**Антимутагенный потенциал четырех штаммов бактерий рода *Lactobacillus***

Н.С. Карамова, О.Н. Ильинская

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

**Аннотация**

**Обоснование.** Бактерии рода *Lactobacillus*, обладающие рядом положительных свойств на организм человека, являются перспективным источником создания компонентов функционального питания. Оценка антимутагенной активности лактобацилл позволит использовать препараты на их основе для предотвращения последствий генетически активных факторов окружающей среды.

**Цель** — сравнительный анализ антимутагенного потенциала четырех штаммов бактерий рода *Lactobacillus*.

**Материалы и методы.** В работе были использованы четыре штамма бактерий *Lactobacillus casei* 3184, *L. casei* МБ, *L. plantarum* АВ, *L. plantarum* В578. Оценку антимутагенной активности суспензии живых клеток и супернатанта культуральной жидкости лактобацилл проводили с использованием теста Эймса.

**Результаты.** Супернатант штамма *L. plantarum* В578 в стационарной фазе роста наиболее эффективно подавлял мутагенное действие азида натрия (45,6%) и 2-нитрофлуорена (43,5%). У штаммов *L. casei* 3184 и *L. plantarum* АВ антимутагенная активность более выражена для суспензии живых клеток в экспоненциальной фазе роста в отношении азида натрия (40,8 и 39,9% соответственно) и для супернатанта в стационарной фазе роста в отношении 2-нитрофлуорена (39,8 и 37,5% соответственно). Штамм *L. casei* МБ не оказывал существенного влияния на эффект известных мутагенов: антимутагенная активность всех исследованных образцов для данного штамма в разные фазы роста варьировала от 15,9 до 23,4% в отношении азида натрия и от 15,6 до 28,5% в отношении 2-нитрофлуорена.

**Заключение.** Анализ полученных результатов позволяет предположить, что антимутагенное действие штаммов *L. casei* 3184 и *L. plantarum* АВ в отношении азида натрия обусловлено прямым связыванием мутагена клетками лактобацилл, а штамма *L. plantarum* В578 — экзометаболитами, накапливающимися в культуральной жидкости в стационарной фазе роста культуры. Снижение мутагенного эффекта 2-нитрофлуорена штаммами *L. casei* 3184, *L. plantarum* АВ и *L. plantarum* В578 также может быть обусловлено прямым связыванием мутагена, ингибированием ферментов биотрансформации данного соединения и антиоксидантным эффектом экзометаболитов штаммов лактобацилл. Полученные данные подчеркивают зависимость антимутагенного потенциала лактобацилл от фазы роста культуры и природы мутагенного фактора и свидетельствуют о перспективности использования штаммов *L. plantarum* В578, *L. casei* 3184 и *L. plantarum* АВ для снижения негативных эффектов генотоксичных агентов.

**Ключевые слова:** лактобациллы; антимутагенность; тест Эймса; азид натрия; 2-нитрофлуорен.

**Antimutagenic potential of four strains of bacteria of the genus *Lactobacillus***

Nazira S. Karamova, Olga N. Ilinskaya

Kazan (Volga Region) Federal University, Kаzan, Russia

**Abstract**

***BACKGROUND:*** Bacteria of the genus *Lactobacillus* possessing a number of positive properties on the human body are a promising source for the creation of functional nutrition. The study of antimutagenic activity of lactobacilli will substantiate the use of these bacteria to prevent the effects of genotoxic environmental factors.

***AIM:*** The aim of this study is to comparative analysis the antimutagenic potential of four *Lactobacillus* strains.

***MATERIALS AND METHODS:*** Four bacterial strains *Lactobacillus casei* 3184, *L. casei* MB, *L.* *plantarum* AB, *L. plantarum* B578 were used in this work. The antimutagenic activity of cells suspension and supernatant of *Lactobacillus* culture was evaluated using Ames test.

***RESULTS:*** The supernatant of *L. plantarum* B578 in the stationary growth phase most effectively suppressed the mutagenic effect of sodium azide (45.6%) and 2-nitrofluorene (43.5%). Substantial antimutagenic activity was also observed for the cell suspension of the strains *L. casei* 3184 and *L. plantarum* AB in the exponential growth phase against sodium azide (40.8% and 39.9%, respectively), and for the supernatant of these strains in the stationary growth phase against 2-nitrofluorene (39.8% and 37.5%, respectively). *L. casei* strain MB did not significantly reduce the effect of known mutagens: the antimutagenic activity of all tested samples for this strain in different growth phases ranged from 15.9% to 23.4% against sodium azide, and from 15.6% to 28.5% against 2-nitrofluorene.

