

УДК: 576.852.211: 615.33 - 281

**РЕЗИСТЕНТНІСТЬ *Mycobacterium tuberculosis*
ДО АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ**

Г. Яворська

*Львівський національний університет імені Івана Франка
вул.Грушевського 4, м.Львів, 70005, Україна
e-mail: microbio@franko.lviv.ua*

Проаналізовано головні аспекти проблеми резистентності мікобактерій туберкульозу до антимікобактеріальних препаратів. Розглянуто відомі механізми стійкості *Mycobacterium tuberculosis* до протитуберкульозних хіміопрепаратів – ізоніазиду, стрептоміцину, рифампіцину, канаміцину, етамбутолу, парааміносаліцилової кислоти та фторхінолонів. Описано сучасні напрями розробки нових мікобактеріоцидних препаратів.

Ключові слова: мікобактерії туберкульозу, резистентність, хіміорезистентний туберкульоз.

Останніми роками значно погіршилася ситуація щодо туберкульозу, зросли показники захворюваності і смертності, став тяжким перебіг хвороби у вперше виявлених хворих. Туберкульоз у світі є однією з десяти головних причин смертності дорослого населення [2, 5, 85]. Щораз актуальнішою стає проблема стійкості *Mycobacterium tuberculosis* до антимікобактеріальних препаратів (АМБП). У структурі загальної епідемії почали виділяти епідемію хіміорезистентного туберкульозу [25, 43, 44, 45, 51, 71, 108]. Відповідно до визначення ВООЗ, хіміорезистентний туберкульоз – це випадок (легеневого чи позалегеневого) туберкульозу, збудником якого є мікобактерії, стійкі до одного або кількох протитуберкульозних препаратів. У цьому разі виділяють монорезистентність як резистентність мікобактерій туберкульозу (МБТ) до будь-якого одного препарату першого ряду; полірезистентність – стійкість до будь-яких двох чи більше препаратів першого ряду. Різновидом полірезистентності є мультирезистентність – резистентність мікобактерій туберкульозу до ізоніазиду і рифампіцину в разі відсутності чи наявності стійкості до інших протитуберкульозних препаратів [94, 107].

Штами МБТ, стійкі до АМБП, сьогодні зареєстровано чи не у всіх країнах світу [5, 6, 37, 41, 42, 74, 85, 91, 107]. Епідемічні спалахи хіміорезистентного туберкульозу реєструють не так давно, а розвиток такої форми недуги вважають наслідком неправильного застосування протитуберкульозних препаратів та неадекватно проведеної антибіотико- й хіміотерапії вперше виявлених хворих [21, 26]. Важливим є й ігнорування такого моменту, як попереднє визначення спектра чутливості виділених збудників до АМБП, а як наслідок – нераціональний їх вибір чи використання одного, двох ліків замість чотирьох, п'яти. Оскільки *M. tuberculosis* мають здатність до значного поліморфізму [12, 14, 20], то поява стійких штамів значно ускладнює заходи щодо боротьби з цією інфекцією і сприяє розвитку рецидивів захворювання. Якщо пацієнт приймає препарати нерегулярно або режим лікування неадекватний процесу, то ймовірність виникнення резистентності у збудника становить 2:3 [58, 115]. Не варто також забувати про високий відсоток “хронізації” процесу. До цього часу в літературі дискутують про те, коли треба діагностувати “хронічний туберкульоз” – через два роки чи через рік після виявлення туберкульозу і проведення повноцінного лікування хворого? Однак майже у всіх хворих на хронічні форми туберкульозу виділяють МБТ, резистентні до АМБП, і частота розвитку резистентності у хворих цієї групи надзвичайно висока (зокрема полірезистентності) [23, 24]. Просте-

жується збільшення частоти полірезистентності до 60% і вище [22, 49, 54, 58, 87]. Хвора людина зберігає такі МБТ протягом багатьох років, а можливо, і все життя. Характерно й те, що збільшення захворюваності на позалегенові форми туберкульозу відбувається саме внаслідок збільшення кількості полірезистентних штамів. У цьому разі простежується високий ступінь залежності стійкості МБТ від соціального стану і характеру шкідливих звичок хворих [28]. Наприклад, найзагрозливішим контингентом щодо формування вторинної стійкості є хворі на туберкульоз без певних занять, а також ті, що страждають на наркоманію та алкоголізм. Отже, виникнення і поширення стійкості штамів *M. tuberculosis* до АМБП значно залежить від характеру, локалізації туберкульозного процесу й ефективності попередньої хіміотерапії [23, 34, 49, 73].

Цілком очевидно, що виникнення стійкості МБТ до АМБП – явище цілком закономірне, яке виникає як вираження пристосованості видів до навколишнього середовища. Сьогодні у науковій літературі сформувалися дві теорії щодо стійкості МБТ: теорія адаптації і теорія спонтанних мутацій [47, 56, 57, 88]. Дослідженнями [73, 79] з'ясовано, що причиною виникнення і поширення резистентних до протитуберкульозних препаратів штамів МБТ є природні біохімічні та генетичні механізми життєдіяльності бактеріальної клітини. Шляхи поширення генетичної інформації, що призводять до розвитку стійкості мікобактеріальної клітини, у літературі обговорюють і досі [1, 31, 46, 76, 106]. Більшість учених схиляється до другої теорії, однак швидкість поширення мутацій, що сприяють розвитку резистентності збудників до антибактеріального препарату, не завжди можна пояснити високою частотою спонтанного мутагенезу. Передбачають, що у популяції персистує частина бактерій із мутаційними змінами систем, які пов'язані з антибактеріальною дією того або іншого препарату. Останні повідомлення свідчать про можливість генетичного перенесення мутантних генів від однієї клітини до іншої. Такий шлях поширення генетичної інформації добре описаний щодо деяких бактерій [27], але для *M. tuberculosis*, як і деяких штамів *Escherichia coli*, визначені лише непрямі ознаки міжродового передавання генів, що кодують резистентність до лікарських препаратів [1]. Можливість міжродового передавання ознаки стійкості до деяких протитуберкульозних препаратів підтверджена високою гомологією генів *M. tuberculosis* і *E. coli*, які відповідають за синтез ферментів – мішеней для дії антибіотиків. З огляду на це особливе занепокоєння викликають рекомендації призначати дітям чи дорослим один з головних протитуберкульозних препаратів – рифампіцин, як препарат першого ряду для лікування так званих проблемних інфекцій, спричинених грамположитивними мікроорганізмами. Оскільки широке застосування нечисленних антибіотиків, що можуть бути використані у фтизіатрії для лікування захворювань нетуберкульозної етіології, може бути в основі значного збільшення кількості випадків первинної стійкості *M. tuberculosis*, то багато країн заборонили лікування специфічної патології протитуберкульозними препаратами, і зокрема рифампіцином, стрептоміцином, канаміцином тощо, а також вилучили їх із продажу в аптеках для населення [25]. Зрозуміло, що наявність АМБП створює селективні переваги для бактеріальних клітин, геном яких забезпечує їм стійкість до застосованого препарату.

