

УДК 577.1+678.048-056.13

О. А. Макаренко, канд. биол. наук, зав. лаб. биохимии,
А. П. Левицкий, проф., д-р биол. наук, зам. директора по науч. работе,
И. В. Ходаков, науч. сотрудник лаб. биохимии
ГУ «Институт стоматологии АМН Украины», лаборатория биохимии,
ул. Ришельевская, 11, Одесса, 65026, Украина,
тел.: +38 (048) 728-24-63, e-mail: flavan@mail.ru

АНТИПРОТЕИНАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ФЛАВАНОИДОВ

В опытах *in vitro* изучали ингибирующее действие 9 синтетических и 3 растительных флаваноидов на протеолитические ферменты эластазу, трипсин и химо tripsин из поджелудочной железы свиньи, а также коллагеназу из *Clostridium histolyticum*. Для каждого использованного флаваноида и протеиназы установлены значения IC_{50} , по уровню которых судили о степени ингибирующей активности. Обсуждается перспективность применения флаваноидов, тормозящих активацию протеолиза, имеющую место при развитии ряда заболеваний.

Ключевые слова: ингибирование протеолиза, флаваноиды, протеиназы.

В разрушении внеклеточного матрикса при различных патологических процессах участвуют различные протеолитические ферменты, образуя мультиферментную систему, способную разрушать компоненты белкового матрикса соединительной ткани [1, 2]. Активация протеолиза имеет место при развитии ревматоидного артрита, эмфиземы легких, пародонтита, перитонита, панкреатита, туберкулеза и др. При этом ингибиторы протеиназ часто не справляются со своей задачей по поддержанию баланса в системе «фермент — субстрат — ингибитор» [3]. Поэтому поиск способов торможения гидролиза структурных компонентов внеклеточного матрикса при помощи эффективных ингибиторов протеиназ может быть важным шагом к созданию новых препаратов для лечения заболеваний, связанных с активацией протеолиза.

В этой связи особое значение имеют соединения растительного происхождения — флаваноиды. Широкий спектр их фармакологического действия осуществляется за счет способности оказывать неспецифическое действие, тормозящее развитие целого ряда патологических состояний. Такие универсальные свойства можно объяснить антиоксидантной и антифосфолипазной активностью, выраженной у флаваноидов в разной степени [4, 5, 6]. С нашей точки зрения, представляет интерес и антипротеиназное действие этих соединений. Тем более что имеются лишь единичные работы по этому вопросу [7, 8, 9].

Цель работы — оценить способность ряда синтетических и природных флаваноидов ингибировать некоторые протеолитические ферменты.

Материалы и методы исследования

В работе использовали коммерческие протеолитические ферменты: коллагеназу типа I A из *Clostridium histolyticum* («Sigma»), трипсин («Fluka»), эластазу и химо tripsин («Sigma») из поджелудочной железы свиньи, а также коммерческие стандарты флаваноидов: апигенин, лютеолин, кверцетин, гесперетин, нарингенин, катехин, генистеин, дайдзеин, флоретин («Sigma»). Кроме того, изучали

биофлаванойды, выделенные из растительного сырья. Байкалин получен из корней шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi) [10, 11], софорикозид — из плодов софоры японской (*Sophora japonica* L.) [12], флаволигнаны — из плодов расторопши пятнистой (*Sylibum marianum* L. Gaerth) [13, 14]. Препаратом сравнения для биофлаванойдов служил синтетический рутин («Sigma»).

Степень антипротеиназной активности (АПА) флаванойдов изучали в нескольких молярных концентрациях, позволяющих рассчитать показатель IC_{50} , равный концентрации препарата, оказывающей 50 % ингибирование. Флаванойды растворяли в половинном объеме диметилсульфоксида и доводили до конечного объема дистиллированной водой. Для определения антипротеиназной активности раствор фермента предварительно смешивали с растворами соответствующей концентрации флаванойда в равных соотношениях и выдерживали 10 минут при комнатной температуре. После этого к смеси прибавляли раствор субстрата соответствующей протеиназы для инкубации.

