

УДК 615.37:577.152.34

ТРИПСИНОПОДОБНАЯ ПРОТЕИНАЗА И ЕЕ ИНГИБИТОР В ВАКЦИНАХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ КРОВИ**Дивоча В.А., Михальчук В.Н., Кобрин Т.М.***УкрНИИ медицины транспорта, г. Одесса*

Установлено, что коммерческие отечественные препараты: иммуноглобулин и интерферон человеческий, герпетическая вакцина содержат в своем составе трипсиноподобную протеиназу и ее ингибитор. Зарубежные противогриппозные вакцины «Инфлувак», «Ваксигрипп», «Флюарикс», вакцина против гепатита А «Аваксим», препараты из крови «Фраксипарин» и «Солкосерил» также содержали в своем составе трипсиноподобную протеиназу и ее ингибитор. Меньше всего активность ингибитора и трипсиноподобной протеиназы обнаружено в вакцине против гепатита А «Аваксим», а больше всего в противогриппозной вакцине «Инфлувак».

Ключевые слова: вакцины, ингибиторы, препараты из крови.

В борьбе с гриппом на современном этапе вакцинопрофилактике принадлежит ведущая роль. Для вакцинации населения против гриппа разработаны и используются живые и инактивированные вакцины. Живые противогриппозные вакцины (ЖГВ) готовят из аттенуированных (ослабленных) или адаптированных к холоду, безопасных для человека штаммов вирусов гриппа А и В, которые культивируются в куриных эмбрионах. Каждая доза живой вакцины для профилактики гриппа содержит в себе три штамма вируса гриппа: А (Н1N1), А (Н3N2) и В. В состав вакцины входят в небольшом количестве мономицин (до 500 мкг), нистатин (до 20 мкг) и яичный белок. Следует отметить, что куриные эмбрионы могут быть контаминированы ретровирусами птиц и еще некоторыми вирусными агентами [1]. Инактивированные противогриппозные вакцины (ИГВ) готовятся из диких (не адаптированных) штаммов вирусов гриппа А и В. Три варианта актуальных штаммов вирусов гриппа – А (Н1N1), А (Н3N2) и В, которые культивируются в куриных эмбрионах, а потом их инактивируют формалином.

Среди недостатков используемых вакцин большое внимание ученых обра-

щено на наличие в вакцинах яичного белка, который вызывает осложнения. Кроме того, со стороны кровеносной и лимфатической системы – тромбоцитопению. К наиболее распространенным и тяжелым нарушениям со стороны иммунной системы – аллергические реакции, в очень редких случаях – анафилактический шок. В ряде случаев со стороны нервной системы – частая головная боль, иногда парестезии, судороги, энцефаломиелит, нервный синдром Гиена-Барре. Достаточно часто со стороны сосудистой системы наблюдаются васкулиты с транзиторными нарушениями функций почек. К общим нарушениям состояния организма относятся утомляемость, невралгия, повышение температуры, слабость, дрожь, потливость, боли в мышцах и суставах [2, 3]. Необходимо отметить, что отечественные ученые еще в начале 80-х годов XX столетия доказали, что вирус гриппа невозможно отделить от клеточных ферментов (трипсиноподобных протеиназ и их ингибиторов), поэтому в состав противогриппозных вакцин входят, по-видимому, и клеточные элементы хозяина, на котором выращивался вирус [4-11]. Однако, системных исследований в этом направлении

нет, хотя такие данные могут быть использованы при стандартизации вакцин.

Целью данной работы была проверка наличия трипсиноподобной протеиназы и ее ингибитора не только в противогриппозных вакцинах, но и в других вакцинах, а также в коммерческих препаратах, полученных из крови человека.