Сьогодні у лабораторну практику не впроваджені досконалі методи діагностування хіміорезистентного туберкульозу [3, 4, 7, 17, 29]; щораз більшу увагу приділяють вивченню молекулярно-генетичних методів у діагностуванні стійких мікобактерій до АМБП [9, 18, 19, 80, 90]. Наприклад, за допомогою аналізу рестрикційних фрагментів дезоксирибонуклеїнових кислот (ДНК) доведена ідентичність геному клінічних штамів *M. tuberculosis*,

що виділені від різних хворих під час спалахів резистентного туберкульозу, а отже, і їхнє походження від однієї вихідної мікобактеріальної клітини [31, 46, 106].

У літературі описують окремі аспекти щодо розуміння механізмів стійкості МБТ до головних АМБП, відкриття яких сприяє адекватному підбиранню схем хіміотерапії хворих і розробці короткотермінових методів діагностування туберкульозу. Зокрема, ізоніазид, який є одним з головних препаратів для лікування та профілактики туберкульозу, має високу бактерицидну дію завдяки наявності декількох мішеней у клітині МБТ. Одна з них – порушення синтезу міколових кислот і їхніх похідних. За продукування міколових кислот відповідає ген *inh A*. Припускають, що ізоніазид або його метаболіт блокує синтез міколових кислот у чутливих клітин *M. tuberculosis*, що призводить до їхньої смерті. У разі мутацій гена *inh A* виникає стійкість до ізоніазиду [33, 36, 50, 61, 66, 68, 89, 92, 96, 102, 112, 116]. З іншого боку відомо, що токсичність ізоніазиду для *M. tuberculosis* зумовлена реакцією окиснення ліпідів, каталізатором якої є каталазопероксидазний ферментний комплекс, який виконує елімінацію пероксиду водню, що нагромаджується у клітині в період окисних процесів, пов'язаних з диханням. Цей механізм розвитку стійкості виявлено у штамів *M. tuberculosis*, стійких до ізоніазиду, зі зниженням вмісту ферменту каталази – пероксидази і змінами структури гена *kat G* [70, 81, 82, 83, 99]. Більшість штамів *M. tuberculosis*, які містять мутації у гені *inh A* і не містять мутацій у гені *kat G*, мають порівняно низький рівень стійкості до ізоніазиду. Однак у штамів, які містять повну делецію гена *kat G*, рівень стійкості до ізоніазиду високий. Пізніше з'ясовано, що 10–20% ізолятів, стійких до ізоніазиду, не мають мутацій у генах *kat G* і *inh A*. У процесі пошуку додаткових маркерів виявлено ген *ahp*, що кодує алкілгідропероксидазу. Цей фермент також бере участь у детоксикації активного проміжного продукту ізоніазиду [60, 93, 112]. У мікобактерій ген *ahp* контрольований геном *oxy*, що регулює відповідь на окисативний шок. Цікавим є той факт, що ген *oxy* у клітинах *M. tuberculosis* і *M. bovis* функціонально не активний, тоді як у мікобактерій інших видів його функція не порушена [50]. Унаслідок порушення роботи генів *oxy* та *ahp* у клітинах *M. tuberculosis*, очевидно, не відбувається детоксикації проміжного продукту ізоніазиду. Тому *M. tuberculosis* стають чутливішими до препарату. Ще не з'ясовано, чи можуть мутації в гені *ahp*, ідентифіковані приблизно у 10% культур, компенсувати відсутність гена *oxy* [69, 112]. Крім того, не відомі механізми стійкості до ізоніазиду приблизно ще 10% клінічних ізолятів *M. tuberculosis*.

Етіонамід подібний за структурою до ізоніазиду і впливає на біосинтез міколової кислоти. Етіонамід та ізоніазид мають крос-резистентність – стан, за якого простежується стійкість, генетично зумовлена до декількох препаратів одночасно. Резистентність до етіонаміду трапляється у хворих на туберкульоз, які ніколи не отримували цього препарату, проте МБТ у цих хворих стійкі до ізоніазиду. Виявлено, що мутації в регуляторній ділянці безпосередньо над геном *orf L*, розміщеним у *inh A* локусі МБТ, відповідають за стійкість до етіонаміду. Мутації у гені *kat G* не задіяні в цьому процесі [1]. Недавно описано мутації у гені *ndh*, що кодує НАДФ-дегідрогеназу. Відомості про ці гени поповнили знання про механізм крос-резистентності до етіонаміду та ізоніазиду. У результаті подібних мутацій порушується співвідношення НАД⁺/НАДФ⁺ у клітинах МБТ, що, очевидно, пов'язано з ауксотрофією [21]. У формуванні стійкості до препарату можуть брати участь також інші механізми.

Крос-резистентність характерна також для рифампіцину, рифабутину й інших похідних рифампіцину В. Механізм розвитку стійкості для цих препаратів такий же, як для

