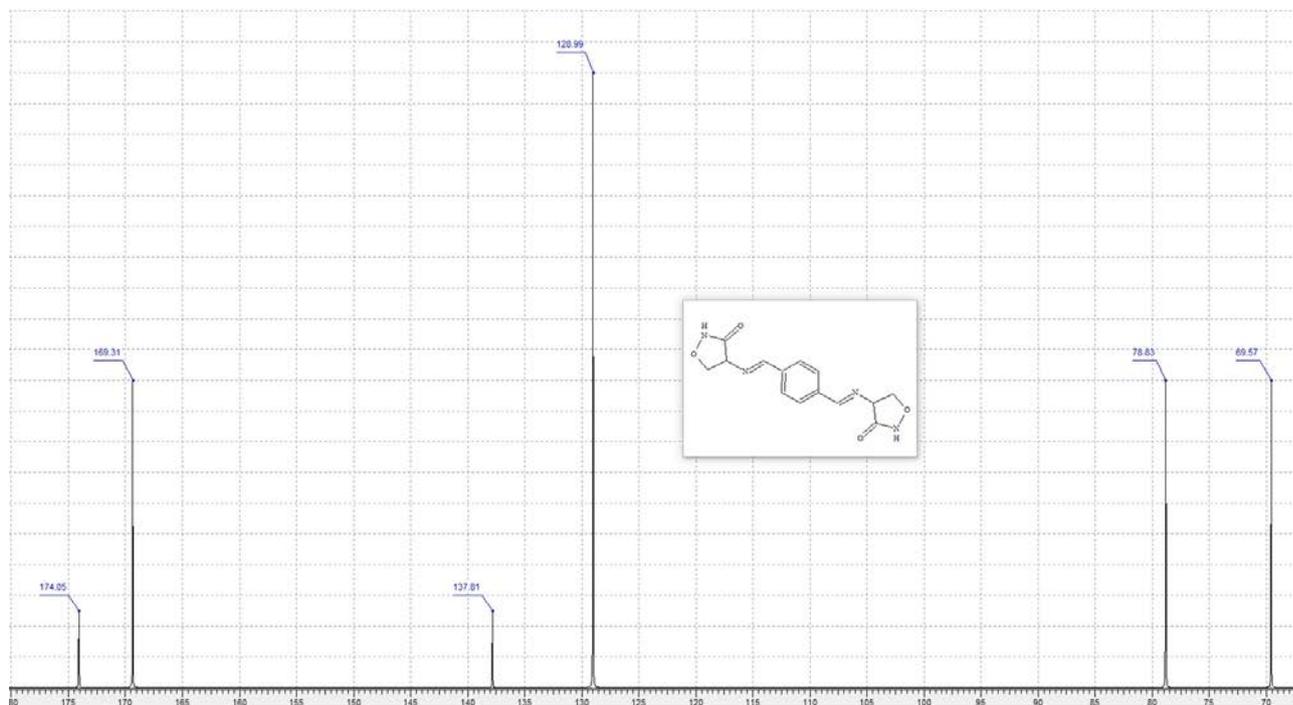


^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6)

Методика синтезу теризидону (сполука 3). До 10,2г (0,1 моль) 4-аміно-3-ізоксазолідону 2 у 50мл метанолу додали 6,7г (0,05 моль) терефталевого альдегіду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 4 години. Осад, що утворився, фільтрували, сушили. Вихід 96%. MS, m/z (%): 303(100) [M+1].



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення

Історично синтез теризидону формувався як логічно послідовний двостадійний процес. На першій стадії одержують ключовий структурний фрагмент — 4-аміно-3-ізоксазолідон (ядро, споріднене з D-циклосерином), а на другій — здійснюють його конденсацію з терефталевим альдегідом з утворенням відповідної шиффової основи (теризидону) [44]. Така побудова синтезу відображає загальну стратегію медичної органічної хімії середини ХХ століття: спершу отримати біологічно активний гетероцикл, а потім шляхом відносно простої функціоналізації надати молекулі нових фармацевтично значущих властивостей (покращення стабільності, модифікація розчинності, «продлонгування» дії через оборотну гідролізованість азометинових зв'язків).