Для определения антихимотрипсиновой активности (АХА) и антиколлагеназной активности (АКА) после взаимодействия с флаванойдами в качестве субстрата использовали 2 %-ный раствор казеина на 0,1 М фосфатном буфере рН 7,6 [15]. Раствор химотрипсина (0,2 мг/мл) готовили на 0,01 М ацетатном буфере рН 4,5, с 0,001 М $CaCl_2$, раствор коллагеназы (0,2 мг/мл) — на воде с 0,004 М $CaCl_2$. Инкубацию с химотрипсином проводили в течение 30, а с коллагеназой — 60 минут при +37 °С, реакцию останавливали 10 %-ным раствором трихлоруксусной кислоты. После центрифугирования определяли продукты гидролиза казеина с помощью реактива Фолина [15].

Антиэластазную активность (АЭА) флаванойдов определяли по методу, в основе которого лежит гидролиз субстрата *N-t-BOC-L-alanin-p-nitrophenyl ester* («Sigma») [16] в нашей модификации. Суспензию эластазы («Sigma») разводили водой в 50 раз. К смеси «флаванойд + эластаза» прибавляли 1,4 мл 0,05 М фосфатного буфера рН 6,5, оставляли на водяной бане при +25 °С. Реакцию инициировали добавлением 0,1 мл 0,01 М раствора *N-t-BOC-L-alanin-p-nitrophenyl ester* в ацетонитриле. Экстинкцию измеряли на нулевой и пятой минутах.

Антитрипсиновую активность (АТА) флаванойдов определяли по остаточной активности трипсина в реакции с субстратом *Benzoyl-DL-arginine-4-nitroanilide hydrochloride* («Sigma») с образованием 4-нитроанилина [17].

Измерение оптической плотности осуществляли на спектрофотометре «UV mini-1240 Shimadzu» (Япония). Определения проводили в трех повторностях для каждой концентрации флаванойда. Антипротеиназную активность рассчитывали по формуле:

$$АПА = \frac{\Delta E_{\phi} - \Delta E_{оп}}{\Delta E_{\phi}} \cdot 100 \%,$$

где ΔE_{ϕ} — разница экстинкций в соответствующем временном интервале фермента; $\Delta E_{оп}$ — разница экстинкций в соответствующем временном интервале смеси фермента и флаванойда.

Значения IC_{50} определяли с помощью регрессионного анализа с использованием программы «MS Excel» и выражали в молярной концентрации (М) [18]. Приемлемыми считали регрессии с коэффициентом детерминации R^2 не ниже 0,95.

Результаты исследования и их обсуждение

В качестве примера определения IC_{50} на рис. 1—3 приведены кривые ингибирования трипсина, эластазы и химотрипсина кверцетином — самым активным флаванойдом, по результатам представленной работы.

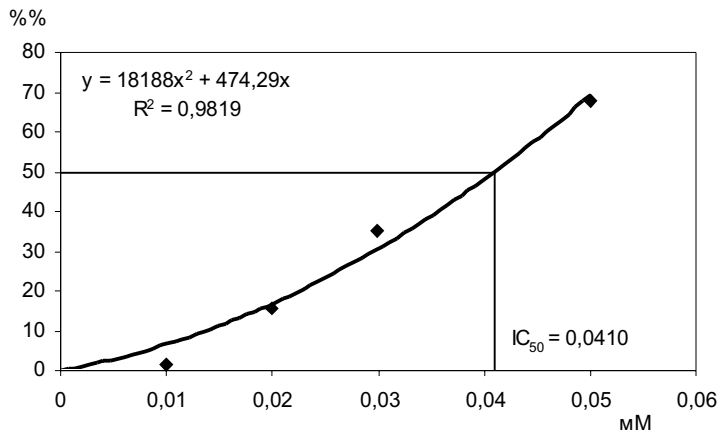


Рис. 1. Зависимость степени ингибирования трипсина от концентрации кверцетина

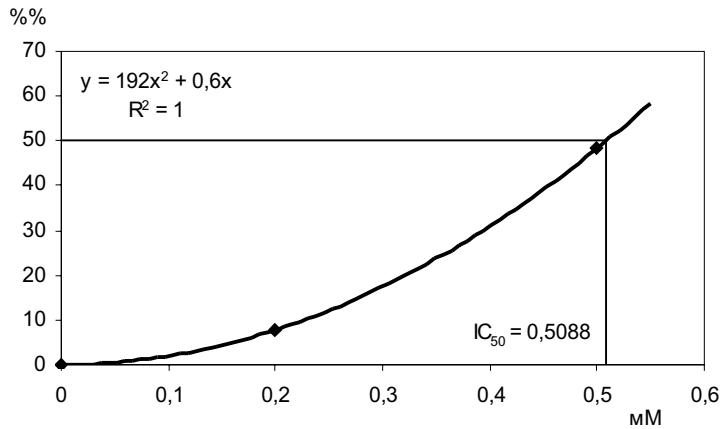


Рис. 2. Зависимость степени ингибирования эластазы от концентрации кверцетина

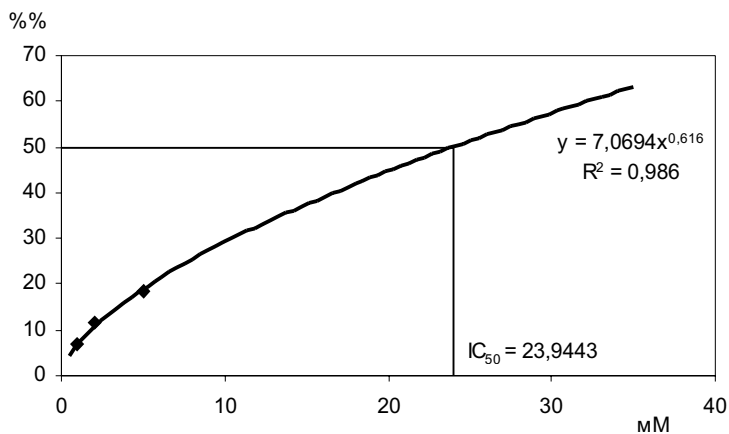


Рис. 3. Зависимость степени ингибирования химотрипсина от концентрации кверцетина

Результаты определения IC_{50} коммерческих стандартов флаваноидов по отношению к трипсину, эластазе, химоотрипсину и коллагеназе обобщены в табл. 1. Все изучаемые флаваноиды, за исключением гесперетина и нарингенина, проявляли высокую способность ингибировать трипсин. Самым активным ингибитором трипсина оказался кверцетин, IC_{50} которого в 655 раз ниже, чем у самого слабого нарингенина. Достаточно активными ингибиторами трипсина можно считать апигенин и лютеолин с IC_{50} в среднем около $1 \cdot 10^{-3}$ М. АТА дайдзеина в 2—3 раза ниже, чем у апигенина и лютеолина. Катехин и генистеин имели более высокие и примерно одинаковые значения IC_{50} . В общем, по способности ингибировать трипсин флаваноиды располагаются следующим образом: кверцетин > апигенин = лютеолин > дайдзеин > катехин = генистеин > флоретин > гесперетин > нарингенин.

Таблица 1

Антипротеиназная активность коммерческих стандартов флаваноидов

Стандарты флаваноидов	АТА	АЭА	АХА	АКА
Кверцетин	$0,041 \cdot 10^{-3}$	$0,509 \cdot 10^{-3}$	$23,944 \cdot 10^{-3}$	Не обнаружена
Апигенин	$1,167 \cdot 10^{-3}$	$1,552 \cdot 10^{-3}$	Не обнаружена	$24,232 \cdot 10^{-3}$
Лютеолин	$0,937 \cdot 10^{-3}$	$1,974 \cdot 10^{-3}$	Не обнаружена	$20,318 \cdot 10^{-3}$
Гесперетин	$22,759 \cdot 10^{-3}$	Не обнаружена	$12,943 \cdot 10^{-3}$	$13,710 \cdot 10^{-3}$
Нарингенин	$26,859 \cdot 10^{-3}$	Не обнаружена	$6,868 \cdot 10^{-3}$	$0,905 \cdot 10^{-3}$
Катехин	$4,297 \cdot 10^{-3}$	$35,873 \cdot 10^{-3}$	$14,169 \cdot 10^{-3}$	Не обнаружена
Генистеин	$4,086 \cdot 10^{-3}$	$4,248 \cdot 10^{-3}$	$27,581 \cdot 10^{-3}$	$5,510 \cdot 10^{-3}$
Дайдзеин	$2,845 \cdot 10^{-3}$	$3,052 \cdot 10^{-3}$	$92,664 \cdot 10^{-3}$	$5,028 \cdot 10^{-3}$
Флоретин	$9,511 \cdot 10^{-3}$	$13,476 \cdot 10^{-3}$	Не обнаружена	$5,669 \cdot 10^{-3}$

Примечание. Активность: антитрипсиновая — АТА, антиэластазная — АЭА, антихимоотрипсиновая — АХА и антиколлагеназная — АКА; данные отражают молярную концентрацию флаваноидов по IC_{50}

Кверцетин оказался и самым активным ингибитором эластазы. Более низкой АЭА обладали апигенин и лютеолин, IC_{50} которых в 3—3,9 раза была выше, чем у кверцетина. Далее по степени снижения ингибиторной способности следуют дайдзеин и генистеин с примерно одинаковыми значениями IC_{50} . Самая высокая IC_{50} была установлена для катехина ($35,873 \cdot 10^{-3}$ М), что более чем в 70 раз выше, чем для кверцетина. Исследования не обнаружили АЭА у гесперетина и нарингенина. По степени снижения АЭА изучаемые препараты представлены таким рядом: кверцетин > апигенин > лютеолин > дайдзеин = генистеин > флоретин > катехин.

В ряду изучаемых флаваноидов самым активным ингибитором химоотрипсина оказался нарингенин со значением IC_{50} $6,868 \cdot 10^{-3}$ М. Далее по степени снижения АХА следовали катехин и гесперетин (IC_{50} $14,169 \cdot 10^{-3}$ и $12,943 \cdot 10^{-3}$ М, соответственно), а также кверцетин и генистеин с IC_{50} $23,944 \cdot 10^{-3}$ и $27,581 \cdot 10^{-3}$ М соответственно. Дайдзеин оказался очень слабым ингибитором этой протеиназы с IC_{50} $92,664 \cdot 10^{-3}$ М. Тогда как апигенин, лютеолин и флоретин вовсе не ингибировали химоотрипсин. Изучаемые флаваноиды оказались весьма слабыми ингибиторами химоотрипсина, и по степени уменьшения АХА они располагаются так: нарингенин > гесперетин > катехин > кверцетин > генистеин > дайдзеин.

Наиболее выраженной способностью ингибировать коллагеназу обладал нарингенин, имеющий $IC_{50} = 0,905 \cdot 10^{-3}$ М. Далее в порядке снижения антиколлагеназной активности следовали генистеин, дайдзеин и флоретин с примерно одинаковыми значениями IC_{50} . Еще более низкая АКА была зарегистриро-

вана для гесперетина ($IC_{50} = 13,710 \cdot 10^{-3} \text{ М}$), апигенина и лютеолина ($IC_{50} = 24,232 \cdot 10^{-3}, 20,318 \cdot 10^{-3} \text{ М}$ соответственно). При этом нам не удалось установить IC_{50} для катехина и кверцетина. АКА коммерческих стандартов флаваноидов можно представить в таком порядке по степени снижения активности: нарингенин > генистеин = дайдзеин = флоретин > гесперетин > лютеолин = апигенин.

Исследование коммерческих флаваноидов показало, что характер проявления степени АТА и АЭА большинства изучаемых флаваноидов схож. Самым активным ингибитором этих протеиназ оказался кверцетин. Менее активными, но с достаточно низкими значениями IC_{50} в реакции с эластазой и трипсином, были апигенин и лютеолин. Наряду с этим кверцетин, апигенин и лютеолин обладали очень низкой способностью ингибировать коллагеназу и химотрипсин. Проявление антипротеиназной активности гесперетина и нарингенина имело обратную зависимость. Так, гесперетин и нарингенин весьма слабо ингибировали трипсин, были не активны по отношению к эластазе, и в то же время нарингенин оказался самым активным ингибитором коллагеназы и химотрипсина. Флоретин, генистеин и дайдзеин можно отнести к флаваноидам со средней ингибиторной эффективностью в отношении представленных протеаз, за исключением химотрипсина. Катехин в то же время в достаточно высокой степени ингибировал только трипсин. Все изученные флаваноиды за исключением флаванонов гесперетина и нарингенина, оказались наиболее активными ингибиторами трипсина.

Результаты исследования биофлаваноидов (БФ) обобщены в табл. 2, из которой видно, что все изучаемые препараты способны ингибировать коллагеназу с явным преимуществом байкалина, IC_{50} которого в 41,8 раза ниже, чем у рутина. Вообще, АКА синтетического рутина оказалась более низкой по сравнению с природными флаваноидами. Так, IC_{50} флаволигнанов расторопши в 1,7 раза ниже, чем у рутина, а IC_{50} у софорикозида — в 7,1 раз меньше соответствующего показателя выбранного стандарта.

Таблица 2

Антипротеиназная активность природных флаваноидов

Природные флаваноиды	АКА	АТА	АЭА	АХА
Рутин	$16,116 \cdot 10^{-3}$	$2,233 \cdot 10^{-3}$	Не обнаружена	$29,670 \cdot 10^{-3}$
Байкалин	$0,385 \cdot 10^{-3}$	$11,680 \cdot 10^{-3}$	Не обнаружена	Не обнаружена
Софорикозид	$2,258 \cdot 10^{-3}$	$1,355 \cdot 10^{-3}$	$4,951 \cdot 10^{-3}$	$16,025 \cdot 10^{-3}$
Флаволигнаны	$9,311 \cdot 10^{-3}$	$0,770 \cdot 10^{-3}$	$3,776 \cdot 10^{-3}$	$14,254 \cdot 10^{-3}$

Примечание. Активность: антитрипсиновая — АТА, антиэластазная — АЭА, антихимотрипсиновая — АХА и антиколлагеназная — АКА; данные отражают молярную концентрацию флаваноидов по IC_{50} .

При исследовании ингибиторных свойств БФ по отношению к панкреатическим ферментам установлена самая низкая активность байкалина: IC_{50} для эластазы и химотрипсина не обнаружена, а IC_{50} для трипсина составила $11,680 \cdot 10^{-3} \text{ М}$. Софорикозид и флаволигнаны расторопши примерно в одинаковых концентрациях оказывали 50 %-ный эффект ингибирования эластазы. А по способности ингибировать трипсин наиболее активными оказались флаволигнаны, IC_{50} которых в 2,9 раза ниже, чем у рутина, и в 1,8 раза ниже, чем у софорикозида. Софорикозид и флаволигнаны ингибировали химотрипсин с $IC_{50} 16,025 \cdot 10^{-3}$

и $14,254 \cdot 10^{-3}$ М соответственно, что в среднем в два раза ниже того же показателя у рутина.

Антипротеиназную активность БФ можно представить следующими рядами в порядке снижения активности. АКА: байкалин > софорикозид > флаволигнаны расторопши > рутин; АТА: флаволигнаны расторопши > софорикозид > рутин > байкалин; АЭА: флаволигнаны расторопши > софорикозид > рутин и байкалин не активны; АХА: флаволигнаны расторопши > софорикозид > рутин. Обобщая результаты исследования, важно отметить, что все изучаемые природные флаваноиды в подавляющем большинстве случаев являются более активными ингибиторами протеиназ по сравнению с рутином. Исключение составляет довольно низкая АТА байкалина и отсутствие АХА у этого биофлаваноида. Но при этом байкалин оказывается весьма активным ингибитором коллагеназы.

Таким образом, проведенное исследование показало способность коммерческих стандартов и природных флаваноидов в различной степени ингибировать некоторые протеиназы. Так, кверцетин, апигенин и лютеолин оказались активными ингибиторами эластазы и трипсина, при этом мало или вообще не активными по отношению к коллагеназе и химотрипсину. Флаваноиды гесперетин и нарингенин, наоборот, являются активными ингибиторами коллагеназы и химотрипсина при очень низкой активности по отношению к трипсину и отсутствию таковой по отношению к эластазе. Соединения генистеин и дайдзеин оказывают примерно одинаковое среднеингибирующее действие на эластазу, трипсин и коллагеназу на фоне слабого угнетения активности химотрипсина. Ингибирующая активность растительных флаваноидов также неодинакова по отношению к изученным протеиназам. Вероятно, различная степень ингибирования флаваноидами протеиназ зависит от особенностей структуры участка связывания флаваноида в молекуле фермента, что требует проведения специальных исследований.

В целом, представленные результаты свидетельствуют о широком спектре ингибирующего действия флаваноидов в отношении протеиназ, что позволяет их отнести к малоспецифическим ингибиторам этих ферментов. Полученные результаты показывают перспективность разработки лекарственных препаратов, содержащих флаваноиды, которые за счет торможения избыточного протеолиза наряду со способностью подавлять продукцию радикалов кислорода и активность фосфолипазы А₂ могут оказаться высокоэффективными средствами при лечении ряда заболеваний.

Выводы

1. Установлена антипротеиназная активность 9 коммерческих стандартов флаваноидов при взаимодействии с трипсином, эластазой, химотрипсином и коллагеназой. Кверцетин, апигенин и лютеолин являются активными ингибиторами эластазы и трипсина, мало активными по отношению к коллагеназе и химотрипсину. Гесперетин и нарингенин, наоборот, активно ингибируют коллагеназу и химотрипсин на фоне низкого проявления активности по отношению к трипсину и эластазе.

2. Определены значения концентраций трех препаратов флаваноидов, выделенных из растительного сырья (байкалина, софорикозида и флаволигнанов), оказывающих 50 %-ное ингибирование. Показана высокая ингибирующая активность биофлаваноидов по отношению к трипсину, эластазе коллагеназе, и более низкая — к химотрипсину. Рутин в большинстве случаев по сравнению с биофлаваноидами является менее активным ингибитором протеиназ.

Литература

1. Хасигов П. З., Подобед О. В., Кюева С. А., Гатагонова Т. М., Грачев С. В., Шишкин С. С., Березов Т. Т. Металлопротеиназы матрикса нормальных тканей человека // Биохимия. — 2001. — Т. 66. — Вып. 2. — С. 167—179.
2. Щепеткин И. А. Остеокластическая резорбция кости // Успехи соврем. биол. — 1996. — Т. 116, № 4. — С. 474—492.
3. Ларионова Н. И., Балабушевич Н. Г., Жатиков П. А. Взаимодействие эластазы лейкоцитов человека с фибронектином плазмы и его ингибирование соевым ингибитором протеиназ типа Баумана-Бирк // Биохимия. — 1998. — Т. 63. — Вып. 9. — С. 1263—1268.
4. Макаренко О. А. Антиоксидантна активність біофлаваноїдів цитрусових // Медична хімія. — 2009. — Т. 11, № 2. — С. 106—110.
5. Макаренко О. А. Антиоксидантная эффективность проростков злаковых // Фитотерапия. Часопис—2009. — № 2. — С. 37—42.
6. Левицкий А. П., Розсаханова Л. Н. Вплив біофлаваноїдів на активність фосфоліпаз А₂ з підшлункової залози й бджолиної отрути // Досягнення біології та медицини. — 2007. — № 1(9). — С. 8—11.
7. Dell'Aica I., Caniato R., Biggin S., Garbisa S. New phytochemicals to curb leukocyte elastase // Drugs of the Future. — 2006. — Vol. 31 (9). — P. 827—835.
8. Калиман П. А., Самохин А. А., Самохина Л. М. Влияние кверцетина на некоторые показатели системы протеиназа — ингибитор протеиназ у крыс при введении им хлорида кобальта // Укр. біохім. журн. — 2001. — Т. 73, № 6. — С. 127—130.
9. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T. The effect of plant flavonoides on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease and cancer // Pharmacological Review. — 2000. — Vol. 52, № 4. — P. 673—701.
10. Шлемник байкальский. Фитохимия и фармакологические свойства / Е. Д. Гольдберг, А. М. Дыгай, В. И. Литвиненко, Т. П. Попова, Н. И. Суслев. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1994. — 223 с.
11. Фитохимия и фармакологические свойства препаратов шлемника байкальского / В. И. Литвиненко, Т. П. Попова, В. Г. Воловик, Е. Д. Гольдберг, А. М. Дыгай, Н. И. Суслев. — Харьков, 2007. — 763 с.
12. Саилова Д. Д., Попова Т. П., Литвиненко В. И. Флавоноиды надземной части софоры японской флоры Азербайджана // Фармаком. — 1996. — № 1/2. — С. 36—38.
13. Сокольская Т. А. Создание лекарственных средств из плодов расторопши пятнистой (получение, стандартизация и контроль качества): Автореф. дис. ... д-ра фармац. наук: 15.00.02 / Московская мед. академия им. И. Н. Сеченова. — М., 2000. — 79 с.
14. Зубченко Т. Н. Розробка і стандартизація виробництва препаратів на основі комплексної переробки розторопші плямистої: Дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.03 / Государственный научный центр лекарственных средств. — Харьков, 2008. — 157 с.
15. Левицкий А. П. Методы определения ингибиторов трипсина. Казеиновый метод // Биохимические методы исследования селекционного материала: Сб. научн. трудов. — 1979. — Вып. XV. — С. 68—71.
16. Visser L., Blout E. R. The use of p-nitrophenyl-N-test-butyl-oxycarbonyl-l-alanine as substrate for elastase // Biochem. of Biophys. Acta. — 1972. — Vol. 268. — № 1. — P. 275—280.
17. Адамовская В. Г., Левицкий А. П., Вовчук С. В. Взаимосвязь между уровнем протеиназ, их ингибированием и хозяйственно-полезными признаками зерна пшеницы // Научно-техн. бюлл. ВСГИ. — 1980. — № 3 (37). — С. 25—30.
18. Сернов Л. Н., Гацур В. В. Элементы экспериментальной фармакологии. — М.: Медицина, 2000. — С. 117—119.

О. А. Макаренко, А. П. Левицький, І. В. Ходаков
ДУ «Інститут стоматології АМН України», лабораторія біохімії,
вул. Рішельєвська, 11, Одеса, 65026, Україна,
тел.: +38 (048) 728-24-63, e-mail: flavan@mail.ru

АНТИПРОТЕЇНАЗНА АКТИВНІСТЬ ФЛАВАНОЇДІВ

Резюме

В досліджах *in vitro* вивчали інгібуючу дію 9 синтетичних і 3 рослинних флаваноїдів на протеолітичні ферменти еластазу, трипсин і хімотрипсин з підшлункової залози свині, а також колагеназу з *Clostridium histolyticum*. Для кожного з флаваноїдів і протеїназ встановлені значення IC_{50} , за рівнем яких оцінювали ступінь інгібуючої активності. Обговорюється перспективність застосування флаваноїдів, гальмуючих активацію протеолізу, що має місце при розвитку ряду захворювань.

Ключові слова: інгібування протеолізу, флаваноїди, протеїнази.

O. A. Makarenko, A. P. Levitsky, I. V. Khodakov
SE «The Institute of Dentistry of the AMS of Ukraine»,
the laboratory of Biochemistry, Rishelievsk str., 11, Odesa, 65026,
phone: +38 (048) 728-24-63, e-mail: flavan@mail.ru

THE ANTIPROTEASE ACTIVITY OF FLAVANOIDS

Summary

The inhibiting effect of 9 synthetic and 3 plant flavonoids upon proteolytic enzymes — elastase, trypsin and chymotrypsin from pancreas of a pig and collagenase from *Clostridium histolyticum* were studied *in vitro*. The values of IC_{50} were determined for each flavonoid and proteinase. According to the level of them the degree of inhibiting activity was estimated. The conclusion of the availability of the application of flavonoids, braking the outburst of proteolysis, present at the development of the number of diseases was discussed.

Key words: inhibition of proteolysis, flavanoids, proteinases.