рифампіцину. Відомо, що стійкість до одного рифампіцину буває зрідка. Найчастіше стійкість до рифампіцину асоційована зі стійкістю до ізоніазиду, що робить рифампіцин маркером мультирезистентного туберкульозу. Рифампіцин має високу бактерицидну активність щодо МБТ, він легко проникає через гідрофобну клітинну стінку. Після проникнення у клітину рифампіцин зв'язується з ферментом ДНК-залежною РНК-полімеразою, блокує процес транскрипції, що припиняє життєдіяльність МБТ. Стійкість до цього антибіотика у МБТ зумовлена мутаціями у гені *rpo B*, що кодує β -субодиницю РНК-полімерази [11, 48, 67, 86, 105, 109, 111, 114]. Мутації в цьому гені виявленні більш ніж у 97 % досліджених ізолятів *M. tuberculosis* (кодони від 507 до 533), у стійких до рифампіцину штамів *M. leprae* і *M. avium* [21, 111]. Мутації у гені *rpo B*, що призводять до заміни амінокислот у визначених позиціях: 233 (His→Leu), 232 (His→Asp), 203 (Asp→Val), 248 (Ser→Leu), виявлені у 13 % стійких до рифампіцину штамів. Вони забезпечують високий рівень стійкості до рифампіцину, але низький – до рифабутину [19]. На підставі відомостей про механізм стійкості МБТ до рифампіцину розроблено метод діагностування. В основі методу – детекція точкових мутацій, локалізованих у гені *rpo B*, які детермінують резистентність до рифампіцину. Описаний широкий спектр методів, які дають змогу оцінювати точкові нуклеотидні заміни у *rpo B* гені: пряме секвенування ДНК фрагментів, реверс – гібридизація з олігонуклеотидними зондами, аналіз конформаційного поліморфізму однопанівних фрагментів ДНК [19], специфічна ампліфікація, ДНК-гібридизація у форматі біогіпа. Однак розроблені молекулярно-біологічні методи ґрунтуються на дослідженні вже раніше культивованих штамів *M. tuberculosis*, тоді як практика потребує розробки експрес-аналізу безпосередньо клінічних зразків харкотиння або максимально короткої передінкубації. Головною перешкодою для генетичного аналізу безпосередньо із клінічного зразка є висока консервативність нуклеотидної послідовності гена *rpo B* як серед мікобактерій туберкульозного комплексу, так і серед інших неспецифічних мікроорганізмів, наявних у зразках харкотиння, що дуже часто зумовлює у ході полімеразної ланцюгової реакції ампліфікацію відповідного полюса супутніх мікроорганізмів. Вирішити цю проблему пробують за допомогою методу пробопідготовки, який дає змогу у ході обробки клінічного зразка специфічно сепарувати мікобактерії від неспецифічної мікрофлори. Оброблений таким способом матеріал у подальшому можна аналізувати молекулярно-генетичним, і традиційним мікробіологічним методами.

Відомо нині також про крос-резистентність до стрептоміцину, канаміцину й амікацину, зумовлену порушенням зв'язування препаратів з 30S-субодиницею рибосоми. Загалом серед механізмів резистентності до цих препаратів виділяють зниження здатності проникати через клітинну стінку і зниження зв'язувальної здатності з рибосомами чи аміноглікозидмодифікувальним ферментом. Найпоширенішим механізмом стійкості до аміноглікозидів у бактерій є інактивація антибіотиків за допомогою аміноглікозидмодифікувальних ферментів, що кодовані генами, які передаються у складі плазмід і транспозонів [27]. Однак для МБТ факт екзогенного придбання детермінант стійкості не виявлений. Згідно з сучасними уявленнями, формування стійкості до стрептоміцину у *M. tuberculosis* відбувається внаслідок мутацій у генах, які відповідають за структури, що є мішенями стрептоміцину у рибосомах. Головна ділянка мутації – нуклеотидна послідовність гена *rps*, що кодує білок малої субодиниці рибосоми S12 (кодон 43 чи рідше 88) [52, 55, 62, 77, 78, 84, 97]. Петлі молекули 16S рРНК, що взаємодіють з білком S12, утворюють сайти вторинних мутацій (нуклеотиди 491, 513 чи 903). Мутації у названих структурах визначені, відповідно, у 50 і 20%

штамів, стійких до стрептоміцину. Ще один механізм, що визначає природу третини виділених стійких клінічних штамів *M. tuberculosis*, невідомий.

Антимікобактеріальна активність етамбутолу залежить від виду мікобактерій. Тому можна було б припустити, що мішенню для цього препарату повинна слугувати унікальна мікобактеріальна структура, якою є арабіногалактан і ліпоарабіноманан – головні структурні компоненти клітинної стінки *M. tuberculosis* [103, 104, 113]. Нещодавно визначений кластер генів *emb B* [38], що кодує фермент арабінозилтрансферазу. Підвищений рівень експресії цієї ділянки геному приводить до формування стійкості до етамбутолу. Попередні результати дають змогу припустити, що гени *emb B* кодують деякі з ферментів, необхідні для синтезу арабіну клітинної стінки [38].

Про механізми стійкості до піразинаміду відомо дуже мало. Чутливі до нього штамми *M. tuberculosis* продукують фермент піразинамідазу, що розщеплює піразинамід до піразинової кислоти, яка є активною частиною препарату. Наявність цього ферменту в чутливих до піразинаміду мікроорганізмах свідчить про наявність метаболічних шляхів за участю нікотинамідаденіндинуклеотиду, що слугує потенційною мішенню для піразинаміду. Однак не має чіткої кореляції між втратою піразинамідазної активності й стійкістю до піразинаміду [59, 72, 94, 95, 96, 101], крім того, атипові мікобактерії мають піразинамідазну активність і стійкі до піразинаміду. У літературі описані мутації у гені мікобактерій, що кодує піразинамідазу [75].

Останні епідемічні спалахи туберкульозу, спричинені штамми з множинною стійкістю, спонукали фтизіатрів звернути особливу увагу на фторхінолони як протитуберкульозні препарати другого покоління. Застосування їх для лікування хворих привело до появи штамів *M. tuberculosis*, стійких і до цих препаратів. В основі стійкості до препаратів групи фторхінолонів на молекулярному рівні є складний багатоступінчастий механізм. Фторхінолони пригнічують синтез ДНК у результаті зв'язування з бактеріальною топоізомеразою й активно виводяться з клітини внутрішньомембранними білками. З'ясовано, що мутації у гені *gyr A*, який кодує другий тип ДНК топоізомерази – ДНК-гіразу, яка складається з двох субодиниць А і В, ведуть до стійкості у штамів МБТ до фторхінолонів. Крім того, у формуванні стійкості мікобактерій до фторхінолонів беруть участь білки клітинної мембрани, що регулюють внутрішньоклітинну концентрацію антибіотика, впливаючи на процес надходження й виведення препарату з клітини [21, 25, 39]. Виявлено, що у механізмі виведення фторхінолонів із клітин мікобактерій бере участь ген *tfr*. Мутації у цьому гені забезпечують низький рівень стійкості до препаратів групи фторхінолонів.

