

О. А. Журило, А. І. Барбова
**ВІДОМІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ СТІЙКОСТІ
У M. TUBERCULOSIS ДО ОСНОВНИХ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ
І-ГО ТА ІІ-ГО РЯДУ**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

**ВІДОМІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ЛІКУВАЛЬНОЇ СТІЙКОСТІ
У M. TUBERCULOSIS ДО ОСНОВНИХ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНИХ
ПРЕПАРАТІВ І-ГО І ІІ-ГО РЯДУ**

А. А. Журило, А. І. Барбова

Резюме

Безперервне зростання поширеності туберкульозу з множинною лікарською стійкістю та широкою лікарською стійкістю в епоху інфікування вірусом імунодефіциту людини є серйозною загрозою ефективної боротьби з туберкульозом. Лікарська стійкість у *M. tuberculosis* виникає внаслідок низькочастотних спонтанних хромосомних мутацій. Клінічна форма лікарсько-стійкого туберкульозу відбувається, головним чином, внаслідок антропогенної селекції в період лікування хвороби цих генетичних перебудов унаслідок безладного лікарського забезпечення, призначення лікарями субоптимальних режимів лікування та незадовільної прихильності до лікування з боку пацієнтів.

В оглядовій статті молекулярно-генетичні механізми розвитку лікарської стійкості були досконало висвітлені щодо основних антимікобактеріальних препаратів I-го та II-го ряду, а саме: ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу, стрептоміцину, амікацину, канаміцину, капреоміцину. Знання взаємозв'язків між лікарсько-стійкими штамми *M. tuberculosis* та їх вірулентністю/трансмисивністю, розуміння механізмів формування лікарської стійкості у *M. tuberculosis* дозволить розробляти нові, ще більш досконалі, прискорені методи молекулярно-генетичної діагностики туберкульозу та глибше розуміти специфіку створення нових препаратів.

Ключові слова: туберкульоз, стійкість до лікарських засобів, механізми.

Укр. пульмонолог. журнал. 2023;31(4):45–55.

Журило Олександр Анатолійович
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
Завідувач лабораторії мікробіології і біохімії
Д. мед. наук, професор
10, вул. М. Амосова, Київ, 03038, Україна
Тел/факс: 38044 275-54-30, microbio@ifp.kiev.ua

**KNOWN MECHANISMS OF M. TUBERCULOSIS
DRUG RESISTANCE TO MAJOR FIRST AND SECOND LINE
ANTIMYCOBACTERIAL DRUGS**

A. A. Zhurilo, A. I. Barbova

Abstract

The continued rise in the prevalence of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in the era of human immunodeficiency virus infection poses a serious threat to effective tuberculosis control. Drug resistance in *M. tuberculosis* occurs due to low-frequency spontaneous chromosomal mutations. The clinical form of drug-resistant tuberculosis occurs mainly as a result of human selection during the treatment period of these genetic rearrangements due to indiscriminate drug provision, suboptimal treatment regimens prescribed by physicians, and poor adherence to treatment by patients.

In the review article, the molecular genetic mechanisms of the development of drug resistance were thoroughly elucidated in relation to the main antimycobacterial drugs of the 1st and 2nd line, namely: isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, streptomycin, amikacin, kanamycin, capreomycin and ethionamide/prothionamide. Knowledge of the relationship between drug-resistant strains of *M. tuberculosis* and their virulence/transmissibility, understanding of the mechanisms of drug resistance formation in *M. tuberculosis* will allow developing new, even more advanced accelerated methods for molecular genetic diagnosis of tuberculosis and better understanding the specifics of creating new drugs for the treatment of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, drug resistance, mechanisms.

Ukr. Pulmonol. J. 2023;31(4):45–55.

Oleksandr A. Zhurilo
SO "National institute of phthisiology and pulmonology named a
fter F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine"
Head of the Laboratory of Microbiology Biohimia
Doctor of medicine, professor
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine
Тел/факс: 38044 275-54-30, microbio@ifp.kiev.ua

Поширення лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС ТБ) (раніше використовувався термін хіміорезистентний ТБ) викликає особливу тривогу та становить велику загрозу у боротьбі з цією хворобою. Крім того, виникає велике занепокоєння через можливе погіршення ситуації з ТБ на тлі вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), що поширюється, оскільки вірусна інфекція здатна послабити імунну систему організму господаря і зумовити схильність до ендогенної реактивації та екзогенної реінфекції ТБ [1, 93].

Частка множинної лікарської стійкості (МЛС), тобто ТБ із множинною лікарською стійкістю (раніше використовувався термін МРТБ (мультирезистентний ТБ), що означає формування резистентності одночасно до рифампіцину (R) та ізоніазиду (H), становить 22,3 % у

вперше виявлених хворих. Найбільш висока зареєстрована частка МЛС-ТБ становить 60,0 % серед хворих, які раніше лікувалися. Відсоток ТБ з широкою медикаментозною стійкістю (ШЛС-ТБ), тобто стійкість до будь-якого фторхінолону (левофлоксацину — Lfx та/або моксифлоксацину — Mfx) та як мінімум до одного з додаткових препаратів групи А (бедаквіліну-Bdq та/або лінезоліду-Lzd) у доповнення до МЛС або рифампіцин-резистентного ТБ, коливається від 0 до 30,0 %. Для ТБ з широкою лікарською стійкістю раніше використовувався термін туберкульоз з розширеною медикаментозною стійкістю — РР-ТБ.

Розуміння механізмів формування стійкості мікобактерій до антимікобактеріальних (АМБП) дозволяє не лише розробляти прискорені методи молекулярно-генетичної діагностики та створювати передумови для створення нових АМБП, а й сприяти здійсненню заходів профілактики розвитку такої стійкості [1, 94].

Базові концепції, що стосуються розвитку медикаментозно-стійкого туберкульозу

ЛС ТБ — це не нове явище. Штами *M. tuberculosis*, що виявилися стійкими до стрептоміцину (S), з'явилися незабаром після його впровадження в практику лікування ТБ у 1944 р. Молекулярно-генетична стійкість *M. tuberculosis* до того чи іншого АМБП проявляється внаслідок спонтанних хромосомних мутацій, що відбуваються при частоті від 10^6 до 10^8 . Такі рухливі генетичні елементи, як плазміди та транспозони, відомі своєю роллю медіаторів розвитку медикаментозної стійкості (МС) у різних видів бактерій, поводяться по-іншому у складі *M. tuberculosis*. Оскільки мутації, що обумовлюють МС *M. tuberculosis*, не пов'язані між собою, ступінь ймовірності формування стійкості бацил до трьох одночасно препаратів, що приймаються хворим, знаходиться в дуже низькому діапазоні ймовірності. Отже, теоретично шанси розвитку МС *M. tuberculosis* фактично виключені на фоні лікування трьома ефективними препаратами у складі комбінованої терапії ТБ.

Ампліфікація вищезгаданої генетичної мутації внаслідок допущених лікарем помилок призводить до появи клінічної форми ЛС ТБ. До таких помилок слід віднести «монотерапію» через нерегулярне медикаментозне забезпечення, недоречних медикаментозних призначень і, найголовніше, — внаслідок незадовільного дотримання хворими призначеного курсу лікування [87]. Подальша передача стійких штамів *M. tuberculosis* від первинного джерела інфекції оточуючим ускладнює цю проблему (рис. 1). Причиною виникнення фенотипу МЛС/ШЛС є послідовне накопичення мутацій у різних генах, що беруть участь у формуванні МС *M. tuberculosis* на індивідуальному рівні. (табл. 1).

Незважаючи на те, що визначення понять «набутої» та «первинної» МС *M. tuberculosis* зрозуміло у концептуальному плані, насправді вони нерідко бувають непра-

вильно класифіковані, коли неможливо легко відновити відомості про попереднє лікування. Тому термін «вихідна» МС *M. tuberculosis* нерідко є кращим терміном «первинна» МС *M. tuberculosis*, щоб охопити набуту МС «невідомого» або «невиясненого» походження. Але це питання спрощується за рахунок віднесення МС *M. tuberculosis* до категорій нових випадків та раніше лікованих випадків ТБ [94].

Клінічна значимість медикаментозної стійкості *M. tuberculosis* до протитуберкульозних препаратів

Для пацієнтів з чутливим туберкульозом до АМБП ТБ легень та/або органів дихання незалежно від ВІЛ-статусу застосовують стандартизовану 6-місчну схему лікування рифампіцином 2HRZE/4HR (а саме: інтенсивна фаза складається з двох місяців H, R, піразинаміду (Z) та етамбутолу (E); фаза продовження повинна складатися з H та R протягом 4 місяців). Дози застосовуваних АМБП повинні відповідати Настанові ВООЗ з лікування чутливого ТБ [1].

Резистентність до H є найбільш поширеною формою МС *M. tuberculosis*, що спостерігається, до АМБП — або до окремо взятого, або в поєднанні з іншими препаратами [94]. Форма ТБ із монорезистентністю до H відносно легко піддається лікуванню. Для пацієнтів із підтвердженням Нрез-ТБ (підтверджений R-чутливий, H-стійкий ТБ) незалежно від ВІЛ-статусу лікування проводять із застосуванням R, E, Z та левофлоксацину (Lfx) протягом 6 місяців. У схемі лікування пацієнтів із підтвердженням Нрез-ТБ ін'єкційні препарати не включають, але допускається застосування 4-х компонентних комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням (КПФД) (H)REZ у поєднанні з Lfx [1].

Завдяки такому стандартному курсу хіміотерапії можна досягти задовільних результатів (приблизно 98,0 % виліковування та менш ніж 5,0 % рецидивів) за умови прийому всіх перелічених препаратів протягом 6-місяч-

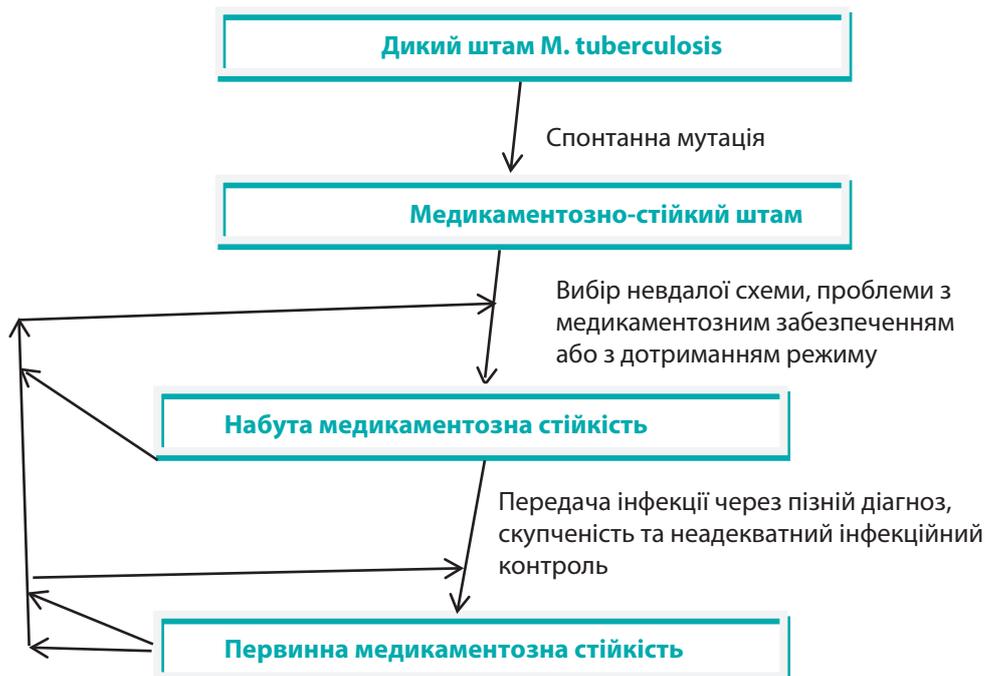


Рис. 1. Концепції розвитку медикаментозно-стійкого туберкульозу.