***CONCLUSION:*** Analysis of the results obtained suggests that the antimutagenic effect of *L. casei* 3184 and *L. plantarum* AB strains against sodium azide is due to direct binding of the mutagen by lactobacilli cells, and that of *L. plantarum* B578 strain – by exometabolites accumulating in the tested culture media during the stationary growth phase. Reduction of 2-NF mutagenicity by *L. casei* 3184, *L. plantarum* AB and L. *plantarum* B578 strains can also be associated with direct binding of the mutagen, with inhibition of biotransformation enzymes of this compound, and with the antioxidant effect of exometabolites of lactobacilli strains. The data obtained emphasize the dependence of the antimutagenic potential of lactobacilli on the growth phase and indicate the promising application of the strains *L. plantarum* B578, *L. casei* 3184 and *L. plantarum* AB to reduce the negative effects of genotoxic agents.

**Keywords:** *Lactobacilli*; antimutagenicity; Ames test; sodium azide; 2-nitrofluorene.

**ОБОСНОВАНИЕ**

Проблема загрязнения окружающей среды ксенобиотиками на сегодняшний день остается одной из наиболее актуальных. Особым классом ксенобиотиков являются мутагены — факторы, способные вызывать изменения в генетическом материале организма и повышать спонтанный уровень мутаций. Большинство возникающих мутаций рецессивные, но по мере их накопления в популяции они все чаще оказываются в гомозиготном состоянии. Мутации в половых клетках становятся причиной многочисленных наследственных заболеваний человека [1]. Соматические мутации также играют ключевую роль в развитии многих патологических изменений в организме, включая инициацию канцерогенеза [2, 3]. Исследование мутагенной активности ряда канцерогенных соединений позволило установить высокую степень корреляции между мутагенностью и канцерогенностью [4, 5]. В последние десятилетия все большее внимание уделяется поиску и исследованию антимутагенов для поддержания стабильности генома и повышения его устойчивости к генотоксическому воздействию факторов различной природы. Большинство выявленных антимутагенов — природные вещества, такие как вторичные метаболиты растений, витамины, аминокислоты и др. [6]. В настоящее время антигенотоксические свойства показаны для ряда представителей кишечной микрофлоры [7, 8]. Таким образом, антимутагены природного происхождения являются перспективной основой для разработки профилактических препаратов, способных эффективно предотвращать негативные последствия воздействия генотоксичных факторов.

Особый интерес представляет исследование антимутагенной активности молочнокислых бактерий как представителей естественной микробиоты организма человека, наиболее часто применяемых для производства пробиотиков.

*Цель* *данной работы* — оценка антимутагенного потенциала четырех представителей рода *Lactobacillus*.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

**Штаммы бактерий**

В работе были использованы четыре штамма бактерий рода *Lactobacillus*: *L. casei* 3184, *L. casei* МБ, *L. plantarum* АВ (получены из коллекции микроорганизмов ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва), *L. plantarum* В578 (получен из Всероссийской коллекции микроорганизмов, Пущино).

Для оценки антимутагенной активности в качестве тестерных бактерий использованы ауксотрофные штаммы *Salmonella typhimurium* ТА100 и ТА98 (получены из коллекции микроорганизмов кафедры генетики Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова), способные при воздействии мутагенов ревертировать к прототрофности по механизму замены пар оснований и сдвига рамки считывания соответственно.

**Подготовка образцов для оценки антимутагенной активности**

Культуру лактобацилл со скошенного MRS-агара вносили в 5мл бульона MRS. Через 17–20 ч инкубирования при 37°С 1 мл культуры переносили в 50 мл бульона MRS и культивировали 30 ч при тех же условиях. Пробы отбирали через 6 и 30 ч инкубирования, что соответствует экспоненциальной и стационарной фазам роста культур лактобацилл. Часть пробы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин на центрифуге LMC-4200R (ротор R-12/15, BioSan, Латвия). Супернатант фильтровали через стерильный мембранный фильтр с размером пор 0,20 мкм (Corning, Германия). В экспериментах использовали супернатант и исходную бактериальную суспензию в бульоне MRS.