Характерно, що друга стадія — конденсація аміновмісного ізоксазолідонового фрагмента з терефталевим альдегідом — з часу перших публікацій і патентних описів справді майже не зазнала принципівих змін. Це пояснюється високою «хімічною очевидністю» реакції: утворення азометинових (C=N) зв'язків відбувається легко, у м'яких умовах і, як правило, не потребує складних каталізаторів. Технологічні модифікації здебільшого стосувалися вибору розчинника, температурного режиму, способу виділення та сушіння продукту, але сама хімічна сутність стадії залишалася сталою: керована конденсація первинної аміногрупи з діальдегідом із формуванням біс-шиффової структури.

Натомість перша стадія, пов'язана з одержанням 4-аміно-3-ізоксазолідоону, виявилася значно більш «відкритою» для удосконалень. Початково вона ґрунтувалася на класичних циклізаційних підходах, де ключовим завданням було побудувати ізоксазолідонове кільце з правильним набором функціональних груп та забезпечити належну чистоту проміжного продукту. З часом саме ця частина синтезу стала основним об'єктом оптимізації, оскільки визначає загальну ефективність маршруту, профіль домішок, відтворюваність процесу та придатність до масштабування.

Сьогодні «інструменти» одержання 4-аміно-3-ізоксазолідоону справді урізноманітнилися. Це проявляється в появі різних варіантів активації вихідних

попередників, альтернативних способів циклізації та підходів до контролю побічних перетворень (насамперед реакцій, що призводять до відкритоланцюгових домішок або деградації N–O фрагмента). Практично це означає, що сучасні маршрути прагнуть:

- підвищити вихід і селективність утворення потрібного гетероциклу;
- зменшити кількість небажаних побічних продуктів;
- спростити очищення (зокрема уникати важковидалюваних неорганічних залишків);
- забезпечити стабільність інтермедіату як до конденсації, так і в умовах зберігання.

Таким чином, еволюція синтезу теризидону має виразно асиметричний характер: конденсаційна стадія виступає відносно «стандартною» і технологічно стабільною, тоді як стадія формування 4-аміно-3-ізоксазолідону є ключовою точкою сучасних удосконалень. Саме оптимізація першої стадії нині визначає конкурентоздатність синтетичного маршруту, його відповідність вимогам GMP та здатність забезпечувати стабільну якість теризидону як активної фармацевтичної інгредієнти.

Нами запропоновано альтернативний двостадійний шлях синтезу теризидону, що включає одержання ключового інтермедіату — 4-аміно-3-ізоксазолідону — та його подальшу конденсацію з терефталевим ангідридом з утворенням цільової шиффової основи. Запропонована стратегія принципово відрізняється від класичних літературних і патентних підходів, у яких на одній із стадій синтезу застосовується фосген або його похідні, що суттєво ускладнює технологічну реалізацію процесу та створює значні ризики з точки зору безпеки й екології [45].

На відміну від традиційних методів, нами використано доступний та стабільний метиловий естер 2-аміно-3-хлоропропанової кислоти як вихідний субстрат, який взаємодіє з оксимом ацетону з утворенням реакційноздатного проміжного продукту. Подальша внутрішньомолекулярна циклізація здійснюється в м'яких умовах, без застосування агресивних реагентів або

жорстких температурних режимів, що сприяє селективному формуванню ізоксазолідонового кільця [46] .

Запропонований підхід дозволяє отримувати 4-аміно-3-ізоксазолідон з високим виходом (до 95 %), характеризується доброю відтворюваністю та не потребує використання токсичних або екологічно небезпечних компонентів. Важливою перевагою методу є також спрощення стадій очищення, оскільки відсутність фосгеновмісних реагентів знижує ймовірність утворення важковидалюваних побічних домішок.

Таким чином, запропонований синтетичний маршрут поєднує високу ефективність, технологічну простоту та відповідність сучасним принципам «зеленої хімії», що робить його перспективним для подальшого масштабування та використання у фармацевтичній практиці при синтезі теризидону.