ної терапії [1]. Коли схему лікування скорочують до прийому R та H через 2-а місяці від початку терапії, частота рецидивів після 6-ти місяців лікування підвищується до 10,0 % [13].

Стійкий до R ТБ асоціюється з набагато більш загрозливим прогнозом, оскільки результат стандартної хіміотерапії при такій формі хвороби є несприятливим з точки зору статусу захворювання після завершення 6-місячного курсу лікування, так і рецидиву [52]. Після отримання вперше даних щодо резистентності до R (або МЛС-ТБ без резистентності до фторхінолонів (Q), підтверджених даними фТМЧ (фенотипічного тесту медикаментозної чутливості) або гТМЧ (генетичного тесту медикаментозної чутливості) від початку лікування, незалежно від ВІЛ-статусу призначається короткостроковий безін'єкційний режим лікування на основі бедаквіліну (Bdq) з урахуванням протипоказань. Стандартизований короткостроковий режим лікування ЛС-ТБ (скРЛ) триває 9-11 місяців і складається з інтенсивної 4-місячної фази, що може бути подовжена до 6 місяців, і фази продовження протягом 5 місяців: 6 Bdq 4-6 Lfx-Cfz-Z-E-HhEto/5 (Mfx-Cfz-Z-E (Cfz — клофазимін, Hh — висока доза ізоніазиду, Eto — етіонамід). Призначення будь-яких інших модифікованих короткострокових режимів лікування, що не відповідають цим вимогам та режиму BPa1 (комплексний режим лікування Bdq+претоманід+лінезолід) можливо тільки винятково [1].

Монорезистентність до R у *M. tuberculosis* буває рідкою, за винятком, ймовірно, ВІЛ-інфікованих хворих і стійкість до R, таким чином, як правило, виступає як сурогатний маркер подвійної стійкості до R та H, тобто маркера МЛС-ТБ [83]. Цей непрямий індикатор виявляється дуже надійним щодо раніше лікованих хворих. Сьогодні цілком зрозуміло, що специфічна хіміотерапія препаратами II-го ряду потрібна для лікування цього складного стану [1].

Підвищений ризик розвитку МС *M. tuberculosis* до E та Z, ймовірно, проявляється внаслідок неодноразового призначення курсу лікування. Діагноз стійкості до Z та/або E має прогностичне значення для МЛС-ТБ; по суті, розвиток стійкості крім подвійної стійкості до H і R, як правило, віщує навіть більш виражений несприятливий прогноз [48], особливо при проходженні хворими лише «стандартних» схем протитуберкульозної терапії препаратами II-го ряду, до складу яких при лікуванні МЛС-ТБ нерідко входять переважно два названі препарати плюс один із препаратів Q-го ряду та аміноглікозид/капреоміцин (Cm) [13]. Висока поширеність МС *M. tuberculosis* до Z та/або E також знижуватиме результативність хіміотерапії, оскільки Z грає дійсно унікальну роль у знезараженні уражених туберкульозом вогнищ для зниження ймовірності рецидиву хвороби [99].

Вважають, що препарати Q-го ряду, зазвичай, займають найважливіше місце у лікуванні МЛС-ТБ [17]. Було встановлено, що стійкість до Q *in vitro* є прогнозом несприятливого результату при лікуванні МЛС-ТБ [39], [57]. Більшість випадків МС *M. tuberculosis* до Q асоціюється з необдуманим призначенням цього класу препаратів під час ТБ [56]. Стійка до Q форма МЛС-ТБ, швидше

за все, є наслідком призначення субоптимальних схем лікування препаратами II-го ряду, що включають неадекватну кількість та/або неправильне дозування ліків, що супроводжують прийом основного препарату Q ряду, як згадувалося раніше [13]. Альтернативний шлях при розвитку Q-стійкої форми ТБ може бути пов'язаний із надмірним використанням цього класу протимікробних препаратів при лікуванні інфекцій нижніх дихальних шляхів та інших типів позалікарняних інфекцій. При широкому застосуванні Q для лікування респіраторних інфекцій поширеність Q-стійкого ТБ може бути значною [91].

Оскільки аміноглікозиди або Am/Cm мають високу специфічну активність проти ТБ, втрата ще й цих ін'єкційних препаратів II-го ряду внаслідок їх субоптимального призначення при лікуванні МЛС-ТБ може призвести до розвитку ШЛУ-ТБ, прогноз перебігу якого набагато гірший, ніж МЛС-ТБ [49].

Слід пам'ятати, що емпіричні режими лікування МЛС/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ/ШЛС-ТБ застосовують лише у виняткових випадках у пацієнтів із встановленим діагнозом ТБ без бактеріологічного підтвердження, у яких виявлено підтверджений контакт з людиною, яка хворіє на МЛС-ТБ/Риф-ТБ або пре-ШЛС-ТБ/ШЛС-ТБ.

Механізми розвитку медикаментозної стійкості до препаратів I-го та II-го ряду

Останнім часом наші знання про молекулярно-генетичну основу дії медикаментозних препаратів та розвиток стійкості у *M. tuberculosis* стали набагато ширшими (табл. 1).

Ізоніазид. H є найпоширенішим ПТП I-го ряду. З того часу, як він був відкритий у 1952 р., H незмінно залишався головним компонентом у складі всіх ефективних схем лікування захворювання на ТБ та латентної туберкульозної інфекції. *M. tuberculosis* дуже чутлива до H (при МІК 0,02–0,2 мкг/мл). Специфічна дія H проявляється лише проти туберкульозних паличок у стадії розмноження, але проти бактерій, що не беруть участі в реплікації, або в анаеробному середовищі, його активність відсутня.

H являє собою промедикаментозну форму (проМФ), активація якої досягається під дією ферменту каталази-пероксидази (KatG), що кодується геном *katG* [100], з метою утворення множини високореактивних частинок, що надалі атакують цілу групу мішеней усередині палички *M. tuberculosis* [101]. Реактивні частинки, що продукуються в результаті KatG-опосередкованої активації H, включають такі реакційно-здатні частинки кисню, як супероксид, пероксид і гідроксильний радикал [70], окис азоту [82] і такі хімічно активні органічні частинки, як ацильний радикал або аніон ізонікотинової кислоти [63], [64], та певні електрофільні частки [35]. Основною мішенню інгібування H, здається, є фермент inhA (редуктаза еноіл-ацилпереносаючого білка), який бере участь у елонгації жирних кислот в процесі синтезу міколової кислоти [7]. Активні частинки (ацильний радикал або аніон ізонікотинової кислоти), отримані в результаті KatG-опосередкованої активації H, вступають у реакцію з НАД(H) (нікотинамідаденіндинуклеотидом) для формування H-НАД аддукту і потім атакують inhA [63], [64].

Таблиця 1

Механізми розвитку медикаментозної стійкості у *M. tuberculosis*

Препарат, рік відкриття	МІК (мкг/мл)	Ген(и), стійкості	Функція гена	Роль	Механізм дії	Частота мутацій (%)
Ізоніазид (1952)	0,02–0,2	<i>katG</i> <i>inhA</i>	Каталаза-пероксидаза Еноіл-АПБ-редуктаза	Перетворення проМФ Таргетна терапія	Гальмування біосинтезу мікролової кислоти та інші ефекти	50,0–95,0 8,0–43,0
Рифампіцин (1966)	0,05–1,0	<i>rpoB</i>	β -субодиниця РНК-полімераза	Таргетна терапія	Гальмування синтезу РНК	95,0
Піразинамід (1952)	16,0–50,0 (рН 5.5)	<i>pncA</i>	Нікотинамідаза/ піразинамідаза	Перетворення проМФ	Гасіння оболонкової енергії	72,0–97,0
Етамбутол (1961)	1,0–5,0	<i>embB</i>	Арабінозил-трансфераза	Таргетна терапія	Гальмування синтезу арабіно-галактана	47,0–65,0
Стрептоміцин (1944)	2,0–8,0	<i>rpsL</i> <i>rrs</i> <i>gidB</i>	S12 рибосомний білок 16S рРНК рРНК метил-трасфераза (G527 у 530 петлі)	Таргетна терапія Таргетна терапія Таргетна терапія	Гальмування синтезу білка	52,0–59,0 8,0–21,0 ?
Амікацин/канаміцин(1957)	2,0–4,0	<i>rrs</i>	16S рРНК 16S рРНК	Таргетна терапія	Гальмування синтезу білка	76,0
Капреоміцин (1960)		<i>tlyA</i>			2'-О-метил-трансфераза	
Хінолони (1963)	0,5–2,5	<i>gyrA</i> <i>gyrB</i>	Субодиниця А ДНК-гірази Субодиниця В ДНК-гірази	Таргетна терапія	Гальмування ДНК-гірази	75,0–94,0
Етіонамід (1956)	2,5–10,0	<i>etaA/ethA</i> <i>inhA</i>	Флавін-монооксигеназа	Перетворення проМФ Таргетна терапія	Гальмування синтезу мікролової кислоти	37,0 56,0
ПАСК (1946)	1,0–8,0	<i>thyA</i>	Тимидилат-синтаза	Активация препарата?	Гальмування метаболізму фолієвої кислоти і заліза?	36,0

Примітки: МІК — мінімальна інгібуєча концентрація; АПБ — ацилпереносащий білок; ПАСК — парааміносалицилова кислота; проМФ — промедикаментозна форма.

Аддукти Н-НАД(Ф) реагують з іншими мішенями білків крім *inhA*, такими як *DfrA* (НАДФН-залежна дигідрофолат-редуктаза, що бере участь у синтезі ДНК) [6].