Материалы и методы

Материалами для исследования служили: Интерферон лейкоцитарный человеческий (серии № 751, 468 и 754; срок годности до 10.2000г.); иммуноглобулин человеческий плацентарный донорский 10% (Киев, «Биофарма», серия № 590798; срок годности до 07.2000г.); вакцина гонококковая (Харьков, «Биолек», серии № 37-4, 13-40; срок годности до 09.1999г.); вакцина герпетическая (Одесса, «Завод бакпрепаратов», серия № 200к 4157, срок годности до 01.1999г.) закуплены в аптеках г. Одессы. Плазму крови человека четырех групп крови и фракции очистки гамма-глобулина и альбумина получены с областных станций переливания крови г.Одессы.

Зарубежные препараты: Инфлувак, Аваксим, Флюарикс, Фраксипарин, Ваксигрип и Солкосерил.

Инфлувак - вакцина для профилактики гриппа (Нидерланды, «Solvay Pharm.», сезон 2002/2003 гг.; серия № z-1301, срок годности до 06.2003 г.); Аваксим – вакцина для профилактики гепатита А (Франция, «Пастер Мери Коннот», серия № P0156, срок годности до 01.2000 г.); Флюарикс – вакцина для профилактики гриппа (Германия, «Смит Клейн Бичем», сезон 2002/2003 гг.; серия № 18731B9, срок годности до 06.2003 г.); Фраксипарин – препарат крови, полученный из гепарина (антифактор X_a) (Франция, «Sanofi-schipoïn», серия № 2850 ME, срок годности до 07.2005 г.); Ваксигрип – противогриппозная вакцина (Франция, «Пастер Мери Коннот», серия № W6159, срок годности до 2003 г.); Солкосерил – препарат из крови телят для гемодиализа (Швейцария, «Солко», серия № 605309, срок годности до 03.2001 г.), закуплены в аптеках

г. Одессы.

Реактивы: акриламид (Merck), метилен-бис-акриламид (Merck), трис(гидроксиметил)-аминометан (Германия), натрий додецилсульфат (Испания), соомassie brilliant blue (США), TEMED (США), меркаптэтанол-2 (Бельгия), персульфат аммония (США), агароза (США), глицерин (х/ч), глицин (чда), кислота трихлоруксусная (чда), реактив Фолина (Германия), натрий фосфорнокислый 1-3 (чда), натрий фосфорнокислый 2-3 чда б/в (чда), мочевины (чда), натрий едкий (Польша), DEAE-целюлоза (Watman), трипсин (х/ч), соляная кислота (х/ч), протамин сульфат (чда), бром (х/ч), оксихинолин (х/ч), натрий углекислый (х/ч).

Определение белка проводили по методу W.J. Lowry [12]. Определение ингибиторов протеиназ в гомогенате легких, сыворотке крови и аллантоисной жидкости проводили казеиновым методом, предложенным А.П. Левицким [13, 14].

Определение активности трипсиноподобных протеиназ по гидролизу протамина. В основу метода положена качественная реакция на аргинин, образующийся при гидролизе протамина и гистонов и не осаждаемый 20 % ТХУ [15, 16].

Статистическую обработку полученных результатов проводили по общепринятой схеме по программе «Microsoft® Excel».

Результаты и их обсуждение

Как показали результаты исследований, представленные на рис. 1, во всех исследуемых коммерческих препаратах: человеческом иммуноглобулине, интерфероне лейкоцитарном, герпетической вакцине, гоновакцине и туляремийной вакцине, выпускаемых отечественной промышленностью, установили наличие трипсиноподобной протеиназы в интерфероне, иммуноглобулине и герпетической вакцине. В туляремийной вакцине и гоновакцине трипсиноподобная протеиназа не обнаружена. Таким образом, наличие ингибитора и трипсиноподобной протеиназы не является обязательным во всех препаратах крови, причем их присут-