Механізми розвитку стійкості мікобактерій туберкульозу до інших препаратів перебувають на стадії вивчення. Наприклад, канаміцин і капреоміцин, як і стрептоміцин, є інгібіторами синтезу білків. Хоча молекулярні механізми стійкості до цих препаратів невідомі, цілком можливо, що на формування стійкості впливає зміна рибосомних структур, оскільки у мікобактерій часто простежується перехресна стійкість до препаратів групи аміноглікозидів. Для парааміносаліцилової кислоти припускають два механізми дії: втручання у синтез фолієвої кислоти та інгібування процесу поглинання заліза [53]. Проте є небагато публікацій з цієї проблеми. Цікаво, що МБТ мають природну стійкість до багатьох антибактеріальних препаратів – β-лактамів, макролідів і тетрациклінів, що пояснюють високою ліпофільністю клітинної стінки цих мікроорганізмів, яка відіграє роль надійного й ефективного бар'єра [21].

Зазначимо, що самі собою АМБП не індукують мутації, вони лише порушують клітинний гомеостаз на користь так званих спонтанних мутацій. Швидкість розвитку стійкості корелює з частотою виникнення мутацій у хромосомі мікобактерій, що зумовлюють стійкість до того чи іншого протитуберкульозного засобу. У кінцевому підсумку поява стійких штамів *M. tuberculosis* визначена ефективністю селекції мутантів бактерій, що мають визначений рівень стійкості до того чи іншого антибактеріального препарату. Частота появи мутантів зі стійкістю до АМБП різна і коливається від 10^{-6} для стрептоміцину та ізоніазиду, 10^{-8} для рифампіцину до 10^9 для препаратів групи фторхінолонів [25].

Як бачимо, імовірність виникнення стійких штамів *M. tuberculosis* у великих популяціях мікобактерій досить висока. У легневих кавернах діаметром 2,5 мм виявляється близько 10^8 МБТ. Отже, у такій каверні може перебувати приблизно 10^2 клітин, стійких до ізоніазиду. У разі лікування ізоніазидом стійкі до цього препарату *M. tuberculosis* мають змогу безперешкодно розмножуватися. Вірогідно, аналогічна ситуація нагромадження стійких мутантів *M. tuberculosis* в організмі хворого на туберкульоз можлива й у випадку застосування інших антибактеріальних препаратів. Розходження полягають лише у молекулярних механізмах виникнення стійкості.

Проблема стійкості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів існує не лише для фтизіатрії, а є загальною щодо хіміотерапії інфекційних захворювань. Боротьбу із розвитком стійкості ведуть паралельно із винаходом антибактеріальних препаратів. Наприклад, повідомлення про бактеріальні штами, стійкі до пеніциліну, з'явилися практично одночасно з його відкриттям [30, 40, 63, 100, 110].

Клінічна картина хіміорезистентного туберкульозу у хворого з'являється, коли популяція стійких МБТ значно перевищує популяцію мікроорганізмів, які чутливі до протитуберкульозних препаратів. Під час лікування туберкульозного вогнища одним ефективним препаратом відбувається знищення МБТ, чутливих до цього препарату. Одночасно окремі резистентні штами продовжують ділитися і накопичуватись. Через декілька тижнів подібного лікування резистентні мікобактерії спричиняють появу клінічної картини хіміорезистентного туберкульозу. У разі зміни препарату відбувається селекція штамів, стійких як до першого, так і до другого препарату [21]. Тому лікування повинно передбачати одночасне вживання кількох АМБП.

Розрізняють три критерії резистентності збудника туберкульозу до кожного препарату [14, 15]. Перший критерій – це природна резистентність збудника. Цей критерій відповідає максимальній концентрації препарату у поживному середовищі, за якої ще ростуть МБТ, які ніколи не контактували з цим туберкулостатичним засобом. Другий критерій називають біологічною, або бактеріологічною, резистентністю МБТ; він відповідає вищій концентрації за межу природної резистентності збудника, оскільки враховує контакт з хіміопрепаратом чи антибіотиком. Цю резистентність ще називають набутою. Третій критерій – клінічний. Він відображає, за якого ступеня резистентності МБТ *in vitro* вже не досягається клінічний ефект у разі призначення цього лікарського засобу. Цей критерій, на відміну від двох перших, залежить від різних чинників: характеру локального процесу, розподілення препарату в організмі хворого, концентрації його в крові й ділянках ураження, де перебуває збудник, особливостей метаболізму цих ділянок тощо [14].

Отже, сьогодні головними АМБП є стрептоміцин, як і канаміцин, кларитроміцин – інгібітори функцій бактеріальних рибосом, а тому – синтезу білка; ізоніазид, етамбутол – інгібітори ферментів, що беруть участь у синтезі полімерів клітинної стінки; рифампіци-

ни впливають на РНК-полімеразу і, відповідно, на транскрипцію; фторхінолони – інгібітори функцій ДНК – топоізомераз II і IV, тобто реплікації ДНК й інші пов'язані з ДНК процеси; піразинамід – механізм дії невідомий. Однак проблема хіміотерапії туберкульозу вкрай актуальна, оскільки є низка ускладнювальних обставин: збудник туберкульозу розмножується порівняно повільно, тому порушення його метаболізму хіміотерапевтичним агентом виявляється не так швидко; клітини мікобактерій досить часто і легко переходять у фазу припинення росту з реактивацією через тривалий термін – навіть через декілька років; для МБТ характерна внутрішньоклітинна локалізація з високою концентрацією їх у тканинах і органах господаря, що сприяє появі у збудників гіпермутабельності – активується локус *mut T* хромосоми з активацією не лише мутацій антибіотикорезистентності, а й так званих компенсаторних мутацій (збільшується швидкість росту, вірулентність, здатність переносити дефіцит деяких метаболітів і неорганічних іонів, яких мало у клітинах господаря). Крім того, відомо, що багато генів туберкульозних бактерій є однокопійними, а це полегшує домінування резистентності [16].

Сьогодні сформувалося кілька напрямів розробки нових антимікобактеріальних агентів [16]. Передусім, це пошук так званих антимутаторів, які пригнічували б можливості мутацій антибіотикорезистентності. Окремим напрямом є спроби зробити переносники заліза (у мікобактерій відомо два види переносників – гідрофільні (екзохеліни) і ліпофільні (мікобактини) [6]) “векторними молекулами”, які транспортували б у клітини не залізо або не тільки залізо, а і певні інгібітори метаболізму, які самі не здатні проникати через складну клітинну стінку цих мікроорганізмів. Цей напрям доволі перспективний, адже відомо, що мікобактерії здатні використовувати не лише власні сидерофори, а й низки грибів і дріжджів. Ще одним напрямом є масовий скринінг відомих сотень речовин різного походження.

