

Бурмей Світлана Андріївна,
аспірант, асистент кафедри медико-біологічних дисциплін,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0000-0002-8157-4262
м. Ужгород, Україна

Паллаг Олександра Володимирівна,
кандидат біологічних наук,
доцент кафедри медико-біологічних дисциплін,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0000-0003-3636-6621
м. Ужгород, Україна

Юсько Леся Сергіївна,
кандидат біологічних наук,
доцент кафедри медико-біологічних дисциплін,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0000-0002-7072-0703
м. Ужгород, Україна

Ганинець Павло Павлович,
Генеральний директор,
«Санаторій «Квітка полонини» ТОВ «Сузір'я»
с. Солочин, Україна

Сарканич Олександр Васильович,
головний лікар,
«Санаторій «Квітка полонини» ТОВ «Сузір'я»
с. Солочин, Україна

Бойко Надія Володимирівна,
доктор біологічних наук, професор,
завідувач кафедри медико-біологічних дисциплін,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
ORCID ID: 0000-0002-2467-7513
м. Ужгород, Україна

Біологічна дія мінеральної води як спосіб корекції мікробних композицій при некомунікативних захворюваннях

Порушення мікробіоти призводить до виникнення хронічного запалення, яке в свою чергу є тригером некомунікативних захворювань. Слід відмітити, що розлади функціонування цілого ряду систем організму безпосередньо пов'язані з незбалансованим мікробіомом людини. Зокрема мікро- та макроелементози, характерні в однаковій мірі для людей із пониженою і підвищеною вагою, призводять до виникнення атеросклерозу. Для корекції мікробіоти сьогодні напрацьовано і запропоновано ряд індивідуальних підходів вживання персоналізованих харчових планів, біопрепаратів нового покоління, фармабіотиків чи постбіотиків. Вплив вживання напоїв на мікробний баланс кишечника людини вивчений недостатньо, і в першу чергу це стосується звичайної питної чи мінеральної води. Окисно-відновний потенціал, що регулює і скеровує перебіг хронічного запалення, визначається саме властивостями води.

Мінеральні води Закарпатської області достатньо вивчені з точки зору їх фізико-хімічних параметрів, однак відсутні є дослідження щодо їх впливу на основних мікробних представників вмісту шлунково-кишкового тракту, і особливо композицій, які є типовими для тих чи інших некомунікативних хвороб. На території Закарпатської області нараховується більше 20 родовищ субтермальних і термальних, високотермальних вод. Голубинське родовище мінеральної води Мукачівського району характеризується вуглекислою середньо-мінералізованою гідрокарбонатною натрієвою водою. **Метою даного дослідження** було вивчення впливу цієї мінеральної води та її здатності регулювати композиції мікроорганізмів при різних порушеннях. Встановлено, що досліджувана мінеральна вода корегує баланс співвідношення між умовно-патогенними та комменсальними мікроорганізмами при ожирінні, цукровому діабеті другого типу та серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: мікробіом, некомунікативні захворювання, мікроорганізми, мінеральна вода.

Burmei Svitlana Andriivna, Postgraduate Student, Assistant of the Department of medical and biological disciplines, Uzhhorod National University, ORCID ID: 0000-0002-8157-4262, Uzhhorod, Ukraine

Pallah Oleksandra Volodymyrivna, Candidate of biological sciences, Associate professor of the Department of medical and biological disciplines, Uzhhorod National University, ORCID ID: 0000-0003-3636-6621, Uzhhorod, Ukraine

Yusko Lesya Serhiivna, Candidate of biological sciences, Associate professor of the Department of medical and biological disciplines, Uzhhorod National University, ORCID ID: 0000-0002-7072-0703, Uzhhorod, Ukraine

Ganynets Pavlo Pavlovich, General director, "Kvitka Poloniny" Sanatorium "Suzirya" LLC, Solochyn, Ukraine

Sarkanych Oleksandr Vasylovich, head doctor, "Kvitka Poloniny" Sanatorium "Suzirya" LLC, Solochyn, Ukraine