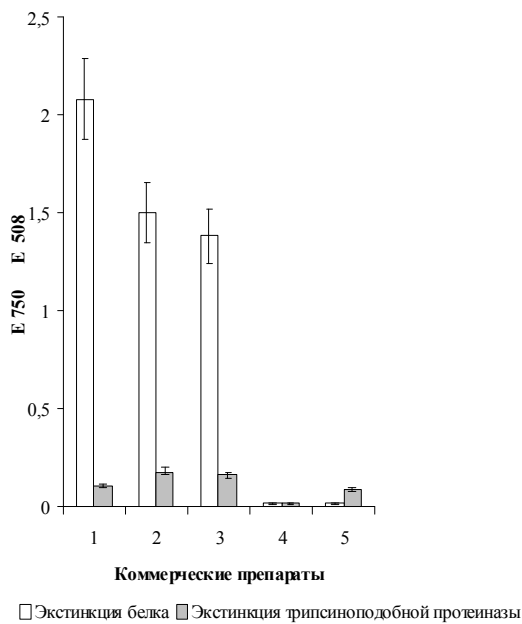


Рис. 1. Активность трипсиноподобной протеиназы и экстинкция белка в коммерческих препаратах, получаемых из донорской крови
Примечание: 1 – иммуноглобулин; 2 – интерферон; 3 – герпетическая вакцина; 4 – гоновакцина; 5 – туляремиальная вакцина.

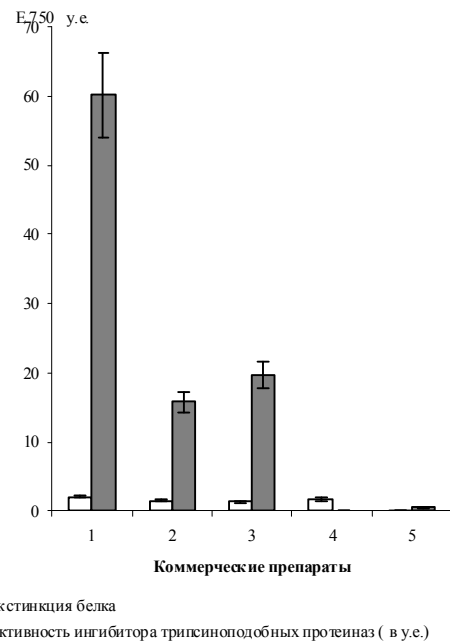


Рис. 2. Активность ингибитора трипсиноподобной протеиназы и экстинкция белка в коммерческих препаратах, получаемых из донорской крови человека
Примечание: 1 – иммуноглобулин; 2 – интерферон; 3 – герпетическая вакцина; 4 – гоновакцина; 5 – туляремиальная вакцина.

ствие характерно для противовирусных вакцин и препаратов.

В человеческом плацентарном иммуноглобулине, интерфероне лейкоцитарном, герпетической вакцине было обнаружено не только наличие трипсиноподобной протеиназы, но и ее ингибитора (рис. 2). Наибольшая активность ингибитора трипсиноподобных протеиназ установлена в человеческом плацентарном иммуноглобулине (60,185 у.е.). Ингибитор трипсиноподобных протеиназ также был обнаружен в интерфероне (15,79 у.е.) и в герпетической вакцине (19,750 у.е.). Туляремиальная вакцина содержала только следы активности ингибитора трипсиноподобных протеиназ (0,544 у.е.) – рис. 2. В гоновакцине не было выявлено ни ингибиторной, ни протеиназной активности. Следовательно, препараты иммуноглобулина содержат наибольшую активность ингибитора, а приготовление антибактериальных вакцин сопровождается их уменьшением.

В иммуноглобулине активность ин-

гибитора трипсиноподобной протеиназы была в четыре раза больше, чем в интерфероне.

С одной стороны, обнаруженный факт свидетельствует о белковом загрязнении препаратов, получаемых из донорской крови и о недостаточной очистке гамма-глобулина, получаемого промышленным способом. С другой стороны, определение протеолитической активности трипсиноподобных протеиназ и определение активности ингибитора трипсиноподобных протеиназ может служить маркером чистоты препарата. Можно предположить, что система протеиназа/ингибитор как-то функционально связана с антителами.

Таким образом, коммерческий препарат иммуноглобулин содержал наибольшую активность ингибитора трипсиноподобных протеиназ, по сравнению с другими препаратами, что, по нашему мнению, обуславливает часть протективных эффектов при многих тяжелых инфек-

ционных заболеваниях. С другой стороны, именно те фракции крови, из которых получают иммуноглобулины, могут рассматриваться как источник для получения ингибитора.