За даними ВООЗ, загроза захворювання на туберкульоз нависла над 1/3 населення земної кулі [64, 73]. Ситуація ускладнюється ще й поширенням ВІЛ-інфекції, яка часто супроводжується туберкульозом, що спричинений резистентними мікобактеріями. У цьому разі, якщо частота виявлення первинної стійкості штамів *M. tuberculosis* серед хворих з імунодефіцитом така ж, як і серед ВІЛ-негативних хворих (у США 7–8%), то набута (вторинна) стійкість реєстрована значно частіше: у 69% носіїв ВІЛ-інфекції, хворих на туберкульоз, виділяють стійкі штами мікобактерій [35].

1. Басканьян А.Г., Пузанова В.А., Гольшевская В.И. О возможности межродовой передачи лекарственной устойчивости к стрептомицину у микроорганизмов-антагонистов // Сб. резюме докладов 2-го съезда фтизиатров. 1994. С. 229.
2. Бобильова О.О., Бережков С.П., Ситенко М.А., Падченко А.С. Про епідемічну та санітарно-гігієнічну ситуацію в Україні в останні роки // Сучасні інфекції. 2000. № 1. С. 4-12.
3. Борисов С.Е. Диагностика туберкулеза: возможности и пределы // Пробл. туберкулеза. 2001. № 3. С. 5-9.
4. Власенко В.В. Виявлення мікобактерій туберкульозу різними методами // Вісн. Вінн. мед. ун-ту. 2001. Вип. 52. С. 324-325.
5. Глобальний проект ВООЗ/ІАТЛД моніторингу лікарської стійкості до протитуберкульозних препаратів, 1994-1997. Женева, 1997. 29 с.
6. Дорожкова И.Р., Попов С.А., Медведева И.М. Мониторинг лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в России за 1979–1998 гг. // Пробл. туберкулеза. 2000. № 5. С. 19-22.
7. Картов А.В. Экономическая целесообразность и медицинская эффективность методов активного выявления туберкулеза // Пробл. туберкулеза. 2000. № 2. С. 3-5.

8. *Левченко Т.Н.* Ультраструктурная организация микобактерий туберкулеза // Пробл. туберкулеза. 1991. № 12. С. 42-46.
9. *Несторенко Л.Н.* Использование молекулярно-биологических методов в диагностике и типировании штаммов *M.tuberculosis* // Молекулярные основы патогенеза и диагностики туберкулеза и другой легочной патологии. М.: Медицина, 1995. С. 37-38.
10. *Окуловская С.С., Гуревич Г.Л., Богомазова А.В.* Клинико-эпидемиологическая характеристика больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом // Пробл. туберкулеза. 1999. № 6. С. 6-8.
11. *Панферцев Е.А., Митрофанова Г.Н., Степашина В.Н., Шемякин И.Г.* Полимеразная цепная реакция в диагностике и контроле лечения инфекционных заболеваний // Материалы II Всеросс. конф. М., 1998. С.107-108.
12. *Прозоровский С.В.* Проблемы патогенности L-форм бактерий и микоплазм: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1970. 24 с.
13. *Прозоровский С.В., Кац Л.Н., Каган Г.Я.* L-формы бактерий (субмикроскопическая организация и некоторые биохимические особенности). М.: Медицина, 1981. 238 с.
14. *Рудой Н.М.* Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза и ее значение в практике диспансерной работы // Пробл. туберкулеза. 1996. № 3. С. 6-8.
15. *Рудой Н.М.* Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза // Врачеб. дело. 1987. № 5. С. 92-95.
16. *Сазыкин Ю.О.* Химиотерапия туберкулеза и поиск новых лекарственных препаратов // Фармац. вестн. 2002. Т. 257. № 18. С. 12-15.
17. *Салина Т.Ю., Морозова Т.И., Федотов Э.А.* и др. Сравнительное изучение эффективности разных методов диагностики туберкулеза // Пробл. туберкулеза. 2000. № 2. С. 43-44.
18. *Степашин Ю.Г., Степашина В.Н., Шемякин И.Г.* Лекарственно-устойчивые штаммы *Mycobacterium tuberculosis* и их эпидемиологическая значимость // ЖМЭИ. 1999. № 3. С. 84-89.
19. *Степашина В.Н., Панферцев Е.А., Митрофанова Г.Н.* и др. Молекулярные механизмы устойчивости к рифампицину и изониазиду клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* // Пробл. туберкулеза. 2000. № 1. С. 32-36.
20. *Тимаков В.Д., Каган Г.Я.* L-формы бактерий и семейство *Mycoplasmataceae* в патологии. М.: Медицина, 1973. 392 с.
21. *Тунусова О.С., Марьяндышев А.О.* Молекулярные механизмы формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Пробл. туберкулеза. 2001. № 6. С. 48-49.
22. *Фармер П.Е., Кононец А.С., Борисов С.Е.* и др. Полирезистентный туберкулез: угроза человечеству. Гарвардская мед. школа, 1999. 23 с.
23. *Фещенко Ю.И., Мельник В.М.* Медико-социальные и организационные проблемы фтизиопульмонологии // Материалы науч. работ II съезда фтизиатров и пульмонологов Украины. К., 1998. С. 19-22.
24. *Фещенко Ю.И., Мельник В.М.* Туберкулез легень в період епідемії і епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти. К.: Логос, 1998. 284 с.
25. *Фещенко Ю.И., Мельник В.М., Кобилянська А.В.* Хіміорезистентний туберкулез. К.: Здоров'я, 2003. 135 с.
26. *Фомичева Н.И.* Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза и ее влияние на эффективность лечения // Укр. пульмонолог. журн. 2001. № 3. С. 42-43.
27. *Хесин Р.Б.* Непостоянство генома. М., 1985. 383 с.
28. *Худушина Т.А., Маскакова М.Г., Волошина Е.П., Серебров Е.Ф.* Современная клинико-социальная характеристика впервые выявленных больных туберкулезом легких // Пробл. туберкулеза. 1999. № 2. С. 20-22.

