

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В  
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация  
Интеллектуальной Собственности  
Международное бюро



(10) Номер международной публикации  
WO 2018/048322 A1

(43) Дата международной публикации  
15 марта 2018 (15.03.2018)

WIPO | PCT

(51) Международная патентная классификация:

C12N 1/20 (2006.01) A61K 38/46 (2006.01)  
C12N 9/16 (2006.01) A61K 38/48 (2006.01)  
C12N 9/22 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)  
C12N 9/52 (2006.01) A61P 31/20 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2016/000623

(22) Дата международной подачи:

12 сентября 2016 (12.09.2016)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(72) Изобретатель; и

(71) Заявитель: КЕЛИН, Леонид Валерьевич (KELIN, Leonid Valerievich) [RU/RU]; Мичуринский проспект, 7, корп.1, кв. 200 Москва, 119192, Moscow (RU).

(74) Агент: МИХАЙЛОВ, Алексей Викторович (MIKHAILOV, Alexey Victorovich); ООО "ПАТЕНТУС", а/я 107, Москва, 121059, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

(54) Title: COMPOSITION FOR THE TREATMENT OR PROPHYLAXIS OF VIRAL INFECTIONS

(54) Название изобретения: КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(57) Abstract: The invention relates to antiviral drugs. A composition for the treatment of animals is proposed, which is based on enzymes isolated from the bacterial strain *Serratia marcescens* M-10, deposited in the Russian Collection of Microorganisms under number VKM-2931D.

(57) Реферат: Изобретение относится к противовирусным препаратам. Предлагается композиция для лечения животных на основе ферментов, выделенных из бактериального штамма *Serratiamarcescens* M-10, депонированного во Всероссийской коллекции микроорганизмов под № VKM-2931D.



WO 2018/048322 A1

## **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

Изобретение относится к ветеринарии, сельскому хозяйству, к фармацевтике и биотехнологии, а точнее — к средству для профилактики и лечения вирусных болезней сельскохозяйственных животных и пчел.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Интенсификация животноводства и птицеводства, перевод его на промышленную основу нередко сопровождается распространением вирусных заболеваний животных. Известно, что возбудителями респираторных заболеваний являются, главным образом, вирусы гриппа, парагриппа, вирус инфекционного ринотрахеита, аденовирусы, энтеровирусы, герпесвирусы и другие, бактериальная инфекция при этом носит вторичный характер. Респираторные вирусные заболевания наносят животноводству и птицеводству большой экономический ущерб, снижают экономическую эффективность хозяйств до 30÷40% и более.

В пчеловодстве потери из-за вирусных болезней (острый и хронический паралич, филаментовироз, мешотчатый расплод, египтовироз) составляет 20÷80%.

При этом набор средств для профилактики и лечения заболеваний вирусной этиологии весьма ограничен. Разработка средств профилактики вирусных заболеваний в животноводстве и птицеводстве является весьма актуальной задачей.

### **РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Задача настоящего изобретения состоит в разработке еще одного противовирусного средства контактного действия, которое может применяться в качестве альтернативы известным средствам сходного назначения (см., например, патенты РФ на изобретение №№ 2423136 и 2038776) и может обладать преимуществами, обусловленными отличиями в природе ферментов, и в источнике их происхождения, такими как, устранение аллергических реакций и реакций непереносимости в отношении известных средств, наличие активности или более выраженное действие против некоторых видов вирусов, преодоление резистентности вирусов в отношении известных препаратов, более

длительное действие, усиление действия известных средств при использовании в комбинации.

Таким образом, в соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предлагается бактериальный штамм *Serratia marcescens M-10*, депонированный во Всероссийской коллекции микроорганизмов под № VKM В-2931D.

В соответствии со вторым аспектом настоящего изобретения предлагаются ферменты, выделенные из вышеупомянутого бактериального штамма.

Вышеупомянутые ферменты могут включать в себя, в частности:

- эндонуклеазу и/или
- РНКазу, и/или
- ДНКазу, и/или
- липазу, и/или
- протеазу.

Вышеупомянутые ферменты могут быть выделены из культуральной жидкости и/или из клеточного гомогенизата различными способами, в частности посредством эксклюзионной хроматографии.

В соответствии с третьим аспектом настоящего изобретения предлагается композиция для лечения или профилактики вирусных инфекций, характеризующаяся тем, что она содержит в себе эффективное количество эндонуклеазы по пункту 3 или эндонуклеазу, имеющую последовательность аминокислотных остатков гомологичную ей, по меньшей мере, на 95 %.

Далее вышеупомянутая композиция, охарактеризованная в общих категориях, поясняется на примере некоторых особенно предпочтительных форм выполнения, обеспечивающих получение дополнительных преимуществ.

В частной форме осуществления композиции, вышеупомянутым эффективным количеством является 150÷300 мг эндонуклеазы с активностью 150÷400 тысяч единиц активности (е. а.) в расчете на 1 г.

В еще одной частной форме осуществления композиция дополнительно содержит в себе рибонуклеазу (РНКазу) активностью 500÷4500 е. а., предпочтительно выделенную из вышеуказанного бактериального штамма, в количестве 2÷4 мг в расчете на 1 г.