Boyko Nadiya Volodymyrivna, Doctor of biological sciences, Professor, Head of the Department of medical and biological disciplines, Uzhhorod National University, ORCID ID: 0000-0002-2467-7513, Uzhhorod, Ukraine

The biological action of mineral water as a method of correction/regulation of microbial composition in non-communicable diseases

Disruption of the microbiota leads to chronic inflammation, which in turn is a trigger for non-communicable diseases. It should be noted that cardiovascular dysfunction and a number of neurological conditions are not only related to obesity, but can also be caused by an imbalance in the human microbiome. It has been shown that micro- and macro-elementoses are equally characteristic of both overweight and obese people, and are characterised by an imbalance in the microbial balance of the gut. In general, the main approaches to correcting the microbiota involve the implementation of individualised approaches with the help of food (diet), various types of biopreparations, including the new generation (postbiotics, etc.). However, little attention has been paid to the consumption of beverages and their effect on the microbial balance of the human gut. This does not apply to products such as: fruit and vegetable juices, smoothies and other types of products available on the market, we are talking about the use of drinking and mineral water. It is known that the redox potential, which controls inflammation, is determined by the solvent in the drink, especially water.

The mineral waters of the Transcarpathian region have been sufficiently studied from the point of view of their physicochemical parameters, but there are no studies on their effect on the main microbial representatives of the gastrointestinal tract, in addition to their different compositions typical for certain diseases. The mineral waters of the Transcarpathian region are an excellent basis for spa treatment. There are more than 20 deposits of subthermal, thermal and hyperthermal waters in the region. The Golubyn mineral water deposit of the Mukachevo district is characterised by carbonated, medium-mineralised hydrogen-carbonate-sodium water. In view of the above, **the purpose of this study** was to investigate the influence of mineral water and its ability to regulate the composition of microorganisms in various diseases. It was found that the mineral water studied in obesity, type 2 diabetes and cardiovascular diseases, namely corrects the balance between opportunistic and commensal microorganisms.

Key words: microbiome, non-communicable diseases, microorganisms, mineral water.

Вступ. Порушення мікробіоти призводить до виникнення хронічного запалення, яке в свою чергу є тригером некомунікативних захворювань, які займають перше місце в світі за частотою їх виникнення та смертності населення [1; 2]. Некомунікативні захворювання (НКЗ) – це хворобливі стани, які не передаються від людини до людини, тривало перебігають і повільно прогресують, а також погіршують психоемоційне і фізичне (соматичне) здоров'я. Вони постають як результат поєданого впливу генетичних, фізіологічних, екологічних і поведінкових чинників [3]. Зокрема, найбільш доведеним є зв'язок між зміненим мікробіомом людини і НКЗ, які пов'язані з метаболічними розладами – атеросклерозом, ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та серцево-судинними захворюваннями [4–6]. Складним завданням є прогнозування впливів нутрієнтів, в першу чергу напоїв, в тому числі і мінеральних вод на баланс кишкового мікробіому і стану здоров'я людини в цілому. Мінеральна вода має потенціал для позитивного впливу на композиції бактерій в організмі при різних порушеннях здоров'я. Важливо розуміти, що вплив мінеральної води визначається складом, а також конкретним станом здоров'я пацієнта – від індивідуальних особливостей. Тим не менш, у зв'язку з тим, що мікробіота (мікробіом) людини є строго індивідуальним, актуальним є виявлення мікробних патернів та мікробних метаболічних шляхів, які відповідають

за порушення балансу між здоров'ям і хворобою [7]. Закарпатська область володіє унікальними природними рекреаційними ресурсами, в тому числі мінеральні води області забезпечують різноспрямоване курортне лікування. На території області нараховується більше 20 родовищ субтермальних і термальних, високогермальних вод [8; 9]. Фізико-хімічні властивості мінеральних вод Закарпатської області добре вивчені [10]. Нами було наведено результати скринінгу мікроелементного складу колодязної питної води Закарпаття, які відіграють важливу роль у життєдіяльності людини [11]. Голубинське родовище мінеральної води Мукачівського району характеризується вуглекислою середньо-мінералізованою гідрокарбонатною натрієвою водою [12]. Враховуючи вищевказане, метою даного дослідження було показати потенційну здатність мінеральної води сприяти корекції мікробних композицій при таких захворюваннях, як атеросклероз, ожиріння та цукровий діабет 2-го типу.