29. Якімова Т.П., Якімова Д.Ю., Шевченко О.В. Морфологічна діагностика туберкульозу // Лаб. діагностика. 2002. № 2. С. 65-69.
30. Abraham E.P., Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin // Nature. 1940. Vol. 146. P. 837-839.
31. Aita J., Barrera L., Reniero A. et al. Hospital transmissioin of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Rosario, Argentina // Med.B.Aires. 1996. Vol. 56. N 1. P. 4850
32. Alastair J.J., Wood M.D. Treatment of multi-drug-resistant tuberculosis // New England Journal of Medicine. 1993. Vol. 329. N 11. P. 784-791.
33. Altamarino M., Marostenmaki J., Wong A. et al. Mutations in the catalase-peroxidase gene from isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates // J. Infect. Dis. 1994. Vol. 160. P. 1162-1165.
34. Aradj G.F., Itani L.Y., Kanj N.A., Jamaledine G.W. Comparative studi of antituberculous drug resistance among *Mycobacterium tuberculosis* isolates recovered at the Amerucan University of Beirut Medical Center: 1996–1998 vs 1994–1995 // J. Med. Liban. 2000. Vol. 48. N 1. P. 18-22.
35. Ausina V., Riutory N., Vinado B. et al. Prospective study of drug-resistant tuberculosis in Spanish urban population including patients at risk for HIV infection // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1995. Vol. 14. N 2. P. 105-110.
36. Bardou F., Raynaud C., Ramos C. et al. Mechanism of isoniazid uptake in *Mycobacterium tuberculosis* // Microbiology. 1998. Vol. 144. P. 2539-2544.
37. Becerra M.C., Bayona J., Freeman J. et al. Redefining MDR-TB transmission ‘hot spots’ // Int J. Tuberc. Lung Dis. 2000. Vol. 4. N 5. P. 387-394.
38. Belanger A.E., Besra G.S., Ford M.E. et al. The embAB genes of *Mycobacterium avium* encode an arabinosyl transferase involved in cell wall arabinan biosynthesis that is the target for the antimycobacterial drug ethambutol // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1996. Vol. 93. P. 11919-11924.
39. Blonchard J.S. Molecular mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Annu. Rev. Biochem. 1996. Vol. 65. P. 215-239.
40. Blower S.M. Antibiotic Resistance // Nature Medicine. 1999. Vol. 5. N 4. P. 358.
41. Blower S.M., McLean A.R., Porco T.C. et al. The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics // Nature Medicine. 1995. N 1. P. 815-821.
42. Casper C., Singh S.P. Transcontinental transmission of tuberculosis: A molecular epidemiologic assessment // Am J. Pub. Health. 1996. P. 551-553.
43. Chaulet P., Boulahbal F., Grosset G. Surveillance of drug resistant for tuberculosis control: why and how? // Tuberc. Lung Dis. 1995. Vol. 76. N 6. P. 487-492.
44. Chaulet P., Raviglione M., Bustreo F. Epidemiology control and treatment of multidrug resistant tuberculosis // Drugs. 1996. Vol. 52. N 2. P. 103-108.
45. Cohn D., Bustreo F., Raviglione M. Drug resistance in tuberculosis: rewiew of worlwide situation and WHO’s global surveillance project // Clin. Infect. Dis. 1996. Vol. 37. P. 1329.
46. Cohn D.L., O’Brien R.L. The use of Restriction fragment Length Polymorphism (RFLP) Analysis for Epidemiological Studies of Tuberculosis in Developing Countries // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1998. Vol. 2. P. 1626.
47. Cohn M.L., Middlebrook G., Russel W.F. et al. Combined drug treatment of tuberculosis: Prevention of emergence of mutant populations of tubercle bacilli resistant to both streptomycin and isoniazid *in vitro* // J. Clin. Invest. 1995. Vol. 38. P. 1349.
48. Cooksey R.C., Morlock G.P., Glickman S., Crawford J.T. Evaluation of a line probe assay kit for characterization of rpoB mutations in rifampin resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from New York City // J. Clin. Microbiol. 1997. Vol. 35. P. 1281-1283.

49. Crofton J. Multidrug resistant: danger for the Third World. Tuberculosis back to the future John Wiley & Sons Ltd. 1994. P. 231-233.
50. Deretic V., Philipp W., Dhandyuthapani S. et al. *Mycobacterium tuberculosis* is a natural mutant with an inactivated oxidative stress regulatory gene // Mol. Microbiol. 1995. Vol. 17. P. 889-900.
51. Dosso M. Primary Resistance to Antituberculosis Drugs: A National Survey Conducted in C.B. (Be d'Ivoire in 1995-1996) // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 1997. Vol. 1. N 1. P. 297-298.
52. Douglass J., Steyn L.M. A ribosomal gene mutation in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates // J. Inf. Dis. 1993. Vol. 167. P. 1505-1506.
53. East African/British Medical Research Council Retreatment Investigation. Streptomycin plus PAS plus pyrazinamide in the retreatment of pulmonary tuberculosis in East Africa // Tubercle. 1971. Vol. 52. P. 191-198.
54. Ellner J.J. Multidrug-resistant tuberculosis // Adv. Int. Med. 1995. Vol. 76. P. 555-562.
55. Finken M., Kirschner P., Meier A. et al. Molecular basis of streptomycin-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: alteration of the ribosomal protein S12 gene and point mutations within a functional 16S rRNA pseudoknot // Mol. Microbiol. 1993. Vol. 9. P. 1239-1246.
56. Frieden T.R., Sterling T., Pablos-Mendez A. et al. The Emergence of Drug-resistant tuberculosis in New York // New Engl. J. Med. 1993. Vol. 328. P. 521-526.
57. Goble M., Iseman M.D., Madsen L.A. et al. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to isoniazid and rifampin // New Engl. J. Med. 1993. Vol. 328. P. 527-532.
58. Guidelines for Surveillance of Drug Resistance in Tuberculosis. WHO/Global Tuberculosis Programme. Geneva; Paris, 1997. 22 p.
59. Heylett D., Horn D.L., Alfalfa C. Drug resistant tuberculosis: inconsistent results of pyrazinamide susceptibility testing // JAMA. 1995. Vol. 273. P. 916-917.
60. Heym B., Alzavi P.M., Honore N., Cole S.T. Missense mutations in the catalase-peroxidase gene, katG, are associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // Mol. Microbiol. 1995. Vol. 15. P. 235-245.
61. Heym B., Staupoulous E., Honore N. et al. Effects of overexpression of the alkyl hydroperoxide reductase AhpC on the virulence and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis* // Inf. Immun. 1997. Vol. 65. P. 1395-1401.
62. Honore N., Cole S.T. Streptomycin resistance in mycobacteria // Antimicrob Agents Chemother. 1994. Vol. 38. P. 238-242.
63. Horsburgh C.R. The global problem of multidrug-resistant tuberculosis: the genie is out of the bottle // JAMA. 2000. Vol. 283. N 19. P. 2575-2576.
64. Huebner R.E., Castro K.G. The changing face of tuberculosis // Ann. Rev. Med. 1995. Vol. 46. P. 47-55.
65. Iseman M.D., Madsen Z.A. Drug-resistant tuberculosis // J. Clin. Chest. Med. 1993. Vol. 10. N 3. P. 65-70.
66. Jaber M., Rattan A., Kumar R. Presence of katG gene in isoniazid-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Pathol. 1996. Vol. 49. P. 945-947.
67. Jin D., Gross C. Mapping and sequencing of mutations in the *Escherichia coli* rpoB gene that leads to rifampicin resistance // J. Mol. Biol. 1988. Vol. 202. P. 45-58.
68. Johnson K., Froland W.A., Schultz P.G. Overexpression, purification and characterization of the catalase-peroxidase, katG from *Mycobacterium tuberculosis* // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272. P. 2834-2840.
69. Kelley C.L., Rouse D.A., Morris S.L. Analysis of ahpC gene mutations in isoniazid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob. Agents Chemother. 1997. Vol. 41. N 9. P. 2057-2058.

70. Kiepiela P., Bishop K.S., Smith A.N. et al. Genomic mutations in the katG, inhA and aphC genes are useful for the prediction of isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Kwazulu Natal, South Africa // Tuberc. Lung Dis. 2000. Vol. 80. P. 47-56.
71. Kochi A., Vareldzis B., Styblo K. Multidrug resistant tuberculosis and its control // Res. Microbiol. 1994. Vol. 144. P. 104-110.
72. Konno K., Feldman F.M., McDermot W. Pyrazinamide susceptibility and amidase activity of tubercle bacilli // American Rev. Respirat. Dis. 1967. Vol. 95. P. 461-467.
73. Lee S.K., Tan K.K., Chew S.K., Snodgrass I. Multidrug-resistant tuberculosis // Ann. Academy Med. Singapore. 1995. Vol. 24. № 3. P. 442-446.
74. Makombe R.R., Easterbrook P.J., Lowe O. et al. Epidemiological features of drug resistant tuberculosis in Harare, 1994 to 1996 // Cent. Afr. J. Med. 1999. Vol. 45. N 11. P. 282-287.
75. Marttila H.J. PncA Mutations in Pirazinamide-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Isolates from Northwestern Russia Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology. 1999. Vol. 43. N 7. P. 1764-1766.
76. Marttila H.J. Molecular Genetics of Drugs Resistant *Mycobacterium tuberculosis*. Turun Yliopisto: Turku, 1999. 200 p.
77. Meier A., Kirschner P., Bange F. et al. Genetic alteration in streptomycin-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: mapping of mutations conferring resistance // Antimicrob Agents Chemother. 1994. Vol. 38. P. 228-233.
78. Meier A., Sander P., Schaper K. et al. Correlation of molecular resistance mechanisms and phenotypic resistance levels in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob Agents Chemother. 1996. Vol. 40. P. 2452-2454.
79. Mildvan D. Predictors and outcome of multidrug-resistant tuberculosis // Clin. Inf. Dis. 1995. Vol. 21. N 5. P. 1245-1252.
80. Musser J.M. Antimicrobial Agent Resistance in *Mycobacteria*: Molecular Genetic insights // Clin. Microbiol. Rev. 1995. Vol. 8. P. 496-514.
81. Musser J.M., Kapur V., Williams D.L. et al. Characterization of the catalase-peroxidase gene (katG) and inhA locus in isoniazid-resistant and -susceptible strains of *Mycobacterium tuberculosis* by automated DNA sequencing: restricted array of mutations associated with drug resistance // J. Inf. Dis. 1996. Vol. 173. N 1. P. 196-202.
82. Nagy J.M., Svergun D., Koch M.H. et al. Structural characterization of recombinant catalase-peroxidase from *Mycobacterium tuberculosis* // Biochem. Societ. Transactions. 1997. Vol. 25. N 4. P. 617.
83. Nagy J.M., Jesmin J., Servos S. et al. Site-directed mutants of the catalase-peroxidase from *Mycobacterium tuberculosis* // Biochem. Societ. Transactions. 1998. Vol. 26. N 3. P. 281.
84. Nair J., Rouse D., Bai G., Morris S. The rps L gene and streptomycin resistance in single and multi-drug resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* // Mol. Microbiol. 1993. Vol. 10. P. 521-524.
85. Nunn P., Felten M. Surveillance of resistant to antituberculosis drugs in developing countries // Tuberc. Lung Dis. 1994. Vol. 75. N 3. P. 163-167.
86. Ovchinnikov Y.A., Monastyrskaya G.S., Gubanov V.V. et al. The primary structure of *Escherichia coli* RNA polymerase. Nucleotide sequence of rpoB gene and amino-acid sequence of the subunit // Eur. J. Biochem. 1981. Vol. 116. P. 621-629.
87. Pablos-Mendez A., Raviglione M.C., Laszlo A. et al. Global surveillance for antituberculosis-drug resistance, 1994-1997 // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 338. N 23. P. 1641-1649.