***Оценку антимутагенной активности*** проводили в тесте Эймса [9]. В верхний 0,6% агар вносили 0,1 мл бактериальной суспензии тестерного штамма, 0,1 мл раствора мутагена и 0,1 мл исследуемого образца супернатанта, либо суспензии лактобацилл, перемешивали и наслаивали на нижний селективный агар. В негативном контроле использовали стерильную среду MRS, в позитивном контроле — растворы известных мутагенов: азида натрия (NaN3), 10,5 мкг/мл, и 2-нитрофлуорена (2-НФ), 100 мкг/мл (Sigma-Aldrich). Посевы инкубировали при 37°С в течение 48–72 ч. Следует отметить, что лактобациллы для своего роста и развития нуждаются в богатых сложных питательных средах. Данный факт предотвращает размножение и рост лактобацилл в голодном селективном агаре, используемом в тесте Эймса.

Антимутагенный эффект (АЭ) в процентах рассчитывали по формуле [10]:

АЭ $=\left[1 -\frac{\left.T-N\right.}{\left.M-N\right.}\right]x100$,

где *T* — число His+ ревертантов в опытном варианте; *M* — число His+ ревертантов в позитивном контроле; *N* — число His+ ревертантов в негативном контроле.

Считается, что ингибирование мутагенного эффекта менее чем на 25% свидетельствует о слабой, на 25–40% — о средней, а выше 40% — о сильной антимутагенности [10].

Приведенные в работе данные представляют собой среднее значение в каждой группе и среднеквадратичном отклонении (±σ). Для оценки достоверности различий средних значений разных групп использовали *t*-критерий Стьюдента. Различие между группами считали достоверным при уровне значимости *р* <0.05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Род *Lactobacillus* объединяет в себя более 200 видов грамположительных, микроаэрофильных молочнокислых бактерий, отличающихся филогенетическим и метаболическим разнообразием, характеризующихся высокой функциональной активностью [11]. Лактобациллы широко распространены в природе, а также представляют собой существенную часть нормальной микробиоты организма человека. Многие виды лактобацилл входят в состав микробных сообществ полости рта, желудка, кишечника, причем основная часть данных бактерий сконцентрирована в толстой кишке. Следует также отметить, что именно лактобациллы играют ведущую роль в поддержании здоровой среды влагалища [11–13].

Среди множества положительных эффектов пробиотических микроорганизмов, включающих представителей рода *Lactobacillus*, одним из наиболее значимых и спорных считается антиканцерогенная активность. Стоит отметить, что нет прямых доказательств, что потребление культур лактобактерий или молочнокислых продуктов вызывает супрессию рака. Но в литературе имеется множество данных, полученных в экспериментах с использованием культур опухолевых клеток и лабораторных животных, которые свидетельствуют о возможном участии лактобацилл в ингибировании процесса канцерогенеза [14, 15].

Повреждения ДНК и мутации в генах, контролирующих рост и деление клеток, играют ключевую роль в инициации процесса канцерогенеза [16]. Таким образом, поиск и практическое применение эффективных антимутагенов, способных превентивно защитить клетки от последствий воздействия генотоксичных факторов — актуальное направление исследований в области профилактики онкологических заболеваний.

В настоящей работе мы оценили антимутагенный потенциал четырех штаммов молочнокислых бактерий рода *Lactobacillus* в отношении двух известных мутагенов — NaN3 и 2-НФ, индуцирующих генные мутации преимущественно по типу замены пар оснований или сдвига рамки считывания соответственно.

Суспензия клеток и супернатант исследованных штаммов лактобацилл вызывали ингибирование мутагенного эффекта NaN3 как в экспоненциальной, так и стационарной фазе роста бактерий. В целом антимутагенная активность варьировала от 17,1 до 40,8% для суспензии клеток бактерий, от 11,5 до 45,6% — для супернатанта. Для штаммов *L. casei* 3184 и *L. plantarum* АВ суспензия клеток проявила более высокую активность по сравнению с супернатантом, причем в обоих случаях эффект более выражен в экспоненциальной фазе роста. Штамм *L. plantarum* В578 проявил существенный антимутагенный эффект в отношении NaN3 в стационарной фазе роста; причем активность супернатанта (45,6%) была сравнительно выше, чем у суспензии клеток (37,3%). Штамм *L. casei* МБ продемонстрировал слабую антимутагенную активность в отношении азида натрия: 17,1% — для суспензии клеток и 15,9% — для супернатанта в экспоненциальной фазе роста; 19,2% — для суспензии клеток и 23,4% — для супернатанта в стационарной фазе роста культуры (табл. 1).