Резистентність до Н буває частіше, ніж у більшості ПТП при частоті в межі 1 на 10^{5-6} паличок *in vitro* [96]. Н-стійкі клінічні ізоляти *M. tuberculosis* нерідко втрачають фермент каталази-пероксидази [47], що кодується геном *katG*, особливо у високостійких штаммах (при МІК > 5,0 мкг/мл) [96]. Низькостійкі штами (при МІК < 1,0 мкг/мл) нерідко все ж таки зберігають активність каталази [96]. Мутація лише на рівні гена *katG* служить основним механізмом розвитку стійкості до Н (табл. 1) [26], [100]. Мутація *katG* S315T є найпоширенішою у Н-стійких штаммах, на яку припадає 50,0–95,0 % клінічних ізолятів, стійких до Н [26], [101]. Резистентність до Н може також відбуватися внаслідок мутацій на ділянці промотору оперону *tubA/inhA*, обумовлюючи надпродукцію *inhA*, або в результаті мутації на активній ділянці *inhA* може знижувати афінність *inhA* по відношенню до аддукту Н-НАД [7] [64]. Мутації на рівні *inhA* або його ділянки промотора, як правило, асоціюються з низькою стійкістю (при МІК = 0,2–1,0 мкг/мл) і спостерігаються рідше, ніж мутації на рівні *katG* (табл. 1) [26], [101]. Стійкі до Н штами *M. tuberculosis*, у яких відбуваються мутації на рівні *inhA*, можуть мати додаткові мутації у гені *katG*, що призводить до підвищення рівнів стійкості до Н [30]. Мутації лише на рівні *inhA* не лише зумовлюють розвиток резистентності до Н, а й викликають перехресну стійкість до структурно-спорідненого препарату етіонаміду (Ето) [7]. За результатами спостережень при КатГ-негативних стійких до Н штаммах мутації на ділянці промотора *ahpC*,

що кодує редуктазу алкілгідропероксидази, що зумовлюють підвищену експресію ферменту, надавали компенсаторний вплив на фоні дефіциту каталази-пероксидази в таких штаммах [21], [68]. Зважаючи на все, надпродукція *ahpC* не викликала значної стійкості до Н [29]. Для приблизно 10,0–25,0 % штамів з низькою стійкістю до Н не характерні мутації на рівні *katG* або *inhA* [26], які можуть мати місце під дією нового механізму розвитку резистентності. Мутації на рівні гена *mshA*, який кодує фермент, що бере участь у біосинтезі мікотіолу, призводять до розвитку стійкості до Н та Ето у штаммах *M. tuberculosis in vitro*, проте його роль у розвитку клінічної форми стійкості до тепер незрозуміла [88].

Рифампіцин. R є важливим препаратом I-го ряду для лікування ТБ. R має бактерицидні властивості по відношенню до *M. tuberculosis*, при МІК в діапазоні від 0,05 до 1,0 мкг/мл на щільних або рідких живильних середовищах, але на яєчних середовищах рівні МІК вище (МІК=2,5–10,0 мкг/мл). Штами при МІК < 1,0 мкг/мл на рідкому або агаровому середовищі або рівні МІК < 40,0 мкг/мл на середовищі Левенштейна-Єнсена вважаються чутливими до R. R зберігає свою активність як проти бактерій, що розмножуються, так і бактерій у стаціонарній фазі зростання при низькій метаболічній активності. Остання пов'язана зі своєю високою знезаражувальною дією *in vivo*, що корелює з її здатністю скорочувати період лікування ТБ [51].

R заважає синтезу РНК, зв'язуючись з β -субодиницею РНК-полімерази. РНК-полімераза є олігомером, що складається з мінімального ферменту, який утворений з чотирьох ланцюгів $\alpha 2\beta\beta'$ спільно з σ -субодиницею

виключно для запуску транскрипції, що виходить від промоторів. Сайт зв'язування R знаходиться у зворотному напрямку від каталітичного центру та фізично блокує елонгацію ланцюга РНК. При *M. tuberculosis* стійкість до R відбувається з частотою в діапазоні від 10^7 до 10^8 . Як і у випадку з іншими бактеріями, мутації на певній ділянці з 81 пари основ (п.о.) гена *groV* виявляють приблизно 96,0 % R-стійких ізолятів *M. tuberculosis* [80]. Мутації в положеннях 531, 526 і 516 відносяться до найбільш часто спостерігаємих у R-стійких штамів. Мутації на рівні гена *groV* зазвичай зумовлюють високу резистентність (при $MIK > 32,0$ мкг/мл) та перехресну стійкість до всіх препаратів рифаміцинового ряду. Однак специфічні мутації в кодонах 511, 516, 518 та 522 асоціюються з низькою стійкістю до R та рифапентину, але зберігають чутливість до рифабутину та рифалазилу [11, 95].

Інтригуючим і загалом викликаючим неспокій є результат спостереження за поведінкою R-залежних штамів *M. tuberculosis* у клінічних умовах [54, 103]. У цих штамів було повільне зростання на яєчних поживних середовищах, але у присутності R вони розмножувалися краще. R-залежні штамів якимось чином виявляють спільні риси з L-формами мікобактерій. Строго кажучи, ці штамів не є R-залежними, оскільки вони все ж таки здатні дуже повільно зростати у відсутності R. Це абсолютно не схоже на безумовно S-залежні штамів, які розмножуються виключно в присутності S. Інформація в літературі про R-залежні штамів з'являється рідко, можливо через те, що поживні середовища, що використовуються в сучасній діагностиці, не містять медикamentозних препаратів. Для цих штамів характерні загальні та додаткові мутації на рівні гена *groV*. Обставини, у яких виникають R-залежні штамів, залишаються неясними, але вони нерідко проявляються у формі MDR-ТБ і, зважаючи на все, формуються на тлі повторного курсу лікування рифаміцинами у повторно лікованих хворих. Тривалий прийом рифаміцинів при веденні пацієнтів-носіїв R-залежних штамів може погіршити перебіг хвороби.

Піразинамід. Z є важливим препаратом I-го ряду поряд з H і R. Z належить унікальна роль у скороченні терміну лікування ТБ, оскільки він знищує популяцію стійких бацил у кислому рН-середовищі в осередках ураження, яке не здатні ліквідувати інші препарати [51].

Z є незвичайним і парадоксальним ПТП, що володіє високим рівнем незаражуючої активності *in vivo* [99], але не має будь-якої дії проти туберкульозних паличок у нормальних умовах вирощування культури при майже нейтральному рН [79]. Z має специфічну активність проти *M. tuberculosis* тільки при кислому рН (наприклад, на рівні 5.5) [46]. Навіть при кислому рН (5.5) дія Z є досить слабкою при MIK у межах 6,25–50,0 мкг/мл [99]. Активність Z посилюється при нестачі кисню або в анаеробних умовах [89] і під впливом препаратів, що порушують нормальний енергетичний статус мембран, як, наприклад, слабких кислот [90] та енергетичних інгібіторів, як наприклад, дициклогексилкарбодііміда, азида або ротенона [98].

Z є проМФ, що передбачає його перетворення на активний метаболіт — піразиноєву кислоту (РОА) за допомогою ферменту піразинамідази/нікотинамідази,

що кодується геном *pnсA* палички *M. tuberculosis* [67]. Утворена у внутрішньоклітинному просторі РОА виходить на поверхню клітини завдяки пасивному перенесенню та порушеному відтоку [102]. Позаклітинна кислота рН сприяє формуванню незарядженої протонованої РОА, яка потім, проникаючи через мембрану, зумовлює накопичення РОА та порушення трансмембранного потенціалу *M. tuberculosis*. Протонувана РОА доставляє протони в клітину і, зрештою, може викликати цитоплазматичне підкислення та розрядження мембрани через колапсування рухової сили протонів, що негативно впливає на перенесення частинок через мембрану. Мета впливу Z має відношення до трансмембранного енергетичного обміну, хоча конкретна мета все ще залишається невизначеною [98]. В якості мішені для Z був запропонований ліганд Fas-I [105], але його адекватність не є безперечною [12].

Z-стійкі штамів *M. tuberculosis* втрачають специфічну активність піразинамідази/нікотинамідази [37]. Основною причиною стійкості до Z є порушення активності піразинамідази через мутації на рівні гена *pnсA* [16, 66, 67].

Мутації *pnсA* можуть бути різними і безладно розташовуватися по всій довжині генної структури, що є унікальною рисою стійкості до Z. Незважаючи на велику різноманітність і неоднорідний розподіл мутацій *pnсA*, відзначається певний ступінь кластероутворення на трьох ділянках гена *pnсA*, а саме: 3–17, 61–85 та 132–142 [40, 66]. Основна частка Z-стійких штамів *M. tuberculosis* (72,0–97,0 %) пов'язана з мутаціями на рівні гена *pnсA* [14, 16, 25, 31, 40, 41, 42, 62, 66, 72]; однак мутації *pnсA* не відбуваються у деяких резистентних штамів. Один з типів таких штамів з високим рівнем стійкості негативний за піразинамідазою [16, 40, 42], що може бути обумовлений мутаціями на рівні невизначеного гена-регулятора *pnсA*. Інший тип таких штамів має низьку стійкість (при $MIK = 200$ – 300 мкг/мл та точці відсікання по резистентності в межах 100 мкг/мл Z) та позитивну активність піразинамідази без мутацій на рівні *pnсA*; їх механізм розвитку стійкості ще потрібно уточнити. Найменша частка Z-стійких штамів при мутаціях на рівні *pnсA* (наприклад, 72,0 %) [72], судячи з даних деяких досліджень, могла бути обумовлена помилковою резистентністю через добре відомі проблеми з визначенням чутливості збудника до Z [99].

Z проявляє специфічну активність лише проти мікроорганізмів комплексу *M. tuberculosis*, але не проти штамів *M. bovis* унаслідок характерної мутації на рівні його гена *pnсA* [67]. Штамів *M. bovis*, включаючи бацилу Кальметта-Герена (БЦЖ), мають природну стійкість до Z і не містять піразинамідазу; ці характеристики зазвичай використовуються для розмежування *M. bovis* та *M. tuberculosis*. Природна стійкість *M. bovis* і БЦЖ до Z пояснюється одноточковою мутацією на відрізку від «С» до «G» в положенні 169 нуклеотиду гена *pnсA* в порівнянні з послідовністю *pnсA* *M. tuberculosis*, яка обумовлює заміщення амінокислот в положенні послідовності *pnсA* [11, 67]. Разом з тим, кореляції між активністю піразинамідази та чутливістю збудника до Z не відбувається у інших представників виду з природною стійкістю до Z, оскільки

ки властива їм резистентність до Z, найімовірніше, проявляється унаслідок включення механізму відтоку високоактивної POA [102].

Етамбутол. Е [(S,S')-2,2' (етилендііміно) ді-1-бутанол] є препаратом I-го ряду, який використовується у поєднанні з H, R та Z для профілактики виникнення *M. tuberculosis*. Параметри MIK Е щодо *M. tuberculosis* знаходяться в діапазоні 0,5–2,0 мкг/мл. Е це бактеріостатичний препарат, який має специфічну дію проти бацил, що розмножуються, та не впливає на бацили, що не беруть участь у реплікації. Е перешкоджає біосинтезу арабіногалактану у клітинній стінці [77]. Він гальмує процес полімеризації арабіану арабіногалактану та ліпоарабіноманнану в оболонці клітини та індукуює накопичення D-арабінофуранозил-Р-декапrenoлу, що є проміжним продуктом біосинтезу арабіану [50, 97]. Арабінозилтрансфераза, що кодується геном *embB* і являє собою фермент, який бере участь у синтезі арабіногалактану, була запропонована в якості мішені Е в штаммах *M. tuberculosis* [81] та *M. avium* [10]. У випадку *M. tuberculosis* на ген *embB*, який структурований у вигляді оперону з *embC* і *embA* в порядку проходження *embCAB*, *embC*, *embB* і *embA*, припадає більше 65,0 % взаємної ідентичності амінокислот, і ці гени ймовірно відповідають за кодування трансмембранних білків [81]. Для стійких до Е штамів характерна MIK > 7,5 мкг/мл. Мутація, що викликає стійкість до Е, відбувається із частотою 10⁵. Мутації лише на рівні оперона *embCAB*, зокрема *embB* і зрідка лише на рівні *embC*, відповідають за розвиток стійкості до Е [81]. Мутація на рівні кодону 306 *embB* спостерігається найчастіше при аналізі стійких до Е клінічних ізолятів *M. tuberculosis*. У деяких суперечливих повідомленнях було висловлено припущення, що мутація на рівні *EmbB* 306 не бере участі у формуванні стійкості до Е [27, 60, 69], але, навпаки, пов'язана з розвитком стійкості до інших препаратів, зокрема MDR-ТБ [27, 58, 60, 69]. Це спірне питання було вирішено в результаті ретельної оцінки ролі окремих мутацій, що зумовлюють заміщення різних амінокислот при стійкості до Е за допомогою спрямованого мутагенезу і алельного обміну в структурі *M. tuberculosis*. Було зроблено висновок у тому, що мутації, що зумовлюють перестановки з боку певних амінокислот, є причиною розвитку стійкості до Е, тоді як заміщення інших амінокислот мало впливають на резистентність до Е [65]. Однак приблизно у 35,0 % стійких до Е штамів (при MIK < 10,0 мкг/мл) мутацій на рівні *embB* не відбувається [4], що, можливо, передбачає наявність інших механізмів формування стійкості до Е. Необхідні подальші дослідження з пошуку потенційно нових механізмів розвитку стійкості до Е.

Аміноглікозиди (стрептоміцин, канаміцин/амікацин/капреоміцин). S являє собою антибіотик класу аміноглікозидів, що володіє специфічною активністю проти різних видів бактерій, у тому числі *M. tuberculosis*. S знищує туберкульозні палички, що інтенсивно розмножуються, але він залишається пасивним по відношенню до тих, що не беруть участь у розмноженні або внутрішньоклітинних бацил [51]. S гальмує процес синтезу білків за рахунок зв'язування із субодиницею 30S бактеріальної

рибосоми, зумовлюючи неправильне зчитування інформації мРНК при трансляції [19]. Зоною дії S є субодиниця 30S рибосоми на ділянці рибосомного білка S12 та рРНК 16S. Причиною стійкості до S є мутації на рівні білка S12, що кодується геном *rpsL*, і на рівні рРНК 16S, що кодується геном *rrs* [24]. Мутації на рівні *rpsL* і *rrs* є основним механізмом розвитку стійкості до S, на частку яких припадає приблизно 50,0 % і 20,0 % S-стійких штамів, відповідно. Найбільш поширена мутація на рівні *rpsL* проявляється в реакції заміщення лізину аргініном на ділянці кодону 43, що призводить до розвитку високої стійкості до S. Також нерідко спостерігається мутація на ділянці кодону 88. Мутації на рівні гена *rrs* відбуваються в петлевих фрагментах рРНК 16S і сортуються у вигляді кластерів на двох ділянках навколо нуклеотидів 530 та 915 [24, 32, 53]. Зважаючи на все, S-залежні S-резистентні штами *M. tuberculosis* виникають внаслідок інсерції 'C' в петлю 530 [57]. І все ж таки, у випадку приблизно 20,0–30,0 % S-стійких штамів з невисокою резистентністю (при MIK < 32,0 мкг/мл) жодних мутацій не відбувається на рівні *rpsL* або *rrs* [18], що говорить про наявність іншого механізму розвитку стійкості. Наразі встановлено, що мутація на рівні гена *gidB*, що кодує специфічну для рРНК 16S консервативну область 7-метилгуанозин (m(7)G) метилтрансферази, є причиною розвитку низької стійкості до S у разі 33,0 % резистентних ізолятів *M. tuberculosis* [55]. Подальше дослідження показало, що перебудова білків L16R відбувається у вигляді поліморфізму, що не бере участі у формуванні стійкості до S, і що за розвиток невисокої стійкості до S, швидше за все, відповідають інші мутації на рівні гена *gidB*. Більш того, деяка частка невисокої стійкості до S, схоже, обумовлена посиленням відтоком, оскільки підвищення чутливості до S було викликано інгібіторами феномену викиду, хоча точкові механізми, що стоять за цим, ще належить визначити [71].

Канаміцин (Km) та його похідне Am також є інгібіторами синтезу білків у результаті модифікації рибосомних структур на ділянці рРНК 16S. Мутації на рівні рРНК 16S (*rrs*) у положенні 1400 асоціюються з розвитком високої резистентності до Km та Am [3], [76].

Ст є поліпептидним антибіотиком. Було доведено, що ген, який називається *tlyA* і кодує метилтрансферазу рРНК, бере участь у формуванні стійкості до Ст [45]. Метилтрансфераза рРНК видозмінює нуклеотид C1409 в місці знаходження спіралі 44 на ділянці рРНК 16S, а також нуклеотид C1920 у спіралі 69 на ділянці рРНК 23S [34]. Між Km, Am, Ст або віоміцином (Vm) може спостерігатися варіабельна перехресна резистентність [96].

Стійкі до Ст і Vm мутанти можуть бути наслідком мутацій на рівні *tlyA*, C1402T або G1484T *rrs*, тоді як мутанти, стійкі до Ст, але не до Vm, можуть з'явитися в результаті мутації на рівні A1401G *rrs*. Мутанти як результат мутації A1401G можуть спричинити виникнення резистентності до Km і Ст, але не до Vm. Мутанти із стійкістю до Ст, Km та Vm можуть бути наслідком мутації на рівні гена *rrs* на ділянці C1402T або G1484T. Множинні мутації можуть відбуватися на рівні гена *rrs* у тому ж штамі, що призводить до перехресної резистентності між цими препаратами. S-стійкі штами *M. tuberculosis* досі, як правило, є чутливими до Km та Am [44].

Фторхінолони. ДНК-топоізомерази представлені різноманітним набором життєво важливих ферментів, які відповідають за підтримання хромосом у відповідному топологічному стані. Усередині клітини топоізомерази регулюють суперспіраль ДНК та розмикають сплутані ланцюги нуклеїнових кислот, щоб відповідати на потреби у реплікації та транскрипції [22]. У більшості видів бактерій препарати Q-го ряду інгібують ДНК-гіразу (топоізомеразу II) та топоізомеразу IV, що викликає загибель мікроорганізмів. ДНК-гіраза є тетрамерним білком A2B2. Субодиниця A є носієм активного сайту «розриву-з'єднання», тоді як субодиниця B сприяє гідролізу аденозинтрифосфату. Гени *gyrA* і *gyrB*, що входять до структури *M. tuberculosis*, відповідно кодують субодиниці A і B. Вдалося встановити, що консервативна область, тобто ділянка, що визначає стійкість до хінолонів (QRDR), генів *gyrA* (320 п.о.) і *gyrB* (375 п.о.) є найважливішою областю, залученою у прояві стійкості *M. tuberculosis* до Q [78]. Мутації на ділянці QRDR гена *gyrA* були виявлені за даними аналізу клінічно та лабораторно відібраних ізолятів *M. tuberculosis*, головним чином згрупованих у кластери на місці кодонів 90, 91, 94, 110–114 при відносно часто зустрічаємому Asp94 [15]. Інші, що мають до цього відношення основні ізоляти також включають кодони 74, 83, 87 [2, 74, 75]. Мутація на місці кодона 95 вважається проявом поліморфізму, який бере участь у розвитку стійкості до хінолонів [73]. Кодон 88 виявляється залученим не так часто [43]. Що стосується клінічних ізолятів *M. tuberculosis* мутації лише на рівні гена *gyrB*, схоже, бувають набагато рідше [38, 61, 92]. В цілому, можна сказати, що виникнення підвищених рівнів стійкості безпосередньо пов'язане з двома мутаціями на рівні гена *gyrA* або з супутніми мутаціями на рівні генів *gyrA* та *gyrB* [36, 78].

Було також встановлено, що частота мутацій, що обумовлює резистентність *M. tuberculosis* до Q, так і розподіл вибіркової алелі стійкості, мабуть, залежать від концентрації Q. Селекція при низькій концентрації Q сприяла появі багатьох мутантів з низькою стійкістю. У жодному разі не було мутацій на ділянці QRDR гена *gyrA*, що є основною мішенню медикаментозного впливу. Однак, у міру наростання тиску відбору, стали переважати різні перебудови *gyrA*. Високі концентрації Q призводили до скорочення цієї різноманітності всього до декількох типів, і врешті-решт була знайдена концентрація, при якій не було виявлено жодного мутанта і яка отримала назву концентрації, що запобігає появі мутантів [104].

Надзвичайно цікаво відзначити, що, за наявними даними, частка Q-стійких клінічних ізолятів *M. tuberculosis* з помітними мутаціями на рівні *gyr* сильно коливається залежно від різних досліджень, становлячи < 50,0 % в деяких з них [15, 38, 92], доходючи до вкрай низького рівня 2,0 % [38] і відповідаючи $\geq 50,0$ % у багатьох інших дослідженнях [5, 61, 74, 75, 86] при екстремальній частці в межах 100 % [5, 74]. До можливих пояснень такого розкиду даних можна віднести відмінності у методології детекції, що використовується на молекулярно-генетичному рівні [5, 78], особливо у зв'язку з діапазоном охоплення геному, чи то на ділянці QRDR або за його межами

в структурі гена *gyrA*, включаючи також ген *gyrB*; визначаються як резистентні до Q штами *M. tuberculosis* (при MİK офлоксацину $\geq 2,0$ мкг/мл у порівнянні з $\geq 4,0$ мкг/мл) (деякі штами з низькою резистентністю до хінолонів можуть виявитися помилково стійкими) [2, 15], можливо, існують інші основні механізми, що відповідають за стійкість мікобактерій до препаратів ряду Q, як наприклад, знижена проникність препаратів через клітинну стінку, феномен відтоку медикаментозного препарату, руйнування препарату або навіть, можливо, його інактивація [22]. Було виявлено новий механізм розвитку стійкості до хінолонів при опосередкованому впливі MfrA [28]. MfrA належить до сімейства пентапептидних повторів білків у складі *M. tuberculosis*, експресія яких викликає формування резистентності до препаратів Q ряду. Білок MfrA зв'язується з ДНК-гіразою та інгібує її активність у формі ДНК-мімікрії, що пояснює його інгібуючу дію на ДНК-гіразу та резистентність до хінолонів [28]. Було встановлено, що оперон Rv2686c-Rv2687c-Rv2688c *M. tuberculosis*, що кодує АТФ-пов'язані касетні транспортні білки, зумовлює розвиток резистентності до ципрофлоксацину і, меншою мірою, до норфлоксацину, моксифлоксацину і спарфлоксацину [59]. Згідно з отриманими даними, рівень резистентності знижується у присутності інгібіторів феномену викиду, таких як резерпін та верапаміл. Однак потрібно уточнити, чи дійсно клінічні штами виробляють MfrA або оперон Rv2686c-Rv2687c-Rv2688c, щоб сформувати клінічну резистентність до хінолонів.