Полученные нами результаты исследований, позволили нам предположить, что, по-видимому, отечественные препараты не достаточно очищены от балластных белков [17]. Поэтому целью следующих исследований была проверка наличия протеолитических ферментов и их ингибиторов в вакцинах и препаратах крови, выпускаемых фирмами различных зарубежных стран.

Как показали исследования, результаты которых представлены в таблицах 1 и 2, все коммерческие препараты, выпущенные зарубежными фирмами, содержали как ингибитор, так и трипсинопод-

обную протеиназу. Наибольшая активность ингибитора установлена в противогриппозной вакцине «Инфлувак» (180,86 у.е. в водной суспензии), и в препарате «Фраксипарин» - (111,30 у.е. в водной суспензии). Меньше всего активности ингибитора трипсиноподобных протеиназ содержал препарат «Аваксим» - инактивированная вакцина против гепатита А. Противогриппозные вакцины: «Ваксигрип» и «Флюарикс» содержали высокую активность ингибитора и трипсиноподобной протеиназы. Среди исследованных вакцин меньшая активность трипсиноподобной протеиназы установлена в препарате «Аваксим», в то время как в «Инфлуваке» была определена самая высокая активность трипсиноподобной протеиназы - 1,53 ммоль арг/мин. на мг белка.

Вакцина «Инфлувак» (сезона 2002-2003 гг.), которая состо-

Таблица 1
Активность трипсиноподобной протеиназы в коммерческих препаратах

№ п/п	Наименование препарата	? E	мг аргинина	ОА, ммоль аргинина/мл сы-воротки	УА, ммоль аргинина/мг белка/мин
1.	Инфлувак	0,362	250	1,53 ± 0,14	9,39 ± 0,88
2.	Флюарикс	0,154	100	0,61 ± 0,05	6,35 ± 0,61
3.	Ваксигрип	0,067	50	0,31 ± 0,03	10,56 ± 0,94
4.	Аваксим	0,040	40	0,24 ± 0,02	1,67 ± 0,14
5.	Фраксипарин	0,060	46	0,28 ± 0,03	5,69 ± 0,60
6.	Солкосерил	0,045	42	0,26 ± 0,02	0,06 ± 0,005

Примечания: ОА – относительная активность.
УА – удельная активность.

Таблица 2

Активность трипсиноподобной протеиназы и ее ингибитора в коммерческих иммунобиологических препаратах, выпускаемых фирмами зарубежных стран (n = 3)

№ п/п	Наименование препарата	Фирма, страна	Белок г/л*	Активность протеиназы, ммоль аргинина/мин на мг белка	Активность ингибитора (ИА) ** в у.е.
1.	Инфлувак	Solvay, Нидерланды	16,34 ± 1,20	1,53 ± 0,14	180,86 ± 17,34
2.	Флюарикс	Смит, Клейн, Германия	9,60 ± 0,81	0,61 ± 0,054	96,52 ± 9,24
3.	Ваксигрип	Пастер, Франция	2,92 ± 0,30	0,31 ± 0,03	101,73 ± 9,01
4.	Аваксим	Пастер, Франция	14,73 ± 1,32	0,24 ± 0,02	8,924 ± 0,77
5.	Фраксипарин	Sanofi, Франция	4,81 ± 0,42	0,28 ± 0,03	111,30 ± 10,24
6.	Солкосерил	Солко, Швейцария	18,69 ± 1,70	0,26 ± 0,02	84,34 ± 8,27

Примечания: * – г белка на 1,0 л водной суспензии;
** - активность ингибитора в условных единицах (у.е.);
1 у.е. – соответствует 1 мг инактивированного кристаллического трипсина.

