

ПОРІВНЯННЯ АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ЛИМОННОЇ КИСЛОТИ ТА ЦИТРАТІВ МОНОЕТАНОЛАМОНІЮ ЩОДО РІЗНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ

**Хома Р.Є.¹, Еберле Л.В.^{1,2*}, Страшнова І.В.¹, Карич А.М.¹,
Беньковська Т.С.¹**

¹Одеський національний університет імені І.І. Мечникова, м. Одеса, Україна

²Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

E-mail: lidaeberle@gmail.com

COMPARISON OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CITRIC ACID AND MONOETHANOLAMMONIUM CITRATES AGAINST VARIOUS MICROORGANISMS

Khoma R. E., Eberle L. V., Strashnova I. V., Karych A. M., Bienkovska T. S.
Odesa Mechnikov National University, Odesa, Ukraine
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Authors Information

Хома Р. Є. (Khoma R. E.): <https://orcid.org/0000-0003-4555-583X>

Еберле Л. В. (Eberle L. V.): <https://orcid.org/0000-0002-3466-8653>

Страшнова І. В. (Strashnova I. V.): <https://orcid.org/0000-0001-9263-6590>

Карич А. М. (Karych A. M.): <https://orcid.org/0000-0002-7489-0824>

Беньковська Т. С. (Bienkovska T. S.): <https://orcid.org/0000-0003-0857-4148>

Summary/Резюме

The spread of multidrug-resistant microorganisms necessitates the search for alternative antimicrobial agents with simpler chemical structures and predictable mechanisms of action. In this context, organic acids and their salts, in particular citric acid and its derivatives, are of considerable interest due to the combination of antimicrobial activity, availability and potential biocompatibility.

According to the results of the studies, it was found that citric acid (H_3Cit) of all the tested compounds exhibited the highest antimicrobial activity against most of the tested gram-positive (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*) and gram-negative bacteria (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Monoethanolammonium dihydrocitate ($(MEAH)_2H_2Cit$) was characterized by moderate and selective activity, while other substituted citrates ($(MEAH)_2HCit$ and $(MEAH)_3Cit$) in most cases showed weak or no inhibitory effect. Only $(MEAH)_3Cit$ showed insignificant antifungal activity against *Candida albicans*.

The obtained data indicate that the antimicrobial activity of citrates largely depends on the chemical form of the compound and the degree of neutralization of the acid function. An increase in the level of neutralization of citric acid is accompanied by a decrease in its antimicrobial properties, which emphasizes the key role of acidity and complexing properties of citrate ions in the implementation of antimicrobial action.

Key words: *antimicrobial action, citric acid, monoethanolammonium salts, gram-positive bacteria, gram-negative bacteria.*

Поширення мультирезистентних мікроорганізмів зумовлює необхідність пошуку альтернативних антимікробних агентів із простішою хімічною будовою та прогнозованими механізмами дії. У цьому контексті органічні кислоти та їх солі, зокрема лимонна кислота та її похідні, становлять значний інтерес завдяки поєднанню антимікробної активності, доступності та потенційної біосумісності.

Згідно результатів проведених досліджень встановлено, що лимонна кислота (H_3Cit) із усіх дослідних сполук проявляла найвищу антимікробну активність щодо більшості досліджених грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*) і грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella enterica*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Дигідроцитрат моноетаноламонію ((MEAH) H_2Cit) характеризувався помірною та вибірковою активністю, тоді як інші заміщені цитрати ((MEAH) $_2H_3Cit$ та ((MEAH) $_3Cit$) у більшості випадків виявляли слабку або відсутню інгібувальну дію. Щодо *Candida albicans* незначну протигрибкову активність продемонстрував лише ((MEAH) $_3Cit$.

Отримані дані свідчать, що антимікробна активність цитратів значною мірою залежить від хімічної форми сполуки та ступеня нейтралізації кислотної функції. Підвищення рівня нейтралізації лимонної кислоти супроводжується зниженням її антимікробних властивостей, що підкреслює ключову роль кислотності та комплексоутворювальних властивостей цитрат-іонів у реалізації антимікробної дії.

Ключові слова: антимікробна дія, лимонна кислота, солі моноетаноламонію, грампозитивні бактерії, грамнегативні бактерії.

Поширення мікроорганізмів із множинною лікарською стійкістю є однією з ключових проблем сучасної медицини та біотехнології, що стимулює пошук альтернативних антимікробних агентів, зокрема сполук із простішою хімічною будовою та передбачуваними механізмами дії. У цьому контексті органічні кислоти та їх солі привертають увагу завдяки поєднанню антимікробної активності, доступності та потенційної біосумісності.

