

УДК 616.98:579.873.21+614.48

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ ПГКП-135 НА КУЛЬТУРАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ПАТОГЕННИХ *M. BOVIS*

Зажарський В. В., Давиденко П. О., Гапон Л. В, Паскалова Н. В
Дніпропетровський державний аграрно-економічний університет,
м. Дніпро, Україна, e-mail: zazharskiy@yandex.ru

Були проведені порівняльні дослідження впливу концентрації препаратів ПГКП-135 та ізоніазиду за температур 37 °С на культивування патогенних штамів *M. bovis* на середовищі із рН 6,5 та 7,1 у масових концентраціях 0,1; 0,5; 1 %. За всіма дослідними (0,1, 0,5 та 1,0 %) концентраціями препарату ПГКП-135 відмічена відсутність росту патогенного штаму *M. bovis* 100 пасажу протягом всього періоду спостереження (90 діб). Препарат ПГКП-135 активно впливає на культуральні властивості патогенного штаму *M. bovis*, культивованих на середовищі з рН 6,5 та 7,1 за температури 37 °С, стримуючи ріст і розвиток, володіючи туберкулостатичною дією. Низька концентрація (0,1 та 0,5 %) препарату ізоніазид на середовищі з рН 6,5 та 7,1 за температури 37 °С ріст патогенного штаму *M. bovis* 100-го пасажу не стримує.

Ключові слова: туберкульоз, *M. bovis*, тинкторіальні властивості, морфологічні ознаки, препарат ПГКП-135, ізоніазид

Проблема побічної дії ксенобіотиків і протидії їх токсичним проявам залишається вкрай важливою. Проблема лікування хворих на туберкульоз має значну наукову та соціальну значимість в умовах глобальної епідемії цього захворювання у світі, і в тому числі в Україні (Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control, March 2011). Резистентний туберкульоз є серйозною проблемою охорони здоров'я населення у багатьох країнах, що розвиваються (WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, WHO, 2012). Лікування такого туберкульозу займає більше часу та потребує більш дорогих ліків. Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) – це туберкульоз, на який не діють два найбільш ефективні лікарські засоби: рифампіцин та ізоніазид (Guidelines for Clinical and Operational Management of Drug-Resistant Tuberculosis, 2013).

Частота персистенції *M. bovis* таких штамів в організмі великої рогатої худоби неблагополучних щодо туберкульозу господарств досить висока (у межах 30 %), щоб суттєво визначити тенденцію епізоотичного процесу.

Питання біологічних властивостей мікобактерій, зокрема бичачого виду, дотепер потребують вивчення, оскільки з'являються нові повідомлення авторів про особливості деяких з них. Так, у 2004 році повідомлено про *M. bovis* швидкорослого штаму, а в наступному – про втрату здатності швидко розмножуватися за пасажів через штучне живильне середовище. Також відмічено, що цей, згаданий вище штам *M. bovis*, на такому середовищі конвертує в неацидоустійливі паличкоподібні та ниткоподібні форми з паралельною зміною характеру росту культури: наліт, димка (О. Ткаченко та співавт., 2004; 2009).

Мета роботи: дослідження впливу різних концентрацій препаратів ПГКП-135 та ізоніазиду на культивування патогенних штамів *M. bovis* за температури 37 °С при різних рН середовища.

Матеріал та методи. Дослідження проводилися в лабораторії кафедри епізоотології та інфекційних хвороб тварин факультету ветеринарної медицини Дніпропетровського державного аграрно-економічного університету протягом 2015–2016 р. Культивування та накопичення біомаси досліджуваних штамів *M. bovis* проводили на яєчному живильному середовищі, яке за складом було ідентичним стандартному, виготовленому ТОВ «НДП «Ветеринарна медицина» (м. Харків, Україна). До середовища додавали препарат ПГКП-135 для отримання концентрацій 0,1 %; 0,5 %; 1 %. Дослідження проводили зі встановленням двох рівнів рН: 6,5 та 7,1. Відмірювання необхідної кількості препарату проводили згідно з ГОСТ 27025-86. Розчини готували згідно методик, описаних у ГОСТ 4212-76 та ГОСТ 4517-87.