стояла из гемагглютининов и нейраминидазы вируса гриппа, штаммов: A/Moscow/10/99(H3N2), A/New/Caledonia/20/99(H1N1), B/Hong Kong/330/2001, содержала в своём составе 180,86 у.е. ингибиторной активности и 1,53 ммоль арг/мин. на мг белка протеиназы. «Ваксигрип» - состоял из трёх штаммов вируса гриппа и содержала 101,73 у.е. ингибиторной активности, активность трипсиноподобной протеиназы - 0,31 ммоль арг/мин. на мг белка.

Установлено, что «Флюарикс» - противогриппозная расщепленная вакцина (сезона 2002-

2003 г.) состояла из гемагглютининов штаммов (H1N1) А/Новая Каледония H3N2: А/Панама и В Шандонт 17/97 и содержала в своем составе 96,52 у.е. ингибиторной активности и 0,61 ммоль аргинина/мин. на мг белка протеиназной активности, т.е. в пределах характерных для других вакцин.

Полученные нами результаты исследований свидетельствуют о том, что из трёх изученных противогриппозных вакцин, вакцина «Ваксигрип» по изученным показателям является лучшей, т. к. она содержит наименьшее количество трипсиноподобной протеиназы и большое количество ингибитора, влияющего, по нашему мнению, на формирование защитных сил организма, в то время как протеиназа может способствовать развитию вирусной инфекции. Можно допустить, что протеиназная активность вакцин в какой-то мере ответственна за развитие осложнений при вакцинации.

Вакцину «Инфлувак» следовало бы поставить на последнее место по этим показателям, т.к. она содержала наибольшее количество трипсиноподобной протеиназы. По данным I. Chaloupka, A. Schuler и др. [18] эта вакцина имеет высокое содержание овальбумина, но среди часто применяемых вакцин, обладает наилучшими результатами по иммуногенности [19, 20].

«Аваксим» - вакцина против гепатита А, состояла из штамма GBM вируса гепатита А (160 антигенных ед.) и содержала в своём составе только 8,924 у.е. ингибиторной активности и активности трипсиноподобной протеиназы - 0,12 ммоль арг/мин. на мг белка, т.е. наименьшую активность ингибитора и трипсиноподобной протеиназы по сравнению с другими вакцинами. В связи с чем, можно прогнозировать наименьшие осложнения при использовании данной вакцины.

Препарат крови «Фраксипарин» – состоял из фрагментированных элементов гликозаминогликана гепарина (9500 ME), активным веществом которого является надрупарин кальция – низкомолекулярный гепарин, полученный из стандар-

тного гепарина методом деполимеризации в специальных условиях (данные инструкции). По нашим результатам «Фраксипарин» содержал большую активность ингибитора трипсиноподобных протеиназ (111,30 у.е.) и крайне незначительную активность протеиназы (0,28 ммоль арг/мин. на мг белка). По данным инструкции «Фраксипарин» характеризуется выраженной активностью в отношении фактора X_a . Согласно Ешико Нагая (1990г.), фактор X_a расщепляет гемагглютинин вируса гриппа на единственном аргининовом участке на две субъединицы HA_1 и HA_2 . Вирус-активирующая протеиназа и фактор X_a не только структурно, но и функционально подобны друг другу [21]. Фактор X_a по классификации Boehringer Mannheim Biochemica относится к сериновым протеиназам. Следовательно, препарат «Фраксипарин» можно считать источником ингибитора трипсиноподобных протеиназ и ряд его терапевтических свойств может зависеть от наличия ингибитора.

«Солкосерил» состоял из депротеинизированного гемодиализата из крови телят и включает широкий спектр естественных низкомолекулярных веществ. В своем составе препарат содержит компоненты крови и вещества, которые обычно обнаруживаются в организме. По нашим данным «Солкосерил» содержал значительную активность ингибитора (84,34 у.е.), очень низкую активность протеиназы (0,26 ммоль арг/мин. на мг белка) и очень большое количество общего белка (18,69 г/л). Разработчики данного препарата в инструкции уведомляют, что фармакинетику препарата с помощью химико-аналитических методов не проводили, между тем некоторые из его эффектов могут определяться наличием ингибитора.