В другой частной форме осуществления композиция дополнительно включает в себя дезоксирибонуклеазу (ДНКазу) активностью 1000÷8100 е. а., предпочтительно выделенную из вышеуказанного бактериального штамма, в количестве 2÷5 мг в расчете на 1 г.

В частной форме осуществления композиция дополнительно включает в себя протеазу активностью  $0,01 \div 0,06$  е. а., предпочтительно выделенную из вышеуказанного бактериального штамма, в количестве  $0,1 \div 0,3$  мг в расчете на 1 г.

В еще одной частной форме осуществления композиция дополнительно включает в себя липазу активностью  $0,5 \div 4,0$  мЕ е. а., предпочтительно выделенную из вышеуказанного бактериального штамма, в количестве  $0,05 \div 0,2$  мг в расчете на 1 г.

В другой частной форме осуществления композиция дополнительно включает в себя магния сульфат в количестве  $300 \div 620$  мг в расчете на 1 г.

В частной форме осуществления композиция дополнительно включает в себя декстран в количестве примерно  $100 \div 500$  мг, предпочтительно примерно, 180 мг в расчете на 1 г.

В еще одной частной форме осуществления композиция включает в себя ферменты по любому из пунктов 2-7 в количестве  $150 \div 350$  мг в расчете на 1 г, а также сульфат магния в количестве  $0,3 \div 0,62$  г и, необязательно, вспомогательные вещества, такие как декстран — остальное.

В другой частной форме осуществления композиция имеет следующий состав, в расчете на 1 г:

эндонуклеаза бактериальная активностью  $150-400$  тыс. е. а.       $150 \div 350$  мг,  
РНКаза активностью  $500 \div 4500$  е. а.       $2 \div 4$  мг,  
ДНККаза активностью  $1000 \div 8100$  е. а.       $2 \div 5$  мг,  
протеаза активностью  $0,01 \div 0,06$  е. а.       $0,1 \div 0,3$  мг,  
липаза активностью  $0,5 \div 4$  мЕ       $0,05 \div 0,2$  мг,  
магния сульфат       $300 \div 620$  мг,  
декстран      остальное.

В частной форме осуществления композиция получена посредством лиофильной сушки необязательно забуференного раствора.

В еще одной частной форме осуществления композиции, перед лиофильной сушкой в нее добавляют криопротекторы, выбранные из группы, включающей декстрозу, сорбитол, маннитол, маннозу, сахарозу и их смесь.

В соответствии с четвертым аспектом настоящего изобретения предлагается применение композиции по любому из пунктов 9-20 в виде раствора для профилактики или лечения вирусных заболеваний животных.

В частной форме применения композиции, вышеупомянутый раствор композиции готовят путем растворения сухой композиции, не содержащей сульфата магния, в

растворе, содержащем сульфат магния, или путем добавления сульфата магния к раствору вышеупомянутой композиции, не содержащему сульфата магния.

В еще одной частной форме применения композиции, упомянутый раствор композиции вводят в корм животных в качестве кормовой добавки.

В другой частной форме применения композиции, упомянутый раствор композиции используют местно, интраназально или распыляют в виде аэрозоля.

В частной форме применения композиции, вирусные заболевания представляют собой бронхопневмонию телят и жеребят вирусной этиологии, предпочтительно, выбранную из группы, включающей ринотрахеит, инфекцию респираторно-синтициальным вирусом, инфекцию вирусом парагриппа-3, и инфекцию аденовирусами 1 и 2 типа.

В еще одной частной форме применения композиции, вирусные заболевания представляют собой вирусные заболевания птиц, предпочтительно, выбранные из группы, включающей инфекционный ларинготрахеит птиц, болезнь Ньюкасла, энтеровирусные инфекции.

В другой частной форме применения композиции, профилактику осуществляют для снижения вирусной нагрузки у цыплят на наклеве.

В частной форме применения композиции, вирусные заболевания представляют собой вирусные заболевания пчел, предпочтительно, выбранные из группы включающей в себя острый и хронический паралич, филаментовироз, мешотчатый расплод и египтовироз.

В еще одной частной форме применения композиции, профилактику осуществляют для весенне-летней стимуляции развития пчелиных семей.

Осуществление настоящего изобретения ниже поясняется на примере частных и конкретных вариантов воплощения, которые не следует понимать, как ограничивающие объем правовой охраны.

### **ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Композиция по изобретению, выбранная для испытания, содержит в расчете на 1 г сухого вещества в качестве действующего вещества комплекс ферментов, выделенных из штамма *Serratia marcescens* M-10, депонированного во Всероссийской коллекции микроорганизмов под № VKM В-2931D, включающий эндонуклеазу, РНКазу, ДНКазу, протеазу и липазу, в количестве 150÷350 мг, магния сульфат в количестве 0,3-0,62 г, а также вспомогательные вещества — декстран в количестве 180 мг.

Наиболее активным противовирусным компонентом композиции является эндонуклеаза, в то время как остальные ферменты усиливают ее действие, в частности, принимая участие в разрушении липидной оболочки вируса и/или белков капсида и/или ускоряют дальнейшую деградацию нуклеиновых кислот.