У виділених і накопичених мікобактерій вивчали тинкторіальні властивості, морфологічні ознаки, а також строки появи первинного росту, його інтенсивність і характер субкультури. Аналіз та оцінку колоній проводили за кількістю, величиною, формою, поверхнею, консистенцією, пігментоутворенням, прозорістю, блиском та емульгованістю у фізіологічному розчині (В. М. Манченко, З. Р. Троценко, М. С. Павленко та ін., 1994; О. А. Ткаченко, М. В. Білан, В. В. Захарський, Л. О. Ковальова, 2010). Тинкторіальні властивості мікобактерій визначали, готуючи мазки із колоній (культур), зафарбованих за методом Ціля–Нільсена та досліджуючи їх під імерсією мікроскопа SUNNY серії XS із цифровим мікроскопічним комплексом «Микмед-2-1600». Морфологію мікобактерій визначали за: довжиною, товщиною, формою, характером кінців клітин, зернистістю та розташуванням.

Гравіметричні вимірювання виконували на лабораторних електронних аналітичних вагах моделі ESJ-200-4 (США).

Результати досліджень. На початку досліду виявляли вплив концентрації препарату та рН середовища на інтенсивність росту культури за температур 37 °С. Для цього відбирали *M. bovis* 100 пасажу, який культивували за температури 37 °С на середовищі з препаратом ПГКП-135 у зазначених концентраціях у термостаті протягом трьох місяців на середовищі з рН 6,5 та 7,1 (у кількості десять пробірок із кожною концентрацією препарату). В якості контролю використовували *M. bovis* 100 пасажу без додавання до середовища препарату ПГКП-135.

Розділ 2. Ветеринарна вірусологія та мікробіологія

Після закінчення цих термінів так само, як і після культивування за температури 37 °С, проводили облік й характеризували ріст колоній мікобактерій (культур). (В. М. Манченко, З. Р. Троценко, М. С. Павленко та ін., 1994).

У підсумку були одержані дані впливу концентрацій препарату ПГКП-135 на культивування *M. bovis* за температур 37 °С на середовищі з різним рН на інтенсивність росту культури.

У таблиці 1 систематизовано дані про культуральні властивості *M. bovis* 100 пасажу, який культивували на середовищі з рН 7,1, що додатково містить препарат ПГКП-135 у трьох концентраціях.

До 7 доби досліду ріст культури 100 пасажу *M. bovis* у контрольній групі на середовищі з рН 7,1 за температури 37 °С не відмічався.

Таблиця 1 – Характеристика культуральних властивостей *M. bovis* 100 пасажу, культивованих на середовищі з рН 7,1 за температури 37 °С

7-а доба досліду			
Контроль	Концентрація препарату ПГКП-135		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Шорсткий наліт	Ріст відсутній	Ріст відсутній	Ріст відсутній
14-а доба досліду			
Контроль	Концентрація препарату ПГКП-135		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Шорсткий наліт та поодинокі білі колонії за лінією посіву	Ріст відсутній	Ріст відсутній	Ріст відсутній
30-а доба досліду			
Контроль	Концентрація препарату ПГКП-135		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст. Гладенькі, дрібні колонії білуватого кольору	Без змін	Без змін	Без змін
60-а доба досліду			
Контроль	Концентрація препарату ПГКП-135		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст. Гладенькі, дрібні колонії білуватого кольору	Ріст відсутній	Ріст відсутній	Ріст відсутній
90-а доба досліду			
Контроль	Концентрація препарату ПГКП-135		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст	Ріст відсутній	Ріст відсутній	Ріст відсутній

Результати, наведені в табл. 1, засвідчили відсутність росту культури *M. bovis* 100 пасажу за усіх (0,1; 0,5 та 1 %) концентрацій препарату ПГКП-135 впродовж усього періоду спостереження (90 діб), що свідчить про туберкулостатичну його дію.