Лимонна кислота (H_3Cit) відома як сполука з антимікробними властивостями, зокрема щодо *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Candida albicans* [1]. Водночас дані щодо її дії на ширший спектр клінічно значущих мікроорганізмів, а також щодо антимікробних властивостей іонних форм та солей лимонної кислоти, залишаються обмеженими та несистематизованими. Особливий інтерес становлять цитрати моноетаноламонію, в яких зміна кислотно-основних властивостей може суттєво впливати на взаємодію сполук із клітинною стінкою та мембранними структурами мікроорганізмів [1-3].

Метою роботи було порівняльне дослідження антимікробної активності лимонної кислоти та її моноетаноламонієвих цитратів щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також дріжджоподібних грибів *Candida albicans*, з подальшим встановленням закономірностей між хімічною формою сполук та їх біологічною активністю.

Матеріали та методи дослідження

Для експериментальних досліджень використовували H_3Cit , дигідроцитрат моноетаноламонію ((MEAH) H_2Cit), гідроцитрат моноетаноламонію ((MEAH) $_2H_3Cit$) та цитрат моноетаноламонію ((MEAH) $_3Cit$).

У дослідженні використано 10 штамів індикаторних мікроорганізмів, які зберігаються у Колекції морських та корисних для біотехнології штамів мікроорганізмів ОНУ імені І. І. Мечникова. Серед використаних мікроорганізмів були штамми грампозитивних (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Micrococcus luteus* ATCC 4698, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus subtilis* ATCC 6633) та грамнегативних (*Escherichia coli* ATCC 25922,

Proteus vulgaris ATCC 6896, *Salmonella enterica* NCTC 6017, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) бактерій, а також дріжджоподібні гриби *Candida albicans* ATCC 18804.

Антимікробну активність сполук визначали методом розведень у рідкому середовищі [4]. Бактерії культивували у живильному бульйоні (GranuCult® Nutrient Broth, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) при 37 °C, гриби – у бульйонному середовищі Сабуро (NutriSelect® Plus Sabouraud-2% Dextrose Broth, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) при 30 °C. Перед проведенням дослідження добова культура мікроорганізмів ресуспендували у фізіологічному розчині до густини 0,5 за шкалою МакФарланда, що еквівалентно густині мікробної суспензії $1,5 \times 10^8$ КУО/мл.

У лунки 96-лункових поліестеринових мікропланшетів (Greiner Bio-One GmbH, Німеччина) вносили по 200 мкл бульйону Мюллера-Хінтона (Conda, Іспанія) і по 50 мкл відповідної сполуки, після чого вносили і ресуспендували по 50 мкл суспензії відповідної культури мікроорганізмів. Експериментальні мікропланшети інкубували протягом 24 год при 37 °C у випадку бактерій та 30 °C – у випадку *C. albicans*. Позитивний контроль – лунки мікропланшета, в які вносили бульйон Мюллера-Хінтона і суспензію відповідної культури мікроорганізмів, негативний контроль – лунки, заповнені лише поживним середовищем.

Облік результатів проводили, вимірюючи оптичну густину (ОГ) на планшетному спектрофотометрі «Quant» BioTek (США) при 590 нм.

Рівень антимікробної активності оцінювали шляхом обчислення відсотка інгібування росту (%) мікроорганізмів у присутності досліджуваної сполуки за формулою:

$$\% \text{ інгібування} = \left(\frac{\text{ОГ}_{\text{контроль}} - \text{ОГ}_{\text{дослід}}}{\text{ОГ}_{\text{контроль}}} \right) \times 100\%$$

де: $\text{ОГ}_{\text{контроль}}$ – оптична густина контрольної проби (позитивний контроль); $\text{ОГ}_{\text{дослід}}$ – оптична густина проби з досліджуваною сполукою.

Кожний варіант експерименту проводили у 4-х повторях. Про антимікробну активність сполук свідчила різниця ОГ між дослідними лунками і лунками позитивного контролю. Статистичне опрацювання результатів проводили з використанням критерію Стюдента за допомогою комп'ютерної програми Excel.