По своим свойствам данная эндонуклеаза, является внеклеточным ДНК/РНК неспецифическим ферментом в связи с чем она активна как против ДНК-, так и против РНК-содержащих вирусов.

Комплекс ферментов для изготовления исследуемого образца композиции получают посредством культивирования вышеупомянутого штамма *Serratia marcescens M-10*, с последующим осаждением ферментов из культуральной жидкости и сушкой.

Упомянутая эндонуклеаза отличается отряда аналогичных ферментов чрезвычайно высокой гидролитической активностью по отношению к ДНК и РНК. Эндонуклеаза катализирует гидролитическое расщепление ДНК и РНК между 5'-фосфатом и 3'-кислородом сахаров в присутствии ионов  $Mg^{2+}$ . Данный фермент способен расщеплять как одно- так и двухцепочечные субстраты с одинаковой эффективностью. Противовирусная активность фермента связана с тем, что эндонуклеаза бактериальная гидролизует нуклеиновые кислоты по эндонуклеолитическому механизму до моно-, ди-, три-, тетра- и олигонуклеотидов. Вирусные РНК и ДНК, подвергнутые действию фермента, теряют способность служить матрицами для синтеза нуклеиновых кислот и белков.

Упомянутая эндонуклеаза синтезируется в виде белка-предшественника длиной 266 аминокислотных остатков и сигнального пептида, состоящего из первых 21 аминокислотных остатков. Выявлены две основные изоформы фермента с близкими биологическими свойствами — Sm1 и Sm2. У Sm1 отсутствуют первые три N-концевых аминокислотных остатка. Sm2 (молекулярная масса 26,7 килоДальтон) состоит из 245 аминокислотных остатков и является результатом процессинга — отщепления сигнального пептида.

При секвенировании, установлено, что упомянутая эндонуклеаза, содержит в своем составе последовательности, гомологичные последовательностям следующих локусов секвенированного генома *Serratia marcescens subsp. marcescens Db11* и их частям: SMDB11\_RS07495, SMDB11\_RS05280, SMDB11\_RS07940, SMDB11\_RS07935, SMDB11\_RS11830 (БД Gene, <http://ncbi.nlm.nih.gov>).

Активный центр фермента включает в себя четыре аминокислотных остатка, а именно Arg57, His89, Asn119 и Glu127, которые расположены в непосредственной

близости друг от друга. His89 участвует в связывании субстрата и, так как он находится в депротонированной форме, выполняет роль основания. Arg57 и Arg87 участвуют в катализе. Arg57 участвует в позиционировании и поляризации фосфаторасщепляющейся фосфодиэфирной связи и стабилизации переходного состояния. Asn119 участвует в связывании ионов металла. Glu127 участвует в гидролизе. Сайт связывания ионов магния расположен между спиралью (аминокислотные остатки 116-135) и петлей от 50 до 114 остатков. Мутация по любому из аминокислотных остатков, особенно по His89 приводит к резкому снижению активности фермента. Замена аминокислот Asn119 и Arg57 также снижает активность фермента.

Упомянутая рибонуклеаза (РНКаза) является нуклеазой Н, катализирующей деградацию РНК. РНКаза Н является неспецифической эндонуклеазой и катализирует расщепление РНК по механизму гидролиза в присутствии связанного двухвалентного иона металла. В результате воздействия рибонуклеазы Н образуется 5'-фосфорилированный продукт.

Упомянутая дезоксерибонуклеаза (ДНКаза) является нуклеазой, катализирующей гидролитическое расщепление полинуклеотидной одноцепочечной или двуцепочечной ДНК с образованием отдельных нуклеотидов и олигонуклеотидов с концевым 5'-фосфатом и свободной гидроксильной группой на 3'-конце.

Упомянутая протеаза является ферментом из класса гидролаз, который расщепляет пептидную связь между аминокислотами. Содержание нейтральной протеазы в исследуемом образце композиции составляло 0,01-0,06 е. а./г, щелочной — 0,015-0,04 е. а./г. За единицу общей протеолитической активности принимают такое количество фермента, которое за 1 мин при 30 °С приводит белок в неосаждаемое трихлоруксусной кислотой состояние в количестве, соответствующем 1 микромолю тирозина. Определение протеолитической активности нейтральных протеаз осуществляется при рН реакционной смеси 7,0; щелочных протеаз — 9,0.

Липаза вышеупомянутого штамма катализирует гидролиз нерастворимых липидных субстратов. Содержание липазы в 1 г исследуемой композиции составляло 0,5-4 мЕ. Одна единица активности липазы представляет собой количество фермента, которое продуцируется после обработки пробы стандартным буфером TNB в течение минуты при 37°С.

Сульфат магния в составе исследуемого образца композиции увеличивает активность ферментов, расщепляющих фосфодиэфирную связь.

Декстран выполняет функцию стабилизатора и наполнителя, его количество в композиции может варьировать в широких пределах. Предпочтительно в композиции использовать декстран с молекулярной массой 40-80 килоДальтон.

Также композиция может содержать в себе криопротекторы и буферные вещества.