Методологія та методи дослідження. Зразки мінеральної води відбирались нами із свердловини № 7 глибиною 140 метрів, яка знаходиться в урочищі Голубинського родовища, с. Голубине, Полянська об'єднана територіальна громада, Мукачівського району, Закарпатської області. Біологічний вплив відібраних нами зразків мінеральної води досліджували шляхом сумісного культивування даної досліджуваної води та попе-

редньо встановленими індивідуальними співвідношеннями основних функціональних груп мікроорганізмів, які є характерні для ожиріння, цукрового діабету другого типу та серцево-судинних захворювань [2]. Мікроорганізми, які були використані в дослідженні, були ізольовані від пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу. Попередньо було здійснено їх ідентифікацію, та доведено їх етіологічну роль у виникненні даного захворювання. Композиції мікроорганізмів при серцево-судинних захворюваннях, які були ізольовані від пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями: *Enterococcus faecalis*, *Serratia odorifera*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*. Композиції мікроорганізмів, які були ізольовані від пацієнтів з цукровим діабетом другого типу: *Enterococcus faecalis*, *Serratia odorifera*, *Citrobacter freundii*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*. Композиції мікроорганізмів, які були ізольовані від пацієнтів з ожирінням: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*. Вплив зразків мінеральної води досліджували кількісним методом дії мінеральної води на вище наведені композиції мікроорганізмів.

Для цього з 24-ти годинних бактеріальних культур готували суспензії композицій мікроорганізмів оптичною густиною 0,5 за МакФарландом, що відповідає концентрації $1,5 \cdot 10^8$ КУО/мл. Далі в лунки стерильного 96-лункового планшета вносили по 100 мкл готових бактеріальних суспензій та 100 мкл досліджуваного зразку мінеральної води. Контролем слугували суспензії чистих культур мікроорганізмів оптичною густиною 0,5 за МакФарландом без зразку мінеральної води. Для визначення антагоністичного впливу мінеральної води на типові композиції мікроорганізмів використовували метод серійних розведень. Розведення готували з початкової концентрації 1:10 з послідовним зменшенням концентрації кожної окремо мікробної композиції в кожному наступному розведенні. Планшет інкубували протягом 24 год в термостаті при 37°C. Здійснювали висів отриманих суспензій на агаризовані селективні та диференційно-діагностичні поживні середовища. Оцінка результатів дослідження, математичний аналіз та перевірка достовірності результатів здійснювалися на основі програмного забезпечення Statistica (STATISTICA) та Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft Office).

Виклад основного матеріалу дослідження. Дослідження зразків мінеральної води проводились в осінньо-зимовий період. Результати кількісного дослідження антагоністичної активності зразку мінеральної води наведені в таблицях 1–3.

З таблиці 1 видно, позитивний вплив мінеральної води на баланс мікробної композиції, яка є типовою для пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями. Спостерігається зменшення кількості умовно-патогенних бактерій, та підвищення кількості коменсальних

бактерій (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*), які позитивно впливають на серцево-судинну систему. Слід відмітити зменшення кількості *Enterococcus faecalis*, що може сприяти зменшенню виникнення запальних процесів, що можуть бути пов'язані з серцево-судинними захворюваннями.