Висновки

1. Показано, що класичний синтез теризидону історично сформувався як двостадійний процес, у якому ключовим є одержання 4-аміно-3-ізоксазолідону, тоді як стадія його конденсації з терефталевим альдегідом є хімічно простою, відтворюваною та практично не потребує суттєвої оптимізації.
2. Встановлено, що саме стадія синтезу 4-аміно-3-ізоксазолідону визначає загальну ефективність маршруту одержання теризидону, впливаючи на вихід цільового продукту, профіль домішок, відтворюваність процесу та можливість масштабування.
3. Проаналізовано еволюцію методів одержання 4-аміно-3-ізоксазолідону та показано, що сучасні підходи зосереджені на заміні токсичних і технологічно складних реагентів, зокрема фосгену, більш безпечними та доступними альтернативами.
4. Запропоновано альтернативний двостадійний синтетичний маршрут теризидону, який базується на використанні метилового естеру 2-аміно-3-хлоропропанової кислоти та оксиму ацетону з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією у м'яких умовах, що забезпечує селективне формування ізоксазолідонового кільця.
5. Показано, що розроблений підхід дозволяє одержувати 4-аміно-3-ізоксазолідон з високим виходом (до 95 %), характеризується доброю відтворюваністю та значно спрощує стадії очищення завдяки зменшенню кількості побічних продуктів і відсутності фосгеновмісних домішок.
6. У цілому встановлено, що запропонований синтетичний маршрут поєднує високу ефективність, технологічну простоту та відповідність принципам «зеленої хімії», що робить його перспективним для подальшого масштабування та використання у фармацевтичній практиці при виробництві теризидону як активної фармацевтичної інгредієнти.

Список літературних джерел

- 1 Terizidone [Електронний ресурс] // Wikipedia. Режим доступу: <https://en.wikipedia.org/wiki/Terizidone> (дата звернення 07.02.2026).]
- 2 What is Terizidone used for? [Електронний ресурс] // PatSnap Synapse. Режим доступу: <https://synapse.patsnap.com/article/what-is-terizidone-used-for> (дата звернення 07.02.2026).
- 3 Terizidone – an overview [Електронний ресурс] // ScienceDirect Topics. Режим доступу: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/terizidone> (дата звернення 07.02.2026).
- 4 «Terizidone» [Електронний ресурс] // it.wikipedia.org. Режим доступу: <https://it.wikipedia.org/wiki/Terizidone> (дата звернення 07.02.2026).
- 5 «Terizidone (Térizidone)» [Електронний ресурс] // fr.wikipedia.org. Режим доступу: <https://fr.wikipedia.org/wiki/T%C3%A9rizidone> (дата звернення 07.02.2026).
- 6 Global tuberculosis drug development pipeline / Z. Ma et al.// Lancet Global Tuberculosis Drug Development Pipeline. 2010.
- 7 Mulubwa M., Mugabo P. Steady-state population pharmacokinetics of terizidone and its metabolite cycloserine in patients with drug-resistant tuberculosis // British Journal of Clinical Pharmacology. 2019. Vol. 85, № 8. P. 1946–1956. DOI: 10.1111/bcp.13975.
- 8 Court R., Wiesner L., Stewart A. et al. Steady-state pharmacokinetics of cycloserine in patients on terizidone for multidrug-resistant tuberculosis // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2018. Vol. 22, № 1. P. 30–33.
- 9 Mulubwa M., Mugabo P. Amount of cycloserine emanating from terizidone metabolism and relationship with hepatic function in patients with drug-resistant tuberculosis // Drugs in R&D. 2019. Vol. 19. P. 289–296. DOI: 10.1007/s40268-019-00281-4.