Конкретная композиция, образец которой использовали для испытаний в примерах 1-7, имела следующий количественный состав в расчете на 1 г сухой массы:

эндонуклеаза бактериальная активность 150-400 тыс. е. а.	150÷350 мг,
РНКаза активность 500÷4500 е. а.	2÷4 мг,
ДНККаза активность 1000÷8100 е. а.	2÷5 мг,
протеаза активностью 0,01÷0,06 е. а.	0,1÷0,3 мг,
липаза активностью 0,5÷4 мЕ	0,05÷0,2 мг,
магния сульфат	300÷620 мг,
декстран	остальное.

По внешнему виду образец представлял собой порошок от белого до светло-коричневого цвета, хорошо растворимый в воде, практически нерастворимый в органических растворителях.

В настоящем тексте за единицу активности эндонуклеазы (е. а.) принимают количество фермента, вызывающее увеличение оптической плотности кислоторастворимых продуктов гидролиза РНК или ДНК на 1 оптическую единицу при длине волны 260 нм за 20 мин при 37 °С.

Как было установлено, композиция показывает противовирусную активность *in vitro* и *in vivo*, в частности, тормозит размножение вирусов везикулярного стоматита и осповакцины в культуре клеток куриных фибробластов.

Композиция нетоксична для человека, животных и растений практически в любом разумном диапазоне доз и самопроизвольно инактивируется в окружающей среде.

### Пример 1.

#### Влияние на репродукцию вируса Ньюкаслской болезни *in vitro*

Инфекционная активность вируса Ньюкаслской болезни, культивируемого в присутствии образца композиции в концентрации 50 е.а. составила  $9,0 \lg \text{ЛД}_{50/\text{см}^3}$ , в концентрации 100 е.а. —  $9,5 \lg \text{ЛД}_{50/\text{см}^3}$ .

Инфекционная активность контрольного вируса составила  $9,9 \lg \text{ЛД}_{50/\text{см}^3}$ .

Таким образом, композиция в концентрации 100 е. а. снижает инфекционную активность вируса в 2,5 раза, в концентрации 50 е. а. — в 8 раз.

### Пример 2.

#### Оценка на цыплятах противовирусной активности в отношении вируса инфекционного ларинготрахеита (ИЛТ) птиц

Сухой образец по изобретению без сульфата магния в количестве 50000 е. а. растворяют в 300 мл кипяченой воды при комнатной температуре и в этот раствор добавляют 0,62 г сульфата магния.

Обработку цыплят проводят в аэрозольной камере объемом 2 м<sup>3</sup> по следующей схеме:

- обработка препаратом за 1 час до заражения,
- через 1 час после заражения,
- через 24 часа после заражения,
- через 48 часов после заражения.

Цыплят заражали аэрозольно. Экспозиция — 20 минут.

Динамика заболевания птицы и падежа представлена в таблице 1.

Полученные результаты показывают, что аэрозольная обработка цыплят препаратом на основе комплекса ферментов в рекомендованной дозе и по предлагаемой схеме защищает от заражения вирусом ИЛТ в количестве 10 инфекционных доз на см<sup>3</sup> (ИД/см<sup>3</sup>). У птицы обработанной препаратом заболевание не отмечено, у необработанной птицы заболеваемость составила 20 %. При заражении цыплят вирусом ИЛТ в дозе 100 ИД/см<sup>3</sup> заболеваемость птицы, обработанной препаратом, была в 2 раза ниже в сравнении с контрольной подгруппой — 40% и 80%, соответственно.

Обработка препаратом предохраняет птицу от гибели: в подгруппе, обработанной композицией по изобретению, падеж не наблюдают, в необработанной подгруппе — падеж 25% поголовья.

### Пример 3.

#### Профилактика ИЛТ птиц

Проведение промышленных испытаний препарата в отношении вируса, вызывающего ИЛТ птиц проводили на площади 1650 м<sup>2</sup>, результаты приведены в таблице 2.

Готовят рабочий раствор из расчета 15 мл на 1 м<sup>2</sup> птичника. Композицию применяют в форме мелкодисперсного аэрозоля, используя генератор холодного тумана. Высота распыляемого слоя не менее 40 см от пола, размер частиц — 5÷15 микрон.

При применении препарата в профилактических целях в птичниках наблюдают снижение падежа в 2,2 раза, увеличение сохранности поголовья на 2,95%. Также наблюдают увеличение среднесуточного привеса и выхода товарной продукции.

#### **Пример 4.**

##### **Активность в отношении инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота (ИРТ-КРС) (относится к семейству герпесвирусов) *in vitro***

Инфекционная активность вируса ИРТ-КРС, культивируемого в присутствии препарата в концентрации 50 е. а. составила 6,25 lg TCD<sub>50/см</sub><sup>3</sup>, в концентрации 100 е. а. — 6,0 lg TCD<sub>50/см</sub><sup>3</sup>.

Инфекционная активность контрольного вируса составила 6,75 lg TCD<sub>50/см</sub><sup>3</sup>.

Таким образом, препарат в концентрации 100 е. а. снижает инфекционную активность вируса ИРТ-КРС в 5÷6 раз, в концентрации 50 е. а. — в 3 раза.