З урахуванням даних, наведених у науковій літературі, можна розрахувати концентрації клітин мікроорганізмів у досліджуваних суспензіях за значеннями оптичної густини. Відомо, що при оптичній густині (ОГ_{590}) одна одиниця концентрації клітин *Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli* становить приблизно $8,0 \times 10^8$ КУО/мл [5, 6]. Для *Enterococcus faecalis* при тих самих умовах оптичної густини (ОГ_{590}) одна одиниця концентрації клітин дорівнює $5,3 \times 10^8$ КУО/мл [2]. Щодо *Bacillus subtilis*, у літературі наведено приклад, згідно з яким при оптичній густині (OD_{600}) одна одиниця концентрації клітин становить приблизно $1,6 \times 10^9$ КУО/мл [7].

Результати дослідження

У дослідженні використано грампозитивні і грамнегативні бактерії, основою відмінності яких є будова клітинної стінки. Цитологічною особливістю грампозитивних бактерій є наявність товстого пептидогліканового шару клітинної стінки та відсутність зовнішньої мембрани. Така будова зумовлює їх високу механічну стійкість та обмежену проникність для деяких гідрофобних сполук, але водночас робить їх чутливішими до агентів, що порушують синтез пептидоглікану.

E. faecalis та *S. aureus*, будучи представниками нормальної мікробіоти людини, належать до умовно-патогенних мікроорганізмів, що зумовлено експресією факторів патогенності. Фактори адгезії, зокрема тейхоеві кислоти, пептидоглікан, а у стафілококів також мікрокапсу-

ла і білок А, забезпечують прикріплення до біологічних і штучних поверхонь. Окрім природної резистентності до низки антибіотиків, ці бактерії швидко набувають стійкості до антимікробних засобів шляхом генетичних і біохімічних механізмів, що сприяє поширенню мультирезистентних штамів і зумовлює необхідність пошуку нових активних сполук.

У проведених дослідженнях визначення антибактеріальної активності дослідних сполук щодо *E. faecalis* та *S. aureus* показало, що найбільш виражений інгібуючий ефект проявляли лимонна кислота та дигідроцитрат моноетаноламонію.

Для *E. faecalis* застосування H_3Cit супроводжувалося значним пригніченням росту культури, яке становило 64,54 % порівняно з контрольним варіантом росту культури. Концентрація мікроорганізмів при цьому зменшувалася до $1,06 \times 10^8$ КУО/мл, що майже утричі нижче за контрольні значення. Дигідроцитрат моноетаноламонію також виявляв помітну антибактеріальну активність щодо *E. faecalis*, забезпечуючи інгібуння росту на рівні 49,82 % при концентрації клітин $1,50 \times 10^8$ КУО/мл (табл. 1).

Подібні результати отримали і щодо *S. aureus*, де H_3Cit забезпечувала інгібуння росту культури на рівні 56,54 %, що супроводжувалося зниженням концентрації клітин стафілококу до $2,42 \times 10^8$ КУО/мл порівняно з контролем. Однак, досліджувана сполука $(MEAN)H_2Cit$ проявляла дещо нижчу, антибактеріальну активність, інгібуючи ріст *S. aureus* на 52,52 % (табл. 1).

Натомість, деякі цитратні комплекси, зокрема $(MEAN)_2HCit$ і $(MEAN)_3Cit$, проявили слабку дію або навіть негативний ефект, що може свідчити про стимуляційний ефект росту мікроорганізмів (табл. 1).

M. luteus та *B. subtilis* – грам-позитивні бактерії, що є частиною мікробіому людини, однак можуть

бути опортуністичними патогенами для вразливих пацієнтів. Механізми їхнього захисту від антибіотиків є як природними (низька проникність клітинної стінки, активне виведення), так і набутими (модифікація антибіотиків, зміна мішеней дії). *M. luteus* також продукує каротиноїдні пігменти, що підвищують його стійкість до активних форм кисню та ультрафіолету. Особливістю *B. subtilis* є здатність утворювати ендоспори, що забезпечує стійкість до високих температур, висушування та дезінфікуючих засобів.

Найкращими інгібіторами *M. luteus* виявилися сполуки H_3Cit (інгібуння 32,38 %) та її моноетаноламонієвої солі $(MEAN)H_2Cit$, що проявила ідентичний рівень антимікробної активності (32,38 %). Високий рівень активності цих сполук може бути зумовлений наявністю гідроксидних або цитратних фрагментів, здатних утворювати водневі зв'язки з компонентами пептидогліканового шару та порушувати його стабільність, що підвищує проникність клітинної стінки, тобто пошкоджує один із механізмів природного захисту (табл. 2).