-
- 10 Terizidone 250 mg capsules: pharmacological properties [Электронный ресурс] // WHO Prequalification of Medicines Programme. Режим доступа: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/whopar_files/TB303part4v1.pdf
 - 11 Court R. et al. Population pharmacokinetics of cycloserine and terizidone in multidrug-resistant tuberculosis // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020. Vol. 64, № 10. Article e01381-20. DOI: 10.1128/AAC.01381-20.
 - 12 Raznatovska O. M., Khudiakov H. V., Makarovych A. H. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of chemotherapy in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis using terizidone and cycloserine // *Actual Infectology*. 2015. Vol. 4.09. P. 66–69.
 - 13 Van der Laan L. E. et al. Optimizing dosing of the cycloserine pro-drug terizidone in children under 15 years of age with drug-resistant tuberculosis // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2023. Vol. 27, № 10. P. 820–827.
 - 14 Terizidone [Электронный ресурс] // Wikipedia. Режим доступа: <https://en.wikipedia.org/wiki/Terizidone>
 - 15 Terizidone [Электронный ресурс] // Wikipedia (Italian edition). Режим доступа: <https://it.wikipedia.org/wiki/Terizidone>
 - 16 Van der Walt M. L. et al. Treatment outcomes and adverse drug effects of terizidone versus cycloserine among patients with multidrug-resistant tuberculosis // *PLoS ONE*. 2020. Vol. 15, № 2. Article e0228596. DOI: 10.1371/journal.pone.0228596.
 - 17 Mereškevičienė R. Adverse effects of tuberculosis treatment: cycloserine and terizidone-induced central nervous system toxicity // *Medicina (Kaunas)*. 2025. Vol. 61, № 5. Article 911. DOI: 10.3390/medicina61050911.
 - 18 Chirehwa M. T. et al. Population pharmacokinetics of cycloserine and terizidone in drug-resistant tuberculosis: implications for dosing // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020. Vol. 64, № 10. Article e01381-20. DOI: 10.1128/AAC.01381-20.

-
- 19 Strominger J. L., Ito E. The synthesis of bacterial cell walls and the mechanism of action of cycloserine // *Journal of Biological Chemistry*. 1962. Vol. 237, № 11. P. 3688–3694.
 - 20 Neuhaus F. C., Lynch J. L. The enzymatic synthesis of peptidoglycan in bacterial cell walls: inhibition by D-cycloserine // *Biochemistry*. 1964. Vol. 3, № 3. P. 471–480.
 - 21 Prosser G. A., de Carvalho L. P. Metabolomics reveal D-alanine:D-alanine ligase as a target of D-cycloserine in *Mycobacterium tuberculosis* // *ACS Chemical Biology*. 2013. Vol. 8, № 7. P. 1545–1552. DOI: 10.1021/cb4002092.
 - 22 Halouska S. et al. Metabolomics analysis identifies D-alanine racemase inhibition as the primary mechanism of cycloserine action in mycobacteria // *Journal of Proteome Research*. 2007. Vol. 6, № 12. P. 4608–4614. DOI: 10.1021/pr070437e.
 - 23 Caceres N. E. et al. The role of alanine racemase and D-alanine:D-alanine ligase in mycobacterial cell wall biosynthesis // *Tuberculosis*. 2010. Vol. 90, № 6. P. 321–326. DOI: 10.1016/j.tube.2010.08.003.
 - 24 Feng Z., Barletta R. G. Roles of D-alanine racemase and D-alanine:D-alanine ligase in the physiology and drug susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003. Vol. 47, № 1. P. 283–291. DOI: 10.1128/AAC.47.1.283-291.2003.
 - 25 Desjardins C. A. et al. Genomic and functional analyses of drug resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis* // *Nature Genetics*. 2016. Vol. 48, № 3. P. 354–360. DOI: 10.1038/ng.3487.
 - 26 Lee H., Cho S.-N. Mechanisms of drug action and resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Clinical Microbiology Reviews*. 2015. Vol. 28, № 3. P. 541–560. DOI: 10.1128/CMR.00100-14.
 - 27 Zhang Y., Yew W. W. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2009. Vol. 13, № 11. P. 1320–1330.