Таким образом, проведенные исследования показали, что препараты, выпускаемые зарубежными фирмами, содержали в своём составе как трипсиноподобную протеиназу, так и её ингибитор, что необходимо учитывать при оценке их качеств и свойств.

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что зарубежные препараты не очищены на 100 % от белковых примесей, или невозможно отделить вирусные белки от компонентов клетки. Вирусные белки прочно ассоциированы с компонентами клетки, поэтому структуру вируса гриппа следует рассматривать с учётом взаимодействия с клеточными ферментами и их ингибиторами.

Выводы

1. Установлено, что коммерческие отечественные препараты: иммуноглобулин человеческий, интерферон человеческий и герпетическая вакцина содержали в своем составе трипсиноподобную протеиназу и ее ингибитор, что свидетельствует об их недостаточном очищении. Гоновакцина не содержала ни протеиназы, ни ее ингибитора, а туляремийная вакцина содержала только следы ингибитора. Иммуноглобулин человеческий обладает в четыре раза большей активностью ингибитора протеиназы, чем интерферон человеческий.
2. Установлено, что зарубежные противогриппозные вакцины «Инфлувак», «Ваксигрипп», «Флюарикс», вакцина против гепатита А «Аваксим», препараты из крови «Фраксипарин» и «Солкосерил» также содержали в своем составе трипсиноподобную протеиназу и ее ингибитор. Меньше всего активность ингибитора и трипсиноподобной протеиназы обнаружено в вакцине против гепатита А «Аваксим», а больше всего в противогриппозной вакцине «Инфлувак».
3. Доказано, что активность трипсиноподобной протеиназы и содержания ее ингибитора может служить маркером чистоты препарата при изготовлении вакцин (особенно противогриппозных) и препаратов из крови человека.

Литература

1. Дзюблик І. В. Грипп та його профілактика : навчальний посібник / за ред. І.В. Дзюблик, В.П. Широбокова. – Київ, 2005. - 194 с

2. Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н., Власова Л.Н.[и др.] Сравнительное изучение реактогенности и иммуногенности инактивированных гриппозных вакцин у лиц пожилого возраста // Журн. микробиол. – 2000. - № 5. – С. 40-45.
3. Баранцева И.Б., Найхин А.Н. Гуморальный и местный иммунный ответ на гриппозные вакцины у лиц пожилого и молодого возраста // Вопр. вирусол. – 2003. - № 2. – С. 32-36.
4. Дівоча В.О. Клітинні компоненти, асоційовані з вірусом грипу // Одеський медичний журнал. - 1998. - № 2 (46). - С. 8-10.
5. Дівоча В.О. Вірус грипу і ферменти клітини // Експериментальна і клінічна медицина. - 1999. - № 2. - С. 100-105.
6. Дивоча В.А., Дегтяренко В.И., Зеваков В.Ф. Клеточная протеаза вируса гриппа // 2-й Съезд инфекционистов УССР, Донецк, 15-17 сентября 1983 г. : тезисы докл. – Киев, 1983. – С. 36-38.
7. Дивоча В.А. Клеточная трипсиноподобная протеаза – маркер качества очистки вируса гриппа//Актуальные вопросы медицинской биотехнологии : науч. конф., 17-19 сентября 1991 г. : тезисы докл. – Томск, 1991. - С. 52.
8. Дивоча В.А. Протеолитические ферменты — в противогриппозных вакцинах // Досягнення сучасної фармації — в медичну практику : наук.-практ. конф., присвяченої 75-річчю Української Фармацевтичної Академії, 1996 р. : тези доп. - Харків, 1996. - С. 96-97.
9. Дівоча В.О. Наявність трипсиноподібної протеази та її інгібітору в донорській крові людини // Одеський медичний журнал. – 2002. - № 1 (69). - С. 16-19.
10. Дівоча В.О., Михальчук В.М. Зв'язок V-антигену і РНП вірусу грипу з протеазою // Інфекційні хвороби. - 2003. - № 2. – С. 27-30.
11. Михальчук В.Н., Дивоча В.А., Гоженко А.И. Наличие протеазы и ингибитора

в вакцинах и коммерческих препаратах крови // Вісник наукових досліджень. – 2006. - № 1. – С. 87-89.