**Таблица 1.** Антимутагенный эффект (АЭ) четырех штаммов лактобацилл в отношении азида натрия (NaN3) в тесте Эймса (штамм *Salmonella typhimurium* TA100)

**Table 1.** Antimutagenic effect of four *Lactobacillus* strains against sodium azide in the Ames test using *Salmonella typhimurium* strain TA100.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Варианты | Суспензия клеток | Супернатант |
| число His+ ревертантов/чаш. | АЭ, % | число His+ ревертантов/чаш. | АЭ, % |
| Негативный контроль | 68,2±5,3 | – | 125,4±17,3 | – |
| Позитивный контроль (NaN3) | 626,0±36,3 | – | 978,9±57,1 | – |
| NaN3 *+* *L. casei* 3184 (1) | 398,3±25,5\* | 40,8 | 707,0±21,2\* | 31,8 |
| NaN3 *+* *L. casei* 3184 (2) | 412,3±23,5\* | 38,3 | 793,2±42,2\* | 21,8 |
| NaN3 *+* *L. casei* МБ (1) | 530,2±11,7 | 17,1 | 848,2±42,3 | 15,9 |
| NaN3 *+ L. casei* МБ (2) | 516,3±15,7 | 19,2 | 784,0±23,3\* | 23,4 |
| NaN3 *+ L. plantarum* АВ (1) | 403,1±29,3\* | 39,9 | 693,0±44,0 | 33,9 |
| NaN3 *+ L. plantarum* АВ (2) | 414,2±11,2 | 37,9 | 887,4±37,3 | 11,5 |
| NaN3 *+ L. plantarum* В578 (1) | 520,3±25,4\* | 18,9 | 733,8 ±22,9 | 29,2 |
| NaN3 *+ L. plantarum* В578 (2) | 417,7±18,4\* | 37,3 | 593,2±17,1\* | 45,6 |

*Примечание.* \*Статистически достоверно отличается от позитивного контроля, *р* <0,05. 1 — экспоненциальная фаза роста; 2 — стационарная фаза роста.

*Note.* \*Values are statistically significantly different from the positive control, *p* *<*0.05. 1, exponential growth phase; 2, stationary growth phase.

Результаты оценки антимутагенного действия исследуемых штаммов лактобацилл отношении 2-НФ представлены в табл. 2. Средняя антимутагенная активность выявлена для штаммов *L. casei* 3184 (30,8–39,8%) и *L. plantarum* АВ (29,3–37,5%). Значительный антимутагенный потенциал (выше 40%) в отношении 2-НФ показывали суспензия клеток (41,3%) и супернатант (43,6%) штамма *L. plantarum* В578 в стационарной фазе роста. В то же время штамм *L. casei* МБ не оказывал существенного влияния на мутагенное действие 2-НФ, демонстрируя сравнительно слабую антимутагенную активность в диапазоне от 15,6 до 28,5% (табл. 2).

Следует отметить, что в целом супернатанты всех четырех исследованных штаммов вызывают большее ингибирование мутагенного эффекта 2-НФ по сравнению с суспензией клеток.

**Таблица 2.** Антимутагенный эффект (АЭ) четырех штаммов лактобацилл в отношении 2-нитрофлуорена (2-НФ) в тесте Эймса (штамм *Salmonella typhimurium* TA98)

**Table 2.** Antimutagenic effect of four *Lactobacillus* strains against 2-nitrofluorene in the Ames test using *Salmonella typhimurium* strain TA98