-
- 28 Maslov D. A. et al. Interaction of D-cycloserine with NMDA receptors: implications for neurotoxicity // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2014. Vol. 44, № 9. P. 1103–1109. DOI: 10.1007/s11055-014-0008-3.
- 29 Leach A. R., Shoichet B. K., Peishoff C. E. Prediction of protein–ligand interactions: D-cycloserine binding to alanine racemase // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006. Vol. 49, № 20. P. 5851–5857. DOI: 10.1021/jm060580p.
- 30 Strych U. et al. Characterization of alanine racemase as an essential enzyme in *Mycobacterium tuberculosis* // *Microbiology*. 2001. Vol. 147, № 7. P. 1995–2003. DOI: 10.1099/00221287-147-7-1995.
- 31 Evangelopoulos D., McHugh T. D. Cycloserine and terizidone: pharmacodynamics and mechanisms of action [Электронный ресурс] // ScienceDirect Topics. Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/cycloserine>.
- 32 de Carvalho L. P. et al. Activity-based metabolomic profiling of antituberculosis drugs reveals mechanisms of action // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2011. Vol. 108, № 17. P. 7026–7031. DOI: 10.1073/pnas.1019892108.
- 33 Mishra A. K. et al. Cell wall biosynthesis in *Mycobacterium tuberculosis* and its inhibition by second-line drugs // *IUBMB Life*. 2012. Vol. 64, № 10. P. 845–856. DOI: 10.1002/iub.1071.
- 34 Bianchi S., Felder E., Tiepolo U. Terizidone. A new Schiff base of D-cycloserine // *Farmaco Prat.* 1965. Vol. 20, № 7. P. 366–371.
- 35 Stammer C. H. Cycloserine. III. A Schiff Base and Its Reactions // *Journal of Organic Chemistry*. 1965.
- 36 World Health Organization. TB303 part 6: Assessment report / API information (Terizidone) [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://extranet.who.int/prequal/sites/default/files/whopar_files/TB303part6v1.pdf (дата звернення: 07.02.2026).

-
- 37 World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis — Rapid diagnostics for tuberculosis detection. Annex B: Cycloserine/terizidone drug profile [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.paho.org/sites/default/files/2024-04/2024-cde-who-consolidated-handbook-tb-module-3-rapid-tx-web-annex-b.pdf> (дата звернения: 07.02.2026).
- 38 World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: Cycloserine (Cs) [and Terizidone (Trd)] [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247415/bin/part3-m7.pdf> (дата звернения: 07.02.2026).
- 39 Burke C. E. PhD Thesis [Электронный ресурс]. University of Birmingham, 2021. Режим доступа: <https://theses.bham.ac.uk/id/eprint/11275/7/Burke2021PhD.pdf> (дата звернения: 07.02.2026).
- 40 Second-Line Antituberculosis Drugs in Children – A Review [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.medbox.org/index.php/dl/5e148832db60a2044c2d1f89> (дата звернения: 07.02.2026).
- 41 Yang J. et al. Mycobacterium tuberculosis: Pathogenesis and therapeutic strategies // [PMC article]. 2023 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10477518/> (дата звернения: 07.02.2026).
- 42 Mulubwa M. Population pharmacokinetics of terizidone and cycloserine... (thesis/dissertation) [Электронный ресурс]. 2019. Режим доступа: <https://files01.core.ac.uk/download/pdf/250590332.pdf> (дата звернения: 07.02.2026).
- 43 Pinheiro A. C. et al. Synthesis and in Vitro Activity towards Mycobacterium tuberculosis... // Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry (PDF) [Электронный ресурс]. 2007. Режим доступа: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.3184/030823407X200001> (дата звернения: 07.02.2026).

-
- 44 Felder E., Suter H. *Schiff base of 4-amino-3-isoxazolidone and terephthalaldehyde*
// US Patent. — № 3,117,122 A: C. 260-240. — Filed Jan. 24, 1962; Patented
Jan. 7, 1964. — 8 claims. — P. 1–7.
- 45 Shuttleworth S. P., Elliman R. F. *Process for the preparation of 4-amino-3-*
isoxazolidone // US Patent. — № 2 862 002 A : C07D 213/12. — Filed Nov. 8,
1955; Patented Dec. 9, 1958. — 20 claims. — P. 1–5.
- 46 Wu F., Li G., Gao Y. 一種D-環絲氨酸合成的方法 // Patent of the People's
Republic of China. — № CN 109734680 B : C07D 261/04. — Filed: 27.12.2018;
Published: 29.10.2021. — 8 pp.