Таблиця 1
Спектр дії мінеральної води на типову композицію бактерій при серцево-судинних захворюваннях

№ з/п	Типова композиція	Досліджуваний зразок, КУО/мл
1	<i>Enterococcus faecalis</i>	$1 \cdot 10^4$
2	<i>Serratia odorifera</i>	$0,5 \cdot 10^6$
3	<i>Staphylococcus hominis</i>	$< 10^{2*}$
4	<i>Escherichia coli</i>	$0,5 \cdot 10^6$
5	<i>Staphylococcus aureus</i>	$< 10^{2*}$
6	<i>Enterobacter cloacae</i>	$0,5 \cdot 10^6$
7	<i>Citrobacter freundii</i>	$< 10^{2*}$
8	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	$0,5 \cdot 10^{10}$
9	<i>Lactobacillus casei</i>	$0,5 \cdot 10^{10}$

Прим. контроль кількість мікроорганізмів $1,5 \cdot 10^8$ КУО/мл., *ліміт визначення.

Таблиця 2
Спектр дії мінеральної води на типову композицію бактерій при захворюванні – цукровий діабет 2-го типу

№ з/п	Типова композиція	Досліджуваний зразок, КУО/мл
1	<i>Enterococcus faecalis</i>	$0,5 \cdot 10^4$
2	<i>Serratia odorifera</i>	$0,5 \cdot 10^6$
3	<i>Citrobacter freundii</i>	$< 10^{2*}$
4	<i>Staphylococcus aureus</i>	$< 10^{2*}$
5	<i>Escherichia coli</i>	$0,5 \cdot 10^6$
6	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$< 10^{2*}$
7	<i>Candida albicans</i>	$< 10^{2*}$
8	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	$0,5 \cdot 10^{10}$
9	<i>Lactobacillus casei</i>	$0,5 \cdot 10^{10}$

Прим. контроль кількість мікроорганізмів $1,5 \cdot 10^8$ КУО/мл., *ліміт визначення.

Аналізуючи дані таблиці 2, відміченою є позитивна дія мінеральної води на баланс мікробної композиції, яка є типовою для пацієнтів із захворюванням – цукровий діабет другого типу. Спостерігається зменшення кількості умовно-патогенних бактерій, та підвищення кількості коменсальних бактерій (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*), які позитивно впливають на ендокринну систему. Слід відмітити зменшення кількості *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae*, що можуть сприяти зменшенню розвитку інфекційних процесів.

Відповідно до отриманих даних таблиці 3, нами встановлено, що досліджувана мінеральна вода здатна нормалізувати баланс мікробної композиції у пацієнтів із ожирінням. Спостерігається зменшення

кількості умовно-патогенних бактерій, та підвищення кількості коменсальних бактерій (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*), яким належить провідна роль в нормалізації мікробіоценозу кишечника, підтримці неспецифічної резистентності організму, як захисний фактор проти розмноження умовно-патогенних бактерій.

Таблиця 3
Спектр дії мінеральної води на типову композицію бактерій при захворюванні – ожиріння

№ з/п	Композиції мікроорганізмів	Досліджуваний зразок, КУО/мл
1	<i>Enterococcus faecalis</i>	$0,5 \cdot 10^6$
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	$1 \cdot 10^4$
3	<i>Escherichia coli</i>	$< 10^{2*}$
4	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	$0,5 \cdot 10^8$
5	<i>Enterobacter cloacae</i>	$< 10^{2*}$
6	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	$0,5 \cdot 10^{10}$
7	<i>Lactobacillus casei</i>	$0,5 \cdot 10^{10}$

Прим. контроль кількості мікроорганізмів $1,5 \cdot 10^8$ КУО/мл., * ліміт визначення.

Відповідно до отриманих даних таблиці 3, нами встановлено, що досліджувана мінеральна вода здатна нормалізувати баланс мікробної композиції у пацієн-

тів із ожирінням. Спостерігається зменшення кількості умовно-патогенних бактерій, та підвищення кількості коменсальних бактерій (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*), яким належить провідна роль в нормалізації мікробіоценозу кишечника, підтримці неспецифічної резистентності організму, як захисний фактор проти розмноження умовно-патогенних бактерій.