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Варианты | Суспензия клеток | Супернатант |
| Число His+ ревертантов/чаш. | АЭ, % | Число His+ ревертантов/чаш. | АЭ, % |
| Негативный контроль | 35,0±1,2 | – | 75,7±5,2 | – |
| Позитивный контроль (2-НФ) | 280,8±11,7 | – | 567,3±37,3 | – |
| 2-НФ *+ L. casei* 3184 (1) | 205,2±15,3\* | 30,8 | 382,0±21,7\* | 37,6 |
| 2-НФ *+ L. casei* 3184 (2) | 19,8±10,7\* | 35,4 | 371,8±22,2\* | 39,8 |
| 2-НФ *+ L. casei* МБ (1) | 240,3±12,5\* | 16,3 | 488,6±29,7\* | 15,6 |
| 2-НФ *+ L. casei* МБ (2) | 225,2±10,4\* | 22,6 | 427,1±23,5\* | 28,5 |
| 2-НФ *+ L. plantarum* АВ (1) | 208,8±19,2\* | 29,3 | 398,9±19,8\* | 34,3 |
| 2-НФ *+ L. plantarum* АВ (2) | 195,2±15,3\* | 34,8 | 382,6±27,3\* | 37,5 |
| 2-НФ *+ L plantarum* В578 (1) | 219,3±11,5\* | 25,0 | 372,0±12,9 | 39,7 |
| 2-НФ *+ L. plantarum* В578 (2) | 179,2±10,5\* | 41,3 | 353,0±15,2\* | 43,5 |

*Примечание.* \*Статистически достоверно отличается от позитивного контроля, *p* <0,05. 1 — экспоненциальная фаза роста; 2 — стационарная фаза роста.

*Note.* \*Values are statistically significantly different from the positive control, *p<*0.05. 1 — exponential growth phase; 2 — stationary growth phase.

Способность к ингибированию мутагенного эффекта NaN3 была показана ранее и для других представителей рода *Lactobacillus*. В работе [17] для оценки антимутагенного потенциала внеклеточных метаболитов пяти штаммов лактобацилл был использован супернатант клеток разных фаз роста. Более высокая антимутагенная активность в отношении NaN3 была показана для супернатанта *L. plantarum* ATCC 8014, *L. casei* ATCC 11578, *L. delbrueckii* subsp. *lactis* ATCC 4797 в стационарной фазе по сравнению с экспоненциальной. В то же время супернатант двух штаммов *L. plantarum* WCFS1 и *L. sakei* 23K оказывал более заметный эффект в экспоненциальной фазе роста клеток. Четыре штамма лактобацилл — *L.* *casei* T2, *L.* *casei* T4, *L.* *plantarum* T5, *L.* *brevis* T9, — в числе 25 изолированных из тархана, традиционного иранского ферментированного продукта, демонстрировали антимутагенное действие в отношении азида натрия, причем больший эффект был обнаружен для супернатанта по сравнению с суспензией живых клеток [18]. Десмутагенная активность была выявлена по результатам теста Эймса с NaN3 для двух штаммов *L. reuteri* DDL 19, *L. аlimentarius* DDL 48, выделенных их фекалий здоровых коз [19].

В работе [20] проведено исследование антимутагенного потенциала изолята *L. plantarum*, выделенного из ферментированного фрукта дуриана. Следует отметить, что заметное подавление мутагенного эффекта как NaN3, так и 2-НФ вызывала только суспензия живых клеток лактобацилл. Суспензия живых клеток *L. paracasei* subsp. *tolerans* JG22, выделенного из листьев острого перца, проявила десмутагенный эффект в отношении 2-НФ [21]. M.A. Mohabati и соавт. [22] также показали, что суспензия живых клеток *L. acidophilus* и *L. bulgaricus* из иранского йогурта более эффективно ингибирует мутагенное действие 2-НФ по сравнению с супернатантом и суспензией инактивированных клеток.

В целом, анализ научной литературы показывает, что к основным механизмам антимутагенной активности лактобацилл относятся: 1) связывание мутагена (десмутагенный эффект); 2) трансформация молекулы мутагена в соединение, не обладающее генотоксичностью; 3) ингибирование процесса биотрансформации промутагена с образованием мутагенных метаболитов; 4) антиоксидантный эффект; 5) стимуляция репарации ДНК [7, 8].

Сравнительный анализ результатов, полученных в настоящем исследовании, и данных литературы позволяет нам предположить, что антимутагенное действие штаммов *L. casei* 3184 и *L. plantarum* АВ в отношении азида натрия большей частью связано с прямым связыванием мутагена активно размножающимися клетками лактобацилл. В то же время, ингибирование мутагенного действия NaN3 *L. plantarum* В578 в основном происходит за счет экзометаболитов штамма, присутствующих в культуральной жидкости в стационарной фазе роста. Согласно полученным данным, подавление индукции мутаций 2-НФ в клетках тестерного штамма *S. typhimurium* TA98 наблюдается в присутствии как суспензии живых клеток, так и супернатанта штаммов *L. casei* 3184, *L. plantarum* АВ и *L. plantarum* В578; эффект более выражен в стационарной фазе роста.