#### **Пример 5.**

##### **Активность в отношении ИРТ-КРС *in vivo***

В опыте телят 0,5÷2 месячного возраста обрабатывали интраназально 2 раза через 7÷10 дней.

Препарат, при введении его раствора в носовую полость, обладает профилактической и лечебной эффективностью при остром течении болезни. В опытных группах не наблюдалось павших животных (в контрольной группе количество павших телят составило в среднем 5 %), количество выздоровевших телят составило 98%, в контроле — 12%.

Таким образом, показана высокая эффективность препарата в отношении вируса ИРТ-КРС.

#### **Пример 6.**

##### **Исследование возможности профилактики и лечения респираторных вирусных заболеваний жеребят**

Исследования проводили на промышленном комплексе по выращиванию нетелей ОАО Племзавод «Учхоз Тулинское» на жеребятках породы «Советский тяжеловоз» 20÷60 дневного возраста.

Профилактическое действие препарата исследовали на 49 жеребятках. Из них 25 вводили препарат интраназально один раз в дозе 2000 е. а., 24 жеребяткам вводили такую же дозу дважды с интервалом в 10 дней.

После введения этой дозы препарата общее состояние животных не изменилось: температура тела, пульс, частота дыхания оставались в пределах нормы.

Животные контрольной группы (23 жеребенка) препарат не получали. Жеребят в течение 2-х месяцев.

В течение этого срока из 49 жеребят, получавших эндонуклеазу, респираторные заболевания возникли у 7 животных (14,3 %). Заболевание у этих животных протекало в относительно легкой форме и после обычного лечения все животные выздоровели. В контрольной группе переболело бронхопневмонией 17 жеребят из 23 (74 %). Из них у 2 жеребят заболевание протекало в тяжелой форме, они были выбракованы и отправлены на мясокомбинат (таблица 3).

Таким образом, однократное интраназальное введение 20÷60-дневным жеребят препарата в дозе 2000 е. а. снижает частоту респираторных заболеваний у жеребят более чем в 5 раза, уменьшает тяжесть заболеваний, что исключает вынужденный убой.

#### **Пример 7.**

#### **Исследование возможности профилактики и лечения вирусных болезней пчел**

Пчелиные семьи содержались в 16-ти рамочных лежаках Дадана-Блата. В эксперименте используют 4 группы пчелиных семей-аналогов, по 10 семей в каждой группе:

1 группа — обрабатывают композицией аэрозольно, каждая улочка, 3-хкратно с интервалом в 7 дней;

2 группа — препарат растворяют в сахарном сиропе и скармливали пчелам в один день, 3-хкратно с интервалом в 7 дней;

3 группа — обрабатывают аэрозолем воды, 3-хкратно с интервалом в 7 дней;

4 группа — контрольная, без обработок.

Результаты испытаний профилактического и лечебного действия препарата представлены в таблице 2.

Предлагаемый препарат на основе комплекса ферментов обладает профилактической и лечебной эффективностью при вирусных заболеваниях пчелиных семей.

Препарат применяемый аэрозольно и с сахарным сиропом в весеннее время для профилактики и лечения вирусных заболеваний пчелиных семей и для стимуляции развития пчелиных семей способствует более стремительному наращиванию силы семьи и

большему количеству расплода, что в конечном итоге способствует получению большего количества меда и воска.

Таблица 1.  
Динамика заболевания и падежа цыплят после заражения вирулентным вирусом ИЛТ

Группа, доза заражения	Подгруппа	Дни после заражения												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
1 10 ИД/см <sup>3</sup>	1	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	2	0/10	0/10	0/10	0/10	26/10	26/10	26/10	26/10	26/10	26/10	26/10	26/10	26/10
2 100 ИД/см <sup>3</sup>	1	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	46/10	46/10	46/10	46/10
	2	0/10	0/10	0/10	0/10	66/10	66/10	86/10	86/10	86/10	86/10	86/10	2п/56/10	2п/56/10
3 Контроль	не зараженная	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

Примечания: в числителе: п—павшие, б — больные; в знаменателе: 10 (всего цыплят в группе); ИД — инфекционная доза.

**Таблица 2.**  
**Сравнительная таблица результатов в контрольном и опытном**  
**птичниках при выращивании бройлеров**

<b>Показатель</b>	<b>Контроль</b>	<b>Опыт</b>
Посажено (голов)	34455	35620
Падеж за тур (голов)	1837	857
Сохранность %	94,64	97,57
Дни откорма	39,4	40,5
Валовой привес (кг)	71695	83197
Среднесуточный привес (г)	54,91	59,34
Забито голов	32608	34757
Живой вес при забое (кг)	70547	83534,7
Убойный вес (кг)	51693	63013,5
Выход мяса (%)	73,27	75,43
Выход субпродуктов (%)	11,26	10,05
Итого продукции (кг)	59636	71405,4
Выход продукции (%)	84,5	85,48
Европейский бройлерный показатель	324	362,55

**Таблица 3.**  
**Результаты испытаний профилактического действия препарата**  
**на основе комплекса ферментов при респираторных**  
**заболеваниях молодняка лошадей**

Группа	Количество жеребят, гол	Переболело жеребят		Из них выбраковано жеребят	
		гол	%	гол	%
Опыт	49	7	14,28	-	-
Контроль	23	17	74	2	8,7

Таблица 4.

**Результаты применения препарата на основе комплекса ферментов против вирусных болезней пчел и для стимуляции пчелиных семей**

Схема применения препарата	Полученный результат
С профилактической и лечебной целью, аэрозольная обработка	1 группа – все пчелиные семьи здоровы В контрольном варианте (4 группа) наблюдались признаки поражения вирусным заболеванием (мешотчатый расплод) в 5 пчелиных семьях.
С профилактической и лечебной целью, с сахарным сиропом	2 группа – все пчелиные семьи здоровы
Стимуляция развития пчелиных семей, с сахарным сиропом	За период испытания препарата пчелиные семьи 2 группы показали результаты, превышающие показатели пчелиных семей контрольной группы на 20,2% по силе семьи, на 58,8% по количеству расплода, на 30,3% по количеству меда, на 50% по количеству отстроенной вошины.
Стимуляция развития пчелиных семей, аэрозольная обработка	За период испытания препарата пчелиные семьи 1 группы показали результаты, превышающие показатели пчелиных семей контрольной группы на 26,2 % по силе семьи, на 64,2% по количеству расплода, на 35,6% по количеству меда, на 50% по количеству отстроенной вошины.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Бактериальный штамм *Serratiamarcescens* M-10, депонированный во Всероссийской коллекции микроорганизмов под №VKM В-2931D.
2. Ферменты, выделенные из бактериального штамма по п.1.
3. Ферменты по п.2, характеризующиеся тем, что они включают в себя эндонуклеазу.
4. Ферменты по п.2, характеризующиеся тем, что они включают в себя РНКазу.
5. Ферменты по п.2, характеризующиеся тем, что они включают в себя ДНКазу.
6. Ферменты по п.2, характеризующиеся тем, что они включают в себя липазу.
7. Ферменты по п.2, характеризующиеся тем, что они включают в себя протеазу.
8. Ферменты по п.2, характеризующиеся тем, что они выделены в индивидуальном состоянии посредством эксклюзионной хроматографии.
9. Композиция для лечения или профилактики вирусных инфекций, характеризующаяся тем, что она содержит в себе эффективное количество эндонуклеазы по пункту 3 или эндонуклеазу, имеющую последовательность аминокислотных остатков гомологичную ей, по меньшей мере, на 95 %.
10. Композиция по п.9, характеризующаяся тем, что вышеупомянутым эффективным количеством является 150÷300 мг эндонуклеазы с активностью 150÷400 тысяч единиц активности (е. а.) в расчете на 1 г.
11. Композиция по п.9, характеризующаяся тем, что она дополнительно содержит в себе рибонуклеазу (РНКазу) активностью 500÷4500 е. а., предпочтительно по пункту 4, в количестве 2÷4 мг в расчете на 1 г.
12. Композиция по п.9, характеризующаяся тем, что она дополнительно включает в себя дезоксирибонуклеазу (ДНКазу) активностью 1000÷8100е. а., предпочтительно по пункту 5, в количестве 2÷5 мг в расчете на 1 г.
13. Композиция по п.9, характеризующаяся тем, что она дополнительно включает в себя протеазу активностью 0,01÷0,06 е. а., предпочтительно по пункту 6, в количестве 0,1÷0,3 мг в расчете на 1 г.
14. Композиция по п.9, характеризующаяся тем, что она дополнительно включает в себя липазу активностью 0,5÷4,0 мЕ е. а., предпочтительно по пункту 7, в количестве 0,05÷0,2 мг в расчете на 1 г.

15. Композиция по п.9, характеризующаяся тем, что она дополнительно включает в себя магния сульфат в количестве  $300\div 620$  мг в расчете на 1 г.

16. Композиция по п.9, характеризующаяся тем, что она дополнительно включает в себя декстран в количестве примерно  $100\div 500$  мг, предпочтительно примерно, 180 мг в расчете на 1 г.

17. Композиция по п.9, характеризующаяся тем, что она включает в себя ферменты по любому из пунктов 2-7 в количестве  $150\div 350$  мг в расчете на 1 г, а также сульфат магния в количестве  $0,3\div 0,62$  г и, необязательно, вспомогательные вещества, такие как декстран — остальное.

18. Композиция по п.9, характеризующаяся тем, что она имеет следующий состав, в расчете на 1 г:

эндонуклеаза бактериальная активность $150\text{-}400$ тыс. е. а.	$150\div 350$ мг,
РНКаза активность $500\div 4500$ е. а.	$2\div 4$ мг,
ДНККаза активность $1000\div 8100$ е. а.	$2\div 5$ мг,
протеаза активностью $0,01\div 0,06$ е. а.	$0,1\div 0,3$ мг,
липаза активностью $0,5\div 4$ мЕ	$0,05\div 0,2$ мг,
магния сульфат	$300\div 620$ мг,
декстран	остальное.

19. Композиция по п.9, характеризующаяся тем, что она получена посредством лиофильной сушки необязательно забуференного раствора.

20. Композиция по п.18, характеризующаяся тем, что перед лиофильной сушкой в нее добавили криопротекторы, выбранные из группы, включающей декстрозу, сорбитол, маннитол, маннозу, сахарозу и их смесь.

21. Применение композиции по любому из пунктов 9-20 в виде раствора для профилактики или лечения вирусных заболеваний животных.

22. Применение по п.21, характеризующееся тем, что в нем вышеупомянутый раствор композиции готовят путем растворения сухой композиции, не содержащей сульфата магния, в растворе, содержащем сульфат магния, или путем добавления сульфата магния к раствору вышеупомянутой композиции, не содержащему сульфата магния.

23. Применение по п.21, характеризующееся тем, что в нем упомянутый раствор композиции вводят в корм животных в качестве кормовой добавки.

24. Применение по п.21, характеризующееся тем, что в нем упомянутый раствор композиции используют местно, интраназально или распыляют в виде аэрозоля.

25. Применение по п.21, характеризующееся тем, что в нем вирусные заболевания представляют собой бронхопневмонию телят и жеребят вирусной этиологии, предпочтительно, выбранную из группы, включающей ринотрахеит, инфекцию респираторно-синтициальным вирусом, инфекцию вирусом парагриппа-3, и инфекцию аденовирусами 1 и 2 типа.

26. Применение по п.21, характеризующееся тем, что в нем вирусные заболевания представляют собой вирусные заболевания птиц, предпочтительно, выбранные из группы, включающей инфекционный ларинготрахеит птиц, болезнь Ньюкасла, энтеровирусные инфекции.

27. Применение по п.21, характеризующееся тем, что в нем профилактику осуществляют для снижения вирусной нагрузки у цыплят на наклеве.

28. Применение по п.21, характеризующееся тем, что в нем вирусные заболевания представляют собой вирусные заболевания пчел, предпочтительно, выбранные из группы включающей в себя острый и хронический паралич, филаментовироз, мешотчатый расплод и египтовироз.

29. Применение по п.21, характеризующееся тем, что в нем профилактику осуществляют для весенне-летней стимуляции развития пчелиных семей.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2016/000623

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (see supplemental sheet)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12N 1/20, 9/16, 9/22, 9/52, A61K 38/46, 38/48, A61P 31/14, 31/20		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) E-Library, Espacenet, PatSearch, PATENTSCOPE, RUPTO, NCBI, EMBL-EBI, Google Scholar, PubMed, USPTO, ScienceDirect		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	HABERLAND B. «Die extrazelluläre Endonuklease aus <i>Serratia marcescens</i> : Untersuchungen zur Substratbindung und zur Katalyse». Inauguraldissertation, GieBen, 2001, p.4, 6, 7	2, 3 1
X Y	US 5484589 A (RUFELD INC) 16.01.1996, abstract, col.4, para.2-3, examples 3-5	2-5, 8-17, 20-24 18
X Y	HENRIETTE S. et al. «Protease and lipase production by a strain of <i>Serratia marcescens</i> (532 S)». Journal of Industrial Microbiology, 1993, Vol.12, p.129-135	2, 6, 7 18
X Y	RU 2038776 CI (DETINENKO LIUDMILA DMITRIEVNA et al.) 09.07.1995, p.3, line 19, p.4, lines 1-3, 19-22, p.5, lines 7-9, the claims	9, 19, 21, 28, 29 18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 May 2017 (31.05.2017)		Date of mailing of the international search report 29 June 2017 (29.06.2017)
Name and mailing address of the ISA/ RU		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2016/000623

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BILOKUR S. N. «Lechenie i profilaktika bronkhopnevmonii teliat virusno-bakterialnoi etiologii». Avtoreferat dissertatsii na soiskanie uchenoistepeni kandidata veterinarnykh nauk, Omsk, 2013, p.1-16	21-25
X	«Otsenka effektivnosti preparata na osnove endonukleazy bakterialnoi v otnoshenii virusa infektsionnogo laringotrakheita ptits», 7 September 2015. Retrieved from the Internet: URL <a href="http://svetich.info/publikacii/zoovetsnab/ocenka-yeffektivnosti-preparata-na-osnov.html">http://svetich.info/publikacii/zoovetsnab/ocenka-yeffektivnosti-preparata-na-osnov.html</a> , p.1 -5	21, 26, 27
A	RU 258064 C1 (FEDERALNOE BIUDZHETNOE UCHREZHDENIE NAUKI "GOSUDARSTVENNYI NAUCHNYI TSENTR VIRUSOLOGII I BIOTEKHNOLOGII "VEKTOR") 10.09.2014, example 1	1-29

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*C12N 1/20 (2006.01)*

*C12N 9/16 (2006.01)*

*C12N 9/22 (2006.01)*

*C12N 9/52 (2006.01)*

*A61K 38/46 (2006.01)*

*A61K 38/48 (2006.01)*

*A61P 31/14 (2006.01)*

*A61P 31/20 (2006.01)*

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2016/000623

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (см. дополнительный лист)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																												
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p>C12N 1/20, 9/16, 9/22, 9/52, A61K 38/46, 38/48, A61P 31/14, 31/20</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p>E-Library, Espacenet, PatSearch, PATENTSCOPE, RUPTO, NCBI, EMBL-EBI, Google Scholar, PubMed, USPTO, ScienceDirect</p>																												
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X A</td> <td>HABERLAND B. «Die extrazelluläre Endonuklease aus <i>Serratia marcescens</i>: Untersuchungen zur Substratbindung und zur Katalyse». Inauguraldissertation, Gießen, 2001, с.4, 6, 7</td> <td>2, 3 1</td> </tr> <tr> <td>X Y</td> <td>US 5484589 A (RUFELD INC) 16.01.1996, реферат, кол.4, абз.2-3, примеры 3-5</td> <td>2-5, 8-17, 20-24 18</td> </tr> <tr> <td>X Y</td> <td>HENRIETTE C. et al. «Protease and lipase production by a strain of <i>Serratia marcescens</i> (532 S)». Journal of Industrial Microbiology, 1993, Vol.12, p.129-135</td> <td>2, 6, 7 18</td> </tr> <tr> <td>X Y</td> <td>RU 2038776 C1 (ДЕТИНЕНКО ЛЮДМИЛА ДМИТРИЕВНА и др.) 09.07.1995, с.3, строка 19, с.4, строки 1-3,19-22, с.5, строки 7-9, формула</td> <td>9, 19, 21, 28, 29 18</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p> <table border="1"> <tr> <td>* Особые категории ссылочных документов:</td> <td>“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</td> </tr> <tr> <td>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</td> <td>“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</td> </tr> <tr> <td>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</td> <td>“&amp;” документ, являющийся патентом-аналогом</td> </tr> <tr> <td>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</td> <td></td> </tr> </table>		Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	X A	HABERLAND B. «Die extrazelluläre Endonuklease aus <i>Serratia marcescens</i> : Untersuchungen zur Substratbindung und zur Katalyse». Inauguraldissertation, Gießen, 2001, с.4, 6, 7	2, 3 1	X Y	US 5484589 A (RUFELD INC) 16.01.1996, реферат, кол.4, абз.2-3, примеры 3-5	2-5, 8-17, 20-24 18	X Y	HENRIETTE C. et al. «Protease and lipase production by a strain of <i>Serratia marcescens</i> (532 S)». Journal of Industrial Microbiology, 1993, Vol.12, p.129-135	2, 6, 7 18	X Y	RU 2038776 C1 (ДЕТИНЕНКО ЛЮДМИЛА ДМИТРИЕВНА и др.) 09.07.1995, с.3, строка 19, с.4, строки 1-3,19-22, с.5, строки 7-9, формула	9, 19, 21, 28, 29 18	* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности	“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста	“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом	“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №																										
X A	HABERLAND B. «Die extrazelluläre Endonuklease aus <i>Serratia marcescens</i> : Untersuchungen zur Substratbindung und zur Katalyse». Inauguraldissertation, Gießen, 2001, с.4, 6, 7	2, 3 1																										
X Y	US 5484589 A (RUFELD INC) 16.01.1996, реферат, кол.4, абз.2-3, примеры 3-5	2-5, 8-17, 20-24 18																										
X Y	HENRIETTE C. et al. «Protease and lipase production by a strain of <i>Serratia marcescens</i> (532 S)». Journal of Industrial Microbiology, 1993, Vol.12, p.129-135	2, 6, 7 18																										
X Y	RU 2038776 C1 (ДЕТИНЕНКО ЛЮДМИЛА ДМИТРИЕВНА и др.) 09.07.1995, с.3, строка 19, с.4, строки 1-3,19-22, с.5, строки 7-9, формула	9, 19, 21, 28, 29 18																										
* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение																											
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности																											
“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста																											
“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом																											
“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.																												
“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета																												
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p>31 мая 2017 (31.05.2017)</p>	<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p>29 июня 2017 (29.06.2017)</p>																											
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37</p>	<p>Уполномоченное лицо:  С.Ильченко</p> <p>Телефон № 495 531 65 15</p>																											

**ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ**

Номер международной заявки

PCT/RU 2016/000623

С. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	БИЛОКУР С. Н. «Лечение и профилактика бронхопневмоний телят вирусно-бактериальной этиологии». Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук, Омск, 2013, с.1-16	21, 25
X	«Оценка эффективности препарата на основе эндонуклеазы бактериальной в отношении вируса инфекционного ларинготрахеита птиц», 7 сентября 2015. Найдено из Интернет: URL <a href="http://svetich.info/publikacii/zoovetsnab/ocenka-yeffektivnosti-preparata-na-osnov.html">http://svetich.info/publikacii/zoovetsnab/ocenka-yeffektivnosti-preparata-na-osnov.html</a> , с.1-5	21, 26, 27
A	RU 258064 С1 (ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ "ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ВИРУСОЛОГИИ И BIOTEХНОЛОГИИ "ВЕКТОР") 10.09.2014, пример 1	1-29

*C12N 1/20 (2006.01)*  
*C12N 9/16 (2006.01)*  
*C12N 9/22 (2006.01)*  
*C12N 9/52 (2006.01)*  
*A61K 38/46 (2006.01)*  
*A61K 38/48 (2006.01)*  
*A61P 31/14 (2006.01)*  
*A61P 31/20 (2006.01)*