У таблиці 2 систематизовано дані щодо культуральних властивостей *M. bovis* 100 пасажу, який культивували на середовищі з рН 6,5, яке додатково містило препарат ПГКП-135 у трьох концентраціях.

До 7-ї доби досліду ріст культури 100 пасажу *M. bovis* на середовищі з рН 6,5 за температури 37 °С не відмічався.

Таблиця 2 – Характеристика культуральних властивостей *M. bovis* 100 пасажу, культивованих на середовищі з рН 6,5 за температури 37 °С

7-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація препарату ПГКП-135		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Поодинокі колонії за лінією посіву	Ріст відсутній	Ріст відсутній	Ріст відсутній
14-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація препарату ПГКП-135		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст. Колонії дрібні, білі, гладенькі	Ріст відсутній	Ріст відсутній	Ріст відсутній
30-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація препарату ПГКП-135		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст. Колонії дрібні, білі, гладенькі	Ріст відсутній	Ріст відсутній	Ріст відсутній
60-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація препарату ПГКП-135		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст. Колонії дрібні, білі, гладенькі	Ріст відсутній	Ріст відсутній	Ріст відсутній
90-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація препарату ПГКП-135		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст. Колонії дрібні, білі, гладенькі	Ріст відсутній	Ріст відсутній	Ріст відсутній

За результатами дослідю видно, що дія препарату за різних концентрацій на середовищі з рН 6,5 не відрізняється від рН 7,1. За всіма дослідними (0,1; 0,5 та 1,0 %) концентраціями препарату ПГКП-135 нами відмічена відсутність росту патогенного штаму *M. bovis* 100 пасажу протягом всього періоду спостереження (90 діб). Таким чином, можна зробити висновок, що 0,1; 0,5 та 1,0 % концентрації препарату ПГКП-135 активно впливають на культуральні властивості патогенного штаму *M. bovis*, культивованих на середовищі з рН 6,5 за температури 37 °С, стримуючи ріст і розвиток, володіючи туберкулостатичною дією.

Використовувався класичний туберкулостатичний препарат ізоніазид за різних концентрацій, рН середовища та температури 37 °С. Ізоніазид, згідно класифікації протитуберкульозних препаратів міжнародної спілки боротьби із туберкульозом, відноситься до I групи - препарати високої ефективності. В якості контролю використовували *M. bovis* 100 пасажу без додавання до середовища препарату ізоніазид.

Для цього відбирали *M. bovis* 100 пасажу, який культивували за температури 37 °С на середовищі з препаратом ізоніазид у зазначених концентраціях у термостаті протягом трьох місяців на середовищі з рН 6,5 та рН 7,1 (у кількості десять пробірок із кожною концентрацією препарату).

У виділених мікобактерій вивчали строки появи первинного росту, його інтенсивність і характер субкультури.

У таблиці 3 систематизовано дані про культуральні властивості *M. bovis* 100 пасажу, який культивували на середовищі з рН 7,1, що додатково містить препарат ізоніазид у трьох концентраціях.

До 7-ї доби дослідю ріст культури 100 пасажу *M. bovis* на середовищі з рН 7,1 за температури 37 °С не відмічався.