Для *B. subtilis* отримано більш виражені результати. Максимальне пригнічення росту встановлено за дії сполук $(MEAN)H_2Cit$ та H_3Cit (інгібуння росту становило, відповідно, 80,62 % та 77,69 %, що відповідало концентрації клітин

Таблиця 1

Антибактеріальна дія дослідних сполук проти *E. faecalis* та *S. aureus*

Дослідні зразки сполук	Оптична густина	Інгібуння росту (%)	Конц. мікроор. КУО/мл	Оптична густина	Інгібуння росту (%)	Конц. мікроор. КУО/мл
H_3Cit	0,200	64,54	1,06	0,303	56,54	2,42
$(MEAN)H_2Cit$	0,283	49,82	1,50	0,331	52,52	2,65
$(MEAN)2HCit$	0,623	-10,46	3,30	0,409	41,32	3,27
$(MEAN)3Cit$	0,713	-26,42	3,78	0,625	10,33	5,00
Контр. культури	0,564	-	2,99	0,697	-	5,58

Таблиця 2

Антибактеріальна дія дослідних сполук проти *M. luteus* та *B. subtilis*

Дослідні зразки сполук	Оптична густина	Інгібуння росту (%)	Оптична густина	Інгібуння росту (%)	Конц. мікроор. КУО/мл
H_3Cit	0,259	32,38	0,145	77,69	2,32
$(MEAN)H_2Cit$	0,259	32,38	0,126	80,62	2,02
$(MEAN)2HCit$	0,279	27,14	0,207	68,15	3,31
$(MEAN)3Cit$	0,443	-15,66	0,833	-28,15	1,33
Контроль культури	0,383	-	0,650	-	1,04

2,02x10⁹ та 2,32x10⁹ КУО/мл). Такий виражений ефект може бути пов'язаний з комплексоутворювальною здатністю цитрат-аніонів, які можуть зв'язувати катіони Ca²⁺, Mg²⁺, необхідні для стабілізації клітинної стінки бацил, що призводить до її дестабілізації і, ймовірно, це відбувається на початку логарифмічної фази росту, коли клітини активно діляться та синтезують білки, але ще не отримали сигналів до активації генів споруляції у відповідь на стресову дію використаних сполук. Окрім того, наявність моноетаноламонієвого компонента, ймовірно, підсилює цей ефект завдяки додатковим електростатичним взаємодіям із поверхневими групами пептидоглікану (табл. 2) [8, 9].

Дослідження показало, що антимікробна активність дослідних сполук щодо грампозитивних бактерій суттєво залежала як від хімічної форми цитрату, так і від виду мікроорганізму. Найбільш виражений інгібувальний ефект стабільно демонструвала H₃Cit, тоді як (MEAN)H₂Cit проявляв помірну дію.

Більш заміщені цитрати ((MEAN)₂HCit та (MEAN)₃Cit) у більшості випадків не проявляли вираженої антибактеріальної активності або демонстрували слабкий ефект.

Для визначення антимікробної активності обраних хімічних сполук використано також штами грамнегативних бактерій, у яких складніша будова клітинної стінки, що має зовнішню мембрану, периплазматичний простір та пептидоглікан.

E. coli, *P. vulgaris* та *K. pneumoniae* є умовно-патогенними бактеріями, які можуть проявляти патогенність при зниженні імунітету. Вони мають різні фактори патогенності, наприклад, ендотоксини, адгезини, екзотоксини та гемолізини. *S. enterica* є патогеном, що має складний та ефективний арсенал факторів патогенності, які забезпечують її здатність викликати захворювання. Механізми резистентності, такі як продукція ферментів, зміна мішеней антибіотиків, утворення біоплі-

вок, забезпечують стійкість до антимікробних засобів.

Аналіз антибактеріальної дії дослідних сполук щодо *P. vulgaris* та *E. coli* показав, що найбільш виражену інгібувальну активність проявляла H₃Cit, тоді як (MEAN)H₂Cit демонстрував помітну ефективність переважно щодо *E. coli*.

У досліджах з *P. vulgaris* застосування H₃Cit забезпечувало максимальне пригнічення росту культури серед усіх випробуваних зразків. Інгібування росту становило 60,35 % порівняно з контрольною культурою, що супроводжувалося суттєвим зменшенням оптичної густини суспензії культури. Інші дослідні сполуки проявляли значно нижчу антибактеріальну активність щодо *P. vulgaris*, що свідчить про обмежену чутливість цього мікроорганізму до лимонної кислоти та її солей.