Альтернативні механізми, причетні до формування у *M. tuberculosis* стійкості до препаратів Q ряду, швидше за все, асоціюються з нижчими рівнями резистентності на відміну від тих, які виникають на тлі мутацій *gyr* [15]. Тим не менш, якщо ці альтернативні механізми співіснують з мутаціями на рівні *gyr*, то резистентність, що виявляється, імовірно може бути істотною. Більш того, висловлювалися припущення про те, що генетичні мутації, що лежать в основі резистентності *M. tuberculosis* до препаратів ряду Q, можуть бути дуже різноманітними залежно від конкретного географічного району [38].

Етіонамід (Eto)/нротіонамід(Pto) та тіаміди. Eto (2-етил-ізо-нікотинамід) є похідним ізонікотинової кислоти і має бактерицидні властивості тільки проти *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare* та *M. leprae*. MİK препарату Eto стосовно *M. tuberculosis* становить 0,5–2,0 мкг/мл у рідкому живильному середовищі, 2,5–10,0 мкг/мл в агаровому середовищі Middlebrook 7H11 та 5,0–20,0 мкг/мл у середовищі Левенштейна-Єнсена. Як і H, Eto також є проМФ, яка активується під впливом EtaA/EthA (монооксигенази) [20], [38] і яка пригнічує ту ж мішень, що і H, — ген *inhA* проводить шлях синтезу міколової кислоти [7]. Pto (2-етил-4-піридинкарботіоамід) має майже таку ж структуру та активність, як і Eto. EtaA або EthA це флавін аденозиндинуклеотид (FAD), до складу якого входить фермент, що окислює Eto до відповідного S-оксиду, який надалі окислюється до 2-етил-4-амідопіридину імовірно через нестабільно окислений проміжний продукт сульфінової кислоти [85]. EtaA також активує тіацетазон, тіокарлід, тіобензамід та, можливо, інші тіоамідні препарати [85], що пояснює виникнення

перехресної резистентності між Ето та тіацетазоном, тіокарлідом та іншими тіоамідними та тіомочевинними препаратами [84]. Мутації на ділянці ферменту EtaA/EthA, що активує дію препаратів [20], [38], зумовлюють резистентність до Ето та інших тіоамідів. Крім того, мутації на рівні гена-мішені inhA викликають стійкість і Ето, і Н.

Висновок

Для вирішення проблеми MDR-ТБ та ШЛУ-ТБ потрібні вливання величезних коштів та масштабний розвиток кадрових ресурсів з метою профілактики та протидії страшним сценаріям поширення МС *M. tuberculosis*. Величезне значення мають такі пріоритетні відповідні дії, як прискорене виявлення МС *M. tuberculosis* до ПТП, використання відповідних схем лікування і розробка нових препаратів. Останні досягнення в області секвену-

вання ДНК з високою пропускну здатністю дозволяють визначати послідовність повного геному унікальних медикаментозностійких штамів *M. tuberculosis* з помітно більшою швидкістю та при значно менших витратах, що полегшить пошук нових та невідомих механізмів розвитку МС *M. tuberculosis* та, зрештою, забезпечить підвищення ефективності її виявлення. Більш глибоке розуміння механізмів формування МС у *M. tuberculosis* сприятливо позначиться на прискоренні темпів розробки нових стратегій боротьби з МС ТБ. Адекватний моніторинг МС, особливо MDR/ШЛУ-ТБ у вперше виявлених хворих, та її передачі, характеристика МС штамів на молекулярно-генетичному рівні та аналіз імунного статусу пацієнтів та генетичної сприйнятливості також необхідні для вирішення проблеми репродуктивної здатності, вірулентності та трансмісивності МС штамів *M. tuberculosis*.

ЛІТЕРАТУРА

1. Стандарти охорони здоров'я при туберкульозі: Наказ МОЗ України № 2161 від 06 жовтня 2021. Київ. 193 с.
2. Alangaden G, et al. Characterization of fluoroquinolone-resistant mutant strains of *Mycobacterium tuberculosis* selected in the laboratory and isolated from patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995;39(8):1700–1703. DOI: 10.1128/AAC.39.8.170
3. Alangaden G, et al. Mechanism of resistance to amikacin and kanamycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998;42(5):1295–1297. DOI: 10.1128/AAC.42.5.1295
4. Alcaide F, Pfyffer GE, Telenti A. Role of embB in natural and acquired resistance to ethambutol in mycobacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997;41(10):2270–2273. DOI: 10.1128/aac.41.10.2270
5. Antonova OV, et al. Detection of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* genome determining resistance to fluoroquinolones by hybridization on biological microchips. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2008;145(1):108–113. DOI: 10.1007/s10517-008-0034-5
6. Argyrou A, et al. Proteome-wide profiling of isoniazid targets in *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry.* 2006;45(47):13947–13953. DOI: 10.1021/bi061874m
7. Banerjee A, et al. inhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.* 1994;263(5144):227–230. DOI: 10.1126/science.8284673
8. Baulard A, et al. Activation of the pro-drug ethionamide is regulated in mycobacteria. *J. Biol. Chem.* 2000;275(36):28326–28331. DOI: 10.1074/jbc.M003744200
9. Becerra MC, et al. Using treatment failure under effective directly observed short-course chemotherapy programs to identify patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2000;4(2):108–114. PMID: 10694087
10. Belanger A, 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;93(21):11919–11924. DOI: 10.1073/pnas.93.21.11919
11. Bodmer T, et al. Mutation position and type of substitution in the beta-subunit of the RNA polymerase influence in-vitro activity of rifamycins in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1995;35(2):345–348. DOI: 10.1093/jac/35.2.345
12. Boshoff HI, Mizrahi V, Barry CE. Effects of Pyrazinamide on Fatty Acid Synthesis by Whole *Mycobacterial Cells* and Purified Fatty Acid Synthase I. *J. Bacteriol.* 2002;184(8):2167–2172. DOI: 10.1128/JB.184.8.2167-2172.2002
13. Caminero JA. Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008;12(8):869–877. PMID: 18647445
14. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2003;52(RR-11):1–77.
15. Cheng AF, et al. Multiplex PCR amplicon conformation analysis for rapid detection of gyrA mutations in fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(2):596–601. DOI: 10.1128/AAC.48.2.596-601.2004
16. Cheng SJ, et al. pncA mutations as a major mechanism of pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: spread of a monoresistant strain in Quebec, Canada. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000;44(3):528–532. DOI: 10.1128/AAC.44.3.528-532.2000
17. Chiang CY, et al. Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study. *Eur. Respir. J.* 2006;28:980–985. DOI: 10.1183/09031936.06.00125705
18. Cooksey RC, et al. Characterization of streptomycin resistance mechanisms among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients in New York City. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996;40(5):1186–1188. DOI: 10.1128/AAC.40.5.1186
19. Davies J, Gorini L, Davis B. Misreading of RNA codewords induced by aminoglycoside antibiotics. *Mol. Pharmacol.* 1965;1(1):93–106. PMID: 4284262
20. DeBarber A, et al. Ethionamide activation and sensitivity in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2000;97(17):9677–9682. DOI: 10.1073/pnas.97.17.9677
21. Deretic V, et al. *Mycobacterium tuberculosis* is a natural mutant with an inactivated oxidative-stress regulatory gene: implications for sensitivity to isoniazid. *Mol. Microbiol.* 1995;17(5):889–900. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1995.mmi_17050889.x

REFERENCES

1. *Standarty okhorony zdorovya pry tüberkulozi: Nakaz MOZ Ukrainy № 2161 vid 06 zhovtnya 2021* (Health care standards for tuberculosis: Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2161 dated October 6, 2021). Kyiv. 193 p.
2. Alangaden G, et al. Characterization of fluoroquinolone-resistant mutant strains of *Mycobacterium tuberculosis* selected in the laboratory and isolated from patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995;39(8):1700–1703. DOI: 10.1128/AAC.39.8.170
3. Alangaden G, et al. Mechanism of resistance to amikacin and kanamycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998;42(5):1295–1297. DOI: 10.1128/AAC.42.5.1295
4. Alcaide F, Pfyffer GE, Telenti A. Role of embB in natural and acquired resistance to ethambutol in mycobacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997;41(10):2270–2273. DOI: 10.1128/aac.41.10.2270
5. Antonova OV, et al. Detection of mutations in *Mycobacterium tuberculosis* genome determining resistance to fluoroquinolones by hybridization on biological microchips. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2008;145(1):108–113. DOI: 10.1007/s10517-008-0034-5
6. Argyrou A, et al. Proteome-wide profiling of isoniazid targets in *Mycobacterium tuberculosis*. *Biochemistry.* 2006;45(47):13947–13953. DOI: 10.1021/bi061874m
7. Banerjee A, et al. inhA, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.* 1994;263(5144):227–230. DOI: 10.1126/science.8284673
8. Baulard A, et al. Activation of the pro-drug ethionamide is regulated in mycobacteria. *J. Biol. Chem.* 2000;275(36):28326–28331. DOI: 10.1074/jbc.M003744200
9. Becerra MC, et al. Using treatment failure under effective directly observed short-course chemotherapy programs to identify patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2000;4(2):108–114. PMID: 10694087
10. Belanger A, 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;93(21):11919–11924. DOI: 10.1073/pnas.93.21.11919
11. Bodmer T, et al. Mutation position and type of substitution in the beta-subunit of the RNA polymerase influence in-vitro activity of rifamycins in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1995;35(2):345–348. DOI: 10.1093/jac/35.2.345
12. Boshoff HI, Mizrahi V, Barry CE. Effects of Pyrazinamide on Fatty Acid Synthesis by Whole *Mycobacterial Cells* and Purified Fatty Acid Synthase I. *J. Bacteriol.* 2002;184(8):2167–2172. DOI: 10.1128/JB.184.8.2167-2172.2002
13. Caminero JA. Likelihood of generating MDR-TB and XDR-TB under adequate National Tuberculosis Control Programme implementation. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008;12(8):869–877. PMID: 18647445
14. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis, American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2003;52(RR-11):1–77.
15. Cheng AF, et al. Multiplex PCR amplicon conformation analysis for rapid detection of gyrA mutations in fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(2):596–601. DOI: 10.1128/AAC.48.2.596-601.2004
16. Cheng SJ, et al. pncA mutations as a major mechanism of pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: spread of a monoresistant strain in Quebec, Canada. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000;44(3):528–532. DOI: 10.1128/AAC.44.3.528-532.2000
17. Chiang CY, et al. Outcome of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: a 6-yr follow-up study. *Eur. Respir. J.* 2006;28:980–985. DOI: 10.1183/09031936.06.00125705
18. Cooksey RC, et al. Characterization of streptomycin resistance mechanisms among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from patients in New York City. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996;40(5):1186–1188. DOI: 10.1128/AAC.40.5.1186
19. Davies J, Gorini L, Davis B. Misreading of RNA codewords induced by aminoglycoside antibiotics. *Mol. Pharmacol.* 1965;1(1):93–106. PMID: 4284262
20. DeBarber A, et al. Ethionamide activation and sensitivity in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2000;97(17):9677–9682. DOI: 10.1073/pnas.97.17.9677
21. Deretic V, et al. *Mycobacterium tuberculosis* is a natural mutant with an inactivated oxidative-stress regulatory gene: implications for sensitivity to isoniazid. *Mol. Microbiol.* 1995;17(5):889–900. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1995.mmi_17050889.x