12. Lowry W., Baker J.F. Protein measurement with the Folin reagent // J. Biol Chem. - 1951. – V. 193. - P. 265-275.
13. Левицкий А.П. Пищеварительные ферменты слюнных желез: автореф. дис. на соискание уч. степени доктора мед. наук. – Одесса, 1974. – 54 с.
14. Левицкий А.П. Методы определения ингибиторов трипсина // Биохимические методы исследования селекционного материала : сб. науч. работ. - Одесса, 1979. - Вып. XV - С. 68-73.
15. Веремеенко К.Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике – К.: Здоров'я, 1971. – 286 с.
16. Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты и их ингибиторы в медицине // Биохимия животных и человека. – Киев, 1981. – 216 с.
17. Дівоча В.О. Вивчення протеолітичної активності у процесі очищення вірусу грипу шляхом центрифугування // Одеський медичний журнал. – 2003. - № 1. – С. 16-19.
18. Chaloupka I., Schuler A., Marschall M. [et al.] Comparative analysis of six European influenza vaccines // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. – 1996. - V. 15, N 2. – P. 121-127.
19. Jahnz-Rzyk K., Brydak L. B., Targowski T. [et al.] Effect of influenza vaccinations on immune response and serum eotaxin level in patients with allergic bronchial asthma // Mediators Inflamm. – 2004. - V. 13, N 3. – P. 195-199.
20. Zhu F.C., Zhou W., Pan H. [et al.] Safety and immunogenicity of two subunit influenza vaccines in healthy children, adults and the elderly: a randomized controlled trial in China // Vaccine. – 2008. - V. 26, N 35. – P. 4579-4584.
21. Bin Goton, Tomohiko Odasawara, Tetsuya Tojoda and Joshiyuki Nagai [et al.] An endoprotease homologous to the

blood clotting factor X as a determinant of viral tropism in chick embryo // EMBO – 1990. - V. 9, № 12. - P. 4189 - 4195.

Резюме

ТРИПСИНОПОДІБНА ПРОТЕЇНАЗА ТА ЇЇ ІНГІБІТОР У ВАКЦИНАХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТАХ КРОВІ

Дівоча В.П., Михальчук В.М., Кобрін Т.М.

Встановлено, що комерційні вітчизняні препарати: імуноглобулін і інтерферон людський, герпетична вакцина містила трипсиноподібну протеїназу та її інгібітор. Закордонні протигрипозні вакцини «Інфлувак», «Ваксігріп», «Флюарікс», вакцина проти гепатиту А «Аваксім», препарати з крові «Фраксіпарин» и «Солкосерил» також містили у своєму складі трипсиноподібну протеїназу та її інгібітор. Менше за все активність інгібітору та трипсиноподібної протеїнази виявлено у вакцині проти гепатиту А «Аваксім», а більш за все у протигрипозній вакцині «Інфлувак».

Ключові слова: вакцини, інгібітори, препарати з крові.

Summary

TRYPsin-LIKE PROTEINASE AND ITS INHIBITOR IN VACCINES AND BLOOD IMMUNOLOGICAL PREPARATIONS

Divocha V.A., Mikhalchuk V.N., Kobrin T.M.

It has been established that commercial domestic preparations, immunoglobulin and human interferon, herpetic vaccine contain trypsin-like proteinase and its inhibitor. Foreign anti-grippe vaccines *Influvac*, *Vaxigrippe*, *Fflewarix*, anti-hepatic vaccine *Avaxim*, blood preparations *Fraxiparine* and *Solkoseril* contain trypsin-like proteinases and their inhibitors. Inhibitor and trypsin-like proteinase were less active in anti-hepatic vaccine *Avaxim*, their maximum was found in anti-grippe vaccine *Influvac*.

Key words: vaccine, inhibitor, blood preparation.

Впервые поступила в редакцию 13.03.2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования