

Егорова Н.А.¹, Канатникова Н.В.²

Железо, его метаболизм в организме человека и гигиеническое нормирование в питьевой воде. Обзор. Часть 2

¹ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, 119121, Москва;

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Орловской области», 302001, Орел

Железо — эссенциальный элемент, незаменимый для роста, деления, дифференцировки и функционирования любой живой клетки организма. Жизненно необходимое человеку железо одновременно опасно, поскольку при избыточном накоплении вызывает окислительный стресс с образованием высокоактивных кислородных радикалов и реактивных форм азота, способных разрушать клеточные мембраны, белки, нуклеиновые кислоты, снижать жизнеспособность клеток, что, по современным представлениям, может способствовать развитию многих болезней (кардиоваскулярных, ревматических, гастроинтестинальных, нейродегенеративных, онкологических, метаболических и др.), а также ускорять процесс старения.

В 1-й части обзора рассматриваются вопросы метаболизма железа у человека, включая его регуляцию на клеточном и системном уровнях, поступление, транспорт, использование, накопление и экспорт железа в клетках, роль лабильного пула железа в цитоплазме клеток и не связанного с трансферрином железа плазмы крови. Приводятся данные о причинах, частоте встречаемости и значении перегрузки организма железом в образовании свободных радикалов, развитии окислительного стресса. Во 2-й части обзора приводятся сведения о заболеваниях, связанных с перегрузкой железом, а также сведения о ферроптозе — новом типе железозависимой регулируемой клеточной гибели. Уделяется внимание работам отечественных авторов, где выявлено, что длительное употребление питьевой воды с повышенным содержанием железа неблагоприятно для населения и ведёт к увеличению общей заболеваемости, развитию болезней крови, кожи и подкожной клетчатки, костно-мышечной системы, органов пищеварения, мочеполовой системы, аллергических заболеваний. Цитируются отдельные публикации о возможности негативного действия железа при концентрациях в воде на уровне 0,3 мг/л и ниже. Материалы обзора подчёркивают профилактическое значение осторожного отношения к регламентированию железа в воде РФ, где 1/3 населения использует для питья воду, содержащую железо, и обосновывают целесообразность установления гигиенического норматива железа в воде не выше 0,3 мг/л.

К л ю ч е в ы е с л о в а : железо; метаболизм в организме; перегрузка железом; окислительный стресс; заболеваемость; повышенное содержание железа в питьевой воде; гигиеническое нормирование железа в воде.

Для цитирования: Егорова Н.А., Канатникова Н.В. Железо, его метаболизм в организме человека и гигиеническое нормирование в питьевой воде. Обзор. Часть 2. Гигиена и санитария. 2020; 99 (5): 504-508. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-5-504-508>

Для корреспонденции: Егорова Наталья Александровна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гигиены окружающей среды, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России. E-mail: tussy@list.ru

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: Егорова Н.А. — концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта статьи, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи; Канатникова Н.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила: 10.10.2019

Принята к печати: 25.02.2020

Опубликована: 07.07.2020

Egorova N.A.¹, Kanatnikova N.V.²

Iron Metabolism in the Human Body and Setting its Hygienic Limits for Drinking Water. Review. Part 2

¹Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, 119121, Russian Federation;

²Centre of Hygiene and Epidemiology in the Orel Region, Orel, 302001, Russian Federation

Iron is an essential element for the growth, division, differentiation and functioning of any cell in the body. Iron is virtually important for human and danger at the same time, because with excessive accumulation it causes oxidative stress with formation of highly active oxygen radicals and reactive form of nitrogen that can destroy cell membranes, proteins, nucleic acids, reduce cell viability, with, according to modern concepts, can contribute to the development of many diseases (cardiovascular, rheumatic, gastrointestinal, neurodegenerative, oncological, metabolic and others), and also accelerate the aging process. Part 1 of this review discussed the issues of iron metabolism in human, including its regulation at the cellular and systemic levels, the intake, transport, use, accumulation and export of iron in cells, the role of the labile iron pool in the cytoplasm of cells and plasma non-transferrin bound iron. Data are provided on the causes, frequency and significance of iron overload in the formation of free radicals and the development of oxidative stress. Part 2 of the review provides information on diseases associated with iron overload as well as information on ferroptosis - a new type of iron-dependent regulated cell death. Attention is paid to the works of domestic authors, where it was found that prolonged use of drinking water with a high iron content is unfavorable for the population and leads to an increase in the overall incidence, the development of the diseases of the blood, skin and subcutaneous tissue, musculoskeletal system, digestive system, urogenital system, and allergic diseases. Separate publications are cited on the possibility of a negative effect of

iron at concentrations in water of 0.3 mg/l and lower. The material of the review emphasizes the preventive significance of caution attitude to regulating iron in the water in the Russian Federation, where 1/3 of the population uses iron-containing water for drinking, and substantiate the feasibility of establishing a hygienic limit for iron in water not higher than 0.3 mg/l.

К е у в о р д с : iron; metabolism in the body; iron overload; oxidative stress; incidence; increased iron content in drinking water; hygienic regulation of iron in water.

For citation: Egorova N.A., Kanatnikova N.V. Iron Metabolism in the Human Body and its Hygienic Limits for Drinking Water. Review. Part 2. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99(5): 504–508. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-5-504-508>. (In Russian)

For correspondence: Natalija A. Egorova, MD., Ph.D., DSci., leading researcher of the Environmental health department of the Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Ministry of Health of the Russian Federation (Centre for Strategic Planning, Moscow, 119121, Russian Federation. E-mail: tussy@list.ru

Information about the authors:

Egorova N.A., <http://orcid.org/0000-0001-6751-6149>; Kanatnikova N.V., <http://orcid.org/0000-0001-7413-2901>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution: Egorova N.A. – research concept and design, collection and processing of material, writing the text, editing, statistical processing; Kanatnikova N.V. – research concept and design, editing, statistical processing. Approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript – all co-authors.

Received: October 10, 2019

Accepted: February 25, 2020

Published: July 07, 2020

Заболевания, связанные с перегрузкой железом

К настоящему времени в многочисленных исследованиях подтверждается патогенетическое значение избытка железа в развитии различных патологических состояний. Последствиями накопления железа могут быть гепатит, цирроз печени, ишемическая болезнь сердца, инсульт, диабет, артрит, понижение устойчивости к инфекционным заболеваниям, атеросклероз, рак, ускорение темпов старения и в итоге – преждевременная смерть [1, 2, 11, 18, 46, 47, 51]. Работы последних лет открывают новые аспекты патогенетической роли железа при нейродегенеративных заболеваниях (болезнях Альцгеймера, Паркинсона, Хиддингтона, боковом амиотрофическом склерозе), аутоиммунных заболеваниях (ревматоидном артрите), хронических кардиоваскулярных заболеваниях (ишемической болезни сердца, стенокардии, гипертонии, нарушениях мозгового кровообращения), раке, ожирении и метаболическом синдроме, таких инфекциях, как ВИЧ и гепатит С [8, 20, 36, 40, 46, 58–68].

Особое внимание исследователей привлекает участие железа в процессах старения головного мозга. Рассматривается возможная связь между прогрессирующим с возрастом локальным накоплением железа, в том числе свободного, вызывающего окислительный стресс, со структурно-функциональными изменениями головного мозга, включая уменьшение объёмов участков мозга, истончение коры, потерю миелина, снижение эффективности взаимодействия нейронных сетей состояния покоя, нарушения когнитивных способностей, двигательной активности и общее одряхление [69–72].

На примере 7336 жителей США 20-летнего возраста и старше показано, что накопление железа по мере старения сопровождается укорочением теломер лейкоцитов, особенно отчётливо выраженным у лиц старше 65 лет. Именно длина теломер определяет биологический возраст человека, по длине теломер можно предположительно судить о продолжительности жизни. Укорочение теломер рассматривается как один из факторов старения организма и свидетельство вероятности развития связанных с возрастом хронических заболеваний [73].

Механизм накопления железа в стареющем организме остаётся неясным. Предположительно для головного мозга возможно нарушение процессов связывания железа с белками из-за недостатка необходимой для этого энергии и гомеостаз железа сдвигается в сторону накопления опасных уровней токсичного свободного железа [69].

Ферроптоз

В 2012 г. S.J. Dixon и соавт. впервые описали ферроптоз – новый тип железозависимой регулируемой клеточной гибели, морфологически, биохимически и генетически отличный от других известных типов гибели клеток – апоптоза, некроза и аутофагии [74]. Для ферроптоза характерно железозависимое накопление в клетках гидропероксидов липидов. Поэтому железо и перекисное окисление липидов рассматриваются как центральные медиаторы ферроптоза. Гибель клетки по типу ферроптоза происходит с такими морфологическими изменениями, как сжатие клетки и уменьшение размеров митохондрий, уменьшение и даже исчезновение митохондриальных крист, повышение плотности внутренних мембран митохондрий. Нормальная физиологическая функция ферроптоза в здоровом организме остаётся неясной. Однако есть данные, указывающие на связь с ферроптозом патологической гибели клеток при нейродегенеративных заболеваниях (болезнях Альцгеймера, Хантингтона и Паркинсона), инсультах, внутричерепных кровоизлияниях, травматических повреждениях мозга, синдроме ишемия-реперфузия, неонатальных поражениях мозга, канцерогенезе и дегенеративных изменениях почек [75–79].

Неблагоприятное действие железа при поступлении в организм с питьевой водой

В последние годы отечественными авторами опубликован ряд работ, свидетельствующих об актуальности и значимости проблемы влияния повышенных концентраций железа питьевой воды на здоровье населения. Выявлено, что длительное употребление воды с повышенным содержанием железа способствует увеличению общей заболеваемости, развитию болезней крови, кожи и подкожной клетчатки, костномышечной системы, органов пищеварения, мочеполовой системы, аллергических заболеваний [28, 80–85].

Так, согласно данным, приведённым И.И. Бобун и соавт. (2011), в Архангельской области установлены коэффициенты корреляции, свидетельствующие о связи между содержанием железа в воде и уровнем общей заболеваемости населения ($r = 0,59$), заболеваниями органов пищеварения у детей ($r = 0,60$), болезнями органов пищеварения ($r = 0,69$) и болезнями крови у подростков ($r = 0,66$), болезнями органов пищеварения у взрослых ($r = 0,78$) [80]. В исследованиях, проведённых в Тульской области, выявлена сильная прямая корреляционная связь ($r = 0,7$) концентраций железа в питьевой воде с цереброваскулярными заболеваниями взрослых

[86], а также корреляционные связи концентраций железа в воде с уровнями заболеваемости гастритом ($r = 0,72, t = 2,01$) и болезнями кожи у детей ($r = 0,81, t = 3,6$) [28]. В Астраханской области имелась выраженная корреляция заболеваемости подростков атопическим дерматитом с содержанием в воде железа ($r = 0,73, p < 0,01$) [87]. В Свердловской области выявлены зависимости между повышенным содержанием железа в питьевой воде и развитием аллергических реакций и болезней крови у населения [84].

В г. Орле с присутствием железа в воде оказалась связана общая заболеваемость детей ($r = 0,66$) и взрослого населения ($r = 0,84$). Для детского населения были характерны прямые сильные корреляции между концентрациями железа и болезнями органов дыхания, мочеполовой системы, атопическим дерматитом и реактивными артропатиями ($r = 0,72-0,84$), а также корреляция средней силы ($r = 0,69$) с заболеваемостью экземой. В подростковой группе обнаружены корреляционные связи концентраций железа в питьевой воде с болезнями крови и кровеносных органов, реактивными артропатиями, гастритом и дуоденитом. У взрослых уровни железа в воде коррелировали с заболеваемостью стенокардией, цереброваскулярными болезнями, сахарным диабетом, гастритом, дуоденитом и болезнями печени ($r = 0,72-0,86$) [85]. Есть указания на тератогенный эффект железа при его концентрации в питьевой воде на уровне ПДК 0,3 мг/л [88].

Целесообразно обратить внимание и на результаты недавних экспериментальных исследований, согласно которым железо в питьевой воде способно вызывать негативные реакции в концентрациях 0,5 ПДК (имеется в виду ПДК 0,3 мг/л), что, по мнению авторов, может быть основанием для установления ПДК железа исходя из опасности его присутствия в воде для здоровья населения [89, 90].

Регламентирование содержания железа в питьевой воде

Изложенные выше данные о распространённости и возможных неблагоприятных последствиях для здоровья человека избыточного накопления железа в организме получены в последние 10–15 лет и пока не нашли отражения в рекомендациях по нормированию железа ни за рубежом, ни в нашей стране. Так, основополагающий документ ВОЗ с материалами по влиянию железа на качество питьевой воды, использованный в Руководстве ВОЗ по контролю качества питьевой воды 2011 г. для рекомендаций о допустимом уровне железа в питьевой воде, разработан в 1996 г. [91, 92], аналогичный документ Канадского руководства по качеству питьевой воды – в 1987 г. [93], в РФ допустимость установления ПДК железа в питьевой воде на уровне 1 мг/л не пересматривалась с 1996 г.*

В практике регламентирования содержания железа в питьевой воде доминирует представление о безвредности для человека железа в питьевой воде в концентрациях до 2 мг/л [91, 93] и его преимущественном влиянии на органолептические свойства воды. При концентрациях железа 0,3 мг/л и выше возможно появление привкуса, мутности, окраски у воды, «ржавых» пятен на сантехническом оборудовании и на белье после стирки [92, 93], что и служит основанием для ориентации на органолептические показатели при контроле содержания железа в питьевой воде. В странах ЕС норматив железа в питьевой воде – 0,2 мг/л, в Австралии, Японии, Китае, США, Канаде – 0,3 мг/л [94]. Руководство ВОЗ по качеству питьевой воды не конкретизирует рекомендуемый нормативный уровень железа в питьевой воде, ограничиваясь сведениями о возможных нарушениях органолептических

свойств при концентрациях выше 0,3 мг/л [92]. На общем фоне сохраняющегося в общем благодушного отношения к поступлению железа с питьевой водой только материалы, поясняющие параметры качества воды в Директиве 98/83/ЕС, указывают на появление данных, вызывающих обеспокоенность медиков в отношении возможного негативного действия высоких уровней железа в питьевой воде на здоровье человека [95].

В Российской Федерации с 1996 г. установлено 2 норматива железа в питьевой воде – 0,3 и 1 мг/л**. Удалось найти ещё только одну страну, Индию, в которой принято 2 нормативных уровня железа – 0,3 и 1 мг/л, считающийся допустимым при отсутствии альтернативных источников загрязнения, что вполне объяснимо в условиях дефицита питьевой воды в стране с жарким климатом и населением почти 1 400 000 человек. Но и учёные Индии обращают внимание на возможные неблагоприятные последствия для здоровья употребления для питья воды с концентрациями железа, превышающими нормативный уровень 0,3 мг/л, поскольку, накапливаясь с течением времени в организме, железо способствует развитию гемохроматоза у генетически предрасположенных к нему людей [96].

Обоснованные в прошлом веке по органолептическим показателям вредности нормативы железа в питьевой воде рассчитаны на практически здоровых людей без учёта возможности развития синдрома перегрузки железом, поскольку гемохроматоз, основной фактор избыточного накопления железа в организме с описанными выше негативными последствиями, в 90-е годы редко диагностировался и во внимание не принимался. Однако в настоящее время, когда стало известно о высокой частоте распространения этой патологии среди европейского населения, вряд ли целесообразно пренебрегать возможным вредом для здоровья 10-й части населения от употребления питьевой воды с превышенной до 1 мг/л величиной ПДК железа, то есть дополнительного поступления 3 мг/день железа с 3 л воды, предусмотренными нормативными документами. Не следует забывать и об увеличении продолжительности жизни с последовательным возрастным накоплением железа даже у здоровых людей и о том, что период полувыведения железа из организма составляет 5–5,5 года, что позволяет отнести его к высококумулятивным элементам [18, 97].

В Российской Федерации воду с повышенным содержанием железа пьют около 50 млн человек, а это более 1/3 населения страны [98], при этом значительная доля в коммунальном водоснабжении приходится на подземные воды – 41% [99]. В артезианских водах железо преимущественно присутствует в двухвалентном состоянии, а окисление двухвалентного железа (Fe^{2+}) кислородом, содержащимся в воде, происходит медленно. Для примера: в замкнутой системе (без доступа воздуха) двухвалентное железо (Fe^{2+}) полностью окисляется около 24 ч, а в открытой системе – в течение 4–6 ч [100]. Двухвалентное железо имеет большую биодоступность, поступает в кровь легче и быстрее трёхвалентного, по-видимому, может пассивно всасываться в кишечнике по градиенту концентрации. Это создаёт возможность для дополнительного образования свободных радикалов и активных форм кислорода, обладающих повреждающим эффектом, при окислении Fe^{2+} в Fe^{3+} в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта [101].

Учитывая сказанное выше, употребление для питья артезианской воды, содержащей биодоступное железо в концентрации на уровне ПДК 1 мг/л, нельзя считать оправданным из-за возможности неблагоприятного влияния на здоровье

* Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества: Санитарные правила и нормы. М.: Информационно-издательский центр Госкомсанэпиднадзора России. 1996.

** Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002.

людей, не только имеющих генетические предпосылки к перегрузке железом, но и для взрослого населения в целом. В профилактических целях целесообразно оставить в нормативных документах только ПДК железа в воде на уровне 0,3 мг/л, которая обеспечит благоприятные органолептические свойства и будет способствовать предупреждению возможных неблагоприятных эффектов железа для здоровья населения.

Заключение

Железо – базовый микроэлемент в биологии организмов, использующих кислород в дыхательном цикле. Благодаря своим уникальным окислительно-восстановительным свойствам железо – главный движитель фундаментальных метаболических процессов в клетках, однако при избыточном поступлении в организм и накоплении в свободном состоянии легко переходящий в свою токсичную противоположность, способную вызывать повреждение клеточных струк-

тур, часто необратимые [21, 80]. Даже небольшая перегрузка железом может инициировать патологические процессы и ухудшать течение имеющихся заболеваний [15, 102].

В настоящее время перегрузка железом – распространенное явление, связанное с такими факторами, как генетическая предрасположенность, особенности питания с наличием в рационе большого количества пищевых продуктов и напитков, богатых витамином С – усилителем абсорбции негемового железа, неконтролируемое использование биодоступных железосодержащих лекарственных препаратов и пищевых добавок, увеличение продолжительности жизни [14, 52, 53, 69, 103]. К избыточному накоплению железа в организме может приводить и повышенное содержание его в питьевой воде [5, 57]. Поэтому в интересах обеспечения благоприятных условий водопользования для 1/3 населения РФ, использующего содержащую железо питьевую воду, целесообразно установить единую нормативную величину железа в воде не выше 0,3 мг/л и не включившую в нормативные документы уровень 1 мг/л как допустимый.

Литература

(пп. 58–64, 67–74, 76–79, 91–93, 95, 96, 103 – см. References)

65. Иванов С.Д. Железо как канцерогенный экотоксикант. *Токсикологический вестник*. 2011; 107 (2): 34–41.
66. Никоноров А.А., Тиньков А.А., Попова Е.В., Немерешина О.Н., Гатиатулина Е.П., Скальная М.Г. и соавт. Железо и ожирение: потерявший или подозреваемый. *Микроэлементы в медицине*. 2015; 16 (2): 3–9. DOI: <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2015-16-2-3-9>
75. Вартамян А.А. Метаболизм железа, ферроптоз, рак. *Российский биотерапевтический журнал*. 2017; 16 (3): 14–20. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolizm-zheleza-ferroptoz-rak> (дата обращения: 08.07.2019)
80. Бобун И.И., Иванов С.И., Унгурияну Т.Н., Гудков А.Б., Лазарева Н.К. К вопросу о региональном нормировании химических веществ в воде Архангельской области. *Гигиена и санитария*. 2011; 90 (3): 91–5.
81. Кики П.Ф., Горбукова Т.В., Ананьев В.Ю. Распространенность экологозависимых заболеваний мочеполовой системы в биоклиматических зонах Приморского края. *Гигиена и санитария*. 2013; 92 (5): 87–91. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranenie-ekologozavisimyh-zabolevaniy-mochepolovoy-sistemy-v-bioklimaticheskikh-zonah-primorskogo-kraja> (дата обращения: 10.07.2019)
82. Скударнов С.Е., Куркатов С.В. Неинфекционная заболеваемость населения и риски здоровья в связи с качеством питьевой воды. *Гигиена и санитария*. 2011; 90 (6): 30–2.
83. Клинская Е.О. Оценка влияния факторов среды на заболеваемость населения города Биробиджан. *Известия Самарского научного центра РАН*. 2010; 12 (1–8): 1976–8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-vliyaniya-faktorov-sredy-na-zabolevaemost-naseleniya-goroda-biribidzhan> (дата обращения: 11.07.2019)
84. Борзунова Е.А., Кузьмин С.В., Акрамов Р.Л., Киямова Е.Л. Оценка влияния качества питьевой воды на здоровье населения. *Гигиена и санитария*. 2007; (3): 32–4.
85. Егорова Н.А., Канатникова Н.В. Влияние железа в питьевой воде на заболеваемость населения г. Орла. *Гигиена и санитария*. 2017; 96 (11): 1049–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-11-1049-1053>
86. Ломовцев А.Э. Оценка состояния здоровья населения в системе социально-гигиенического мониторинга на региональном уровне (на примере Тульской области): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2002. Available at: <http://dlib.rsl.ru/viewer/01000314990#?page=1>
87. Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Мясищева А.Б., Шелкова О.А. Качество питьевой воды и заболеваемость атопической патологией у детей и подростков, проживающих в условиях йодного дефицита и антропогенного загрязнения окружающей среды. *Экология человека*. 2010; (6): 24–9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-pitievoy-vody-i-zabolevaemost-atopicheskoy-patologiiy-u-detey-i-podrostkov-prozhivayuschih-v-usloviyah-yodnogo-defitsita-i> (дата обращения: 08.07.2019)
88. Дементьев М.С., Дементьева Д.М. Проблема оценки фонового содержания тяжелых металлов водного тракта Кубань – Маньч. *Гигиена и санитария*. 2017; 96 (10): 946–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-10-946-949>
89. Лебедева Е.Н., Красиков С.И., Борщук Е.Л., Карманова Д.С., Чеснокова Л.А., Исакаев А.Ж. Влияние Fe²⁺ на адипокиновую регуляцию и выраженность окислительного стресса. *Гигиена и санитария*. 2015; 94 (4): 48–51.
90. Чеснокова Л.А., Михайлова И.В., Красиков С.И., Боев В.М. Влияние редокс-активных металлов на выраженность окислительного стресса в эксперименте. *Анализ риска здоровью*. 2017; (2): 136–41. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.2.15>
94. Рахманин Ю.А., Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Михайлова Р.И. 100 лет законодательного регулирования качества питьевой воды. Ретроспектива, современное состояние и перспективы. *Гигиена и санитария*. 2014; 93 (2): 5–18.
97. Галимова А.Р., Тунакова Ю.А. Поступление, содержание и воздействие высоких концентраций металлов в питьевой воде на организм. *Вестник Казанского технологического университета*. 2013; 16 (20): 165–9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/postuplenie-soderzhanie-i-vozdeystvie-vysokih-kontsentratsiy-metallov-v-pitievoy-vode-na-organizm> (дата обращения: 11.07.2019)
98. Онищенко Г.Г. О санитарно-эпидемиологическом состоянии окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2013; 92 (2): 4–10.
99. Эльпинер Л.И. Современные медико-биологические аспекты учения о подземных водах. *Гигиена и санитария*. 2015; 94 (6): 39–46.
100. Черкасов С.В. Обезжелезивание воды. Теория и практика. М.: Мировые водные технологии. <http://wwtec.ru/index.php?id=241>
101. Беловол А.Н., Князькова И.И. От метаболизма железа – к вопросам фармакологической коррекции его дефицита. *Ліки України*. 2015; 4 (190): 74–82.
102. Богуш Л. Синдром перегрузки железом (конспект врача). 2017. Available at: http://www.medvestnik.by/ru/sovremennii_podxod/view/sindrom-peregruzki-zhelezom-konspekt-vracha-16267-2017/

References

58. Kraml P. The role of iron in the pathogenesis of atherosclerosis. *Physiol Res*. 2017; 66 (Suppl. 1): S55–S67.
59. Riško P., Pláteník J., Buchal R., Potočková J., Kraml P.J. The labile iron pool in monocytes reflects the activity of the atherosclerotic process in men with chronic cardiovascular disease. *Physiol Res*. 2017; 66 (1): 49–61.
60. Belaidi A.A., Bush A.I. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics. *J Neurochem*. 2016; 139 (Suppl. 1): 179–97. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.13425>
61. Uranga R.M., Salvador G.A. Unraveling the burden of iron in neurodegeneration: intersections with amyloid beta peptide pathology. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 2850341. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/2850341>
62. Lumsden A.L., Rogers J.T., Majd S., Newman M., Sutherland G.T., Verdie G. et al. Dysregulation of neuronal iron homeostasis as an alternative unifying effect of mutations causing familial Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2018; 12: 533. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00533>
63. Jiang H., Wang J., Rogers J., Xie J. Brain iron metabolism dysfunction in Parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 2017; 54 (4): 3078–101. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9879-1>

64. Agrawal S., Fox J., Thyagarajan B., Fox J.H. Brain mitochondrial iron accumulates in Huntington's disease, mediates mitochondrial dysfunction, and can be removed pharmacologically. *Free Radic Biol Med.* 2018; 120: 317–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.002>
65. Ivanov S.D. Iron as a carcinogenic ecotoxicant. *Toxikologicheskii vestnik [Toxicological Review]*. 2011; 107 (2): 34–41. (in Russian)
66. Nikonov A.A., Tinkov A.A., Popova E.V., Nemereshina O.N., Gatiatulina E.R., Skalnaya M.G. et al. Iron in obesity: a victim or suspect. *Mikroelementy v meditsine [Trace Elements in Medicine]*. 2015; 16 (2): 3–9. DOI: <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2015-16-2-3-9> (in Russian)
67. Dos Santos Vieira D.A., Hermes Sales C., Galvão Cesar C.L., Marchioni D.M., Fisberg R.M. Influence of haem, non-haem, and total iron intake on metabolic syndrome and its components: a population-based study. *Nutrients*. 2018; 10 (3). pii: E314. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10030314>
68. Zhu Z., Wu F., Lu Y., Wu C., Wang Z., Zang J. et al. Total and Nonheme Dietary Iron Intake Is Associated with Metabolic Syndrome and Its Components in Chinese Men and Women. *Nutrients*. 2018; 10 (11). pii: E1663. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10111663>
69. Raz N., Daugherty A.M. Pathways to brain aging and their modifiers: free-radical-induced energetic and neural decline in senescence (FRIENDS) Model – a mini-review. *Gerontology*. 2018; 64 (1): 49–57. DOI: <https://doi.org/10.1159/000479508>
70. Daugherty A.M., Hoagey D.A., Kennedy K.M., Rodrigue K.M. Genetic predisposition for inflammation exacerbates effects of striatal iron content on cognitive switching ability in healthy aging. *Neuroimage*. 2019; 185: 471–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.10.064> Epub 2018 Oct 25.
71. Ashraf A., Clark M., So P.W. The aging of iron man. *Front Aging Neurosci.* 2018; 10: 65. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00065> eCollection 2018.
72. Salami A., Avelar-Pereira B., Garzón B., Sitnikov R., Kalpouzos G. Functional coherence of striatal resting-state networks is modulated by striatal iron content. *Neuroimage*. 2018; 183: 495–503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.036>
73. Liu B., Sun Y., Xu G., Sneltselaar L.G., Ludewig G., Wallace R.B. et al. Association between body iron status and leukocyte telomere length, a biomarker of biological aging, in a nationally representative sample of US adults. *J Acad Nutr Diet.* 2019; 119 (4): 617–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2018.09.007>
74. Dixon S.J., Lemberg K.M., Lamprecht M.R., Skouta R., Zaitsev E.M., Gleason C.E. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012; 149 (5): 1060–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
75. Vartanian A.A. Iron metabolism, ferroptosis and cancer. *Rossiyskiy bioterpivicheskii zhurnal [Russian journal of bioterapy]*. 2017; 16 (3): 14–20. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolizm-zheleza-ferroptoz-rak> (date of the application: 08.07.2019) (in Russian)
76. Lei P., Bai T., Sun Y. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review. *Front Physiol.* 2019; 10: 139. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00139> eCollection 2019.
77. Stockwell B.R., Friedmann Angeli J.P., Bayir H., Bush A.I., Conrad M., Dixon S.J. et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*. 2017; 171 (2): 273–85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
78. Doll S., Conrad M. Iron and ferroptosis: a still ill-defined liaison. *IUBMB Life*. 2017; 69 (6): 423–34. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.1616>
79. Wu Y., Song J., Wang Y., Wang X., Culmsee C., Zhu C. The potential role of ferroptosis in neonatal brain injury. *Front Neurosci.* 2019; 13: 115. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00115> eCollection 2019.
80. Bobun I.I., Ivanov S.I., Unguryanu T.N., Gudkov A.B., Lazareva N.K. Regional standardization of water chemical substances in case of the Arkhangelsk region. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2011; 90 (3): 91–5. (in Russian)
81. Kiku P.F., Gorburokova T.V., Anan'yev V.Yu. The spread of ecology-dependant diseases of the genitourinary system in bioclimatic zones of the Primorsky krai. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2013; 92 (5): 87–91. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranenie-ekologozavisimyh-zabolevaniy-mochepolovoy-sistemy-v-bioklimaticheskikh-zonah-primorskogo-kraya> (date of the application: 10.07.2019) (in Russian)
82. Skudarnov S.E., Kurkatov S.V. Incidence of non-communicable diseases and health risks due to potable water quality. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2011; 90 (6): 30–2. (in Russian)
83. Klinskaya E.O. Estimation of influence the factors of environment on the case rate of the population in Birobidzhan city. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN [News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]*. 2010; 12 (1–8): 1976–8. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-vliyaniya-faktorov-sredy-na-zabolevaemost-naseleniya-goroda-birobidzhan> (date of the application: 11.07.2019). (in Russian)
84. Borzunova E.A., Kuz'min S.V., Akramov R.L., Kiyamova E.L. Evaluation of drinking water quality impact on population health. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2007; 86 (3): 32–4. (in Russian)
85. Egorova N.A., Kanatnikova N.V. Drinking water iron effect on disease incidence of Orel population. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2017; 96 (11): 1049–53. DOI: <https://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-11-1049-1053> URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-zheleza-v-pitievoy-vode-na-zabolevaemost-naseleniya-g-orla> (date of the application: 10.07.2019) (in Russian)
86. Lomovcev A.E. Assessment of the population health status in a system of social and hygienic monitoring at the regional level (on the example of Tula region): Autoabstract of Diss. Moscow; 2002. Available at: <http://dlib.rsl.ru/viewer/01000314990#?page=1> (in Russian)
87. Bezrukova D.A., Dzhumagazyev A.A., Myasishcheva A.B., Shelkova O.A. The quality of drinking water and primary morbidity of allergic diseases in children and teenagers, living in condition of the iodine deficit and anthropogenic environmental contamination. *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*. 2010; (6): 24–9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kachestvo-pitievoy-vody-i-zabolevaemost-atopicheskoy-patologiiy-u-detey-i-podrostkov-prozhivayuschih-v-usloviyah-yodnogo-defitsita-i> (date of the application: 08.07.2019) (in Russian)
88. Dement'yev M.S., Dement'yeva D.M. The problem of the assessment of background content of heavy metal in the Kuban-Manych waterway. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2017; 96 (10): 946–9. DOI: <https://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-10-946-949> (in Russian)
89. Lebedeva Ye.N., Krasikov S.I., Borshchuk Ye.L., Karmanova D.S., Chesnokova L.A., Isakov A.Zh. Effects of Fe²⁺ on the adipokine regulation and extent of oxidative stress. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2015; 94 (4): 48–51. (in Russian)
90. Chesnokova L.A., Mikhailova I.V., Krasikov S.I., Boev V.M. Influence exerted by redox-active metals on oxidative stress evidence in an experiment. *Analiz riska zdorov'yu [Health Risk Analysis]*. 2017; (2): 136–41. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2017.2.15> (in Russian)
91. WHO Iron in drinking water. 2003.
92. WHO Guidelines for drinking-water quality. 4th ed. 2011.
93. Health Canada. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality – Technical Documents. Iron. Available at: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-technical-document-iron.html>
94. Rakhmanin Yu.A., Krasovskiy G.N., Yegorova N.A., Mikhaylova R.I. 100 years of drinking water regulation. retrospective review, current situation and prospects. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2014; 93 (2): 5–18. (in Russian)
95. Parameters of water quality – Interpretation and Standards. EPA. 2001.
96. Chaturvedi R., Banerjee S., Chattopadhyay P., Bhattacharjee C.R., Raul P., Borah K. High iron accumulation in hair and nail of people living in iron affected areas of Assam, India. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2014; 110: 216–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.08.028>
97. Galimova A.R., Tunakova YU.A. Intake, content and effects of high concentrations of metals in drinking water on the body. *Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta [Bulletin of Kazan Technological University]*. 2013; 16 (20): 165–9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/postuplenie-soderzhanie-i-vozdeystvie-vysokih-kontsentratsiy-metallov-v-pitievoy-vode-na-organizm> (date of the application: 11.07.2019) (in Russian)
98. Onishchenko G.G. On sanitary and epidemiological state of the environment. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2013; 92 (2): 4–10. (in Russian)
99. Elpiner L.I. Modern medical ecological aspects of theory of fresh groundwater resources. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2015; 94 (6): 39–46. (in Russian)
100. Cherkasov S.V. The deironing of water. Theory and practice. Moscow: World water technologies. Available at: <http://wwtec.ru/index.php?id=241> (in Russian)
101. Belovol A.N., Knyaz'kova I.I. From iron metabolism to the issues of pharmacological correction of iron deficiency. *Liky Ukrainy [Medications of Ukraine]*. 2015; 4 (190): 74–82. (in Russian)
102. Bogush L. Iron overload syndrome (doctor's abstract). 2017. Available at: http://www.medvestnik.by/ru/sovremennii_podxod/view/sindrom-perezuki-zhelezom-konspekt-vracha-16267-2017/ (in Russian)
103. Fleming D.J., Tucker K.L., Jacques P.F., Dallal G.E., Wilson P.W., Wood R.J. Dietary factors associated with the risk of high iron stores in the elderly Framingham Heart Study cohort. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76 (6): 1375–84.