22. Drlica K, Malik M. Fluoroquinolones: action and resistance. *Curr. Top. Med. Chem.* 2003;3(3):249–282. DOI: 10.2174/1568026033452537
23. Espinal MA, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA.* 2000;283(19):2537–2545. DOI: 10.1001/jama.283.19.2537
24. Finken M, et al. Molecular basis of streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: alterations of the ribosomal protein S12 gene and point mutations within a functional 16S ribosomal RNA pseudoknot. *Mol. Microbiol.* 1993;9(6):1239–1246.
25. Hanif M, Malik S, Dhingra VK. Acquired drug resistance pattern in tuberculosis cases at the State Tuberculosis Centre, Delhi, India. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2009;13(1):74–78. PMID: 19105882
26. Hazbon MH, et al. Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50(8):2640–2649. DOI: 10.1128/AAC.00112-06
27. Hazbon MH, et al. Role of embB codon 306 Mutations in *Mycobacterium tuberculosis* Revisited: a Novel aAssociation with Broad Drug Resistance and IS6110 Clustering Rather than Ethambutol Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49(9):3794–3802. DOI: 10.1128/AAC.49.9.3794-3802.2005
28. Hegde SS, et al. A fluoroquinolone resistance protein from *Mycobacterium tuberculosis* that mimics DNA. *Science* 2005;308(5727):1480–1483. DOI: 10.1126/science.1110699
29. Heym B, et al. Effects of overexpression of the alkyl hydroperoxide reductase AhpC on the virulence and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 1997;65(4):1395–1401. DOI: 10.1128/iai.65.4.1395-1401.1997
30. Heym B, et al. Missense mutations in the catalase-peroxidase gene, katG, are associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol. Microbiol.* 1995;15(2):235–245. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1995.tb02238.x
31. Hirano K, et al. Mutation in pncA is a major mechanism of pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle Lung Dis.* 1997;78(2):117–122. DOI: 10.1016/S0962-8479(98)80004-x
32. Honore N, Cole ST. Streptomycin resistance in mycobacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994;38(2):238–242. DOI: 10.1128/aac.38.2.23
33. Honore N, Marchal G, Cole ST. Novel mutation in 16S rRNA associated with streptomycin dependence in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995;39(3):769–770. DOI: 10.1128/AAC.39.3.769
34. Johansen S, et al. Capreomycin binds across the ribosomal subunit interface using tlyA-encoded 2'-O-methylations in 16S and 23S rRNAs. *Mol. Cell.* 2006;23(2):173–182. DOI: 10.1016/j.molcel.2006.05.044
35. Johnsson K, King DS, Schultz PG. Studies on the Mechanism of action of Isoniazid and Ethionamide in the Chemotherapy of Tuberculosis. *J. Am. Chem. Soc.* 1995;117(17):5009–5010. DOI:10.1021/ja00122a038
36. Kocagoz T, et al. Gyrase mutations in laboratory selected, fluoroquinolone-resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra. *J. Antimicrob. Agents Chemother.* 1996;40(8):1768–1774. DOI: 10.1128/AAC.40.8.1768
37. Konno K, Feldmann FM, McDermott W. Pyrazinamide susceptibility and amidase activity of tubercle bacilli. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1967;95(3):461–469. DOI: 10.1164/arrd.1967.95.3.461
38. Lee AS, et al. Characterization of pyrazinamide and ofloxacin resistance among drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Singapore. *Int. J. Infect. Dis.* 2002;6(1):48–51. DOI: 10.1016/S1201-9712(02)90136-0
39. Leimane V, et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2005;365(9456):318–326. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17786-1
40. Lemaitre N, et al. Characterization of new mutations in pyrazinamide-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* and identification of conserved regions important for the catalytic activity of the pyrazinamidase PncA. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999;43(7):1761–1763. DOI: 10.1128/aac.43.7.1761
41. Louw GE, et al. Frequency and implications of pyrazinamide resistance in managing previously treated tuberculosis patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2006;10(7):802–807. PMID: 16848344
42. Marttila HJ, et al. pncA mutations in pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from northwestern Russia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999;43(7):1764–1766. DOI: 10.1128/aac.43.7.1764
43. Matrat S, et al. Functional analysis of DNA gyrase mutant enzymes carrying mutations at position 88 in the A subunit found in clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50(12):4170–4173. DOI: 10.1128/AAC.00944-06
44. Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM. Molecular analysis of cross-resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49(8):3192–3197. DOI: 10.1128/AAC.49.8.3192-3197.2005
45. Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM. Mutation of tlyA confers capreomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49(2):571–577. DOI: 10.1128/AAC.49.2.571-577.2005
46. McDermott W, Tompsett R. Activation of pyrazinamide and nicotinamide in acidic environment in vitro. *Am. Rev. Tuberc.* 1954;70(4):748–754. DOI: 10.1164/art.1954.70.4.748
47. Middlebrook G. Isoniazid-resistance and catalase activity of tubercle bacilli; a preliminary report. *Am. Rev. Tuberc.* 1954;69(3):471–472. DOI: 10.1164/art.1954.69.3.471
48. Migliori GB, et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur. Respir. J.* 2007;30(4):623–626. DOI: 10.1183/09031936.00077307
49. Migliori GB, et al. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur. Respir. J.* 2008;31(6):1155–1159. DOI: 10.1183/09031936.00028708
50. Mikusov K, et al. Biogenesis of the mycobacterial cell wall and the site of action of ethambutol. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995;39(11):2484–2489. DOI: 10.1128/aac.39.11.2484
51. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* 1985;66(3):219–225. DOI: 10.1016/0041-3879(85)90040-6
52. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986;133(3):423–430. DOI: 10.1164/arrd.1986.133.3.423
22. Drlica K, Malik M. Fluoroquinolones: action and resistance. *Curr. Top. Med. Chem.* 2003;3(3):249–282. DOI: 10.2174/1568026033452537
23. Espinal MA, et al. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *JAMA.* 2000;283(19):2537–2545. DOI: 10.1001/jama.283.19.2537
24. Finken M, et al. Molecular basis of streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: alterations of the ribosomal protein S12 gene and point mutations within a functional 16S ribosomal RNA pseudoknot. *Mol. Microbiol.* 1993;9(6):1239–1246.
25. Hanif M, Malik S, Dhingra VK. Acquired drug resistance pattern in tuberculosis cases at the State Tuberculosis Centre, Delhi, India. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2009;13(1):74–78. PMID: 19105882
26. Hazbon MH, et al. Population genetics study of isoniazid resistance mutations and evolution of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50(8):2640–2649. DOI: 10.1128/AAC.00112-06
27. Hazbon MH, et al. Role of embB codon 306 Mutations in *Mycobacterium tuberculosis* Revisited: a Novel aAssociation with Broad Drug Resistance and IS6110 Clustering Rather than Ethambutol Resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49(9):3794–3802. DOI: 10.1128/AAC.49.9.3794-3802.2005
28. Hegde SS, et al. A fluoroquinolone resistance protein from *Mycobacterium tuberculosis* that mimics DNA. *Science* 2005;308(5727):1480–1483. DOI: 10.1126/science.1110699
29. Heym B, et al. Effects of overexpression of the alkyl hydroperoxide reductase AhpC on the virulence and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 1997;65(4):1395–1401. DOI: 10.1128/iai.65.4.1395-1401.1997
30. Heym B, et al. Missense mutations in the catalase-peroxidase gene, katG, are associated with isoniazid resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol. Microbiol.* 1995;15(2):235–245. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1995.tb02238.x
31. Hirano K, et al. Mutation in pncA is a major mechanism of pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle Lung Dis.* 1997;78(2):117–122. DOI: 10.1016/S0962-8479(98)80004-x
32. Honore N, Cole ST. Streptomycin resistance in mycobacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994;38(2):238–242. DOI: 10.1128/aac.38.2.23
33. Honore N, Marchal G, Cole ST. Novel mutation in 16S rRNA associated with streptomycin dependence in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995;39(3):769–770. DOI: 10.1128/AAC.39.3.769
34. Johansen S, et al. Capreomycin binds across the ribosomal subunit interface using tlyA-encoded 2'-O-methylations in 16S and 23S rRNAs. *Mol. Cell.* 2006;23(2):173–182. DOI: 10.1016/j.molcel.2006.05.044
35. Johnsson K, King DS, Schultz PG. Studies on the Mechanism of action of Isoniazid and Ethionamide in the Chemotherapy of Tuberculosis. *J. Am. Chem. Soc.* 1995;117(17):5009–5010. DOI:10.1021/ja00122a038
36. Kocagoz T, et al. Gyrase mutations in laboratory selected, fluoroquinolone-resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra. *J. Antimicrob. Agents Chemother.* 1996;40(8):1768–1774. DOI: 10.1128/AAC.40.8.1768
37. Konno K, Feldmann FM, McDermott W. Pyrazinamide susceptibility and amidase activity of tubercle bacilli. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1967;95(3):461–469. DOI: 10.1164/arrd.1967.95.3.461
38. Lee AS, et al. Characterization of pyrazinamide and ofloxacin resistance among drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Singapore. *Int. J. Infect. Dis.* 2002;6(1):48–51. DOI: 10.1016/S1201-9712(02)90136-0
39. Leimane V, et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet* 2005;365(9456):318–326. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17786-1
40. Lemaitre N, et al. Characterization of new mutations in pyrazinamide-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* and identification of conserved regions important for the catalytic activity of the pyrazinamidase PncA. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999;43(7):1761–1763. DOI: 10.1128/aac.43.7.1761
41. Louw GE, et al. Frequency and implications of pyrazinamide resistance in managing previously treated tuberculosis patients. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2006;10(7):802–807. PMID: 16848344
42. Marttila HJ, et al. pncA mutations in pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from northwestern Russia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999;43(7):1764–1766. DOI: 10.1128/aac.43.7.1764
43. Matrat S, et al. Functional analysis of DNA gyrase mutant enzymes carrying mutations at position 88 in the A subunit found in clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50(12):4170–4173. DOI: 10.1128/AAC.00944-06
44. Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM. Molecular analysis of cross-resistance to capreomycin, kanamycin, amikacin, and viomycin in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49(8):3192–3197. DOI: 10.1128/AAC.49.8.3192-3197.2005
45. Maus CE, Plikaytis BB, Shinnick TM. Mutation of tlyA confers capreomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49(2):571–577. DOI: 10.1128/AAC.49.2.571-577.2005
46. McDermott W, Tompsett R. Activation of pyrazinamide and nicotinamide in acidic environment in vitro. *Am. Rev. Tuberc.* 1954;70(4):748–754. DOI: 10.1164/art.1954.70.4.748
47. Middlebrook G. Isoniazid-resistance and catalase activity of tubercle bacilli; a preliminary report. *Am. Rev. Tuberc.* 1954;69(3):471–472. DOI: 10.1164/art.1954.69.3.471
48. Migliori GB, et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur. Respir. J.* 2007;30(4):623–626. DOI: 10.1183/09031936.00077307
49. Migliori GB, et al. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur. Respir. J.* 2008;31(6):1155–1159. DOI: 10.1183/09031936.00028708
50. Mikusov K, et al. Biogenesis of the mycobacterial cell wall and the site of action of ethambutol. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995;39(11):2484–2489. DOI: 10.1128/aac.39.11.2484
51. Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tubercle* 1985;66(3):219–225. DOI: 10.1016/0041-3879(85)90040-6
52. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986;133(3):423–430. DOI: 10.1164/arrd.1986.133.3.423

53. Nair J, et al. The rpsL gene and streptomycin resistance in single and multiple drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol. Microbiol.* 1993;10(3):521–527. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1993.tb00924.x
54. Nakamura M, Harano Y, Koga T. [Isolation of a strain of *M. tuberculosis* which is considered to be rifampicin-dependent, from a patient with long-lasting smear positive and culture diff cult (SPCD) mycobacteria]. *Kekkaku.* 1990;65(9):569–574. PMID: 2122052
55. Okamoto S, et al. Loss of a conserved 7-methylguanosine modification in 16S rRNA confers low-level streptomycin resistance in bacteria. *Mol. Microbiol.* 2007;63(4):1096–1106. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05585.x
56. Park IN, et al. Impact of short-term exposure to fluoroquinolones on ofloxacin resistance in HIV-negative patients with tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007;11(3):319–324. PMID: 17352099
57. Park SK, et al. Self-administered, standardised regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004;8(3):361–368. PMID: 15139476
58. Parsons LM, et al. Phenotypic and molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* isolates resistant to both isoniazid and ethambutol. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49(6):2218–2225. DOI: 10.1128/AAC.49.6.2218-2225.2005
59. Pasca MR, et al. Rv2686c-Rv2687c-Rv2688c, an ABC fluoroquinolone efflux pump in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(8):3175–3178. DOI: 10.1128/AAC.48.8.3175-3178.2004
60. Perdigo J, et al. Genetic characterisation of the ethambutol resistance-determining region in *Mycobacterium tuberculosis*: prevalence and significance of embB306 mutations. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2009;33(4):334–338. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.09.021
61. Pitaksajakul P, et al. Mutations in the gyrA and gyrB genes of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* from TB patients in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 2005;36 Suppl. 4:228–237. PMID: 16438215
62. Portugal I, et al. pncA mutations in pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Portugal. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(7):2736–2738. DOI: 10.1128/AAC.48.7.2736-2738.2004
63. Rawat R, Whitty A, Tonge PJ. The isoniazid-NAD adduct is a slow, tight-binding inhibitor of InhA, the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase: adduct affinity and drug resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2003;100(24):13881–13886. DOI: 10.1073/pnas.2235848100
64. Rozwarski DA, et al. Modification of the NADH of the isoniazid target (InhA) from *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1998;279(5347):98–102. DOI: 10.1126/science.279.5347.98
65. Saf H, et al. Transfer of embB codon 306 mutations into clinical *Mycobacterium tuberculosis* strains alters susceptibility to ethambutol, isoniazid, and rifampin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008;52(6):2027–2034. DOI: 10.1128/AAC.01486-07
66. Scorpio A, et al. Characterization of pncA mutations in pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997;41(3):540–543. DOI: 10.1128/AAC.41.3.540
67. Scorpio A, Zhang Y. Mutations in pncA, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the anti-tuberculous drug pyrazinamide in *tubercle bacillus*. *Nat. Med.* 1996;2(6):662–667. DOI: 10.1038/nm0696-662
68. Sherman DR, et al. Disparate responses to oxidative stress in saprophytic and pathogenic mycobacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1995;92(14):6625–6629. DOI: 10.1073/pnas.92.14.6625
69. Shi R, et al. Lack of correlation between embB mutation and ethambutol MIC in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from China. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007;51(12):4515–4517. DOI: 10.1128/AAC.00416-07
70. Shoeb HA, et al. Peroxidase-mediated oxidation of isoniazid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985;27(3):399–403. DOI: 10.1128/AAC.27.3.399
71. Spies FS, et al. Identification of mutations related to streptomycin resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and possible involvement of efflux mechanism. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008;52(8):2947–2949. DOI: 10.1128/AAC.01570-07
72. Sreevatsan S, et al. Mutations associated with pyrazinamide resistance in pncA of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997;41(3):636–640. DOI: 10.1128/aac.41.3.636
73. Sreevatsan S, et al. Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily recent global dissemination. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1997;94(18):9869–9874. DOI:10.1073/pnas.94.18.9869
74. Sulochana S, et al. Analysis of fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from India. *J. Chemother.* 2007;19(2):166–171. DOI: 10.1179/joc.2007.19.2.166
75. Sun Z, et al. Comparison of gyrA gene mutations between laboratory-selected of oxacin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical isolates. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2008;31(2):115–121. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.10.014
76. Suzuki Y, et al. Detection of kanamycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by identifying mutations in the 16S rRNA gene. *J. Clin. Microbiol.* 1998;36(5):1220–1225. DOI: 10.1128/jcm.36.5.1220-1225.1998
77. Takayama K, Kilburn J. Inhibition of synthesis of arabinogalactan by ethambutol in *Mycobacterium smegmatis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989;33(9):1493–1499. DOI: 10.1128/aac.33.9.1493
78. Takiff H, et al. Cloning and nucleotide sequence of *Mycobacterium tuberculosis* gyrA and gyrB genes and detection of quinolone resistance mutations. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994;38(4):773–780. DOI: 10.1128/aac.38.4.773
79. Tarshis MS, Weed WA Jr. Lack of significant in vitro sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide on three different solid media. *Am. Rev. Tuberc.* 1953;67(3):391–395. DOI: 10.1164/art.1953.67.3.391
80. Telenti A, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993;341(8846):647–650. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90417-f
81. Telenti A, et al. The emb operon, a unique gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nature Med.* 1997;3(5):567–570. DOI: 10.1038/nm0597-567
82. Timmins GS, et al. Nitric oxide generated from isoniazid activation by KatG: source of nitric oxide and activity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(8):3006–3009. DOI: 10.1128/AAC.48.8.3006-3009.2004
83. Traore H, et al. Detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from
53. Nair J, et al. The rpsL gene and streptomycin resistance in single and multiple drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol. Microbiol.* 1993;10(3):521–527. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1993.tb00924.x
54. Nakamura M, Harano Y, Koga T. [Isolation of a strain of *M. tuberculosis* which is considered to be rifampicin-dependent, from a patient with long-lasting smear positive and culture diff cult (SPCD) mycobacteria]. *Kekkaku.* 1990;65(9):569–574. PMID: 2122052
55. Okamoto S, et al. Loss of a conserved 7-methylguanosine modification in 16S rRNA confers low-level streptomycin resistance in bacteria. *Mol. Microbiol.* 2007;63(4):1096–1106. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05585.x
56. Park IN, et al. Impact of short-term exposure to fluoroquinolones on ofloxacin resistance in HIV-negative patients with tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007;11(3):319–324. PMID: 17352099
57. Park SK, et al. Self-administered, standardised regimens for multidrug-resistant tuberculosis in South Korea. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004;8(3):361–368. PMID: 15139476
58. Parsons LM, et al. Phenotypic and molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* isolates resistant to both isoniazid and ethambutol. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005;49(6):2218–2225. DOI: 10.1128/AAC.49.6.2218-2225.2005
59. Pasca MR, et al. Rv2686c-Rv2687c-Rv2688c, an ABC fluoroquinolone efflux pump in *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(8):3175–3178. DOI: 10.1128/AAC.48.8.3175-3178.2004
60. Perdigo J, et al. Genetic characterisation of the ethambutol resistance-determining region in *Mycobacterium tuberculosis*: prevalence and significance of embB306 mutations. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2009;33(4):334–338. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.09.021
61. Pitaksajakul P, et al. Mutations in the gyrA and gyrB genes of fluoroquinolone-resistant *Mycobacterium tuberculosis* from TB patients in Thailand. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 2005;36 Suppl. 4:228–237. PMID: 16438215
62. Portugal I, et al. pncA mutations in pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Portugal. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(7):2736–2738. DOI: 10.1128/AAC.48.7.2736-2738.2004
63. Rawat R, Whitty A, Tonge PJ. The isoniazid-NAD adduct is a slow, tight-binding inhibitor of InhA, the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase: adduct affinity and drug resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2003;100(24):13881–13886. DOI: 10.1073/pnas.2235848100
64. Rozwarski DA, et al. Modification of the NADH of the isoniazid target (InhA) from *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1998;279(5347):98–102. DOI: 10.1126/science.279.5347.98
65. Saf H, et al. Transfer of embB codon 306 mutations into clinical *Mycobacterium tuberculosis* strains alters susceptibility to ethambutol, isoniazid, and rifampin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008;52(6):2027–2034. DOI: 10.1128/AAC.01486-07
66. Scorpio A, et al. Characterization of pncA mutations in pyrazinamide-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997;41(3):540–543. DOI: 10.1128/AAC.41.3.540
67. Scorpio A, Zhang Y. Mutations in pncA, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the anti-tuberculous drug pyrazinamide in *tubercle bacillus*. *Nat. Med.* 1996;2(6):662–667. DOI: 10.1038/nm0696-662
68. Sherman DR, et al. Disparate responses to oxidative stress in saprophytic and pathogenic mycobacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1995;92(14):6625–6629. DOI: 10.1073/pnas.92.14.6625
69. Shi R, et al. Lack of correlation between embB mutation and ethambutol MIC in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from China. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007;51(12):4515–4517. DOI: 10.1128/AAC.00416-07
70. Shoeb HA, et al. Peroxidase-mediated oxidation of isoniazid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985;27(3):399–403. DOI: 10.1128/AAC.27.3.399
71. Spies FS, et al. Identification of mutations related to streptomycin resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and possible involvement of efflux mechanism. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008;52(8):2947–2949. DOI: 10.1128/AAC.01570-07
72. Sreevatsan S, et al. Mutations associated with pyrazinamide resistance in pncA of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997;41(3):636–640. DOI: 10.1128/aac.41.3.636
73. Sreevatsan S, et al. Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily recent global dissemination. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1997;94(18):9869–9874. DOI:10.1073/pnas.94.18.9869
74. Sulochana S, et al. Analysis of fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from India. *J. Chemother.* 2007;19(2):166–171. DOI: 10.1179/joc.2007.19.2.166
75. Sun Z, et al. Comparison of gyrA gene mutations between laboratory-selected of oxacin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains and clinical isolates. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2008;31(2):115–121. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.10.014
76. Suzuki Y, et al. Detection of kanamycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* by identifying mutations in the 16S rRNA gene. *J. Clin. Microbiol.* 1998;36(5):1220–1225. DOI: 10.1128/jcm.36.5.1220-1225.1998
77. Takayama K, Kilburn J. Inhibition of synthesis of arabinogalactan by ethambutol in *Mycobacterium smegmatis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989;33(9):1493–1499. DOI: 10.1128/aac.33.9.1493
78. Takiff H, et al. Cloning and nucleotide sequence of *Mycobacterium tuberculosis* gyrA and gyrB genes and detection of quinolone resistance mutations. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1994;38(4):773–780. DOI: 10.1128/aac.38.4.773
79. Tarshis MS, Weed WA Jr. Lack of significant in vitro sensitivity of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide on three different solid media. *Am. Rev. Tuberc.* 1953;67(3):391–395. DOI: 10.1164/art.1953.67.3.391
80. Telenti A, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993;341(8846):647–650. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90417-f
81. Telenti A, et al. The emb operon, a unique gene cluster of *Mycobacterium tuberculosis* involved in resistance to ethambutol. *Nature Med.* 1997;3(5):567–570. DOI: 10.1038/nm0597-567
82. Timmins GS, et al. Nitric oxide generated from isoniazid activation by KatG: source of nitric oxide and activity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(8):3006–3009. DOI: 10.1128/AAC.48.8.3006-3009.2004
83. Traore H, et al. Detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from

- diverse countries by a commercial line probe assay as an initial indicator of multidrug resistance. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2000;4(5):481–484. PMID: 10815743
84. Trnka L. Thiosemicarbazones. In: Bartmann K. et al. *Anti-tuberculosis drugs*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1988:92–103.
85. Vannelli T, Dykman A, Ortiz de Montellano P. The antituberculosis drug ethionamide is activated by a flavoprotein monooxygenase. *J. Biol. Chem.* 2002;277(15):12824–12829. DOI: 10.1074/jbc.M110751200
86. van Doorn HR, et al. Fluoroquinolone resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis* with locked nucleic acid probe real-time PCR. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008;12(7):736–742. PMID: 18544197
87. Varelzdis BP, et al. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. WHO recommendations. *Tubercle. Lung Dis.* 1994;75(1):1–7. DOI: 10.1016/0962-8479(94)90096-5
88. Vilcheze C, et al. Mycothiol biosynthesis is essential for ethionamide susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol. Microbiol.* 2008;69(5):1316–1329. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2008.06365.x
89. Wade MM, Zhang Y. Anaerobic incubation conditions enhance pyrazinamide activity against *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Med. Microbiol.* 2004;53(Pt8):769–773. DOI: 10.1099/jmm.0.45639-0
90. Wade MM, Zhang Y. Effects of weak acids, UV and proton motive force inhibitors on pyrazinamide activity against *Mycobacterium tuberculosis* in vitro. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006;58(5):936–941. DOI: 10.1093/jac/dkl358
91. Wang JY, et al. Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Thorax* 2006;61(10):903–908. DOI: 10.1136/thx.2005.056887
92. Wang JY, et al. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates: associated genetic mutations and relationship to antimicrobial exposure. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007;59(5):860–865. DOI: 10.1093/jac/dkm061
93. WHO Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. Geneva: WHO. 2018. URL : http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0004/336118/ELITBLaboratory_diag_algorithm_RUS.pdf?ua=1 Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies
94. WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report no. 4. Geneva: WHO. 2008. URL: http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf.
95. Williams DL, et al. Contribution of *rpoB* mutations to development of rifamycin cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother* 1998;42(7):1853–1857. DOI: 10.1128/AAC.42.7.1853
96. Winder F. Mode of action of the antimycobacterial agents and associated aspects of the molecular biology of mycobacteria. In: Ratledge C, Stanford J, eds. *The biology of mycobacteria*. Vol. 1. New York, NY, USA: Academic Press, 1982:354–438.
97. Wolucka B, et al. Recognition of the lipid intermediate for arabinogalactan/arabinomannan biosynthesis and its relation to the mode of action of ethambutol on mycobacteria. *J. Biol. Chem.* 1994;269(37):23328–23335. PMID: 8083238
98. Zhang Y, et al. Mode of action of pyrazinamide: disruption of *Mycobacterium tuberculosis* membrane transport and energetics by pyrazinoic acid. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003;52(5):790–795. DOI: 10.1093/jac/dkg446
99. Zhang Y, Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2003;7(1):6–21. PMID: 12701830
100. Zhang Y, et al. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992;358(6387):591–593. DOI: 10.1038/358591a0
101. Zhang Y, Telenti A. Genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. In: Hatfull G, Jacobs WR, eds. *Molecular genetics of mycobacteria*. Washington DC, USA: ASM Press, 2000:235–254.
102. Zhang Y, et al. Role of acid pH and deficient efflux of pyrazinoic acid in unique susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *J. Bacteriol.* 1999;181(7):2044–2049. DOI: 10.1128/JB.181.7.2044-2049.1999
103. Zhong M, et al. [Growth of rifampin-dependent *Mycobacterium tuberculosis* in conditions without rifampin]. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi.* 2002;25(10):588–590. PMID: 12490123
104. Zhou J, et al. Selection of antibiotic-resistant bacterial mutants: allelic diversity among fluoroquinolone-resistant mutations. *J. Infect. Dis.* 2000;182(2):517–525. DOI: 10.1086/315708
105. Zimhony O, et al. Pyrazinamide inhibits the eukaryotic-like fatty acid synthetase I (FASI) of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat. Med.* 2000;6(9):1043–1047. DOI: 10.1038/79558
- diverse countries by a commercial line probe assay as an initial indicator of multidrug resistance. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2000;4(5):481–484. PMID: 10815743
84. Trnka L. Thiosemicarbazones. In: Bartmann K. et al. *Anti-tuberculosis drugs*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1988:92–103.
85. Vannelli T, Dykman A, Ortiz de Montellano P. The antituberculosis drug ethionamide is activated by a flavoprotein monooxygenase. *J. Biol. Chem.* 2002;277(15):12824–12829. DOI: 10.1074/jbc.M110751200
86. van Doorn HR, et al. Fluoroquinolone resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis* with locked nucleic acid probe real-time PCR. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008;12(7):736–742. PMID: 18544197
87. Varelzdis BP, et al. Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. WHO recommendations. *Tubercle. Lung Dis.* 1994;75(1):1–7. DOI: 10.1016/0962-8479(94)90096-5
88. Vilcheze C, et al. Mycothiol biosynthesis is essential for ethionamide susceptibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol. Microbiol.* 2008;69(5):1316–1329. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2008.06365.x
89. Wade MM, Zhang Y. Anaerobic incubation conditions enhance pyrazinamide activity against *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Med. Microbiol.* 2004;53(Pt8):769–773. DOI: 10.1099/jmm.0.45639-0
90. Wade MM, Zhang Y. Effects of weak acids, UV and proton motive force inhibitors on pyrazinamide activity against *Mycobacterium tuberculosis* in vitro. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006;58(5):936–941. DOI: 10.1093/jac/dkl358
91. Wang JY, et al. Empirical treatment with a fluoroquinolone delays the treatment for tuberculosis and is associated with a poor prognosis in endemic areas. *Thorax* 2006;61(10):903–908. DOI: 10.1136/thx.2005.056887
92. Wang JY, et al. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates: associated genetic mutations and relationship to antimicrobial exposure. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007;59(5):860–865. DOI: 10.1093/jac/dkm061
93. WHO Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. Geneva: WHO. 2018. URL : http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0004/336118/ELITBLaboratory_diag_algorithm_RUS.pdf?ua=1 Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies
94. WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Report no. 4. Geneva: WHO. 2008. URL: http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf.
95. Williams DL, et al. Contribution of *rpoB* mutations to development of rifamycin cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother* 1998;42(7):1853–1857. DOI: 10.1128/AAC.42.7.1853
96. Winder F. Mode of action of the antimycobacterial agents and associated aspects of the molecular biology of mycobacteria. In: Ratledge C, Stanford J, eds. *The biology of mycobacteria*. Vol. 1. New York, NY, USA: Academic Press, 1982:354–438.
97. Wolucka B, et al. Recognition of the lipid intermediate for arabinogalactan/arabinomannan biosynthesis and its relation to the mode of action of ethambutol on mycobacteria. *J. Biol. Chem.* 1994;269(37):23328–23335. PMID: 8083238
98. Zhang Y, et al. Mode of action of pyrazinamide: disruption of *Mycobacterium tuberculosis* membrane transport and energetics by pyrazinoic acid. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003;52(5):790–795. DOI: 10.1093/jac/dkg446
99. Zhang Y, Mitchison D. The curious characteristics of pyrazinamide: a review. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2003;7(1):6–21. PMID: 12701830
100. Zhang Y, et al. The catalase-peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992;358(6387):591–593. DOI: 10.1038/358591a0
101. Zhang Y, Telenti A. Genetics of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. In: Hatfull G, Jacobs WR, eds. *Molecular genetics of mycobacteria*. Washington DC, USA: ASM Press, 2000:235–254.
102. Zhang Y, et al. Role of acid pH and deficient efflux of pyrazinoic acid in unique susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *J. Bacteriol.* 1999;181(7):2044–2049. DOI: 10.1128/JB.181.7.2044-2049.1999
103. Zhong M, et al. [Growth of rifampin-dependent *Mycobacterium tuberculosis* in conditions without rifampin]. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi.* 2002;25(10):588–590. PMID: 12490123
104. Zhou J, et al. Selection of antibiotic-resistant bacterial mutants: allelic diversity among fluoroquinolone-resistant mutations. *J. Infect. Dis.* 2000;182(2):517–525. DOI: 10.1086/315708
105. Zimhony O, et al. Pyrazinamide inhibits the eukaryotic-like fatty acid synthetase I (FASI) of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat. Med.* 2000;6(9):1043–1047. DOI: 10.1038/79558