Таблиця 3 – Характеристика культуральних властивостей 100 пасажу *M. bovis*, культивованих на середовищі з рН 7,1 за температури 37 °С

7-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація препарату ізоніазид		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Слизовий наліт	Слизовий наліт жовтуватого кольору	Слизовий наліт	Ріст відсутній
14-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація препарату ізоніазид		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Без змін	Без змін	Поодинокі гладенькі колонії	Ріст відсутній
30-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація препарату ізоніазид		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Численні колонії білого кольору	Поодинокі колонії білуватого кольору	Дрібні колонії білого кольору	Ріст відсутній
60-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація препарату ізоніазид		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст. Гладенькі, дрібні колонії білуватого кольору	Дещо збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній	Дрібні колонії білого кольору	Ріст відсутній
90-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація препарату ізоніазид		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст	Суцільний ріст	Дещо збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній	Ріст відсутній

Характеризуючи отримані дані, що наведені в таблиці 3 нами визначена відсутність росту культури *M. bovis* 100 пасажу за 1 % концентрації препарату ізоніазид. На сьому добу дослідю за 0,1 % концентрації виявлений слизовий наліт жовтуватого кольору, на 30-у добу з'являються поодинокі дрібні білуватого кольору, на 60-добу їх кількість збільшується і на 90-у добу визначаємо суцільний ріст, як і в контролі.

За використання 0,5 % концентрації препарату ізоніазид на 7-у добу виявлений слизовий наліт, на 14 добу дослідю з'являються поодинокі гладенькі колонії, на 30 та 60 добу – дрібні колонії білого кольору. На 90 добу збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній.

Аналізуючи 1 % концентрацію препарату ізоніазид нами визначено відсутність росту патогенного штаму *M. bovis* 100 пасажу протягом усього періоду дослідю (90 діб), що свідчить про туберкулостатичну дію препарату.

Культуральні властивості *M. bovis* 100 пасажу, накопиченого та культивованого на середовищі з рН 6,5 за температури 37 °С з препаратом ізоніазид у трьох концентраціях представлений в таблиці 4.

До 14 доби дослідю ріст культури 100 пасажу *M. bovis* на середовищі з рН 6,5 за температури 37 °С не відмічався.

Таблиця 4 – Характеристика культуральних властивостей 100 пасажу *M. bovis*, культивованих на середовищі з рН 6,5 з препаратом ізоніазид за температури 37 °С

7-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація препарату ізоніазид		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Слизивий наліт	Поодинокі колонії білуватого кольору	Шорсткий наліт	Ріст відсутній
14-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація препарату ізоніазид		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Поодинокі колонії білуватого кольору	Без змін	Поодинокі гладенькі колонії	Ріст відсутній
30-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація препарату ізоніазид		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Численні колонії білого кольору	Поодинокі колонії білуватого кольору	Дрібні колонії білого кольору	Поодинокі дрібні колонії за лінією посіву
60-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація препарату ізоніазид		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст. Колонії дрібні, білі, гладенькі	Ріст білуватих, поодиноких гладеньких колоній	Ріст білуватих, поодиноких гладеньких колоній	Без змін
90-а доба дослідю			
Контроль	Концентрація препарату ізоніазид		
	0,1 %	0,5 %	1 %
Суцільний ріст. Колонії дрібні, білі, гладенькі	Збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній	Збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній	Збільшилася кількість поодиноких дрібних колоній

Аналізуючи результати дослідю, що наведено в табл. 4, нами визначені відмінності дії 1 % концентрації препарату ізоніазид на середовищі з рН 6,5, ніж за рН 7,1. Якщо на середовищі з рН 7,1 ріст культури *M. bovis* 100 пасажу протягом 90 діб культивування не спостерігався, то на середовищі з рН 6,5 з 30 доби з'являються поодинокі дрібні колонії, кількість яких на 90 добу збільшувалась.

0,1 % концентрація препарату ізоніазид незначно впливає на ріст *M. bovis* – вже на 7 добу виявлені поодинокі колонії білуватого кольору, кількість яких поступово збільшується з терміном спостереження.

За 0,5 % концентрації препарату ізоніазид ріст колоній відмічається на 14 добу – колонії дрібні, гладенькі, білого кольору, кількість яких має тенденцію до збільшення протягом терміну спостереження.

Отже, проведені дослідження засвідчили, що препарат ізоніазид за 1 % концентрації пригнічує ріст і розвиток патогенного штаму *M. bovis*, культивованого на середовищі з рН 7,1 за температури 37 °С, що свідчить про туберкулостатичну його дію.

Низька концентрація (0,1 та 0,5 %) препарату ізоніазид на середовищі з рН 6,5 та 7,1 за температури 37 °С ріст патогенного штаму *M. bovis* 100-го пасажу не стримує.

Висновки. 1. Дія препарату ПГКП-135 за різних концентрацій (0,1; 0,5 та 1,0 %) на середовищі з рН 6,5 не відрізняється від рН 7,1 протягом усього періоду спостереження (90 діб), активно впливаючи на культуральні властивості патогенного штаму *M. bovis*, стримуючи його ріст і розвиток, володіючи туберкулостатичною дією.

2. Препарат ізоніазид за 1 % концентрації пригнічує ріст і розвиток патогенного штаму *M. bovis*, культивованого на середовищі з рН 7,1 за температури 37 °С, що свідчить про туберкулостатичну його дію. Низька концентрація (0,1 та 0,5 %) препарату ізоніазид на середовищі з рН 6,5 та 7,1 за температури 37 °С ріст патогенного штаму *M. bovis* 100-го пасажу не стримує.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше вивчення матеріалу, що може бути використано для підвищення ефективності бактеріологічної діагностики туберкульозу тварин, селекції вакцинних штамів для конструювання препаратів специфічної профілактики хвороби.

Список літератури

1. Давиденко, П.О., Білан, М.В., Ткаченко, О.А., 2010. Сенсibiliзувальні, вірулентні властивості та ліпідний склад *M. bovis*, багаторазово пасажованих через щільне живильне середовище з рН 7,1. Ветеринарна медицина України 2: 20–22.
2. Кассич, Ю.А., 1990. Туберкулез животных и меры борьбы с ним. Урожай, Київ. 304 р.
3. Кочемасова, З.Н., 1980. L-форми микобактерий туберкулеза. Медицина, Москва.
4. Манченко, В.М., Троценко, З.Р., Павленко, М.С., та ін., 1994. Настанова по діагностиці туберкульозу. Київ.
5. Модель, Л.М., 1952. Биология и биохимия туберкулезных микобактерий. Издательство АМН СССР, Москва.
6. Ротов, В.И., Кокуричев, П.И., Савченко, П.Е., Трач, Ю.А., 1978. Туберкулез сельскохозяйственных животных. Урожай, Киев.
7. Ткаченко, О.А., Білан, М.В., Зажарський, В.В. та ін., 2010. Біологічні властивості дисоціативних форм *M. bovis*: морфологічні ознаки та тинкторіальні властивості за температур 3 та 37 °С. Ветеринарна медицина України 12: 27–30.
8. Ткаченко, О.А., Білан, М.В., Зажарський, В.В., Ковальова, Л.О., 2010. Лабораторна діагностика туберкульозу тварин. Видавництво Свідлер, Дніпропетровськ.
9. Ткаченко, О.А., Білан, М.В., Місків, В.В. та ін., 2010. Біологічні властивості дисоціативних форм *M. bovis*: культуральні особливості за температур 3 і 37 °С. Ветеринарна медицина України. 3: 33–35.
10. Ткаченко, О.А., 2004. Швидкоростучі *M. bovis* у проблемі туберкульозу. Ветеринарна медицина України. 7: 14–17.
11. Ткаченко, О.А., Галатюк, О.Є., Білан, М.В., та ін., 2008. Морфологічні аспекти реверсії неісоціотійких ниткоподібних *M. bovis* в бактеріальну кислототійку форму. Сучасні проблеми туберкульозу в Україні: причини та шляхи їх подолання. Київ. Р. 149–153.
12. Фещенко, Ю.І., Журило, О.А., Клименко, М.Т. та ін., 2002. Інструкція з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції. 45. Режим доступу. www.ifp.kiev.ua.
13. Downing, K.J., Mischenko, V.V., Shleeve, M.O., Young, D.I., Young, M., Kaprelyants, A.S., Apt, A.S., Mizrahi, V., 2005. Mutants of *Mycobacterium tuberculosis* lacking three of the five *rpf*-like genes are defective for growth in vivo and for resuscitation in vitro. *Infect. Immun.* 73: 3038–3043.
14. Sherman, D.R., Voskuil, M., Schnappinger, D., Liao, R., Harrell, M.I., Schoolnik, G.K., 2001. Regulation of the *Mycobacterium tuberculosis* hypoxic response gene encoding α -crystallin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 7534–7539.
15. Tufariello, J.M., Jacobs, W.R., Chan, J., 2004. Individual *Mycobacterium tuberculosis* resuscitation-promoting factor homologues are dispensable for growth in vitro and in vivo. *Infect. Immun.* 72: 515–526.
16. Voskuil, M.I., Schnappinger, D., Visconti, K.C., Harrell, M.I., Dolganov, G.M., Sherman, D.R., Schoolnik, G.K., 2003. Inhibition of respiration by nitric oxide induces a *Mycobacterium tuberculosis* dormancy program. *J. Exp. Med.* 198: 705–713.
17. Yuan, Y., Crane, D.D., Barry, C.E.3rd, 1996. Stationary-phase-associated protein expression in *Mycobacterium tuberculosis*: function of the mycobacterial α -crystallin homolog. *J. Bacteriol.* 178: 4484–4492.