Висновки з дослідження. Результати нашого дослідження доводять позитивний вплив мінеральної води на типові мікробні композиції при таких порушеннях: серцево-судинні захворювання, цукровий діабет другого типу та ожиріння. Мінеральна вода сприяє підвищенню кількості корисних коменсальних бактерій, зокрема *Bifidobacterium bifidum* і *Lactobacillus casei*, а також спостерігається зниження кількості умовно-патогенних бактерій, таких як *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* та *Enterococcus faecalis*, що може сприяти попередженню виникнення запальних процесів та інфекційних ускладнень. Отримані результати біологічної дії можуть бути пов'язані зі зміною рН середовища в процесі здійснення сумісного культивування бактерій та мінеральної води. З літературних джерел відомо, що зниження рН середовища призводить до руйнування клітинної оболонки грам-негативних бактерій [13]. Також зменшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів можна пояснити наявністю в мінеральній воді органічних та неорганічних сполук (іони Натрію, Калію, і т.д.).

ЛІТЕРАТУРА

1. Meleshko T., Boyko N. Personalized Microbiome Correction by Application of Individual Nutrition for Type 2 Diabetes Treatment. *Advances in predictive, preventive and personalised medicine*, 2023, volume 16, pages 309 – 334.
2. Meleshko, T., Petrov, V., Falalyeyeva, T., Kobylak, N., Boyko, N., 2021. Microbial and immune markers of patients with metabolic syndrome and cardiovascular diseases: perspectives for early diagnostics. *Minerva Biotechnol. Biomol. Res.* 33. <https://doi.org/10.23736/S2724-542X.21.02784-X>
3. Resal R., Silvia Navis, Jasvinder Singh Bhatti, Sanjay Kumar Bhadada, Pramod W. Ramteke. Analysis of complicating risk factors of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Integr Obesity Diabetes*, 2018, Volume 4(1): 1-5. doi: 10.15761/IOD.1000202
4. Minihane A.M., Vinoy S., Russell W.R., Baka A., Roche H.M., Tuohy K.M., Teeling J.L., Blaak E.E., Fenech M., Vauzour D., McArdle H.J., Kremer B.H., Sterkman L., Vafeiadou K., Benedetti M.M., Williams C.M., Calder P.C. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr.* 2015 Oct 14;114(7):999-1012. doi: 10.1017/S0007114515002093. Epub 2015 Jul 31.
5. Cani P.D., Osto M., Geurts L., Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes.* 2012 Jul-Aug;3(4):279-88. Epub 2012 May 14. DOI: 10.4161/gmic.1962
6. Esser N., Legrand-Poels S., Piette J., Scheen A.J., Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Aug;105(2):141-50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006. Epub 2014 Apr 13.
7. Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG, et al. Gut Microbiota, Host Organism, and Diet Dialogue in Diabetes and Obesity. *Front Nutr.* 2019;6:21. Published 2019 Mar 13. doi:10.3389/fnut.2019.00021
8. Поцко, Д. І. Географія санаторно-курортних зон Закарпаття / Д. І. Поцко, Т. Ю. Лужанська // Наука майбутнього : збірник наукових праць студентів, аспірантів та молодих вчених / гол. ред. В.В. Гоблик. – Мукачево : МДУ, 2019. Випуск 1(3). С. 239-249.
9. Курортно-рекреаційні зони Закарпаття // Довідник 2000. – Ужгород, 2000. – 235 с.
10. Поп С.С. Природні ресурси Закарпаття / С.С. Поп. – Ужгород: ТОВ «Спектраль», 2002. – 296 с.
11. Sukharev, S., Bugyna, L., Pallah, O., Sukhareva, T., Drobnych, V., Yerem, K., 2020. Screening of the microelements composition of drinking well water of Transcarpathian region, Ukraine. *Heliyon* 6, e03535. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03535>
12. Білак, С. П. Мінеральні води Закарпаття (хімічний склад, генезис, перспективи використання): монографія / Слава Петрівна Білак. – Ужгород: Видавництво «ФОП Сабов А. М.», 2018. – 182 с.
13. Arnaud, J., Millet, L., Bonnaure-Mallet, M., Bonnaure-Mallet, M., & Mallet, J. (2006). Bactericidal action of low pH against Gram-negative bacteria: a structure-activity study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(2), 339-345. DOI: 10.1093/jac/dki431

REFERENCES

1. Meleshko T., Boyko N. Personalized Microbiome Correction by Application of Individual Nutrition for Type 2 Diabetes Treatment. *Advances in predictive, preventive and personalised medicine*, 2023, volume 16, pages 309 – 334. [in English]
2. Meleshko, T., Petrov, V., Falalyeyeva, T., Kobylak, N., Boyko, N., 2021. Microbial and immune markers of patients with metabolic syndrome and cardiovascular diseases: perspectives for early diagnostics. *Minerva Biotechnol. Biomol. Res.* 33. <https://doi.org/10.23736/S2724-542X.21.02784-X> [in English]
3. Resal R., Silvia Navis, Jasvinder Singh Bhatti, Sanjay Kumar Bhadada, Pramod W. Ramteke. Analysis of complicating risk factors of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *Integr Obesity Diabetes*, 2018, Volume 4(1): 1-5. doi: 10.15761/IOD.1000202 [in English]
4. Minihane A.M., Vinoy S., Russell W.R., Baka A., Roche H.M., Tuohy K.M., Teeling J.L., Blaak E.E., Fenech M., Vauzour D., McArdle H.J., Kremer B.H., Sterkman L., Vafeiadou K., Benedetti M.M., Williams C.M., Calder P.C. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr.* 2015 Oct 14;114(7):999-1012. doi: 10.1017/S0007114515002093. Epub 2015 Jul 31. [in English]
5. Cani P.D., Osto M., Geurts L., Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes.* 2012 Jul-Aug;3(4):279-88. Epub 2012 May 14. DOI: 10.4161/gmic.1962 [in English]
6. Esser N., Legrand-Poels S., Piette J., Scheen AJ., Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes: *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Aug;105(2):141-50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006. Epub 2014 Apr 13. [in English]
7. Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG, et al. Gut Microbiota, Host Organism, and Diet Dialogue in Diabetes and Obesity. *Front Nutr.* 2019;6:21. Published 2019 Mar 13. doi:10.3389/fnut.2019.00021 [in English]
8. Pots'ko, D. I. Heohrafiya sanatorno-kurortnykh zon Zakarpattya / D. I. Potsko, T. YU. Pots'ko. Luzhans'ka // Nauka maybutn'oho : zbirnyk naukovykh prats' studentiv, aspirantiv ta molodykh uchenykh [Geography of sanatorium-resort zones of Transcarpathia]/ hol. vyd. V.V. Hoblyk – Mukachevo: MDU, 2019. – Vyp.1(3). – S.239-249 [in Ukrainian]
9. Kurortno-rekreatsiyni zony Zakarpattya [Resort and recreation zones of Transcarpathia]// Dovidnyk 2000. – Uzhhorod, 2000. – 235 s. [in Ukrainian]
10. Pop S. S. Pryrodni resursy Zakarpattya [Natural resources of Transcarpathia] / S. S. Pop.– Uzhhorod: TOV «Spektral'», 2002. – 296 s. [in Ukrainian]
11. Sukharev, S., Bugyna, L., Pallah, O., Sukhareva, T., Drobnych, V., Yerem, K., 2020. Screening of the microelements composition of drinking well water of Transcarpathian region, Ukraine. *Heliyon* 6, e03535. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03535> [in English]
12. Bilak, S. P. Mineral'ni vody Zakarpattya (khimichnyy sklad, henezys, perspektyvy vykorystannya) [Mineral waters of Transcarpathia (chemical composition, genesis, prospects of use)]: monohrafiya / Slava Petrivna Bilak. – Uzhhorod : Vyd-vo «FOP Sabov A. M.», 2018. – 182 s. [in Ukrainian]
13. Arnaud, J., Millet, L., Bonneure-Mallet, M., Bonneure-Mallet, M., & Mallet, J. (2006). Bactericidal action of low pH against Gram-negative bacteria: a structure-activity study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57(2), 339-345. DOI: 10.1093/jac/dki431 [in English]