88. Plikaytis B.B., Marden J.L., Crawford J.T. et al. Multiplex PCR assay specific for the multidrug-resistant strain W of *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Microbiol. 1994. Vol. 32. N 6. P. 1542-1546.
89. Pretorius G.S., Van Helden P.D., Sergel F. et al. Mutations in katG gene sequences in isoniazid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* are rare // Antimicrob Agents Chemother. 1995. Vol. 39. P. 2276-2281.
90. Rattan A., Kalia A., Ahmad N. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: molecular perspectives // Emerging Inf. Dis. 1998. Vol. 4. N 2. P. 195-209.
91. Remis R.S., Jamieson F, Chedore P. et al. Increasing drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Ontario, Canada, 1987-1988 // Clin. Inf. Dis. 2000. Vol. 31. N2. P. 427-432.
92. Rouse D.A., Li Z., Baig M., Morris S.L. Characterization of the katG and inhA genes of isoniazid resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob Agents Chemother. 1995. Vol. 30. P. 2472-2477.
93. Saint-Joanis B., Souchon H., Wilming M. et al. Use of site-directed mutagenesis to probe the structure, function and isoniazid activation of the catalase/oxidase, katG, from *Mycobacterium tuberculosis* // Biochem. J. 1999. Vol. 338. P.753-760.
94. Scorpio A., Collins D., Whipple D. et al. Rapid differentiation of bovine and human tubercle bacilli based on a characteristic mutation in the bovine pyrazinamidase gene // J. Clin. Microbiol. 1997. Vol. 35. P. 106-110.
95. Scorpio A., Lindholm-Levy P., Heifets L. et al. Characterization of pncA mutations in pyrazinamide resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Antimicrob Agents Chemother. 1997. Vol. 41. P. 540-542.
96. Scorpio A., Zhang Y. Mutations in pncA, a gene encoding pyrazinamidase in tubercle bacillus // Nature Med. 1996. Vol. 2. P. 662-667.
97. Shaila M.S., Gopinathan R.P., Ramakrishnan T. Protein synthesis *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v and the effect of streptomycin in streptomycin susceptible and resistant strains // Antimicrob Agents Chemother. 1973. Vol. 4. P. 205-213.
98. Sherman D.R., Mdluli K., Hickey M.J. et al. Compensatory ahpC gene expression in isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // Science. 1996. Vol. 272. N 5268. P. 1641-1643.
99. Shim T.S., Yoo C.G., Han S.K. et al. Isoniazid resistance and the point mutation of codon 463 of katG gene of *Mycobacterium tuberculosis* // J. Korean Med. Science. 1997. Vol. 12. N 2. P. 92-98.
100. Spratt B.G. Resistance to antibiotics mediated by target alterations // Science. 1994. Vol. 264. P. 388-393.
101. Sreevatsan S., Pan X., Zhang Y. et al. Mutations associated with pyrazinamide resistance in pncA of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms // Antimicrob Agents Chemother. 1997. Vol. 41. P. 636-640.
102. Stoeckle M.Y., Guan L., Riegler N. et al. Catalase-oxidase gene sequences in isoniazid-sensitive and resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* from New York City // J. Inf. Dis. 1993. Vol. 168. P. 1063-1065.
103. Takayama K., Armstrong E.L., Kunugi K.A., Kilburn J.O. Inhibition by ethambutol of mycolic acid transfer into the cell wall of *Mycobacterium smegmatis* // Antimicrob Agents Chemother. 1979. Vol. 16. P. 240-242.
104. Takayama K., Kilburn J.O. Inhibition of synthesis of arabinogalactan by ethambutol in *Mycobacterium smegmatis* // Antimicrob Agents Chemother. 1989. Vol. 33. P. 1493-1499.

105. *Telenti A., Imboden P., Marchesi F.* et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* // *Lancet*. 1993. Vol. 341. P. 647-650.
106. *Turett G.S., Telzak E.E., Torian L.V.* et al. Improved outcomes for patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* 1995. Vol. 21. N 5. P. 1238-1244.
107. *Van Rie A., Warren R., Richardson M.* et al. Classification of drug-resistant tuberculosis in an epidemic area // *Lancet*. 2000. Vol. 356. N 9223. P. 22-25.
108. *Vareldzis B.P., Grosset J., de Kantor I.* et al. Drug resistant tuberculosis: laboratory issues, World Health Organization recommendations // *Tubercl. Lung Dis.* 1994. Vol. 75. N 1. P. 1-7.
109. *Whelen A.C., Felmlee T.A., Hunt J.M.* et al. Direct genotype detection of *Mycobacterium tuberculosis* rifampicin resistance in clinical specimens by using single-tube heminested PCR // *J. Clin. Microbiol.* 1995. Vol. 33. P. 556-561.
110. *Willcox P.A.* Drug-resistant tuberculosis // *Curr Opin Pulm. Med.* 2000. Vol. 6. N 3. P. 198-202.
111. *Williams D.L., Waguespack C., Eisenach K.* et al. Characterisation of rifampicin-resistance in pathogenic mycobacteria // *Antimicrob Agents Chemother.* 1994. Vol. 38. P. 2380-2386.
112. *Wilson T.M., Collins D.M.* *ahpC*, a gene involved in isoniazid resistance *Mycobacterium tuberculosis* complex // *Mol. Microbiol.* 1996. Vol. 19. P. 1025-1034.
113. *Wolucka B.A., McNeil M.R., de Hoffman E.* et al. Recognition of the lipid intermediate for arabinogalactan/arabinomanan biosynthesis and its relation to the mode of action ethambutol on mycobacteria // *J. Biol. Chemother.* 1994. Vol. 269. P. 23328-23335.
114. *Woodley C.L., Kilburn J.O., David H.L., Silcox V.A.* Susceptibility of mycobacteria to rifampin // *Antimicrob Agents Chemother.* 1972. Vol. 2. P. 245-249.
115. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance, 1994-1997. Geneva, Switzerland: WHO Global Tuberculosis Program, 1997, report no. WHO/TB. 1997. 229 p.
116. *Zhang Y., Heym B., Allen B.* et al. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis* // *Nature*. 1992. Vol. 358. P. 591-593.

RESISTANCE OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* TO ANTIMYCOBACTERIAL PREPARATIONS

G. Yavorska

*Ivan Franko National University of L'viv
Hrushevskogo St. 4, Lviv, 79005, Ukraine
e-mail: microbio@franko.lviv.ua*

Fundamental aspects of problem of *Mycobacterium tuberculosis* resistance to antimycobacterial preparations were analysed. Known resistance mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis* antituberculosis chemical preparations – isoniazide, streptomycine, rifampicine, kanamycine, ethambutol, paraamine salicylic acid and fluocinolones were considered. Modern directions of new antimycobactericide preparations elaboration were shown.

Key words: tuberculosis mycobacteria, resistance, chemical resistance tuberculosis.

Стаття надійшла до редколегії 26.11.2004

Прийнята до друку 22.12.2004