THE INFLUENCE OF PGKP-135 ON CULTURAL PROPERTIES OF PATHOGENIC STRAINS OF *M. BOVIS*

Zazharsky V. V., Davydenko P. A., Gapon L. V, Paskalova N. V.
Dnepropetrovsk State Agrarian Ecomomycs University, Dnipro, Ukraine

The aim was to study the effect of different concentrations of PGKP-135 and isoniazid on the cultivation of pathogenic strains of M. bovis at 37 °C and various pH. The studies were conducted in the laboratory of the Department of Epizootology and Infectious Diseases of Animals of Veterinary Medicine Faculty of Dnepropetrovsk State Agrarian and Economycs University during the 2015-2016 biennium. The cultivation and accumulation of biomass of the strains of M. bovis was performed on egg medium, which composition was identical to the standard, manufactured by GP "Veterinary Medicine" (Kharkiv, Ukraine). Drugs PGKP-135 or isoniazid were added to the medium in three concentrations (0.1; 0.5; 1 %). The studies were conducted with the establishment of two levels of pH 6.5 and 7.1. At the beginning of the experiment the effect of drug concentration and pH on the growth rate of the culture at 37 °C was adjusted. M. bovis of 100 passage, which was cultivated at 37 °C trough the medium with PGKP-135 drug at indicated concentrations in a thermostat for three months at pH of 6.5 and 7.1 (in an amount of ten tubes for each drug concentration) was collected. M. bovis of 100 passage without PGKP-135 was used as a reference.

After completion of these terms as well as after cultivation at 37 °C the accounting and characterization of colony growth of mycobacteria. was carried out. As a result, data concerning on the PGKP-135 and isoniazid concentrations influence on the M. bovis cultivation at 37 °C in media with different pH were obtained.

For all studied (0.1; 0.5 and 1.0 %) concentrations PGKP-135 the lack of growth of the pathogenic strain of M. bovis of 100 passage was noted during the observation period (90 days). The drug PGKP-135 actively influences the properties of the culture of a pathogenic strain of M. bovis, cultured in a medium with a pH of 6.5 and 7.1 at 37 °C, holds back growth and development, shows tuberkulostatic action. Low concentrations (0.1 and 0.5 %) of the isoniazid in the medium with pH 6.5 and 7.1 at 37 °C does not restrain the growth of a pathogenic strain of M. bovis of 10 passage.

Keywords: tuberculosis, *M. bovis*, tinctorial properties, morphological characteristics, drug PGKP-135, isoniazid