

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

DOI:10.29413/ABS.2018-3.4.13

УДК 615.214.23

Беккер Р.А. ¹, Быков Ю.В. ²

ПРЕПАРАТЫ БОРА В ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ: ИХ ВЗЛЁТ, ПАДЕНИЕ И ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ИНТЕРЕСА

¹ Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве
(8410501, г. Беэр-Шева, б. Бен-Гурион, Израиль)

² ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России
(355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия)

Применение препаратов бора (буры и борной кислоты) в медицине началось задолго до их выделения в чистом виде. Минеральная вода борсодержащих источников исторически применялась для лечения кожных заболеваний, промывания глаз, гноящихся ран и т.п., и, что особенно интересно в контексте данной статьи, в качестве успокаивающего, противотревожного, противосудорожного и способствующего улучшению сна средства. В 1777 г. из минеральной воды одного целебного источника во Флоренции была впервые выделена в чистом виде борная кислота. Исторически первым её названием было *sal sedativum* («успокаивающая соль»). Однако обнаружившаяся впоследствии токсичность бора привела к прекращению его применения в психиатрии и неврологии. В последние десятилетия было обнаружено, что бор является микроэлементом, необходимым для нормального протекания многих метаболических процессов в организме, влияющим на функционирование нервной системы, память, когнитивные функции, уровень тревожности, сон, настроение, на обмен лития, кальция и магния, витамина D и половых стероидов. Было также показано, что некоторые случаи резистентности, например, эпилепсии, тревожных состояний, депрессий к стандартной терапии имеют отношение к дефициту бора в организме. В связи с этим интерес к применению препаратов бора в психиатрии и неврологии, но уже в гораздо меньших дозах и на новых научных основаниях, вспыхнул вновь.

Ключевые слова: бор, кальций, магний, витамин D, память, эпилепсия, тревога, депрессия

Для цитирования: Беккер Р.А., Быков Ю.В. Препараты бора в психиатрии и неврологии: их взлёт, падение и возобновление интереса. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 85-100, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.13.

BORON PREPARATIONS IN PSYCHIATRY AND NEUROLOGY: THEIR RISE, FALL AND RENEWED INTEREST

Bekker R.A. ¹, Bykov Yu.V. ²

¹ Ben-Gurion University of the Negev
(bulv. Ben-Gurion, Beer-Sheva 8410501, Israel)

² Stavropol State Medical University
(ul. Mira, 310, Stavropol 355017, Russian Federation)

The use of boron preparations (borax and boric acid) in medicine began long before their isolation in pure form. The mineral water of boron-containing sources has been historically used to treat skin diseases, to wash eyes, to disinfect wounds, etc. Also, what is of interest in the context of this article, boron-containing waters were used as calming, anti-anxiety, anticonvulsant and sleep-promoting remedy. In 1777, boric acid was first isolated from the mineral water of a healing spring source in Florence. Historically, first name of this compound was *sal sedativum* ("soothing salt"). However, the discovery of boron toxicity led to the cessation of its internal use. In recent decades, it has been found that boron is a microelement necessary for many metabolic processes in the body. It affects memory, cognitive functions, anxiety level, sleep, mood, regulates calcium and magnesium exchange, metabolism of vitamin D and sex steroids. It has been shown that some cases of treatment resistance to standard therapy, for example in epilepsy, anxiety and depression, are related to boron deficiency. In this regard, interest in the use of boron preparations in psychiatry and neurology, but in much smaller doses and on new scientific grounds, flared up again.

Key words: boron, calcium, magnesium, vitamin D, cognition, epilepsy, anxiety, depression

For citation: Bekker R.A., Bykov Yu.V. Boron preparations in psychiatry and neurology: their rise, fall and renewed interest. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 85-100, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.13.

ВВЕДЕНИЕ

Общие сведения о химии бора

Бор – это металлоид, химический элемент 2-го периода 13-й группы периодической таблицы Мен-

делеева (группы бора). Он имеет обозначение В и атомный порядковый номер 5. Таким образом, бор идёт во 2-м периоде периодической таблицы Менделеева сразу же вслед за 3-м элементом – щелочным

металлом литием (Li), чья важная биологическая роль как микроэлемента для человека и животных установлена относительно недавно, и 4-м элементом – редко встречающимся в природе, высокоаллергенным и канцерогенным для человека и высших животных, и высокотоксичным для всех известных форм жизни щелочноземельным металлом бериллием (Be). В отличие от вышеупомянутого бериллия, бор, его простые неорганические соединения (борная кислота и её соли – бораты) и многие из органических соединений бора относительно малотоксичны. В частности, они менее токсичны, чем соединения вышеупомянутого лития. Токсичность борной кислоты и натрия тетрабората (буры) сопоставима с токсичностью поваренной соли (NaCl) [26].

Сразу же вслед за бором во 2-м периоде периодической таблицы Менделеева идут такие важнейшие, лежащие в самой основе жизни на Земле, химические макроэлементы, как углерод (C), азот (N), кислород (O), а также важный для минерализации костей и зубов человека и животных микроэлемент фтор (F) [26].

Несмотря на свою формальную принадлежность к 13-й группе периодической таблицы Менделеева, по многим своим химическим свойствам бор похож не на более тяжёлые (с возрастающей в этом ряду токсичностью) металлы из 13-й группы – алюминий (Al), галлий (Ga), индий (In), таллий (Tl), а на расположенный сразу вслед за ним во 2-м периоде углерод. В частности, бор, подобно углероду, способен образовывать с водородом соединения со сложными пространственными структурами (различные бораны) [33]. С углеродом бор даёт большое многообразие борорганических соединений, в том числе таких интересных, как карбораны [33]. Это многообразие химии бора и сходство её с химией углерода даже позволили некоторым исследователям выдвинуть гипотезу о том, что на иных планетах теоретически возможно существование жизни на основе альтернативной биохимии, использующей в качестве основы не углерод, а бор и борорганические соединения [33].

Безусловно, такое интересное расположение бора в периодической таблице Менделеева, рядом с несколькими биологически важными макро- и микроэлементами, наряду с уже упомянутым многообразием химии бора и его сходством с химией углерода, уже давно вызывало учёных и исследователей вопросы относительно того, не может ли и сам бор играть какую-либо важную биологическую роль для существующих на Земле форм жизни. Достаточно быстро было установлено, что бор является критически необходимым для жизни и развития растений микроэлементом [33]. Однако биологическая роль и необходимость бора для жизни и развития человека и животных долгое время оставалась спорным и окончательно не разрешённым вопросом науки [33].

История применения препаратов бора в медицине

На ранних этапах развития медицины, когда ещё не существовало современных психотропных и нейротропных лекарств (являющихся в большинстве своём продуктами органического синтеза), в попытках облегчить состояние психических и неврологиче-

ских больных врачи часто прибегали к применению простых химических элементов или неорганических веществ. Сюда можно отнести, в частности, практику эмпирического применения в тогдашней медицине бромидов (солей брома), солей магния, кальция, лития, металлических порошков и солей цинка, железа, меди и т.п., как в виде относительно чистых (насколько это было возможно для химии того времени) препаратов, так и в составе лечебных минеральных вод для питья, приёма ванн и купаний [33].

Разумеется, не избежали этой участи – быть эмпирически протестированными на наличие лечебной, и в том числе психотропной и нейротропной активности – и простые неорганические соединения бора. Так, уже в 1777 г. в горячих лечебных источниках возле Флоренции в Италии были обнаружены и идентифицированы в качестве одного из важных лечебных факторов этих источников борная кислота и её натриевая соль – бура (натрия тетраборат). Стоит отметить, что исторически первое название борной кислоты было *sal sedativum* («успокаивающая соль»), а основное применение борной кислоты и буры изначально было именно медицинским и гигиеническим, а не промышленным [26].

Борная кислота или бура, наряду с магнием сульфатом («эпсомской солью»), натрием хлоридом (поваренной или морской солью), натрием гидрокарбонатом (пищевой содой), бромидом и йодидом натрия или калия, традиционно входила и до сих пор входит в состав различных смесей «солей для ванн». Изначально термин «соли для ванн» подразумевал некие смеси неорганических солей, исторически применявшихся и поныне применяющихся для ванн и купаний. Эти соли добавлялись в ванны или воду для купания как с гигиеническими (моющими, фунгицидными и бактерицидными), так и с лечебными целями. В том числе такие ванны широко использовали для лечения неврозов (тревожных состояний), депрессий и психосоматических заболеваний [67]. Важно отметить, что такие психоактивные компоненты солей для ванн, как ионы магния, брома, йода, а также являющиеся предметом нашего нынешнего обзора бораты, достаточно хорошо проникают через неповреждённую кожу, и действительно могут оказывать положительное терапевтическое влияние на состояние ЦНС [67]. Не следует, однако, путать термин «соли для ванн» в его исходном историческом значении, с нынешним сленговым понятием «соли для ванн», обозначающим дизайнерские психоактивные вещества (ПАВ) из ряда психостимуляторов (ПС) – производных катинона или пировалерона [67].

Кроме того, борная кислота или бура широко применялись и до сих пор применяются в медицине в качестве местного антисептика, бактерицидного, фунгицидного и дезинфицирующего средства: для промывания глаз при блефаритах и конъюнктивитах, для промывания ушей, закапывания борного спирта или раствора буры в глицерине при отитах, для полоскания полости рта и гортани при стоматитах, простудных заболеваниях, для промывания ран и ожогов, а также как компонент присыпок и мазей при грибковых заболеваниях кожи, пиодермии, мокнущей

экземе, трофических язвах и т.п. [26]. Бора широко применялась и до сих пор применяется также как слабая щёлочь, детергент и эмульгатор для удаления жиров и загрязнений при стирке (обычно в комбинации с жидким или твёрдым мылом, стиральным порошком, содой) [26]. Эти применения борной кислоты и буры в медицине общеизвестны не только специалистам, но и широкой публике.

Менее известен широкой публике тот факт, что, наряду с этими общеизвестными применениями, борная кислота и бора в XVIII, XIX и даже в первой половине XX в. широко применялись также и внутрь, для лечения различных нервных и психических заболеваний, как в качестве неспецифического седативного, противотревожного, улучшающего сон и антиагрессивного средства [24, 76], так и в качестве противозаболевающего препарата (ПЭП) [23, 41, 42].

В первой половине XX в. бора или борная кислота в комбинации с бромидом, солями кальция и магния, хлоралгидратом, фенобарбиталом, всё ещё широко использовались для лечения эпилепсии и психических заболеваний [23, 41, 42]. Однако использование буры или борной кислоты для лечения эпилепсии и психических заболеваний было гораздо менее эффективным, чем использование бромидов и препаратов магния, не говоря уже о хлоралгидрате, барбитуратах, или о более современных седатиках и ПЭП. Только у 5 % пациентов при применении буры или борной кислоты в монотерапии для лечения эпилепсии отмечалось более чем 50 % снижение частоты судорожных припадков [34].

Малая эффективность буры и борной кислоты в монотерапии при лечении эпилепсии и психических заболеваний, а также то, что применение буры и борной кислоты для лечения эпилепсии и психических заболеваний в первой половине XX в. основывалось на неверных научных предпосылках – на ошибочной и впоследствии отвергнутой, дискредитированной и высмеянной учёными теории о существовании неких «бацилл эпилепсии» (*Bacillus epilepticus*) и «бацилл безумия» (*Bacillus psychoticus*), инфицирование мозга которыми будто бы и вызывает, соответственно, эпилепсию и психические нарушения, и на том, что борная кислота или бора будто бы способствуют гибели или уничтожению этих гипотетических бактерий в мозгу, по аналогии с уничтожением ими различных бактерий и грибов при наружном их применении, послужила причиной забвения буры и борной кислоты в качестве ПЭП, седатиков, противотревожных и антиагрессивных средств и прекращения их применения в этом качестве [34].

Дополнительными аргументами в пользу постепенного прекращения применения буры и борной кислоты в качестве ПЭП, седатиков, противотревожных и антиагрессивных средств в 1950-х и 1960-х годах послужили нередко наблюдавшиеся при применении их высоких доз проявления токсичности бора, вплоть до смертных случаев [30, 34], а также появление и высокая эффективность в лечении эпилепсии первых не-барбитуровых ПЭП, таких, как фенитоин, появление и высокая эффективность в редукации возбуждения, тревоги и агрессивности первых антипсихотиков (АП), таких, как хлорпромазин [34].

ПРОТИВОРЕЧИЯ ПО ВОПРОСУ ПРИЗНАНИЯ БОРА НЕОБХОДИМЫМ МИКРОЭЛЕМЕНТОМ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Долгое время бор, так же, как и целый ряд других химических элементов, ныне признаваемых важными и необходимыми микроэлементами для человека и животных, например, таких, как литий, бром, мышьяк, хром – таковым не признавался [54, 55, 56]. Причиной этого было то, что ранее принятое определение того, что такое микроэлемент, подразумевало, что для признания некоего химического элемента необходимым микроэлементом искусственное полное лишение экспериментальных животных поступления этого элемента с пищей и водой обязательно должно приводить к развитию неких специфических, чётко очерченных симптомов дефицита именно этого микроэлемента, и в конечном итоге – к смерти животного [54, 55, 56]. При этом своевременное введение в рацион экспериментальных животных недостающего микроэлемента должно приводить к коррекции симптомов дефицита и предотвращению летального исхода [54, 55, 56].

Аналогичные симптомы дефицита, также потенциально приводящие к смертельному исходу, должны были быть описаны в литературе и для человека, причём назначение дефицитного микроэлемента должно было приводить к коррекции этих симптомов [54, 55, 56, 66]. Кроме того, должны были быть установлены биохимические причины необходимости организма в этом микроэлементе – например, обнаружены зависящие от этого элемента ферменты или другие белки, некие биохимические процессы, а также обнаружены и описаны специфические механизмы регуляции всасывания, транспорта, распределения и выведения этого элемента [54, 55, 56].

Такое определение справедливо для «классических» микроэлементов, таких, как железо, цинк, медь и др. – их дефицит действительно вызывает чётко определённые и специфические симптомы, а выраженный и длительный дефицит или длительное полное лишение поступления этих микроэлементов действительно может привести к смерти человека или животного [54, 55, 56]. Для этих элементов также известны биохимические мишени (зависящие от них ферменты и другие белки), известны и описаны специфические механизмы транспорта, всасывания, распределения и выведения.

Согласно этому определению, те химические элементы, абсолютная жизненная необходимость которых для человека и животных не доказана (полное лишение которых не приводит к смерти экспериментального животного или к развитию чётко определённых специфических симптомов дефицита, а лишь к развитию неких слабых, неопределённых или неспецифических симптомов, таких, как замедление роста и развития, снижение фертильности) – не признавались необходимыми микроэлементами. Даже в том случае, если их добавление в пищу приводит к развитию неких положительных эффектов для здоровья экспериментальных животных или человека [54, 55, 56]. Эти элементы принято было считать ксенобиотиками – более или менее токсичными, а

иногда вовсе нетоксичными (безвредными), но также и не необходимыми, и присутствующими в пище лишь постольку, поскольку в нашей пищевой цепочке так или иначе присутствует почти вся таблица Менделеева [54, 55, 66].

Касалось это, в частности, и бора, как предмета данной статьи (его дефицит не приводит к смерти экспериментальных животных, а симптомы дефицита достаточно мягки, слабо выражены и неспецифичны). Дополнительно усиливало нежелание ряда специалистов признавать бор необходимым микроэлементом и то, что долгое время не удавалось обнаружить специфических биохимических механизмов, например, ферментов и иных белков, зависящих от бора, а также специфических механизмов его всасывания, распределения, проникновения в клетки и выведения [54, 55, 56].

Однако в последние годы, в связи с более глубоким пониманием биохимии различных элементов в нашем организме и зарождением новой науки – элементологии и её части – металломики, наше определение того, что такое необходимый микроэлемент, изменилось. Сегодня для признания некоего элемента необходимым микроэлементом большинство специалистов считают достаточной демонстрацию положительного влияния его физиологических количеств в пище и воде на те или иные параметры физического и/или психического здоровья у человека и/или экспериментальных животных, и/или демонстрацию того, что полное лишение экспериментальных животных поступления этого микроэлемента с пищей и водой приводит к развитию неких неблагоприятных эффектов, а введение его в рацион приводит к их коррекции, даже если дефицит этого микроэлемента не приводит к смерти животного, а симптомы дефицита достаточно мягки и неспецифичны (например, замедление роста и развития животных, снижение фертильности) [54, 55, 56].

При таком современном определении и бор, и литий, и хром, и бром оказываются необходимыми (хотя и не жизненно важными, но полезными) микроэлементами [54, 55, 56]. Более того, показано даже, что некоторые химические элементы, ранее считавшиеся только и исключительно ксенобиотиками, экологическими токсинами – такие, как мышьяк, кадмий, свинец, алюминий и даже золото – в очень и очень малых количествах (для мышьяка, кадмия, свинца измеряемых десятками микрограммов, а для золота – десятками нанограммов на человека в сутки) – могут быть необходимыми микроэлементами, а их полное лишение может приводить к небольшим и не вполне специфическим, но всё же отчётливым неблагоприятным последствиям для здоровья экспериментальных животных [54, 55, 56]. Это даже привело к зарождению таких терминов, как «субмикроэлемент» или «ультрамикроэлемент» (*ultra-trace element*) и «наноэлемент» или «ультра-ультрамикроэлемент» (*nanoelement, ultra-ultra trace element*) [54, 55, 56].

Как указывает Ричард Докинз, этому факту есть эволюционно-биологическое объяснение. Биохимические системы всех живых организмов, в том числе и наши собственные, в ходе эволюции неиз-

бежно сталкивались с различными ксенобиотиками и выработали механизмы противодействия им и обезвреживания их в тех концентрациях, в которых они «нормально» присутствуют во внешней среде, в отсутствие антропогенных экологических загрязнений. В частности, наши ферментные системы **изначально** генетически настроены на определённый уровень активности, **заранее** учитывающий определённый уровень блокады тиоредоксин-редуктазы присутствующими в организме физиологическими микроколичествами ионов золота, определённый уровень блокады сульфгидрильных групп тиоловых ферментов присутствующими в организме физиологическими микроколичествами свинца и мышьяка, блокады инозитол-монофосфатазы физиологическими микроколичествами лития и т.д. **Полное** же лишение организма экспериментальных животных поступления этих ксенобиотиков, достижимое только в искусственных условиях, приводит к чрезмерному всплеску активности этих ферментов, которая в норме слегка блокируется «физиологическими» количествами ксенобиотиков. А это, в свою очередь, может иметь непредвиденные неблагоприятные последствия для здоровья [19].

Однако некоторые специалисты и сегодня продолжают придерживаться прежнего жёсткого определения микроэлемента, согласно которому для признания его необходимым компонентом пищи необходима демонстрация того, что его лишение вызывает чётко определённые симптомы специфического дефицита, а затем неизбежную гибель экспериментального животного [54, 55, 56]. При таком определении, разумеется, ни литий, ни бор, ни бром, ни хром, ни, тем более, мышьяк, свинец, кадмий или золото, признаны быть микроэлементами не могут [54, 55, 56].

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ БОРА КАК НЕОБХОДИМОГО МИКРОЭЛЕМЕНТА ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Взаимодействие бора с рибозо-содержащими и другими важными биомолекулами

Долгое время точный биохимический механизм положительного воздействия микроэlementных количеств бора на многообразные функции организма человека и животных оставался непонятным и неустановленным. Однако последние исследования показывают, что это действие реализуется через формирование борозфиров (эфиров борной кислоты) с различными биомолекулами, содержащими две цис-гидроксильные группы, расположенные рядом под определёнными углами (цис-диолы), прежде всего с биомолекулами, содержащими остатки рибозы, такими, как S-аденозил-метионин (SAmE), никотинамид-динуклеотид-фосфат (НАДФ), фосфаты аденозина (аденозин-монофосфат – АМФ, аденозин-дифосфат – АДФ, аденозин-трифосфат – АТФ), различные нуклеотиды и нуклеозиды [57]. Образование борозфиров способствует химической стабилизации этих соединений и увеличению их внутриклеточного пула. Впоследствии, подвергаясь гидролизу, борозфиреы этих рибозо-содержащих

молекул служат источниками данных соединений для клетки [57].

Кроме того, бор также способен образовывать борозефиры с гликопротеидами, гликолипидами и фосфоинозитидами клеточных мембран, что способствует их стабилизации [57].

Более того, существуют предположения, что стабилизация бором остатков рибозы и его активность в качестве катализатора в пребиотическом формировании рибозы из формальдегида и в ряде других пребиотических процессов лежала в основе самого процесса зарождения жизни на Земле, и что без каталитической и стабилизирующей активности боратов само зарождение жизни не могло бы состояться [18, 70]. В клетках современных живых организмов бораты и образуемые ими борозефиры, по-видимому, не играют столь жизненно необходимой роли, сколь необходимы они были на этапе зарождения жизни, на этапе добиологической химической эволюции, но, тем не менее, они и сейчас важны и необходимы для клеток всех живых организмов, включая человека [18, 70].

Доказательством важной роли, которую играет бор в организмах человека и животных, является также недавнее обнаружение специального белка, играющего роль специфического механизма всасывания и внутриклеточного транспорта бора – так называемого белка SLC4A11. Мутация в гене этого белка приводит к развитию врождённой слепоты (корнеальной дистрофии типа 2), повреждению эндотелия сосудов и тяжёлому повреждению ЦНС [79].

Влияние бора на бактериальный баланс кишечника

Антисептическое, бактерицидное и фунгицидное действие неорганических соединений бора, таких, как бура и борная кислота, известно давно, и послужило основанием для широкого применения буры и борной кислоты в медицине в качестве наружных средств [32]. Более интересно то, что некоторые микроорганизмы в ходе эволюции научились использовать бактерицидные и фунгицидные свойства бора в качестве «химического оружия» против конкурирующих микроорганизмов, синтезируя различные борсодержащие природные антибиотики [32]. В частности, к таким природным борсодержащим антибиотикам относятся синтезируемые некоторыми почвенными грибами-стрептомицетами боромидин и аплазмомидин, и синтезируемые сапрофитными микобактериями кишечника тартролоны [32].

Показано, что полное лишение экспериментальных животных поступления бора с пищей и водой приводит к изменению бактериального баланса кишечника, в частности, снижению в кале количества сапрофитных микобактерий и увеличению в нём количества условно-патогенных грамотрицательных микроорганизмов, таких, как клостридии [32]. При этом усиливались гнилостные процессы и процессы газообразования в кишечнике и снижалась резистентность подопытных животных к экспериментальной пищевой инфекции, повышалась смертность при ней от диареи [32].

Также весьма интересен тот факт, что вырабатываемая многими видами бактерий, в том числе

сапрофитными и условно-патогенными микроорганизмами кишечника, бор-содержащая молекула, названная AI-2, оказалась универсальным аутоиндуктором для межвидового и внутривидового общения различных микроорганизмов, влияющим на такие процессы, как определение кворума, образование бактериальных матов и биоплёнок и их прикрепление к слизистой кишечника, экспрессия различных генов, сдвиги бактериального метаболизма в ту или иную сторону, экспрессия факторов вирулентности условно-патогенных бактерий и др. [10, 48]. Молекула AI-2 первоначально синтезируется в виде, не содержащем атомов бора, и только при связывании с бором активируется и приобретает свойства аутоиндуктора, межклеточного химического сигнала [71].

Показано, что добавление небольших количеств бора в питательную среду, на которой растут бактерии, повышает образование активной формы AI-2 и эффективность обмена межклеточными сигналами, усиливает биосинтез бактериями L-триптофана и серотонина, повышает гидрофобность образующейся бактериальной плёнки, её стойкость к поверхностно-активным веществам и степень её адгезии к поверхности [82]. С другой же стороны, некоторые природные и синтетические соединения бора, в том числе соединения, синтезируемые самими бактериями, наоборот, ингибируют внутриклеточные сигнальные каскады других бактерий и грибов, активируемые AI-2 (то есть служат для них «обманкой» вместо настоящего AI-2, тоже борсодержащего соединения). За счёт данного механизма эти природные борсодержащие соединения угнетают процесс «определения кворума», образования бактериальных матов и плёнок, экспрессию факторов вирулентности и в целом метаболизм и жизнедеятельность бактерий. Видимо, эти борсодержащие ингибиторы AI-2 сигнального каскада служат бактериям таким же орудием борьбы с конкурентами, как борсодержащие антибиотики [20].

Между тем, давно известно, что депрессивные и тревожные состояния сопровождаются изменением бактериального баланса кишечника, снижением в нём количества сапрофитных бактерий (в частности, бифидо- и лактобактерий) и усиленным размножением условно-патогенных грамотрицательных бактерий, снижением биосинтеза серотонина в кишечнике, низкоинтенсивным хроническим воспалением слизистой кишечника, повышением её проницаемости для бактериальных антигенов, повышением концентрации этих антигенов в крови и связанной с этим системной иммунной и воспалительной реакцией, продукцией воспалительных цитокинов, окислительным и нитрозативным стрессом [8].

Известно также, что назначение пробиотиков и/или пребиотиков способствует не только нормализации бактериального баланса кишечника, повышению в нём биосинтеза серотонина, уменьшению воспаления, окислительного и нитрозативного стресса, нормализации цитокинового профиля крови, но и улучшению психического состояния, уменьшению проявлений депрессии и тревоги, улучшению памяти, обучаемости и когнитивных функций [8]. Возможно, что положительное влияние микроэлементных доз

бора на память, когнитивные функции, на проявления депрессии и тревоги тоже отчасти связано именно с его влиянием на бактериальный баланс кишечника, то есть с действием бора как пребиотика – необходимого для питания и жизнедеятельности сапрофитных бактерий микроэлемента [8]. Но, скорее всего, это далеко не единственный механизм положительного действия бора на психику [8].

Влияние бора на регенерацию тканей

Уже давно было известно, что местное применение препаратов неорганического бора (борной кислоты или буры) при ранениях, ожогах и других повреждениях кожи и мягких тканей способствует ускорению их регенерации и эпителизации (заживления). Первоначально этот эффект связывали только с местным антисептическим и бактерицидным действием препаратов бора [5]. Однако относительно недавно показано, что этот эффект более сложен, и связан вовсе не только с действием бора как местного антисептика и бактерицидного средства. А именно, выяснилось, что бор способствует биосинтезу различных элементов внеклеточного матрикса, в частности, таких важных его белков, как коллаген, эластин и матриксные металлопротеины, и одновременно угнетает ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс (коллагеназу, эластазу, матриксные металлопротеиназы и др.) [5]. В контексте психиатрии и неврологии особенно интересно влияние бора на матриксную металлопротеиназу типа 9 (ММР-9), принимающую участие в процессах воспаления и повреждения нервной ткани [5].

Полное лишение экспериментальных животных поступления бора с пищей и водой приводит к значительному замедлению заживления и эпителизации экспериментальных ран, ожогов и трофических язв, удлинению времени до восстановления функции сустава после экспериментального небольшого травматического повреждения суставного хряща, замедлению восстановления функций периферических нервов при экспериментально вызванной травматической или винкристиновой нейропатии [5].

Влияние бора на рост и развитие организма

Показано, что дефицит бора у экспериментальных животных вызывает значительное замедление их роста и развития, торможение набора массы тела, замедление полового созревания, ухудшение состояния кожи и шерсти [50].

В свежем (2018 г.) исследовании турецких авторов на детях и подростках показано, что пониженное потребление бора с пищей и водой и пониженный уровень бора в плазме крови ассоциируется с более низким ростом, меньшей общей массой тела, костной массой и массой мышц, меньшей толщиной слоя подкожного жира, снижением аппетита, замедлением полового созревания, меньшей эластичностью кожи, по сравнению со сверстниками с нормальным потреблением бора и нормальным его уровнем в плазме [81]. Авторы указывают, что дефицит бора является часто недооцениваемой, несвоевременно выявляемой либо не корректируемой причиной отставания детей и подростков в росте и развитии, замедления полового

созревания или снижения аппетита и скорости набора массы тела, так как осведомлённость врачей о важной микроэлементной роли бора ниже, чем, например, для железа, цинка или меди [81].

Влияние бора на функцию щитовидной железы

Бор снижает функцию щитовидной железы. Выдвинуто предположение, что в физиологических (микроэлементных) количествах бор, наряду с литием и бромом, является одним из природных тиреостатиков, регуляторов функции щитовидной железы, и что наблюдаемые у экспериментальных животных при полном лишении поступления бора с пищей и водой замедление роста и развития, снижение фертильности, нервозность могут иметь отношение к повышению функции щитовидной железы, развитию гипертиреоза на фоне отсутствия «физиологического уровня блокады» её работы [65].

В то же время существуют доказательства того, что избыточное потребление бора, так же, как избыточное потребление лития или приём его фармакологических доз, может приводить к развитию гипотиреоза или зоба [65].

Влияние бора на кроветворение

В исследовании на крысах было показано, что умеренные (микроэлементные) дозы бора – 40 или 80 мг/л питьевой воды – обладают стимулирующим влиянием на эритропоэз, и приводят к повышению количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и гематокрита в крови [25]. В то же время большие дозы бора – от 160 до 640 мг/л питьевой воды – проявляют гематологическую токсичность. А именно, большие дозы бора угнетают эритропоэз и приводят к снижению концентраций гемоглобина и гематокрита, уменьшению количества эритроцитов в крови [25].

В другом исследовании на курах также было показано, что дополнительное введение бора в рацион кур приводит к повышению содержания гемоглобина, гематокрита и эритроцитов в их крови [44]. Наряду с этим, при добавлении бора в рацион кур наблюдалось также улучшение усвоения и повышение концентрации в крови и тканях кур таких важных для кроветворной функции микроэлементов, как железо, цинк, медь [44]. Возможно, этим эффектом улучшения утилизации железа, цинка и меди под влиянием бора частично объясняется его положительное влияние на гематологические показатели [44].

В уже упоминавшемся исследовании турецких авторов от 2018 г. было показано, что пониженное потребление бора с пищей и водой и пониженный уровень бора в плазме крови детей и подростков ассоциируется, кроме всего прочего, с пониженным уровнем гемоглобина и эритроцитов в крови [81]. Авторы указывают, что дефицит бора – одна из часто недооцениваемых, несвоевременно выявляемых или не корректируемых причин анемии у детей и подростков, так как осведомлённость о важной микроэлементной роли бора и в частности о его влиянии на кроветворение среди врачей ниже, чем осведомлённость о значении в этом плане, например, железа, цинка или меди [81].

Влияние бора на обмен половых гормонов

Микроэлементные дозы бора повышают биосинтез тестостерона и эстрогенов и замедляют их катаболизм, что приводит к повышению их содержания в крови [50]. Показано также, что бор одновременно усиливает внутриклеточную передачу эстрогенного и андрогенного сигнала. Тем самым бор потенцирует влияние эстрогенов и тестостерона на ткани, в частности, на обмен кальция, магния и фосфора в костной ткани [72, 73]. Торможение бором катаболизма половых гормонов и усиление передачи внутриклеточного стероидного сигнала при его приёме повышает эффективность эстрогенной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин в менопаузе или при посткастрационном синдроме, и андрогенной ЗГТ у мужчин в андропauзе, страдающих гипогонадизмом или перенёсших кастрацию [47]. Эффект бора в отношении торможения катаболизма половых гормонов связывают с его угнетающим влиянием на стероидгидроксилазы печени, осуществляющие окислительное гидроксилирование половых гормонов [47].

За счёт воздействия на обмен половых гормонов и усиления их действия на ткани бор в микроэлементных дозах также оказывает положительное действие на прирост мышечной массы, силу и выносливость мышц, то есть оказывает анаболическое и эргогенное действие [52]. В силу этого диета с повышенным содержанием бора или приём бора в виде биологически активных добавок (БАД) особенно рекомендуется спортсменам, и является более безопасной, чем применение анаболических стероидов [52].

Существуют данные и о том, что и сам бор, вернее, бораты, являются слабыми эстроген-миметиками и андроген-миметиками (то есть оказывают слабое эстрогеноподобное и андрогеноподобное действие) [53, 80]. Это вызвало интерес к синтезу борсодержащих соединений с эстрогеноподобными и андрогеноподобными свойствами. И действительно, некоторые синтетические борорганические соединения оказались эффективными эстроген-миметиками [53], а некоторые другие – эффективными андроген-миметиками [80]. Предполагается, что подобные же борорганические соединения с эстроген-миметической и андроген-миметической активностью могут эндогенно образовываться в самом организме, и что этим эстроген-миметическим и андроген-миметическим эффектом микроэлементных доз бора может быть частично обусловлено положительное влияние его на состояние костной ткани, на обмен кальция, магния и фосфатов, на настроение и когнитивные функции [53, 80].

Влияние бора на обмен витамина D

Микроэлементные дозы бора повышают образование проактивной и активной форм витамина D (25-гидроксиколекальциферола и 1,25-гидроксиколекальциферола) и одновременно тормозят катаболизм витамина D, угнетая фермент 24-гидроксилазу [47]. Это способствует повышению уровней проактивной и активной форм витамина D в крови. А это, в свою очередь, способствует улучшению всасывания и усвоения костями и другими тканями кальция, магния и фосфатов [47].

Свойство бора тормозить катаболизм витамина D и повышать образование его активной формы также способствует профилактике бором развития целого ряда заболеваний, в которых играет роль дефицит витамина D, таких, как рахит у детей, остеопороз у взрослых, особенно у пожилых женщин, злокачественные новообразования (ЗНО), депрессивные и тревожные состояния, ожирение, метаболический синдром (МС), сахарный диабет 2-го типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [47]. Кроме того, это повышает эффективность терапии заместительными дозами витамина D при его дефиците, особенно в зимнее время [47].

Антиоксидантное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие бора

Показано, что микроэлементные количества бора значительно повышают экспрессию и активность таких важных ферментов антиоксидантной защиты, как супероксид-дисмутаза, каталаза, глутатион-пероксидаза, снижают уровень в крови маркеров окислительного и нитрозативного стресса, в частности, содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), и одновременно повышают содержание в клетках эндогенных антиоксидантов, таких, как глутатион [37, 64].

Кроме того, микроэлементные количества бора также оказывают противовоспалительное действие, снижают продукцию и уровни в крови воспалительных цитокинов, таких, как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), и таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок и ревматоидный фактор (РФ) [37, 64].

Иммуномодулирующее действие бора проявляется и в том, что у экспериментальных животных, полностью лишённых поступления бора с пищей и водой, снижается клеточный иммунитет, развивается иммунодефицит, наблюдается тенденция к лейкопении и лимфоцитопении [37, 64]. Напротив, дополнительное введение умеренных количеств бора в рацион оказывает положительное влияние на иммунологические параметры и содержание лейкоцитов и лимфоцитов в крови [37, 64].

Микроэлементные количества бора также обладают антикоагулянтными свойствами, уменьшают экспрессию фактора VII в крови и риск тромбозов и связанных с ними сердечно-сосудистых катастроф [37, 64].

Бор уменьшает общую токсичность ряда токсинов и тяжёлых металлов, в частности, уменьшая окислительный и нитрозативный стресс, вызываемый воздействием пестицидов, таких, как паракват, или ионов тяжёлых металлов [37, 64].

Влияние бора на параметры ожирения, дислипидемии, метаболического синдрома и сахарного диабета

Показано, что микроэлементные концентрации бора угнетают адипогенез (образование и накопление жира в жировых клетках – адипоцитах) и тормозят размножение адипоцитов [21]. Неорганический бор и некоторые борорганические соединения, активируя TRPV2 ванилоидные рецепторы, угнетают

дифференцировку адипоцитов из клеток-предшественников [77]. Таким образом, бор способствует профилактике и лечению ожирения и МС [21].

Исследование, проведённое в 2013 г., показало, что у людей, страдающих избыточной массой тела, ожирением или морбидным ожирением и МС, часто обнаруживается пониженное содержание бора в плазме крови и в моче, причём степень снижения содержания бора коррелирует со степенью ожирения и индексом массы тела (ИМТ), а также с наличием метаболических и кардиоваскулярных осложнений ожирения (при ожирении снижение содержания бора в крови более выражено, чем при просто избыточной массе тела, а при морбидном ожирении и МС – более выражено, чем при «простом» ожирении) [29]. Пониженное содержание бора в плазме крови и в моче обнаруживается также у детей и подростков с ожирением [78].

Другое исследование не обнаружило статистически достоверной корреляции между содержанием бора в плазме крови и в моче, и ожирением или величиной ИМТ, после поправок на возраст обследуемых [39]. Однако это же исследование показало, что с возрастом содержание бора в плазме крови, а также его всасывание и усвоение в ЖКТ снижается, и дало авторам основание предположить, что повышение частоты ожирения и МС с возрастом может быть частично связано с возрастным снижением всасывания и усвоения бора [39]. Также было показано, что микроэлементные количества бора и некоторые борсодержащие соединения уменьшают неблагоприятные изменения липидного и гликемического профиля, вызванные ожирением [83].

Ещё одно исследование, проведённое в 2017 г. в Турции, показало наличие корреляции между низким содержанием бора в питьевой воде и распространённостью ожирения и МС [9].

Микроэлементные количества бора снижают уровень холестерина в крови, положительно влияют на соотношение липидных фракций в крови и снижают риск развития атеросклероза и связанных с ним ССЗ, как в экспериментах на животных, так и у людей [49, 51].

Кроме того, бор также повышает чувствительность тканей к инсулину [31]. Это приводит к снижению уровней инсулина, лептина и глюкозы в крови и уменьшению ожирения в экспериментах на животных при кормлении чрезмерно высококалорийной пищей [43]. Показано, что содержание бора в плазме крови страдающих СД ниже его содержания у сопоставимых здоровых лиц из контрольной группы [74]. Дополнительное введение микроэлементных количеств бора в рацион улучшает гликемический и липидный профиль, а также показатели окислительного стресса и иммунологические параметры как у страдающих СД людей [28, 74], так и в экспериментах на животных [7, 63].

Профилактическое противоопухолевое действие бора

Известно, что бор повышает содержание половых гормонов (эстрогенов и тестостерона) в крови, увеличивает их биосинтез и тормозит их катаболизм. С

другой же стороны, известно, что половые гормоны модулируют риск развития некоторых гормонозависимых типов ЗНО. В частности, андрогены повышают риск развития рака простаты, а эстрогены – риск развития рака молочной железы и тела матки, особенно рака эндометрия [17, 27].

В свете этого учёные заинтересовались вопросом о том, как влияет потребление бора на риск развития гормонозависимых ЗНО – повышает или, наоборот, снижает. Изучение этого вопроса показало, что бор, несмотря на свою способность повышать содержание тестостерона в крови, риск развития рака простаты не повышает, а понижает [4, 17, 64].

Предположительно это обусловлено одновременным влиянием бора на обмен эстрогенов, витамина D, кальция, магния, лития и ряда других микроэлементов, а также его антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, профилактикой таких онкогенных факторов, как развитие ожирения, СД2 и МС [17]. Возможно, этот эффект обусловлен также прямым угнетающим влиянием бора на экспрессию некоторых потенциальных онкогенов [17].

Показано также, что бор существенно снижает риск развития рака шейки матки, рака лёгких (особенно у курящих женщин) и ряда других видов ЗНО [40, 46, 69].

Между тем у больных с рядом психических заболеваний, таких, как биполярное аффективное расстройство (БАР), депрессивные состояния, шизофрения, риск развития ЗНО повышен [1]. Таким образом, для этих больных адекватное потребление бора с пищей и водой или в виде БАД важно не только в плане возможного при этом улучшения психического состояния, но и в плане снижения риска развития у них ЗНО [1].

Влияние бора на обмен ионов кальция, магния и фосфатов

Показано, что микроэлементные количества бора улучшают всасывание и усвоение кальция, магния и фосфатов, повышают уровни кальция и магния в крови и усиливают отложение фосфата кальция в костях и зубах, а также накопление в них магния, то есть минерализацию костей и зубов [37, 64]. Этот эффект бора нельзя объяснить только его влиянием на обмен эстрогенов и тестостерона или на обмен витамина D, потому что он проявляется и у овариэктомированных либо орхиэктомированных животных с искусственно созданным дефицитом витамина D [37, 64].

Положительное влияние бора на обмен кальция и магния проявляется сильнее на фоне дефицита одного из этих двух тесно связанных макроэлементов: он как бы предотвращает или уменьшает негативные последствия дефицита магния для обмена кальция, и наоборот, дефицита кальция для обмена магния [37, 64]. Также бор уменьшает негативное влияние на обмен кальция и магния таких веществ, как литий, алюминий и тяжёлые металлы [37, 64].

Влияние бора на обмен ионов лития

Первоначально интерес к одновременному изучению обмена бора и лития в организме человека

и животных вызывался тем фактом, что оба этих лёгких элемента имеют большое сечение захвата медленных тепловых нейтронов (у бора – 718 барн, у лития – 66 барн), а при захвате нейтрона излучают сильно повреждающие ближайшую клетку α -частицы высоких энергий. В то же время литий и бор, в отличие от имеющих ещё большее сечение захвата тепловых нейтронов некоторых редкоземельных металлов, типа гадолиния, легко связываются с биологическими молекулами, легко проникают в различные биологические среды организма, внутрь клеток и даже в митохондрии и клеточное ядро [2]. В отличие от тоже имеющих большое сечение захвата нейтронов таких элементов, как кадмий, литий и бор имеют достаточно низкую токсичность для человека и животных, чтобы их можно было вводить внутрь или парентерально в достаточно больших дозах [2].

Уже в 1950-х годах учёным было понятно, что эти особенности лития и бора могут иметь большое клиническое значение в радиационной и ядерной медицине. С одной стороны, эти особенности лития и бора открыли новые возможности для лечения ЗНО при помощи облучения опухоли, предварительно обогащённой по содержанию в ней лития и/или бора, узким направленным пучком слегка сверхтепловых нейтронов. С помощью такого метода, если найти подходящее транспортное вещество для избирательной доставки лития и/или бора в опухоль, с высоким коэффициентом распределения О/ЗТ (Опухоль/Здоровые Ткани), потенциально возможно доставить к опухоли дозу облучения, в разы, а то и в десятки раз превышающую дозу, которую можно доставить с помощью обычной лучевой терапии, причём при гораздо меньшем ущербе для здоровых тканей, по сравнению с обычной лучевой терапией [2].

Было также понятно из общих соображений, что одновременное, совместное введение в опухоль разных препаратов, с разными атомами-мишенями (например, лития и бора), повышающими вероятность захвата тканью опухоли медленных нейтронов, теоретически может позволить ещё больше повысить дозу облучения, получаемую опухолью, по сравнению с монотерапией одним препаратом, и в то же время избежать чрезмерной токсичности, которая могла бы иметь место при простом дальнейшем повышении дозы лития или бора [2].

В этой связи учёных очень интересовал вопрос о том, как именно изменяется токсичность лития и бора при их совместном применении: происходит ли при этом простое суммирование их токсичностей (например, вследствие некоего гипотетического сходства их токсичностей на биохимическом или органном уровне), или же происходит резкое взаимное усиление, потенцирование токсичности (например, вследствие гипотетического блокирования ими одного и того же биохимического каскада на разных уровнях), или же при этом происходит взаимное ослабление токсичности. Результаты изучения этого вопроса оказались очень интересными и поучительными. Выяснилось, что литий и бор **взаимно ослабляют** токсичность друг друга, причём это взаимное ослабление токсичности проявляется во всём диапазоне их доз, от фи-

зиологических (микроэлементных), до применяемых при нейтронной терапии доз бора и применяемых в психиатрии доз лития, соответственно [2].

С другой же стороны, уже в те годы было также понятно, что особенности распределения в органах и тканях организма лития и бора, получаемых человеком и животными в микроэлементных количествах естественным образом – из пищи и воды, могут оказывать существенное влияние на течение радиационного поражения в тех случаях, когда оно вызвано в значительной степени тепловыми или слегка сверхтепловыми нейтронами – например, при взрыве ядерной бомбы, или при аварии на ядерном реакторе [2]. Поэтому вопрос о том, в каких органах и тканях преимущественно накапливаются литий и бор, получаемые человеком и животными естественным путём, из пищи и воды, в отсутствие специальных методов их доставки в опухоль, также был сочтён важным и интересным для радиационной и ядерной медицины [2].

Уже в ранних исследованиях обнаружилось, что и литий, и бор имеют высокую тропность к одним и тем же органам и тканям. А именно, оба они склонны накапливаться в костной ткани, в некоторых эндокринных железах (в первую очередь в щитовидной железе) и в ЦНС [2]. Это может иметь неблагоприятные последствия при радиационном поражении, вызванном облучением тела нейтронами, так как находящийся в полостях трубчатых костей и таза костный мозг может получить значительную дозу облучения от наведённой радиоактивности, вызванной поглощением нейтронов атомами бора или ионами лития, содержащимися в костной ткани. Между тем именно костный мозг, из всех тканей организма, наиболее чувствителен к воздействию ионизирующей радиации. С другой же стороны, именно эта склонность лития и бора в значительных количествах накапливаться в нервной ткани и в щитовидной железе, позволяет с успехом использовать облучение нейтронным пучком именно при опухолях мозга, щитовидной железы и вообще области головы и шеи [2].

Также весьма интересным для учёных был и вопрос о том, каким образом всасываются в кровь и выделяются из организма литий и бор. Оказалось, что и литий, и бор после приёма обычных фармакологических доз (250 мг лития хлорида или 300 мг борной кислоты) быстро всасываются в ЖКТ, распределяются по всему организму и, в отличие от таких тяжёлых металлов, как серебро или золото, обычно не склонны к кумуляции [36]. Как литий, так и бор после введения в организм быстро выводятся, в основном почками с мочой, и лишь малая часть удаляется с калом через ЖКТ [36].

Однако при изучении всасывания лития и бора из естественных источников обнаружилось, что, в отличие от бора из пищи и воды, литий из пищи (но не из фармакологических препаратов и не из питьевой воды) довольно плохо всасывается и усваивается. Вероятно, это происходит вследствие сильного связывания ионов лития с растительными фитатами и белками – более сильного, чем для ионов натрия и калия, и вследствие меньшей растворимости фитата лития по сравнению с фитатами натрия и калия [36].

Оказалось также, что повышение содержания бора в пищевом рационе или в воде, или приём фармакологических препаратов бора, способствуют повышению всасывания и усвоения микроэлементных количеств лития из пищи, но не оказывают влияния на всасывание солей лития, введённых в организм в виде препаратов (и без того практически полное) [36].

Впоследствии было показано, что литий и бор в плазме крови человека в физиологических (микроэлементных) концентрациях связываются с различными белками с молекулярной массой от 60 000 дальтон до 1 000 000 дальтон, а также с низкомолекулярными пептидными лигандами с молекулярной массой около 6 000 дальтон. Особенно интересно то, что профили связывания лития и бора с различными белками и пептидами плазмы, согласно данным гелевой хроматографии, довольно близки [11, 13]. Ещё более интересно то, что профили связывания с белками плазмы лития и бора (особенно лития) у больных с БАР и у здоровых лиц значительно отличаются, причём в состоянии ремиссии профили связывания лития и бора с белками плазмы у больных с БАР становятся ближе к профилям связывания у здоровых лиц, чем в аффективной фазе любого знака [11, 13]. Также показано, что литий и бор имеют сходные коэффициенты распределения плазма крови/эритроциты [12].

Не менее интересный факт – то, что физиологические (микроэлементные) концентрации лития и бора в крови не только линейно зависят от их поступления с пищей и водой, но и проявляют известный параллелизм друг с другом, изменяясь приблизительно одновременно и всегда в одном и том же направлении с наступлением аффективной фазы (снижение концентрации обоих микроэлементов в крови, даже при том же самом уровне потребления извне) или с наступлением ремиссии (повышение концентраций обоих микроэлементов в крови до нормального уровня, даже при том же самом уровне потребления) [3, 14]. Интересно также, что физиологические микроэлементные концентрации лития и бора в крови, по-видимому, находятся под генетическим контролем, и проявляют значительно меньшую вариабельность среди близких родственников, чем среди неродственных лиц, проживающих в одной и той же местности и имеющих примерно одинаковое потребление этих микроэлементов с пищей и водой [3, 14]. Это указывает на вероятную совместную регуляцию организмом обмена этих двух лёгких микроэлементов [3, 14].

Одновременное и параллельное снижение концентраций лития, бора и селена, а также самого распространённого из лантаноидов – церия – в плазме и эритроцитах, повышение маркеров окислительного стресса и уменьшение содержания эндогенных антиоксидантов, таких, как глутатион, наблюдается также при алкоголизме [16]. Показано, что восполнение дефицитов лития, бора, селена и церия, как по отдельности, так и, особенно, в комбинации, способствует уменьшению тяжести абстиненции, ослаблению патологического влечения к алкоголю, нормализации показателей окислительного стресса, улучшению самочувствия и нормализации аффективного статуса больных [16].

В свете того, что ныне известно о важной физиологической роли лития как микроэлемента, в том числе о его роли в предотвращении суицидов, убийств других людей и животных, насильственных преступлений, импульсивного, агрессивного и разрушительного поведения, депрессивных и тревожных состояний, зависимости от алкоголя и психоактивных веществ (ПАВ), информация о том, что бор улучшает всасывание и усвоение микроэлементных количеств лития из пищи и усиливает положительное действие лития на ЦНС, одновременно уменьшая его токсичность, приобретает новое звучание [13].

Влияние бора на моноаминергические системы мозга

В экспериментах на животных (овцах) показано, что неорганический бор повышает активность серотонинергических, норадренергических и дофаминергических нейронов и содержание соответствующих моноаминов и их метаболитов в ткани мозга и в спинномозговой жидкости [75]. Это может служить одним из механизмов антидепрессивного, противотревожного и прокогнитивного действия добавок бора в пищу животных, исходно страдающих от дефицита бора в рационе [75]. Однако в пределе, при введении токсических доз бора (экспериментальном борном токсикозе), это приводит к развитию у экспериментальных животных психомоторного возбуждения, поведенческих нарушений и эпилептиформных судорог [75].

В другом интересном исследовании на крысах от 2017 г. показано, что введение микроэлементных доз бора способствует повышению и нормализации содержания L-триптофана и серотонина в ЦНС животных, у которых экспериментально вызваны алиментарное ожирение и/или СД2 при помощи кормления пищей, содержащей избыточное количество жира [58]. При экспериментальном алиментарном ожирении и СД2 усвоение L-триптофана мозгом и биосинтез серотонина в нём снижаются, что приводит к развитию депрессивных и тревожных состояний и когнитивных нарушений (КН) при этих заболеваниях [58].

Важно отметить, что положительное влияние бора на усвоение L-триптофана и биосинтез серотонина и на коррекцию депрессивных и тревожных проявлений в этой экспериментальной модели усиливается при сочетании бора с пиколинатом хрома, фосфатидилсерином, омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) [58].

Влияние бора на ГАМКергические и глутаматергические системы мозга

Давно известно, что неорганический бор (в частности, в виде борной кислоты или буры) гораздо более токсичен для наземных беспозвоночных форм жизни (в частности, для насекомых, червей, наземных моллюсков), чем для позвоночных [6]. Благодаря этому борную кислоту или буру широко применяли и до сих пор применяют в сельском хозяйстве как инсектицид для уничтожения насекомых-вредителей, в быту для уничтожения муравьёв, тараканов и других домашних вредителей, в медицине как компонент смесей, предназначенных для уничтожения головных

и лобковых вшей [6]. Более того, способность некоторых растений накапливать бор в тканях в значительных количествах и лучше большинства других растений переносить избыток бора в почве, не страдая при этом от проявлений токсичности бора, по-видимому, также является одним из выработавшихся у этих растений в ходе эволюции приспособлений для борьбы с насекомыми-вредителями [6].

Однако весьма интересен вопрос о том, почему же высшие наземные беспозвоночные, многие из которых обладают развитыми хеморецепторами и способны к гибкому, адаптивному избегающему поведению (например, тараканы или дождевые черви), не только не избегают богатой бором пищи, но нередко, наоборот, проявляют повышенный интерес к приманке, смешанной с борной кислотой или бурой, буквально «нарываясь на гибель» (что и позволяет эффективно травить их столь простым методом) [6].

Исследования показали, что нейрхимический механизм этого странного, внешне противоречащего принципам действия естественного отбора, явления, при котором очевидный токсин (бура или борная кислота) является для многих высших наземных беспозвоночных не репеллентом (отпугивающим веществом), а, наоборот, хемоаттрактантом (веществом, повышающим привлекательность пищи или места пребывания), заключается в повышении под влиянием неорганического бора активности ГАМК-А рецепторов и в реципрокном снижении активности NMDA-глутаматергической системы [6]. Это приводит к развитию своеобразного наркотического (опьяняющего) и седативного эффекта, а при более высоких дозах – к развитию анестетического эффекта и гибели беспозвоночного. Механизм действия буры или борной кислоты на беспозвоночных, таким образом, отчасти напоминает воздействие на них этилового спирта, диэтилового эфира или других подобных ГАМКергических хирургических анестетиков [6]. Возможно, что этот опьяняющий, наркотический эффект и является причиной хемоаттрактивности неорганического бора (буры или борной кислоты) для многих беспозвоночных [6].

Безусловно, строение и функционирование нервной системы беспозвоночных значительно отличается от строения и функционирования ЦНС у позвоночных. Поэтому результаты, полученные при изучении механизмов действия неорганического бора на беспозвоночных, разумеется, нельзя механически переносить на человека и высших животных. Однако рецепторные белки, такие, как белки ГАМК-А рецептора или NMDA-рецептора, и многие генетические механизмы управления их экспрессией, чувствительностью и др. проявляют значительную гомологию в диапазоне от плоских червей до человека. Поэтому представляется весьма вероятным, что неоднократно описанные в литературе седативные, противотревожные, антиагрессивные, улучшающие сон, противосудорожные свойства буры или борной кислоты у человека, из-за которых последние даже получила своё первое историческое название *sal sedativum* (успокаивающая соль), также имеют отношение к активации под влиянием неорганического

бора ГАМК-А системы и реципрокному угнетению при этом NMDA-глутаматергической системы [6].

Нейропротективные свойства бора

В одном исследовании на животных, проведённом в 2011 г., авторы показали, что неорганический бор (в виде борной кислоты) в микроэлементных дозах уменьшает нейротоксичность солей алюминия и вызываемое ими повреждение клеток мозга [15]. Это может иметь большое клиническое значение для профилактики и лечения «диализной деменции», так как её связывают с повышенным содержанием алюминия в диализной жидкости (диализате), как из-за содержания алюминия в самой воде для приготовления диализного раствора, так и из-за того, что трубки аппаратов «искусственная почка» обычно делаются из алюминия [15].

В другом исследовании, также на животных, от 2015 г. было показано, что неорганический бор (в виде буры – тетрабората натрия) в микроэлементных дозах уменьшает ишемическое повреждение головного и спинного мозга в экспериментальной модели центрального или спинального ишемического инсульта (модели ишемии и последующей реперфузии) [38].

В ещё одном интересном исследовании на животных от 2017 г. авторы показали, что неорганический бор в микроэлементных дозах, как в монотерапии, так и в комбинации с пиколином хрома, омега-3 ПНЖК, фосфатидилсерином, оказывает нейропротективное, антидепрессивное, противотревожное и прокогнитивное действие, улучшает память, обучаемость и когнитивные функции животных, уменьшает депрессивные и тревожные проявления, ослабляет повреждение нейронов ЦНС, вызванное экспериментальным алиментарным ожирением или экспериментальным СД2, спровоцированным кормлением чрезмерно богатой жирами пищей [58].

В этом исследовании нейропротективное, антидепрессивное, противотревожное и прокогнитивное действие микроэлементных доз бора коррелировало с их положительным действием на метаболические параметры ожирения и СД2 – снижением содержания инсулина и глюкозы натощак, нормализацией инсулин-чувствительности тканей и толерантности к глюкозе, снижением холестерина и улучшением липидного профиля крови, уменьшением показателей окислительного стресса, таких, как содержание в крови подопытных животных малонового диальдегида, снижением уровней воспалительных цитокинов [58]. В сочетании с пиколином хрома, фосфатидилсерином, омега-3 ПНЖК это положительное действие микроэлементных доз бора усиливалось [58].

Бор уменьшает нейротоксическое воздействие таких пестицидов, как паракват, и тяжёлых металлов [37, 64].

Снотворно-седативные, противотревожные и антиагрессивные свойства бора

Как мы уже упоминали в разделе об истории применения препаратов бора в психиатрии и неврологии, изначально борная кислота и бура широко применялись в качестве неспецифического седативного,

противотревожного, улучшающего сон и антиагрессивного средства, а исторически первым названием борной кислоты было *sal sedativum* («успокаивающая соль») [24, 76].

Проведённые позднее, уже современными методами, исследования на животных подтвердили наличие в эксперименте у борной кислоты, буры и у некоторых борорганических соединений седативного, снотворного, противотревожного и антиагрессивного эффекта [24, 62, 76]. Вероятно, этот эффект соединений бора связан с их взаимодействием с ГАМКергическими и глутаматергическими системами мозга [6].

Противосудорожные свойства бора

Мы уже рассказывали читателю о том, что на определённом этапе развития психиатрии и неврологии борная кислота и бура широко применялись при лечении эпилепсии [34]. Говорили мы и о том, что впоследствии их применение для этой цели было дискредитировано и забыто, так как базировалось на неверных научных предположениях [34].

Однако в последние годы обнаружилось, что, как говорится, «не всё так просто и однозначно» с нецелесообразностью клинического применения препаратов бора в лечении эпилепсии, как это постулировалось в ту эпоху, когда применение препаратов бора для этой цели было высмеяно, дискредитировано и забыто, вместе с теорией «бациллы эпилепсии» как причины судорог при ней. А именно, оказалось, что у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией часто обнаруживаются дефициты таких микроэлементов, как бор и селен [61]. Было также показано, что восполнение дефицитов бора и селена, по отдельности или вместе, способно улучшить терапевтический эффект ПЭП, помочь преодолеть резистентность к ПЭП и снизить частоту судорожных припадков [61]. Противосудорожное действие бора, вероятно, связано с его взаимодействием с ГАМКергическими и глутаматергическими системами мозга [6].

Важно подчеркнуть, что, в противоположность научно необоснованному историческому применению высоких доз препаратов бора для лечения эпилепсии, имевшему место до середины-конца 1960-х годов, сегодня речь идёт о применении при лечении эпилепсии физиологических, микроэлементных доз бора (от 3 до 10 мг/сут.), и не у всех подряд больных эпилепсией, а прежде всего при фармакорезистентных формах эпилепсии и/или при выявлении дефицита бора по результатам анализов его содержания в плазме крови, моче, волосах и/или ногтях. Поэтому сегодня вероятность столкнуться с проявлениями токсичности бора при таком его применении намного ниже [61].

ВОПРОСЫ ТОКСИЧНОСТИ БОРА

Было бы неверным, описывая различные аспекты положительного влияния микроэлементных доз бора на организм, не остановиться также на вопросе о возможных последствиях его передозировки, о проявлениях его острой и хронической токсичности.

Как мы уже упоминали, хроническое потребление повышенных количеств бора может привести к развитию гипотиреоза или зоба [65]. Повышенное потребление

бора с водой в некоторых регионах Юго-Восточной Азии ассоциируется с повышенной частотой развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [60]. Избыток бора может оказывать угнетающее воздействие на кроветворение [25]. Также показано, что, несмотря на то, что физиологические микроэлементные количества бора повышают биосинтез тестостерона и эстрогенов, улучшают половую функцию, качество спермы и фертильность обоих полов, потребление его повышенных количеств, наоборот, ассоциируется с развитием неблагоприятных гистологических изменений в гонадах обоих полов (особенно в яичках), снижением качества спермы, снижением фертильности, малым весом при рождении [22].

Острые тяжёлые интоксикации бором (борной кислотой или бурой) протекают с тошнотой, рвотой, поносом, гипотензией или сердечно-сосудистым коллапсом, генерализованным кожным зудом или проявлениями, напоминающими буллезный дерматит или синдром Лайелла, синдромом Стивенсона – Джонсона (с образованием пузырей и отслойкой кожи), слабостью, атаксией, различными нарушениями функции ЦНС (от возбуждения до сонливости, седации и коматозного состояния), водно-электролитными нарушениями, метаболическим ацидозом, судорогами, депрессией, олигоанурической почечной недостаточностью [45, 59, 75].

У младенцев и маленьких детей острые и хронические отравления бором раньше часто встречались в результате использования присыпок и мазей, содержащих борную кислоту или буру [45, 59]. Иногда встречается употребление борной кислоты или буры с суицидальной целью (описан, в частности, случай употребления 45-летним мужчиной с депрессией около 50 г борной кислоты с этой целью; больной не выжил) [68].

Описан также любопытный случай острого галлюциноза на фоне отравления метамфетамином у 30-летнего больного со стимуляторной наркоманией. На фоне острого галлюцинаторного состояния мужчина решил, что ему в рот, нос, глаза набиваются муравьи, и под кожей тоже ползают они. Зная о том, что борная кислота применяется как инсектицид и приманка для муравьёв, он употребил внутрь и путём вдыхания в нос около 20 граммов борной кислоты, в надежде «избавиться от назойливых насекомых». Это привело к значительному пролонгированию делирия, при отсутствии каких-либо других признаков интоксикации бором. Учитывая частое развитие при таких отравлениях тактильного галлюциноза и бреда наличия насекомых под кожей, а также нередкую контаминацию уличных стимуляторов борной кислотой с целью их разбавления, авторы, описавшие данный клинический случай, рекомендуют в подобных случаях всегда принимать во внимание возможность наличия сопутствующей интоксикации бором как причины длительного делирия [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из приведённых нами данных литературы, применение неорганических препаратов бора – буры или борной кислоты – в медицине имеет

давнюю, более чем двухсотлетнюю (с 1777 г. – в чистом виде, а в составе минеральных вод для приёма внутрь, ванн и купаний – ещё со времён Гиппократ и Сорана Эфесского) историю. Применялись бура или борная кислота в те времена не только как наружные, но и как неспецифические седативные, противотревожные, антиагрессивные, противосудорожные и улучшающие сон средства. Это отражено и в том, что исторически первым названием для борной кислоты было *sal sedativum* («успокаивающая соль»). Даже уже в первой половине XX века бура или борная кислота, наряду с бромидами, препаратами кальция и магния, хлоралгидратом, барбитуратами, всё ещё широко использовались в лечении эпилепсии и психических заболеваний.

Однако применение буры или борной кислоты в больших дозах внутрь для лечения нервных и психических заболеваний, наряду с первоначальным умеренным увлечением их наружным применением в качестве антисептиков, дезинфектантов, моющих, бактерицидных, фунгицидных и инсектицидных средств, компонентов мазей, присыпок, капель, полосканий и ванн, часто приводило к проявлениям острой и хронической токсичности бора (в том числе острой и хронической нейротоксичности).

Это, наряду с дискредитацией и осмеянием теории о существовании «бациллы эпилепсии» и «бацилл сумасшествия», уничтожению которых неорганические препараты бора якобы способствовали, а также наряду с появлением более эффективных снотворно-седативных средств и ПЭП, привело к постепенному забвению и временному полному прекращению применения препаратов бора в психиатрии и неврологии.

Однако в последние десятилетия, в связи с постепенным накоплением данных о том, что бор является необходимым микроэлементом для жизни и развития не только растений, но и человека и животных, об участии бора в регуляции бактериального баланса кишечника, в регуляции всасывания, усвоения и обмена таких важных для функционирования ЦНС макро- и микроэлементов, как кальций, магний, литий, а также в регуляции биосинтеза и обмена половых гормонов (эстрогенов и тестостерона) и витамина D, об антиоксидантных, противовоспалительных, иммуномодулирующих и нейропротективных свойствах бора, о влиянии бора на память и когнитивные функции, на ГАМКергическую, глутаматергическую и моноаминергические системы мозга, о возможной роли дефицита бора в патогенезе терапевтической резистентности при эпилепсии и при ряде психических заболеваний (депрессиях, тревожных состояниях, БАП и др.), интерес к применению препаратов бора в психиатрии и неврологии, но уже в малых, физиологических, микроэlementных дозах – порядка 3–10 мг/сут. – возобновился.

Ещё одно отличие от прежних времён состоит в том, что ныне бор применяют в психиатрии и неврологии не просто в гораздо меньших дозах, чем исторически было принято ранее, но теперь его применяют преимущественно не в монотерапии, а в комбинации с другими макро- и микроэlementами и нутриентами, усвоение или эффективность которых

он повышает – такими, как кальций, магний, литий, омега-3 ПНЖК, фосфатидилсерин, прекурсоры холина и др. Кроме того, бор ныне рассматривают не как малоэффективную замену современным лекарствам (ввиду отсутствия в то время других доступных психотропных или противосудорожных лекарств), а всего лишь как полезное дополнение к ним.

Внимательное изучение истории применения препаратов бора в психиатрии и неврологии также ещё раз подтверждает известную максиму о том, что нередко «новое – это хорошо забытое старое». Кроме того, история применения в психиатрии и неврологии начала и середины XX века препаратов бора на основании опровергнутой и высмеянной впоследствии гипотезы об уничтожении ими «бациллы эпилепсии» и «бацилл сумасшествия», в очередной раз учит нас тому, что недопустимо и неправильно игнорировать, высмеивать или с порога отвергать эмпирический опыт медицины прошлого, даже если он с первого взгляда представляется основанным на неверных теоретических предпосылках. Этот опыт всегда необходимо изучать на новой научной базе.

Аналогичных примеров в истории психиатрии и неврологии имеется немало: это и история применения в психиатрии XIX в. Карлом Ланге и Уильямом Александром Хэммондом препаратов лития, изначально основывавшегося на неверной, тоже опровергнутой и высмеянной впоследствии, гипотезе о «мозговом мочекишлом диатезе» или «мозговой подагре» как причине психических заболеваний, и о «выведении литием избытка мочевой кислоты из мозга», как о причине терапевтической эффективности лития, и ранняя история применения коразоловой судорожной терапии и затем электросудорожной терапии (ЭСТ), основывавшегося на опровергнутой впоследствии гипотезе Ласло Медуны о «биологической несовместимости эпилепсии и шизофрении», и ранняя история применения в психиатрии и неврологии пряных и ароматических растений, основанного на априорном – и тоже неверном и впоследствии опровергнутом – обобщении о том, что растения, имеющие столь сильный запах и аромат, непременно должны также оказывать и сильное воздействие на нервную систему.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Akiskal HS. (2017). Mood disorders: clinical features. *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*, Wolters Kluwer, NY, 4184-4256.
2. Alexander GV, Nusbaum RE, McDonald NS. (1951). The boron and lithium content of human bones. *J Biol Chem*, 192 (2), 489-496.
3. Barr RD, Clarke WB, Clarke RM, Venturelli J, Norman GR, Downing RG. (1993). Regulation of lithium and boron levels in normal human blood: environmental and genetic considerations. *J Lab Clin Med*, 121 (4), 614-619.
4. Barranco WT, Hudak PF, Eckhart CD. (2007). Evaluation of ecological and in vitro effects of boron on prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*, 18 (1), 71-77. DOI: 10.1007/s10552-006-0077-8

5. Benderdour M, Bui-Van T, Dicko A, Belleville F. (1998). In vivo and in vitro effects of boron and boronated compounds. *J Trace Elem Med Biol*, 12 (1), 2-7. DOI: 10.1016/S0946-672X(98)80014-X
6. Bicho RC, Gomes SI, Soares AM, Amorim MJ. (2015). Non-avoidance behaviour in enchytraeids to boric acid is related to the GABAergic mechanism. *Environ Sci Pollut Res Int*, 22 (9), 6898-6903. DOI: 10.1007/s11356-014-3921-5
7. Cakir S, Eren M, Senturk M, Sarica ZS. (2018). The effect of boron on some biochemical parameters in experimental diabetic rats. *Biol Trace Elem Res*, 184 (1), 165-172. DOI: 10.1007/s12011-017-1182-0
8. Canli T. (2014). Reconceptualizing major depressive disorder as an infectious disease. *Biol Mood Anxiety Disord*, 4 (1), 10. DOI: 10.1186/2045-5380-4-10
9. Cetin I, Nalbantcilar MT, Tosun K, Nazik A. (2017). How Trace Element Levels of Public Drinking Water Affect Body Composition in Turkey. *Biol Trace Elem Res*, 175 (2), 263-270. DOI: 10.1007/s12011-016-0779-z
10. Chen X, Schauder S, Potier N, Van Dorsselaer A, Pelczar I, Bassler BL, Hughson FM. (2002). Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature*, 415 (6871), 545-549. DOI: 10.1038/415545a
11. Clarke WB, Clarke RM, Olson EK, Barr RD, Downing RG. (1998). Binding of lithium and boron to human plasma proteins. *Biol Trace Elem Res*, 65 (3), 237-249. DOI: 10.1007/BF02789099
12. Clarke WB, Guscott R, Downing RG, Lindstrom RM. (2004). Endogenous lithium and boron red cell-plasma ratios. *Biol Trace Elem Res*, 97 (2), 105-115. DOI: 10.1385/BTER:97:2:105
13. Clarke WB, Guscott R, Lindstrom RM. (2004). Binding of lithium and boron to human plasma proteins II: results for a bipolar patient not on lithium therapy. *Biol Trace Elem Res*, 97 (2), 117-124. DOI: 10.1385/BTER:97:2:117
14. Clarke WB, Webber CE, Koekebakker M, Barr RD. (1987). Lithium and boron in human blood. *J Lab Clin Med*, 109 (2), 155-158
15. Çolak S, Geyikoğlu F, Keles ON, Türkez H, Topal A, Unal B. (2011). The neuroprotective role of boric acid on aluminum chloride-induced neurotoxicity. *Toxicol Ind Health*, 27 (8), 700-710. DOI: 10.1177/0748233710395349
16. Corrigan FM, Besson JA, Ward NI. (1991). Red cell caesium, lithium and selenium in abstinent alcoholics. *Alcohol Alcohol*, 26 (3), 309-314.
17. Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, Rainey C, Marshall J, De Kernion JB, Eckhert CD. (2004). Dietary boron intake and prostate cancer risk. *Oncol Rep*, 11 (4), 887-892. DOI: 10.3892/or.11.4.887
18. da Silva JA, Holm NG. (2014). Borophosphates and silicophosphates as plausible contributors to the emergence of life. *J Colloid Interface Sci*, 431, 250-254. DOI: 10.1016/j.jcis.2014.02.034
19. Dawkins R. (2016). *The extended phenotype: The long reach of the gene*. Oxford University Press.
20. Dembitsky VM, Al Quntar AA, Srebnik M. (2010). Natural and synthetic small boron-containing molecules as potential inhibitors of bacterial and fungal quorum sensing. *Chem Rev*, 111 (1), 209-237. DOI: 10.1021/cr100093b
21. Doğan A, Demirci S, Apdik H, Bayrak OF, Gul-luoglu S, Tuysuz EC, Gusev O, Rizvanov AA, Nikerel E, Şahin F. (2017). A new hope for obesity management: Boron inhibits adipogenesis in progenitor cells through the Wnt/ β -catenin pathway. *Metabolism*, 69, 130-142. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.021
22. Duydu Y, Başaran N, Ustündağ A, Aydın S, Undeğer U, Ataman OY, Aydos K, Düker Y, Ickstadt K, Waltrup BS, Golka K, Bolt HM. (2016). Is boric acid toxic to reproduction in humans? Assessment of the animal reproductive toxicity data and epidemiological study results. *Curr Drug Deliv*, 13 (3), 324-329. DOI: 10.2174/1567201812666151029101514
23. Ernst W. (1950). Die Behandlung der traumatischen Epilepsie [Treatment of traumatic epilepsy]. *Med Monatsschr*, 4 (12), 909-911.
24. Farfán-García ED, Castillo-Mendieta NT, Ciprés-Flores FJ, Padilla-Martínez II, Trujillo-Ferrara JG, Soriano-Ursúa MA. (2016). Current data regarding the structure-toxicity relationship of boron-containing compounds. *Toxicol Lett*, 258, 115-125. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.06.018
25. Feng B, Li X, Li S, Wang J. (2009). [Effect of drinking boron on blood composition in rats]. [Article in Chinese]. *Wei Sheng Yan Jiu*, 38 (4), 485-488.
26. Garrett DE. (1998). Borates: Handbook of deposits, processing, properties, and use, 483 p.
27. Gonzalez A, Peters U, Lampe JW, White E. (2007). Boron intake and prostate cancer risk. *Cancer Causes Control*, 18 (10), 1131-1140. DOI: 10.1007/s10552-007-9052-2
28. Hansen AF, Simić A, Åsvold BO, Romundstad PR, Midthjell K, Syversen T, Flaten TP. (2017). Trace elements in early phase type 2 diabetes mellitus – A population-based study. The HUNT study in Norway. *J Trace Elem Med Biol*, 40, 46-53. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.12.008
29. Hasbahceci M, Cipe G, Kadioglu H, Aysan E, Mus-lumanoglu M. (2013). Reverse relationship between blood boron level and body mass index in humans: does it matter for obesity? *Biol Trace Elem Res*, 153 (1-3), 141-144. DOI: 10.1007/s12011-013-9680-1
30. Herren C, Wyss F. (1964). Chronische Borsäurevergiftung. [Chronic boric acid poisoning]. *Schweiz Med Wochenschr*, 94, 1815-1818.
31. Hunt CD. (2012). Dietary boron: progress in establishing essential roles in human physiology. *J Trace Elem Med Biol*, 26 (2-3), 157-160. DOI: 10.1016/j.jtemb.2012.03.014
32. Irschik H, Schummer D, Gerth K, Höfle G, Reichenbach H. (1995). The tartrolons, new boron-containing antibiotics from a myxobacterium, *Sorangium cellulosum*. *J Antibiot (Tokyo)*, 48 (1), 26-30. DOI: 10.7164/antibiotics.48.26
33. Jemmis ED, Jayasree EG. (2003). Analogies between boron and carbon. *Acc Chem Res*, 36 (11), 816-824. DOI: 10.1021/ar0300266
34. Jensen JP. (2006). The rise and fall of borax as an antiepileptic drug. *Arch Neurol*, 63 (4), 621-622. DOI: 10.1001/archneur.63.4.621

35. Johnson K, Stollings JL, Ely EW. (2017). Breaking Bad Delirium: Methamphetamine and Boric Acid Toxicity with Hallucinations and Pseudosepsis. *South Med J*, 110 (2), 138-141. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000599
36. Kent NL, McCance RA. (1941). The absorption and excretion of 'minor' elements by man: Silver, gold, lithium, boron and vanadium. *Biochem J*, 35 (7), 837-844.
37. Khaliq H, Juming Z, Ke-Mei P. (2018). The physiological role of boron on health. *Biol Trace Elem Res*, 1-21. DOI: 10.1007/s12011-018-1284-3
38. Koc ER, Gökçe EC, Sönmez MA, Namuslu M, Gökçe A, Bodur AS. (2015). Borax partially prevents neurologic disability and oxidative stress in experimental spinal cord ischemia/reperfusion injury. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 24 (1), 83-90. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.037
39. Koc F, Aysan E, Hasbahceci M, Arpacı B, Gecer S, Demirci S, Sahin F. (2016). Relationship not found between blood and urine concentrations and body mass index in humans with apparently adequate boron status. *Biol Trace Elem Res*, 171 (2), 246-250. DOI: 10.1007/s12011-015-0533-y
40. Korkmaz M, Uzgören E, Bakırdere S, Aydın F, Ataman OY. (2007). Effects of dietary boron on cervical cytopathology and on micronucleus frequency in exfoliated buccal cells. *Environ Toxicol*, 22 (1), 17-25. DOI: 10.1002/tox.20229
41. Kramer E. (1950). Die Behandlung der Epilepsie mit Bor-Calcium-Präparaten. [Treatment of epilepsy with boron-calcium preparations]. [Article in German]. *Nervenarzt*, 21 (3), 127-129.
42. Kramer E. (1950). Neue Methoden in der Behandlung von Epilepsie mit Glyboral-Forte. [New methods in the treatment of epilepsy with glyboral-forte]. [Article in German]. *Med Monatsschr*, 4 (7), 525-527.
43. Kucukkurt I, Akbel E, Karabag F, Ince S. (2015). The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats. *Toxicol Ind Health*, 31 (3), 255-260. DOI: 10.1177/0748233712469648
44. Kurtoğlu F, Kurtoğlu V, Celik I, Keceli T, Nizamlıoğlu M. (2005). Effects of dietary boron supplementation on some biochemical parameters, peripheral blood lymphocytes, splenic plasma cells and bone characteristics of broiler chicks given diets with adequate or inadequate cholecalciferol (vitamin D3) content. *Br Poult Sci*, 46 (1), 87-96. DOI: 10.1080/00071660400024001
45. Locatelli C, Minoia C, Tonini M, Manzo L. (1987). Human toxicology of boron with special reference to boric acid poisoning. *G Ital Med Lav*, 9 (3-4), 141-146
46. Mahabir S, Spitz MR, Barrera SL, Dong YQ, Eastham C, Forman MR. (2008). Dietary boron and hormone replacement therapy as risk factors for lung cancer in women. *Am J Epidemiol*, 167 (9), 1070-1080. DOI: 10.1093/aje/kwn021
47. Miljkovic D, Miljkovic N, McCarty MF. (2004). Up-regulatory impact of boron on vitamin D function – does it reflect inhibition of 24-hydroxylase? *Med Hypotheses*, 63 (6), 1054-1056. DOI: 10.1016/j.mehy.2003.12.053
48. Miller ST, Xavier KB, Campagna SR, Taga ME, Semmelhack MF, Bassler BL, Hughson FM. (2004). Salmonella typhimurium recognizes a chemically distinct form of the bacterial quorum-sensing signal AI-2. *Mol Cell*, 15 (5), 677-687. DOI: 10.1016/j.molcel.2004.07.020
49. Naghii MR, Darvishi P, Ebrahimpour Y, Ghanizadeh G, Mofid M, Hedayati M, Asgari AR. (2012). Effect of combination therapy of fatty acids, calcium, vitamin d and boron with regular physical activity on cardiovascular risk factors in rat. *J Oleo Sci*, 61 (2), 103-111. DOI: 10.5650/jos.61.103
50. Naghii MR, Samman S. (1993). The role of boron in nutrition and metabolism. *Prog Food Nutr Sci*, 17 (4), 331-349.
51. Naghii MR, Samman S. (1997). The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Biol Trace Elem Res*, 56 (3), 273-286. DOI: 10.1007/BF02785299
52. Naghii MR. (1999). The significance of dietary boron, with particular reference to athletes. *Nutr Health*, 13 (1), 31-37. DOI: 10.1177/026010609901300104
53. Nakagawasai O, Nemoto W, Onogi H, Moriya T, Lin JR, Odaira T, Yaoita F, Ogawa T, Ohta K, Endo Y, Tan-No K. (2016). BE360, a new selective estrogen receptor modulator, produces antidepressant and antidepression effects through the enhancement of hippocampal cell proliferation in olfactory bulbectomized mice. *Behav Brain Res*, 297, 315-322. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.10.033
54. Nielsen FH. (1996). How should dietary guidance be given for mineral elements with beneficial actions or suspected of being essential? *J Nutr*, 126 (suppl_9), 2377S-2385S. DOI: 10.1093/jn/126.suppl_9.2377S
55. Nielsen FH. (2000). Possibly essential trace elements. In: *Clinical nutrition of the essential trace elements and minerals*, 11-36. Humana Press, Totowa, NJ.
56. Nielsen FH. (2014). Should bioactive trace elements not recognized as essential, but with beneficial health effects, have intake recommendations. *J Trace Elem Med Biol*, 28 (4), 406-408. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.06.019
57. Nielsen FH. (2014). Update on human health effects of boron. *J Trace Elem Med Biol*, 28 (4), 383-387. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.06.023
58. Orhan C, Şahin N, Tuzcu Z, Komorowski JR, Şahin K. (2017). Combined oral supplementation of chromium picolinate, docosahexaenoic acid, and boron enhances neuroprotection in rats fed a high-fat diet. *Turk J Med Sci*, 47 (5), 1616-1625. DOI: 10.3906/sag-1701-54
59. O'Sullivan K, Taylor M. (1983). Chronic boric acid poisoning in infants. *Arch Dis Child*, 58 (9), 737-739.
60. Pahl MV, Culver BD, Vaziri ND. (2005). Boron and the kidney. *J Ren Nutr*, 15 (4), 362-370. DOI: 10.1053/j.jrn.2005.05.001
61. Per H, Canpolat M, Sahin U, Gumus H, Konuskan B, Kumandas S. (2012). Serum and urine boron and selenium levels in children with resistant epilepsy. *Saudi Med J*, 33 (9), 942-947.
62. Pham-Huu-Chanh, Sokan I, Quessada MH. (1974). Etude comparative de l'action des acides borique, benzène boronique et p-méthylbenzène boronique sur le système nerveux central. [Comparative study of the action of boric, benzene boronic and p-methyl-benzene boronic acids on the central nervous system]. [Article in French]. *Agrossologie*, 15 (1), 61-72.
63. Pieczyńska J, Grajeta H, Weber R, Biernat J. (2007). Dietary carbohydrate content influences boron's effect on lipid and protein indices in rats. *Biol Trace Elem Res*, 115 (2), 137-146. DOI: 10.1007/BF02686025

64. Pizzorno L. (2015). Nothing boring about boron. *Integr Med (Encinitas)*, 14 (4), 35-48.
65. Popova EV, Tinkov AA, Ajsuvakova OP, Skalnaya MG, Skalny AV. (2017). Boron – a potential goiterogen? *Med Hypotheses*, 104, 63-67. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.05.024
66. Rana G, Vyakaranam K, Maguire JA, Hosmane NS. (2005). Boron Compounds as Therapeutic Drugs. In: *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*, 19-49.
67. Regunath H, Ariyamuthu VK, Dalal P, Misra M. (2012). Bath salt intoxication causing acute kidney injury requiring hemodialysis. *Hemodial Int*, 16 (Suppl. 1), S47-S49. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2012.00750.x
68. Restuccio A, Mortensen ME, Kelley MT. (1992). Fatal ingestion of boric acid in an adult. *Am J Emerg Med*, 10 (6), 545-547. DOI: 10.1016/0735-6757(92)90180-6
69. Scorei R, Popa R Jr. (2010). Boron-containing compounds as preventive and chemotherapeutic agents for cancer. *Anticancer Agents Med Chem*, 10 (4), 346-351. DOI: 10.2174/187152010791162289
70. Scorei R. (2012). Is boron a prebiotic element? A mini-review of the essentiality of boron for the appearance of life on Earth. *Orig Life Evol Biosph*, 42 (1), 3-17. DOI: 10.1007/s11084-012-9269-2
71. Semmelhack MF, Campagna SR, Hwa C, Federle MJ, Bassler BL. (2004). Boron binding with the quorum sensing signal AI-2 and analogues. *Org Lett*, 6 (15), 2635-2637. DOI: 10.1021/ol048976u
72. Sheng MC, Taper LJ, Veit H, Qian H, Ritchey SJ, Lau KW. (2001). Dietary boron supplementation enhanced the action of estrogen, but not that of parathyroid hormone, to improve trabecular bone quality in ovariectomized rats. *Biol Trace Elem Res*, 82 (1-3), 109-123. DOI: 10.1385/BTER:82:1-3:109
73. Sheng MC, Taper LJ, Veit H, Thomas EA, Ritchey SJ, Lau KW. (2001). Dietary boron supplementation enhances the effects of estrogen on bone mineral balance in ovariectomized rats. *Biol Trace Elem Res*, 81 (1), 29-45. DOI: 10.1385/BTER:81:1:29
74. Simić A, Hansen AF, Åsvold BO, Romundstad PR, Midthjell K, Syversen T, Flaten TP. (2017). Trace element status in patients with type 2 diabetes in Norway: The HUNT3 Survey. *J Trace Elem Med Biol*, 41, 91-98. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.03.001
75. Sisk DB, Colvin BM, Merrill A, Bondari K, Bowen JM. (1990). Experimental acute inorganic boron toxicosis in the goat: effects on serum chemistry and CSF biogenic amines. *Vet Hum Toxicol*, 32 (3), 205-211.
76. Soriano-Ursúa MA, Farfán-García ED, López-Cabrera Y, Querejeta E, Trujillo-Ferrara JG. (2014). Boron-containing acids: preliminary evaluation of acute toxicity and access to the brain determined by Raman scattering spectroscopy. *Neurotoxicology*, 40, 8-15. DOI: 10.1016/j.neuro.2013.10.005
77. Sun W, Uchida K, Takahashi N, Iwata Y, Wakabayashi S, Goto T, Kawada T, Tominaga M. (2016). Activation of TRPV2 negatively regulates the differentiation of mouse brown adipocytes. *Pflugers Arch*, 468 (9), 1527-1540. DOI: 10.1007/s00424-016-1846-1
78. Tascilar ME, Ozgen IT, Abaci A, Serdar M, Aykut O. (2011). Trace elements in obese Turkish children. *Biol Trace Elem Res*, 143 (1), 188-195. DOI: 10.1007/s12011-010-8878-8
79. Vithana EN, Morgan P, Sundaresan P, Ebenezer ND, Tan DT, Mohamed MD, Anand S, Khine KO, Venkataraman D, Yong VH, Salto-Tellez M, Venkatraman A, Guo K, Hemadevi B, Srinivasan M, Prajna V, Khine M, Casey JR, Inglehearn CF, Aung T. (2006). Mutations in sodium-borate cotransporter SLC4A11 cause recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED2). *Nat Genet*, 38 (7), 755-758. DOI: 10.1038/ng1824
80. Watanabe K, Hirata M, Tominari T, Matsumoto C, Endo Y, Murphy G, Nagase H, Inada M, Miyaura C. (2016). BA321, a novel carborane analog that binds to androgen and estrogen receptors, acts as a new selective androgen receptor modulator of bone in male mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 478 (1), 279-285. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.027
81. Yalçın SS, Yalçın S. (2018). Blood boron levels and anthropometric measurements in prepubertal children. *J Trace Elem Med Biol*, 47, 31-36. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.01.010
82. Zhang SH, Yu X, Guo F, Wu ZY. (2011). Effect of interspecies quorum sensing on the formation of aerobic granular sludge. *Water Sci Technol*, 64 (6), 1284-1290. DOI: 10.2166/wst.2011.723
83. Zhao X, Xiaoli, Zong H, Abdulla A, Yang ES, Wang Q, Ji JY, Pessin JE, Das BC, Yang F. (2014). Inhibition of SREBP transcriptional activity by a boron-containing compound improves lipid homeostasis in diet-induced obesity. *Diabetes*, 63 (7), 2464-2473. DOI: 10.2337/db13-0835

Сведения об авторах Information about the authors

Беккер Роман Александрович – программист, инженер-математик, магистр в области компьютерных наук, исследователь лаборатории автономных роботов, факультет электроники и компьютерных наук, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве (8410501, Израиль, г. Беэр-Шева, б. Бен-Гурион, тел. (+972) 8 61224-07; e-mail: rbekker1@gmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

Bekker Roman Alexandrovich – Programmer, Computer Engineer, Magister of Computer Science, Research Officer at the Laboratory of Autonomous Security Systems (Robotics), Faculty of Electrical and Computer Engineering, Ben-Gurion University of the Negev (8410501, Israel, Beer-Sheva, bulv. Ben-Gurion; tel. +972 8 6122407; e-mail: rbekker1@gmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

Быков Юрий Витальевич – врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, педиатрический факультет, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России (355017, Россия, Ставрополь» Минздрава России (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310; тел. (652) 71-87-51; e-mail: yubykov@gmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Bykov Yuriy Vitalievich – anesthesiologist, psychiatrist, addiction medicine specialist, Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Care, Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University (355017, Stavropol, ul. Mira, 310; tel. (652) 71-87-51; e-mail: yubykov@gmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>