Щодо *E. coli* найвищу антибактеріальну ефективність також продемонструвала H₃Cit, яка інгібувала ріст культури на рівні 70,68 %. Це супроводжувалося зниженням концентрації мікроорганізмів до 2,96x10⁸ КУО/мл порівняно з контролем. Високий рівень пригнічення росту *E. coli* також було зафіксовано для (MEAN)H₂Cit, де інгібування становило 63,47 %, а концентрація клітин зменшувалася до 3,69x10⁸ КУО/мл. Інші похідні цитратів виявляли лише незначний або слабко виражений інгібувальний ефект (табл. 3).

Так само найвищу інгібувальну активність щодо *K. pneumoniae* та *S. enterica* виявляли лимонна кислота та (MEAN)H₂Cit. Зокрема, щодо *K. pneumoniae* лимонна кислота забезпечувала інгібування росту на рівні 62,24 %, тоді як (MEAN)H₂Cit – 31,07 %. Для *S. enterica* зазначені сполуки пригнічували ріст на 68,22 % та 52,67 %, відповідно, тоді як інші дослідні зразки характеризувалися від'ємними показниками інгібування, що свідчило про стимуляцію росту мікроорганізмів (табл. 4).

У дослідженнях також було використано *P. aeruginosa* та *C. albicans* – умовно-патогенні мікроорганізми, які станов-

Антибактеріальна дія дослідних сполук проти *P. vulgaris* та *E. coli*

Дослідні зразки сполук	Оптична густина	Інгібування росту (%)	Оптична густина	Інгібування росту (%)	Конц. мікроор. КУО/мл
H ₃ Cit	0,544	60,35	0,370	70,68	2,96
(MEAN)H ₂ Cit	1,195	12,90	0,461	63,47	3,69
(MEAN)2H ₂ Cit	1,291	5,91	1,165	7,68	9,32
(MEAN)3Cit	1,309	4,59	1,118	11,41	8,94
Контроль культури	1,372	-	1,262	-	1,01

Таблиця 3
собо́в. Резистентність *C. albicans* реалізується через комплекс механізмів, зокрема модифікацію мішеней дії препаратів, активний ефлюкс та зниження проникності клітинної мембрани.

Обидва мікроорганізми характеризуються високим адаптаційним потенціалом, здатністю до біоплівкоутворення та розвитком резистентності, що робить інфекції, спричинені ними, складними для лікування й актуальними об'єктами сучасних мікробіологічних досліджень.

Антибактеріальна дія дослідних сполук проти *K. pneumoniae* та *S. enterica*

Дослідні зразки сполук	Оптична густина	Інгібування росту (%)	Оптична густина	Інгібування росту (%)
H ₃ Cit	0,311	62,24	0,237	68,22
(MEAN)H ₂ Cit	0,568	31,07	0,353	52,67
(MEAN)2H ₂ Cit	0,970	-17,72	0,779	-4,42
(MEAN)3Cit	0,940	-14,08	1,009	-35,18
Контроль культури	0,824	-	0,746	-

Таблиця 4
Результати дослідження свідчать про вибірккову анти-мікробну активність дослідних сполук. Найбільш виражений антибактеріальний ефект проти *P. aeruginosa* продемонструвала сполука H₃Cit, яка забезпечила інгібування росту на рівні 68,98 %, що вказує на її високий потенціал як антибактеріального агента.

Антимікробна дія дослідних сполук проти *P. aeruginosa* та *C. albicans*

Дослідні зразки сполук	Оптична густина	Інгібування росту (%)	Оптична густина	Інгібування росту (%)
H ₃ Cit	0,411	68,98	0,762	-0,13
(MEAN)H ₂ Cit	1,305	1,51	0,825	-8,41
(MEAN)2H ₂ Cit	1,330	-0,38	0,853	-12,07
(MEAN)3Cit	1,291	2,57	0,568	25,36
Контроль культури	1,325	-	0,761	-

Таблиця 5
Щодо *C. albicans*, помірну протигрибкову активність виявила лише сполука (MEAN)₃Cit, для якої зафіксовано інгібування росту на рівні 25,36 %.

120
лять значну клінічну проблему через високу вірулентність і резистентність до антимікробних препаратів.

P. aeruginosa є опортуністичним бактеріальним патогеном, одним із провідних збудників внутрішньолікарняних інфекцій, особливо небезпечним для імунокомпрометованих пацієнтів. Її патогенність зумовлена поєднанням численних факторів – адгезинів, токсинів, ферментів, пігментів, ліпополісахариду та здатності до утворення біоплівок, що сприяють хронізації інфекцій і значно знижують ефективність антибіотикотерапії.