Известно, что нитроредуктазы кишечных бактерий играют важную роль в восстановлении различных нитроароматических соединений до соответствующих N-нитрозосоединений, гидроксиламинов или ароматических аминов, большинство из которых являются канцерогенными и мутагенными агентами [23]. Установлено, что нитроредуктазы сальмонелл имеют широкую субстратную специфичность и восстанавливают как 2-НФ, так и 1-нитроциклогексен и алифатические нитроалкены, а также нитробензол, с эффективностью преобразования субстрата более 95% [24]. Следовательно, при биотрансформации 2-НФ бактериальными нитроредуктазами, в данном случае продуцируемыми штаммом *S. typhimurium* ТА98, возможно образование генотоксичных метаболитов, активных форм кислорода, которые могут индуцировать прежде всего окислительные повреждения ДНК и далее генные мутации в клетках тестерного штамма [25]. Ингибирование активности нитроредуктаз как клеток кишечника, так и кишечной микробиоты считается перспективным подходом для снижения уровня мутагенных и канцерогенных метаболитов, например, в толстой кишке [23]. Следует отметить, что оптимальной для активности нитроредуктаз является щелочная среда, в связи с чем продуцируемые лактобациллами органические кислоты действительно могут снижать активность данных ферментов [26].

Методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии у лактобацилл и бифидобактерий среди экзометаболитов помимо молочной кислоты детектированы значительные количества фенилмолочной (миндальной) и пара-гидроксифенилмолочной кислот [27], которые, как известно, являются мощными антиоксидантами [28].

Таким образом, антимутагенное действие исследованных штаммов лактобацилл в отношении 2-НФ может быть связано как с прямым связыванием мутагена, так и с ингибированием ферментов биотрансформации данного соединения, а также с антиоксидантным эффектом экзометаболитов штаммов *L. casei* 3184, *L. plantarum* АВ и *L. plantarum* В578.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Лактобациллы представляют собой перспективный материал для создания пробиотических препаратов и продуктов функционального питания в силу ряда положительных эффектов на организм человека. Полученные в настоящей работе экспериментальные данные свидетельствуют об антимутагенном потенциале трех из четырех исследованных штаммов бактерий рода *Lactobacillus.* Установлено, что антимутагенный эффект как суспензии клеток, так и супернатанта культуральной жидкости штаммов *L. plantarum* В578, *L. plantarum* АВ, *L. casei* 3184 зависит от фазы роста культуры. Существенное подавление мутагенного эффекта 2-НФ вызывали супернатанты штаммов *L. plantarum* В578, *L. plantarum* АВ и *L. casei* 3184 в стационарной фазе роста (антимутагенный эффект 43,5, 37,5, 39,8% соответственно). Антимутагенная активность в отношении азида натрия была наиболее выражена для суспензии клеток штаммов *L. casei* 3184, *L. plantarum* АВ в экспоненциальной фазе роста и супернатанта штамма *L. plantarum* В578 в стационарной фазе роста (40,8, 39,9 и 45,6%). Антимутагенное действие исследованных штаммов лактобацилл может быть связано как с прямым связыванием мутагена, влиянием на его биотрансформацию, так и с активностью секретируемых метаболитов.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Вклад авторов.** Н.С. Карамова — подготовка образцов, исследование антимутагенной активности, анализ и обсуждение результатов, обзор литературы, написание текста;О.Н. Ильинская — концепция и дизайн исследования, обсуждение результатов, обзор литературы, редактирование текста, привлечение финансирования. Авторы одобрили версию для публикации, а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

**Источники финансирования.** Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 24-14-00059).

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность**. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

**Доступ к данным.** Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

**Генеративный искусственный интеллект**. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

**Рассмотрение и рецензирование.** Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

**ADDITIONAL INFO**

**Author contribution.** N.S. Karamova: preparation of samples, evaluation of of antimutagenic activity, analysis and discussion of results, literature review, writing the main part of the text; O.N. Ilinskaya: concept and design of the study, discussion of results, literature review, making final edits, funding acquisition. The authors have approved the version for publication and have also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring that the accuracy and integrity of any part of it is properly considered and addressed.

**Funding sources.** The study has been supported by the Russian Science Foundation (project No. 24-14-00059).

**Disclosure of interests.** The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality.** The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) to create this paper.

**Data availability statement**. All data obtained in the present study are available in the article.

**Generative AI.** Generative AI technologies were not used for this article creation.

**Provenance and peer-review**. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board and the scientific editor of the publication participated in the review.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES**

1. Banoona SR, Salih NS, Ghasemianc A. Genetic mutations and major human disorders: A review. *Egypt J Chem*. 2022;65(2):571–589. doi: 10.21608/EJCHEM.2021.98178.4575 EDN: KWDMJV
2. Olafsson S, Anderson CA. Somatic mutations provide important and unique insights into the biology of complex diseases. *Trends Genet*.2021;37(10):872–881. doi: 10.1016/j.tig.2021.06.012 EDN: UZLABR
3. Cao Y. Possible relationship between the somatic mutations and the formation of cancers. *BIO Web of Conf*.2022;55:01009. doi: 10.1051/bioconf/20225501009 EDN: ODJOQP
4. McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames BN. Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. *PNAS* *USA*. 1975;72(12):5135–5139. doi: 10.1073/pnas.72.12.5135
5. Lawley PD. Mutagens as carcinogens: development of current concepts. *Mutat Res: Fundam Mol Mech Mutag*. 1989;213(1):3–25. doi: [10.1016/0027-5107(89)90028-6](https://doi.org/10.1016/0027-5107%2889%2990028-6)
6. Mushtaq S, Tayyeb A, Ali G, Bareen FE. Antimutagenic potential of plants and natural products: a review. In: Bhat TA, Hakeem KR, editors. *Biotechnologies and genetics in plant mutation breeding*. New York: Apple Academic Press; 2023. P. 227–247. [doi: 10.1201/9781003305064](https://doi.org/10.1201/9781003305064)
7. Vorobjeva LI, Abilev SK. Antimutagenic properties of bacteria: review. *Appl Biochem Microbiol*. 2002;38:97–107. doi: 10.1023/A:1014338712108 EDN: LHKOXJ
8. Prazdnova EV, Mazanko MS, Chistyak VA, et al. Antimutagenic activity as a criterion of potential probiotic properties. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2022;14(6):1094–1109. doi: [10.1007/s12602-021-09870-9](https://doi.org/10.1007/s12602-021-09870-9) EDN: LKBZCC
9. Mortelmans K, Zeiger E. The Ames *Salmonella*/microsome mutagenicity assay. *Mutat Res: Fundam Mol Mech Mutag*. 2000;455(1-2):29–60. doi: 10.1016/s0027-5107(00)00064-6
10. Negi PS, Jayaprakasha GK, Jena BS. Antioxidant and antimutagenic activities of pomegranate peel extracts. *Food Chem*. 2003;80(3):393–397. doi: 10.1016/s0308-8146(02)00279-0
11. Al-Yami M, Al-Mousa AT, Al-Otaibi SA, Khalifa AY. *Lactobacillus* species as probiotic: isolation sources and health benefits. *J Pure Appl Microbiol*. 2022;16(4):2270–2291. doi: 10.22207/JPAM.16.4.19 EDN: HUAEGL
12. Dempsey E, Corr SC. *Lactobacillus* spp. for gastrointestinal health: current and future perspectives. *Front Immunol*. 2022;13:840245. doi: 10.3389/fimmu.2022.840245 EDN: DCCCSM
13. Chee WJY, Chew SY, Than LTL. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact*. 2020;19:203. [doi: 10.1186/s12934-020-01464-4](https://doi.org/10.1186/s12934-020-01464-4) EDN: DLNXUG
14. Garbacz K. Anticancer activity of lactic acid bacteria. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(3):356–366. [doi: 10.1016/j.semcancer.2021.12.01 EDN: UJIWZJ3](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2021.12.013)
15. Feng P, Xue X, Bukhari I, et al. Gut microbiota and its therapeutic implications in tumor microenvironment interactions. *Front Microbiol*. 2024;15:1287077. doi: 10.3389/fmicb.2024.1287077 EDN: TIWUXU
16. Basu AK. DNA damage, mutagenesis and cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):970. doi:10.3390/ijms19040970
17. Chalova VI, Lingbeck JM, Kwon YM, Ricke SC. Extracellular antimutagenic activities of selected probiotic *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* spp. as a function of growth phase. *J Environ Sci Health* *Part B: Pestic Food Contam Agric Wastes.* 2008;43(2):193–198. doi: 10.1080/03601230701795262 EDN: MEDAYV
18. Ahmadi MA, Ebrahimi MT, Mehrabiana S, et al. Antimutagenic and anticancer effects of lactic acid bacteria isolated from Tarhana through Ames test and phylogenetic analysis by 16S rDNA. *Nutrit Cancer*. 2014;66(8):1406–1413. doi: 10.1080/01635581.2014.956254
19. Apás AL, González SN, Arena ME. Potential of goat probiotic to bind mutagens. *Anaerobe*. 2014;28:8–12. doi: 10.1016/j.anaerobe.2014.04.004
20. Ahmad A, Salik S, Boon YW, et al. Mutagenicity and antimutagenic activities of lactic acid bacteria (LAB) isolated from fermented durian (tempoyak). *Malaysian J Health Sci.* 2018;16:23–26. doi: 10.17576/JSKM-2018-04
21. Lim S-M. Antimutagenicity activity of the putative probiotic strain *Lactobacillus paracasei* subsp. *tolerans* JG22 isolated from pepper leaves Jangajji. *Food Sci Biotechnol*. 2014;23:141–150. [doi: 10.1007/s10068-014-0019-2](https://doi.org/10.1007/s10068-014-0019-2) EDN: SSVVZB
22. Mohabati MA, Doust RH, Hassan ZM, Kamali S. Antimutagenic effect of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus bulgaricus* isolated from Iranian yoghurt on 2-nitrofluorene. *Res J Microbiol.* 2007;2(6):524–529. doi: 10.3923/jm.2007.524.529
23. Chen L, Chen X, Bai Y, et al. Inhibition of *Escherichia coli* nitroreductase by the constituents in *Syzygium aromaticum*. *Chin J Nat Med*. 2022;20(7):506–517. doi: 10.1016/S1875-5364(22)60163-8) EDN: ALRFOX
24. Yanto Y, Hall M, Bommarius AS. Nitroreductase from *Salmonella typhimurium*: characterization and catalytic activity. *Org Biomol Chem*. 2010;8(8):1826–1832. doi: 10.1039/b926274a EDN: NZWCRZ
25. Purohit V, Basu A. Mutagenicity of nitroaromatic compounds. *Chem Res Toxicol*. 2000;13(8):673–692. doi: 10.1021/tx000002x
26. Kahng H-Y, Lee B-U, Cho Y-S, Oh K-H. Purification and characterization of the NAD(P)H-nitroreductase for the catabolism of 2,4,6-trinitrotoluene (TNT) in *Pseudomonas* sp. HK-6. *Biotechnol Bioprocess Eng*. 2007;12(4):433–440. doi: 10.1007/BF02931067
27. Beloborodova NV, Bairamov IT, Olenin AIu, Fedotcheva NI. Exometabolites of some anaerobic microorganisms of human microflora. *Biomedicinskaya Khimiya*. 2011;57(1):95–105. doi: 10.18097/PBMC20115701095 EDN: NDBDRH
28. Parcheta M, Świsłocka R, Świderski G, et al. Spectroscopic characterization and antioxidant properties of mandelic acid and its derivatives in a theoretical and experimental approach. *Materials (Basel)*. 2022;15(15):5413. doi: 10.3390/ma15155413 EDN: XBQMZL

**ОБ АВТОРАХ**

**\*Карамова Назира Сунагатовна**, канд. биол. наук; адрес: Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, д. 18; ORCID: 0000-0001-5802-9744; eLibrary SPIN: 3828-8883; e-mail: nskaramova@mail.ru**Ильинская Ольга Николаевна,** д-р биол. наук; ORCID: 0000-0001-6936-2032; eLibrary SPIN: 7972-5807; e-mail: Ilinskaya\_kfu@mail.ru

**AUTHORS INFO**

**\*Nazira S. Karamova**,Cand. Sci. (Biology); address: 18 Kremlеvskaya, Kazan, 420008, Russia; ORCID: 0000-0001-5802-9744; eLibrary SPIN: 3828-8883; e-mail: nskaramova@mail.ru**Olga N. Ilinskaya**, Dr. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0001-6936-2032; eLibrary SPIN: 7972-5807; e-mail: Ilinskaya\_kfu@mail.ru

\* Автор для переписки