C. albicans – поширений еукаріотичний умовно-патогенний гриб, складова нормального мікробіому людини, який за умов імунодефіциту або дисбіозу може викликати кандидози. Його вірулентність пов'язана з адгезією до тканин хазяїна, морфогенетичним переходом між дріжджовою та гіфальною формами, секрецією ферментів агресії та формуванням біоплівок, що забезпечують захист від імунної відповіді й протигрибкових за-

Інші дослідні сполуки не проявили суттєвої інгібуючої дії щодо обох мікроорганізмів і характеризувалися низькою або відсутньою антимікробною активністю (табл. 5).

Узагальнюючи отримані результати, відзначимо, що антимікробна дія дослідних сполук щодо грамнегативних бактерій має вибіркковий характер і залежить від виду мікроорганізму та хімічної природи сполуки. Найвищу антибактеріальну активність стабільно демонструвала H₃Cit щодо більшості ентеробактерій, зокрема *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae* та *S. enterica*. Дигідроцитрат моноетаноламонію проявляв помірну ефективність переважно щодо окремих штамів. Інші похідні лимонної кислоти характеризувалися низькою або відсутньою активністю.

Таким чином, у результаті проведе-

ного дослідження встановлено, що лимонна кислота проявляє найвищу та найбільш стабільну антимікробну активність щодо широкого спектра грампозитивних і грамнегативних бактерій. Дигідроцитрат моноетаноламонію демонструє помірну активність, яка є вибірковою та залежить від виду мікроорганізму. Інші похідні лимонної кислоти виявилися значно менш ефективними.

Отримані результати свідчать, що підвищення ступеня нейтралізації кислотної функції лимонної кислоти супроводжується зниженням антимікробної дії, що вказує на ключову роль кислотності та комплексоутворювальних властивостей цитрат-іонів у реалізації біологічного ефекту. Таким чином, модифікація лимонної кислоти шляхом утворення моноетаноламонієвих солей не призводить до посилення антимікробної активності порівняно з вихідною кислотою.

Висновки

1. Доведено, що лимонна кислота мала високу і стабільну антимікробну активність проти широкого спектра грампозитивних і грамнегативних бактерій (*S. aureus*, *E. faecalis*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *S. enterica*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*). А її ефективність значно перевищувала активність більшості похідних.
2. Виявлено, що дигідроцитрат моноетаноламонію демонстрував помірну антимікробну активність, переважно проти деяких грампозитивних бактерій, але поступався дії H_3Cit .
3. Результати дослідження свідчать, що модифікація лимонної кислоти шляхом утворення моноетаноламонієвих солей знижує її антимікробні властивості.

References

1. Silina, E. V., Ivanova, O. S., Manturova, N. E., et al. (2024). Antimicrobial activity of citrate-coated cerium oxide nanoparticles. *Nanomaterials*, 14(4), 354. <https://doi.org/10.3390/nano14040354>
2. Hayat, A., Irshad, A., Ishtiaq, U. et al. (2025). Potent antimicrobial and antibiofilm activity of citric acid-coated magnetite nanoparticles for leather preservation. *Scientific Reports*, 15, 27889. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-14163-0>
3. Kim, Y., Lee, H., & Park, J. (2023). The effect of different organic acids and their combinations on *Escherichia coli*. *Microorganisms*, 11(8), 1987. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11081987>
4. Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibensouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
5. Wacogne, B., Belinger-Podevin, M., Vaccari, N., et al. (2024). Concentration vs. optical density of ESKAPE Bacteria: A method to determine the optimum measurement wavelength. *Sensors*, 24(24), 8160. <https://doi.org/10.3390/s24248160>
6. Dumitru, M., Lefter, N., Idriceanu, L., et al. (2022). Evaluation of enzymatic potentialities of *Bacillus subtilis* using as substrate different animal raw materials feed. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*, 55(1), 118-118. https://spasb.ro/index.php/public_html/article/view/110
7. Huang, H., Zhao, Y., & Xu, X. (2019). Citrate Chemistry and Biology for Biomaterials Design. *Advanced Materials*, 31(37), 1803962. <https://doi.org/10.1002/adma.201803962>
8. Thomas, K. J. III & Rice, C. V. (2014). Revised model of calcium and magnesium binding to the bacterial cell wall. *Biometals*, 27(6), 1361-1370. <https://doi.org/10.1007/s10534-014-9797-5>

Вперше надійшла до редакції 15.11.2025 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування