

Проф. д-р Паоло Беллавите¹, д-р Риккардо Ортолани², д-р Анита Конфорти³ (все — Италия)

Иммунология и гомеопатия

3. Экспериментальные исследования на животных моделях

Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2006;
3(2):171–186

Перевод Ирины Соколовой (Новосибирск)

Оригинал [здесь](#)

¹Кафедра морфологии и биомедицины, Университет Вероны; ²Ассоциация интегративной медицины "Джованни Сколяро"; ³Кафедра здравоохранения, Университет Вероны.

Корреспонденция: Prof. Paolo Bellavite, Department of Scienze Morfologico-Biomediche, University of Verona, Piazza L. A. Scuro, 37134 Verona, Italy. Tel: +39 045 8202978; Fax: +39 045 8202978. E-mail: paolo.bellavite@univr.it

Автор ©. Опубликовано Oxford University Press. Все права защищены.

Онлайн-версия этой статьи была опубликована в открытом доступе. Пользователи имеют право на использование, воспроизведение, распространение, или размещение в открытом доступе этой статьи в некоммерческих целях при соблюдении следующих условий: оригинальное авторство указано правильно и в полной мере; данный журнал и Oxford University Press указываются как первоначальное место публикации с надлежащим цитированием; если эта статья впоследствии воспроизводится или распространяется не в полном объеме, но только частично или в качестве производной работы, это должно быть ясно указано. По поводу коммерческого использования обращайтесь journals.permissions@oxfordjournals.org

АБСТРАКТ

Изучение литературы и экспериментов, проведенное авторами данного обзора, показывает, что эффект гомеопатических разведений или принципы гомеопатической медицины были протестированы на ряде животных моделей. Результаты относятся к иммуностимуляции сверхнизкими дозами антигенов, иммунологическим моделям *simile*, регулированию острых и хронических воспалительных процессов и использованию гомеопатических лекарственных средств в животноводстве. Модели, использованные разными группами исследователей, крайне разнородны и отличаются в плане тестируемых лекарств, разведений и результатов. Некоторые экспериментальные линии, в частности, моделирующие на мышах иммуномодуляцию и противовоспалительное действие сложных гомеопатических составов, подтверждают воздействие высоких гомеопатических разведений на животных, но часто эти данные носят предварительный характер и нет их независимого воспроизведения. Сведения, полученные в экспериментах на животных моделях, подтверждают традиционное правило *simile*, согласно которому сверхнизкие дозы веществ, патогенных в высоких дозах, могут парадоксальным образом оказывать защитный или лечебный эффект. Несмотря на несколько обнадеживающих исследований, основанных на наблюдениях, рандомизированные контролируемые испытания подтверждают эффективность

гомеопатической профилактики или гомеопатического лечения инфекций в ветеринарной медицине в недостаточной степени.

Ключевые слова: гомеопатия — иммунология — животные модели — ветеринарная гомеопатия — закон подобия — сверхвысокие разведения — изопатия — гомеопатические комплексы — парадоксальная фармакология

ВВЕДЕНИЕ

Хотя в последние годы мы стали свидетелями возрождения интереса к гомеопатии, еще предстоит продемонстрировать на экспериментальной основе надежность ее основных принципов подобия и разведения/динамизации лекарств, а пока что было проведено мало исследований чтобы понять основной механизм или основные механизмы. С другой стороны, изучение литературы и экспериментов, проведенное авторами данного обзора, показывает, что можно обнаружить, что принцип подобия, если говорить о его биологическом смысле, т. е. обращении влияния тех же или аналогичных соединений, оказывается действенным в различных экспериментальных и воспроизводимых явлениях (1–4). Таким образом, на основе современных знаний о живых системах и современных методов исследований можно предложить научный пересмотр гомеопатии и механизмов ее действия для построения разумных моделей, которые можно проверить на разных уровнях биологической системы, от клетки к животному и к человеку. Наша общая рабочая гипотеза состоит в том, что современные иммунологические и патофизиологические знания должны помочь в прояснении по крайней мере некоторых механизмов действия этой традиционной медицины.

Последние несколько лет наблюдается увеличение числа доклинических исследований (*in vitro* и *in vivo*), направленных на оценку фармакологической активности или эффективности некоторых гомеопатических средств в потенциально воспроизводимых условиях, однако, помимо значительных различий в экспериментальных моделях, эти исследования показали также ряд методологических трудностей и отсутствие независимого воспроизведения (5).

Многие исследования эффективности и возможных механизмов действия гомеопатических лекарственных средств были основаны на тестах с участием подопытных животных или проводились на отдельных органах. Они включают в себя различные модели применения подобия и пытаются показать влияние малых доз или высоких разведений биологически активных веществ. Области иммуномодуляции и воспаления особенно перспективны в этом отношении.

Иммуноаллергология является связующим звеном между гомеопатией и современной медициной, поскольку она представляет собой область, в которой легче применить такие идеи как действие веществ, назначенных по логике подобия, и большая чувствительность живых систем к регуляции.

Как станет ясно из обзора литературы, существует три различных подхода к использованию гомеопатического подобия:

- (i) понятие подобия, согласно которому существует сходство между симптомами, вызванными лекарством, и симптомами естественной болезни; в исследованиях на животных этот способ применялся с использованием как одного лекарства, так и сложных составов, даже если последнее отходило от классических правил Ганемана.
- (ii) "изопатия", в соответствии с которой то же вещество, что вызывает болезнь, можно использовать в малых дозах или высоких разведениях для лечения этой болезни. Эта идея является аналогом

гормезиса, обсуждавшегося в [предыдущей статье \(6\)](#); если препарат готовится из патологической ткани или микробных продуктов, также используется термин "терапия нозодами".

(iii) "Изоэндогенное заболевание", где терапевтический эффект достигается при помощи растворов эндогенных молекул (гормоны, медиаторы воспаления) очень низкой концентрации.

В клинической практике, как и в научной литературе, можно заметить, что специфика и масштабы воздействия этих форм терапии существенно различаются. Таким образом, при оценке доказательств, полученных в экспериментальных исследованиях, и при планировании соответствующих экспериментов должны рассматриваться разные понятия.

Ниже мы описываем ряд экспериментальных исследований, направленных на проверку эффективности гомеопатических лекарственных средств в качестве иммуностимуляторов и иммунорегуляторов, затем мы изучим эффект гомеопатических разведений или других веществ, использованных в соответствии с принципом подобия, на моделях экспериментального воспаления. Наконец, дается обзор основных достижений в ветеринарной гомеопатии, т. е. в тех областях, где гомеопатия используется с целью лечения естественных инфекционных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

Была изучена вся литература, доступная в Medline, трудах конференций и книгах. Мы также сообщаем о результатах экспериментов, выполненных в нашей лаборатории. Как и в предыдущей статье, сообщающей об исследованиях на клеточных моделях, из-за относительного дефицита литературы в этой области, отсутствия статей по воспроизведению и неоднородности экспериментов, мы не смогли выполнить мета-анализ данных.

ГОМЕОПАТИЧЕСКАЯ ИММУНОСТИМУЛЯЦИЯ

Группа Бастида ([7](#)) показала иммуностимулирующее действие на мышей эндогенных соединений, таких как гормоны вилочковой железы и интерфероны, подготовленных в высоких разведениях в соответствии с гомеопатическими процедурами. Из многочисленных сообщавшихся экспериментов особенно интересны те, которые описывают воздействие высоких разведений α - β -интерферона ($8-16 \times 10^{-10}$ МЕ внутрибрюшинно) и гормонов тимуса (8×10^{-8} пг внутрибрюшинно) на показатели гуморального (число бляшкообразующих клеток) и клеточного (ответы аллоспецифических цитотоксических Т-клеток) иммунитета ([8](#)). Авторы предположили, что можно получить хороший терапевтический эффект у пациентов с ослабленным иммунитетом, используя очень малые дозы этих медиаторов иммунитета. Другой интересный результат, полученный в результате исследований этой группы, иллюстрирует одну из наиболее значимых проблем гомеопатических исследований: патологическое состояние подопытных животных сильно обуславливает результаты того или иного лечения. Это побудило исследователей оценить действие гомеопатических разведений (от 4С до 12С)¹ тимуса и тимулина на мышей швейцарской линии (которые считаются иммунологически нормальными) и мышей новозеландской черной линии, иммунитет которых считается сниженным. Лечение вызвало значительную иммуностимуляцию только у новозеландских черных мышей, в то время как у мышей швейцарской линии произошла иммунодепрессия (которая было особенно заметна с разведениями тимуса) ([9](#)). Другой интересный момент связан с важностью хронологического фактора: данное лечение воспринимается организмом по-разному в зависимости от времени суток (циркадный ритм) или месяца в году (циркадно-годовой ритм) ([8](#), [10](#)).

¹ Под гомеопатическими разведениями или гомеопатическими потенциями понимаются разбавленные и встряхнутые растворы веществ ("динамизированные" или "потенцированные" в традиционной терминологии) в последовательных разведениях 1:100 (сотенные, C) или 1:10 (десятичные, X). Согласно закону Авогадро и приблизительной оценке, концентрации фармакологически активных веществ в исходном растворе (материнской тинктуре) 1 моль/литр (1М), разведения выше 12C или 24X (концентрация $\sim 10^{-24}$ М) предположительно должны содержать более 1 молекулы активного начала на литр.

СВЕРХВЫСОКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ АНТИГЕНОВ ВСЕ ЖЕ ПРАЙМИРУЮТ ИММУННУЮ СИСТЕМУ

Другие связанные с иммуномодулированием находки, которые следует отметить, это сообщения группы Бентвича ([11–13](#)). После демонстрации того, что очень малые количества (6C и 7C) антигена белка KLH (гемоцианин) способны вызывать специфически модулированное образование антител у подопытных животных, они повторили и расширили свои эксперименты, показав иммуностимулирующее воздействие гомеопатических разведений того же антигена на мышей. В течение 8 недель животные подготавливались внутрибрюшинными инъекциями динамизированных разведений антигена KLH (от 10^{-14} М до 10^{-36} М) или физиологического раствора (контроль), а затем были корректно иммунизированы KLH, растворенным в полном или неполном адъюванте Фрейнда. Уровень специфических антител в сыворотке крови определяли с помощью иммунологического анализа. Результаты показали значительное увеличение специфического образования IgM при всех уровнях предварительных разведений, а также значительное увеличение специфического образования IgG у животных, предварительно обработанных KLH в разведении 10^{-36} М. Авторы пришли к выводу, что очень небольших количеств антигена достаточно для специфической иммуномодуляции; в частности, что гомеопатические разведения ниже постоянной Авогадро все еще производят эффект. Но они также признали, что с учетом огромной важности этих результатов эксперименты должны быть строго повторены и подтверждены.

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПРИ ВЫСОКИХ РАЗВЕДЕНИЯХ

Развитие иммунной системы курицы стимулируется гомеопатическими разведениями бурсина ([7, 14, 15](#)), трипептидным (Lys-His-Gly-NH₂) В-гормоном клеточной дифференцировки, полученным из фабрициевой сумки. В этих исследованиях куриные эмбрионы были подвергнуты бурсэктомии для того чтобы сделать их иммунодефицитными (хорошо известно, что фабрициева сумка имеет большое значение для развития системы В-лимфоцитов). Назначение *in ovo* низких доз и высоких разведений гормона бурсина (до 10^{-40} г/мл), которые теоретически уже не содержат молекул исходного вещества, восстановило иммунный ответ, о чем свидетельствует нормальное производство антител у взрослого животного в ответ на стимуляцию антигенами (бычий тиреоглобулин). Сверх того, измерения адренокортикотропного гормона показали повышенное реагирование гипофизарно-адренокортикальной оси. Кроме того, у куриц, подвергнутых ранней зародышевой бурсэктомии, была обнаружена потеря подъема мелатонина в плазме в ответ на иммунизацию свинным тиреоглобулином ([14, 16](#)). Напротив, применение к эмбрионам после бурсэктомии либо незначительных количеств (100 пг, 100 фг) или сильно разбавленного (5×10^{-27} г) бурсина за исключением максимальной дозы (100 мкг) приводило к восстановлению нормального антиген-индуцированного мелатонинового ответа. Авторы полагают, что в начале эмбриональной жизни фабрициева сумка и производимый ею сигнал (бурсин) необходимы для нормального развития пинеальной синтетической деятельности, и подчеркивают эффективность очень разбавленного бурсина в качестве информативного сигнала ([17](#)).

МИНЕРАЛЫ И НОЗОДЫ

В ряде исследований изучалось воздействие высоких разведений *Silica* на производство фактора активации тромбоцитов (PAF) перитонеальными макрофагами мышей (18). Соединение добавляли в питьевую воду в разведении 9C (что соответствует теоретической концентрации $1,66 \times 10^{-19}$ М) в течение 25 дней. Перитонеальные макрофаги, извлеченные из мышей, показали способность производить PAF в ответ на стимулирование дрожжевыми экстрактами, которая была на 30–60% выше, чем у контрольных макрофагов (необработанных мышей, мышей, обработанных NaCl в разведении 9C или другим гомеопатическим препаратом, *Gelsemium* 9C). Более низкие разведения (5C) парадоксальным образом производили меньший эффект.

Веками практикующие гомеопаты утверждают, что последовательно встряхиваемые разведения инфекционных агентов (так называемых нозодов) эффективны в профилактике инфекционных заболеваний. Руководствуясь этой идеей, группа американских исследователей провела экспериментальное испытание иммуностимулирующих возможностей высоких разведений патогенных веществ (19, 20). Они делали динамизированные разведения из ретикулоэндотелиальной ткани мышей, зараженных *Francisella tularensis*, микробным агентом туляремии, получив три разведения, содержащие оригинальную ткань (3X, 7X и 12X), и три разведения без наличия исходной ткани (30C, 200C и 1000C). Эти препараты вводились перорально группе мышей (0,03 мл 3 раза в неделю) в течение 1 месяца до и после контрольного заражения, в то время как другой контрольной группе вводили разведения этилового спирта. Животные были заражены потенциально летальной дозой (LD_{50} или LD_{75}) *F. tularensis*, затем была проведена оценка времени смерти и общей смертности. После 15 экспериментов очень высокие гомеопатические разведения привели к значительному увеличению продолжительности жизни и значительному снижению общей смертности по сравнению с контрольной группой. Степень защищенности составляла в среднем 22% по сравнению с контрольной группой и 100%-ой защитой стандартной вакцинацией. Таким образом, нозод туляремии в разведениях ниже тех, от которых ожидается защитный эффект, дал частичную защиту, но не такую значительную, какую дает стандартная вакцинация.

Гомеопатические разведения *Silica* широко используются в гомеопатии для лечения ран, хронических язв и нарывов. Группа исследователей в Реховоте (Израиль) использовала экспериментальную животную модель на основе индуцированных хронических ран (21) и сообщила о терапевтическом эффекте гомеопатических разведений *Silica* на заживление отверстий, сделанных в ушах мышей. Отверстия были сделаны с использованием дентальной проволоки, которую затем оставили висящей в ухе, чтобы вызывать постоянное механическое раздражение. В каждом опыте лечили 3 или 4 группы по 10 мышей, добавляя гомеопатические разведения *Silica* (10^{-10} , 10^{-60} и 10^{-400}) или физиологического раствора (10^{-10}) к питьевой воде на протяжении 4–20 дней. Размер отверстия измерялся каждый второй день с помощью объективной системы анализа изображений. Результаты показали, что в 7 из 11 экспериментов отверстия в ушах получавших *Silica* подопытных животных были значительно меньше ($P < 0,05$ – $0,001$) и заживали быстрее, чем у получавших физиологический раствор. Терапевтический эффект также постепенно увеличивался с увеличением разведения *Silica*.

Интересно, что *Silica* является одним из немногих гомеопатических веществ, которые были исследованы и физическими приборами: изменения параметров ядерно-магнитного резонанса, в частности, времена релаксации T1 и T2 в сильно разбавленных растворах *Silica* были измерены французской исследовательской группой и опубликованы в официальном физическом журнале (22). Если кратко, было отмечено, что растворы *Silica*/лактоза, подготовленные в сотенных разведениях по гомеопатической методологии, привели к увеличению T1 и соотношения T1/T2 по сравнению с дистиллированной водой или динамизированным раствором NaCl. Эти изменения также можно было обнаружить при концентрации *Silica* порядка 10^{-17} моль/л. Таким образом, это был первый

случай описания физической характеристики гомеопатического лекарства, биологическая активность которого была обнаружена и в экспериментах на животных. К сожалению, эти эксперименты пока что не были воспроизведены другими группами.

ДРУГИЕ ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВА

Было протестировано влияние *Atropa belladonna* и *Echinacea angustifolia* на миграцию лейкоцитов и активность макрофагов, вызванную экспериментальным перитонитом *in vivo* (23). Мышам вводили (внутрибрюшинно) липополисахарид (1,0 мг/кг), и их лечили (0,3 мл на 10 г в сутки, подкожно) различными формами этих лекарственных средств. Объединение *A. belladonna* и *Echinacea angustifolia* в содержащий различные потенции состав дало значительный рост миграции полиморфно-ядерных клеток и уменьшение процентов мононуклеарных клеток. Доля вырожденных лейкоцитов в группах лечения была ниже, чем в контрольной группе. Группы лечения показали повышенный фагоцитоз, в основном в препаратах, содержащих высокие потенции. Авторы предположили, что *A. belladonna* и *Echinacea angustifolia* при подготовке в виде "гомаккорда", т. е. смеси разных потенций, модулируют брюшную воспалительную реакцию и оказывают цитопротекторное действие на лейкоциты.

Трихинеллез, вызванный нематодом желудочно-кишечного тракта *Trichinella spiralis*, встречается в организме человека, домашних животных и диких животных. Недавнее исследование (24) проверяло, действительно ли такие гомеопатические препараты как *Cina*, *Santoninum* и *Podophyllum* могут влиять на мышечную стадию этого паразита в организме мышей. *Cina* 30C и *Santoninum* 30C были изготовлены из материнской тинктуры цветущих верхушек *Artemisia nilagirica* и его действующего начала сантонина, в каждом случае последовательным разведением (1:100) с 90% этанолом и обработкой ультразвуком на 30 шагах в процессе приготовления по методу одной пробирки (30К). Каждый препарат был разведен 1:20 с дистиллированной водой и давался мышам перорально по 0,05 мл в сутки. Экспериментально инфицированных мышей также лечили водной суспензией *Podophyllum* (материнская тинктура) по 60 мг/кг в сутки. Каждая мышь была заражена личинками *T. spiralis*. Лечение было начато на 7-й день после заражения и продолжалось в течение 120 дней. После завершения лечения мышей умерщвляли и извлекали личинки из мышц посредством расщепления HCl-пепсином. Результаты показали, что *Podophyllum*, *Cina* 30C и *Santoninum* 30C сократили совокупное количество личинок у исследованных мышей на 68,14%, 84,10% и 81,20% соответственно, по сравнению с не получавшей препаратов контрольной группой. Гомеопатические разведения были эффективнее материнской тинктуры, и это действие не было вызвано средой этанола. Фактически, гомеопатические разведения этилового спирта (*Etnanol* 30C) не дали значительного снижения числа личинок по сравнению с не получавшей препаратов контрольной группой. Авторы предположили, что эффект материнской тинктуры *Podophyllum* может быть связан с прямым токсическим действием препарата на личинок, а гомеопатические разведения *Cina* и *Santoninum*, вероятно, действовали косвенно, возможно, через иммуностимуляцию.

Canova — это гомеопатическое комплексное лекарство (в его составе *Thuja occidentalis* 19X, *Bryonia alba* 18X, *Aconitum napellus* 11X, *Arsenicum album* 19X и *Lachesis muta* 18X). Его действие было изучено на нормальных мышах и мышах, которым вводились по 180 клеток саркомы (25). Мыши ежедневно обследовались, а за опухолями велось гистологическое наблюдение. По сравнению с контролем, при активном лечении наблюдались задержка в развитии и уменьшение размеров опухоли, увеличение проникновения лимфоидных клеток, грануляционной ткани и окружающего опухоль фиброза. Все животные из получавшей лекарство группы выжили, 30% из контрольной группы умерли. У 30% подопытных животных световая микроскопия подтвердила полную регрессию опухоли, в контрольных группах не было регрессии. Активное лечение увеличило общее количество

лейкоцитов и лимфоцитов, что позволяет предположить, что защита от экспериментальной саркомы могла возникнуть в результате усиления иммунного ответа хозяина.

Основные результаты этой линии экспериментов сведены в табл. 1.

Табл. 1 Модели гомеопатической иммуностимуляции

Животное	Модель	Лечение	Основные результаты	Ссылка
Мышь	Изоэндопатия	Низкие дозы гормонов тимуса и интерферонов	Иммуностимуляция	(7, 8)
Мышь	Изопатия	Высокие разведения антигенов	Специфическая сенсibilизация	(11-13)
Курица	Изо-эндопатия	Высокие разведения пептидного гормона	Иммуностимуляция и нейроэндокринная регуляция	(7, 14, 15, 17)
Мышь	Изопатия	Высокие разведения <i>Silica</i>	Стимуляция макрофагов	(18)
Мышь	Изопатия	Высокие разведения <i>Silica</i>	Ускорение заживления ран	(21)
Мышь	Изопатия (нозод)	Низкие дозы и высокие разведения инфекционного агента <i>F. tularensis</i>	Защита от конкретной инфекции	(19, 20)
Мышь	Подобие	Разные разведения <i>A. belladonna</i> и <i>E. angustifolia</i>	Стимуляция фагоцитов	(23)
Мышь	Подобие	Высокие разведения <i>Podophyllum</i> , <i>Cina</i> 30C и <i>Santoninum</i> 30C	Защита от инфекционных агентов	(24)
Мышь	Подобие	Комплексный состав из высоких разведений <i>Thuja</i> , <i>Bryonia</i> , <i>Aconitum</i> , <i>Arsenicum</i> и <i>Lachesis</i>	Защита от опухолей, иммуностимуляция	(25)

ИММУНОРЕГУЛЯЦИЯ И РЕГУЛЯЦИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

Наиболее известный принцип гомеопатии говорит, что если какое-то вещество может вызвать ряд симптомов в здоровой живой системе, то при определенных условиях использованное в низких дозах оно могло бы излечить эти симптомы (*Similia similibus curentur*). Эта идея тесно связана с современными иммунологическими подтверждениями нелинейных или даже противоположных

ответов на антигены, цитокины и другие иммуноагенты. Таким образом, использование подобия при этом способе направлено на снижение иммунной и воспалительной реакций, происходящих при многих условиях, начиная от местных симптомов мгновенного проявления аллергии до системных патологий, связанных с хроническими аутоиммунными заболеваниями.

МОДЕЛИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Аллерген-специфическая иммунотерапия является единственным иммуномодулирующим лечением, которое может изменить естественный ход развития аллергических заболеваний, например, предотвратить развитие астмы у пациентов с ринитом ([26](#), [27](#)). Она заключается во введении чувствительным пациентам все большего количества специфических аллергенов с целью снижения уровня их чувствительности к аллергенам. Эта терапия, как полагают, действует путем сочетания следующих способов: индукция блокирующих антител; переключение с иммунного аллергенспецифического ответа Т-хелперов (Th2) на более Th1-аллергенспецифический иммунный ответ; создание анергии, вероятно, через развитие аллергенспецифических регуляторных Т-клеток ([28](#)). Эволюция новых разработок, в том числе сублингвальный прием соответствующих антигенов и новые формы антигена для регуляции иммунной системы, способствует улучшению как безопасности, так и эффективности специфической иммунотерапии ([27](#), [29](#)).

Вторичный иммунный ответ на антигены у лабораторных животных подавлен (состояние толерантности) как у животных, предварительно получивших очень низкие дозы антигена, так и у животных, получивших высокие дозы. Предобработка промежуточными дозами может, однако, вызвать праймирование, обнаруживаемое в результате вторичного ответа, большего, чем у животных без нее ([30](#), [31](#)). Кроме того, аутореактивность Т-клеток управляется иммунной системой по крайней мере двумя разными способами, что, очевидно, зависит от концентрации антигена, с которым они сталкиваются. Если они вступают в контакт с высокой концентрацией аутоантигена, они удаляются (убиваются), а при низких дозах они претерпевают особый вид активного торможения ([31–33](#)). Слизистая среда и присутствие подобных IL-4 и IL-10 цитокинов может усилить это явление ([34–37](#)). Другие авторы предполагают, что этот тип регуляции, индуцированный очень низкими концентрациями вещества, может служить моделью для объяснения того, каким образом по крайней мере некоторые гомеопатические лекарства опосредуют свое терапевтическое действие ([38](#)). Таким образом, использование сублингвальной иммунотерапии является типичной областью, в которой гомеопатия (так называемый изопатический подход) и традиционная иммунология часто пересекаются.

АДЬЮВАНТ ЛЕЧИТСЯ АДЬЮВАНТОМ

Серия исследований, проведенных нашей группой, рассматривает специфическую иммуномодуляцию у крыс. Вкратце, после введения адьюванта Фрейнда (специальный неинфекционный препарат из *Mycobacterium butyricum* в вазелиновом масле, используемый для стимуляции иммунной системы) в одну лапу, у крыс линии Льюис развилась местная воспалительная реакция. Затем через примерно 2 недели у них развивается картина артрита в их других конечностях, что считается моделью, подобной ревматоидному артриту. Этот тип реакции фармакологи используют для тестирования обычных противовоспалительных препаратов. Мы показали ([39–41](#)), что эта картина системного воспаления в значительной степени уменьшается и замедляется внутрибрюшинным введением малых доз адьюванта Фрейнда (0,06 мг в два приема) (рис. 1). Этот терапевтический эффект был и антигенспецифическим, так как внутрибрюшинное неспецифическое воспаление, вызванное казеином, не предотвратило болезнь, и длительным. Результаты, полученные в этой модели, подтверждают возможность модулирования аутоиммунного процесса, даже если иммунологический ответ уже запущен, и предлагают новые стратегии терапии аутоиммунных заболеваний человека, применимые в большей степени, чем профилактические

прививки. В следующей работе (42) мы исследовали взаимосвязь между терапевтическим эффектом малых доз *Mycobacterium* и эндогенными медиаторами воспаления (оксид азота и цитокины). Лечение было связано со значительным снижением концентрации IL-6 в сыворотке крови, незначительным снижением выработки IFN- γ перитонеальными макрофагами и увеличением концентрации нитритов и нитратов в плазме, без каких-либо явных различий в выработке оксида азота перитонеальными макрофагами. Наши данные показывают, что среди исследованных параметров IL-6 выглядит более представительным маркером заболевания и эффективности лечения, а также, что оксид азота может скорее играть роль модулятора, а не прямого медиатора в этой модели воспаления. Кроме того, была уточнена роль IL-6 в патологии при таких различных заболеваниях как воспалительные, аутоиммунные и онкологические. Различные авторы попытались применить для блокировки сигнала IL-6 новый терапевтический подход с использованием анти-IL-6R антител при лечении ревматоидного артрита, болезни Каслмана и множественной миеломы (43). В связи с механизмами этой иммунной толерантности было показано, что при интраназальном введении микобактериальных белков теплового шока (hsp10) с молекулярной массой 10 кДа можно модулировать адъювантный артрит у крыс линии Льюис, и, значит, молекулярная мимикрия этого фрагмента белка несет ответственность за иммунологическую толерантность и иммунное отклонение (44).

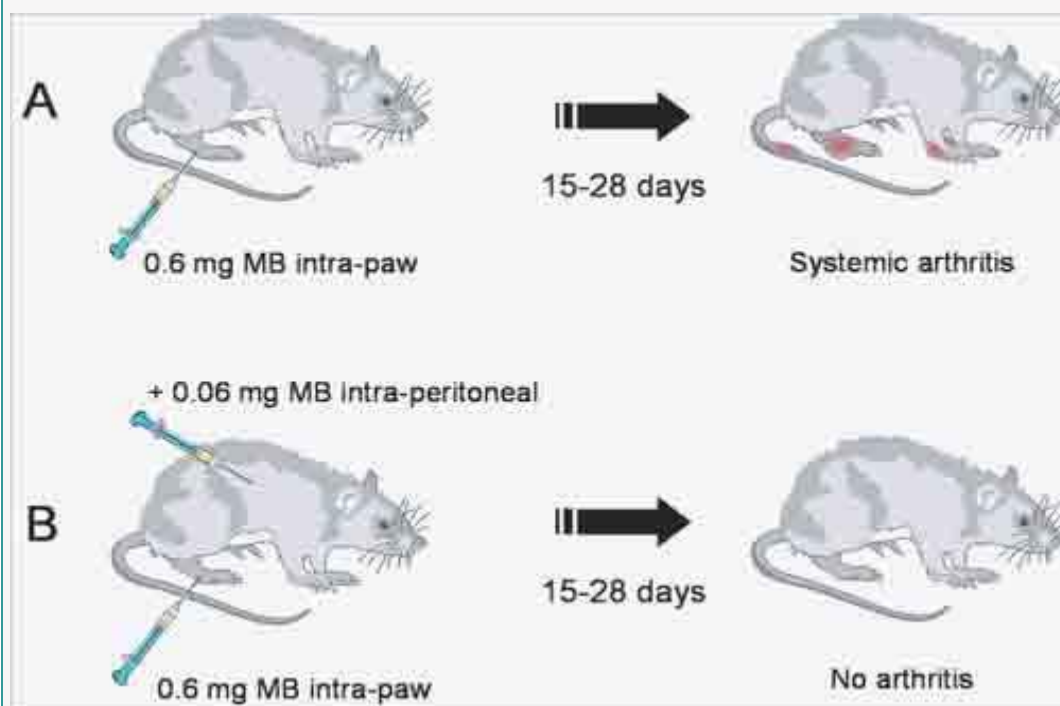


Рис. 1 Регуляция адъювантного артрита низкими дозами адъюванта. Крысам с артритом, вызванным адъювантом (инактивированный *M. butyricum* в вазелиновом масле), на 1-й, 3-й и 10-й дни после индуцирования артрита вводили внутривентрально являющийся причиной болезни антиген в концентрации в 10 раз меньше активной. Тяжесть заболевания оценивалась по опуханию лапы, общей вовлеченности в воспалительный процесс (артритный индекс) и биохимическим параметрам (сыворотка крови IL-6) (39, 40, 42).

ТОЛЕРАНТНОСТЬ SIMILE

Эффект специфической иммунологической толерантности находится на границе между некоторыми темами современных иммунофармакологических исследований и наиболее традиционными идеями гомеопатии, поскольку он является еще одним примером создания иммунологической толерантности малыми дозами антигена как иммуномодулирующей процедуры, неоднократно

продемонстрированной в последние годы при разных состояниях человека. Мы можем здесь лишь вкратце упомянуть некоторые примеры лечения, которые могут считаться конкретными применениями подобия на молекулярном уровне ([45–50](#)): бактериальные эндотоксины как иммуностимуляторы, иммуноглобулины для лечения иммунных нарушений, пероральное введение миелина при [рассеянном склерозе](#), пероральное введение коллагена при ревматоидном артрите, бактериальные экстракты при рецидивирующем бронхите и местном ведении при аллергии. Специфическое иммуноподавление и создание толерантности посредством микродоз антигенов (и в области аллергологии) находятся на границе современной иммунологии, где научно контролируемым образом применяется принцип, первоначально предложенный в гомеопатии: использование патогенных веществ для терапевтических целей, используя очень низкие дозы или особые протоколы применения ([51, 52](#)).

В этом контексте стоит упомянуть и иммунотерапию опухолей с использованием сенсibilизированных антигеном дендритных клеток ([53](#)) или аутологических полученных из опухоли препаратов белков теплового шока ([54](#)).

Табл. 2 Лечение органоспецифических аутоиммунных заболеваний животных с применением очень малых доз "подобного" вещества [сокращено из [40, 49, 55](#)]

Пример заболевания	"Патогенные" вещества	"Терапевтическое" вещество
Экспериментальный энцефаломиелит (крыса линии Льюис, морская свинка)	Миелин	Основной миелиновый белок Перорально: 3–10 мг (при 50 мг эффект отсутствует) Аэрозоль: 0,005–5 мг
Коллаген-индуцированный артрит (крыса линии Льюис)	Коллаген	Коллаген типа II и I перорально: 0,003 мг (при 0,3 мг эффект отсутствует)
Спонтанный аутоиммунный диабет (мышь)	Антигены панкреатических островков	Инсулин перорально: 1 мг (при 5 мг эффект отсутствует)
Экспериментальная аутоиммунная миастения гравис (крыса линии Льюис)	Ацетилхолиновый рецептор	Ацетилхолиновый рецептор перорально: 20 мг
Артрит, индуцированный экстрактом микобактерий (крыса линии Льюис)	Экстракт микобактерий (протеин теплового шока?)	Экстракт микобактерий внутривентрально: 0,06 мг

В табл. 2 показаны некоторые экспериментально вызванные воспалительные заболевания животных, которых лечили очень малыми дозами "подобного" вещества — либо вызывающего данную болезнь, либо подобного ему. Это применение современной иммунологией традиционного "изопатического" метода, связывающего два основных принципа гомеопатии — низкая доза и подобие между причинным и терапевтическим агентом — который был введен такими ранними гомеопатами как Геринг и Люкс ([56](#)). Иногда и крупные научные журналы признают (хотя и с иронией), что принципы пероральной толерантности связаны с гомеопатией: "Идея пероральной толерантности, дискредитированная и рассматриваемая некоторыми почти как гомеопатия, была

введена в практику с целью выяснить, работает ли она при рассеянном склерозе и ревматоидном артрите..." (57) Излишне говорить, что все эти достижения древней идеи изопатии в современной иммунологии не поддерживают применение гомеопатических лекарственных средств в качестве иммуномодуляторов у людей; эта возможность должна быть изучена соответствующими клиническими исследованиями.

МОДЕЛИ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

В [предыдущей лекции](#), рассматривающей действие гомеопатических разведений на клеточном уровне (6), мы отмечали, что по данным ряда авторов высокие разведения *Apis mellifica* (лекарство, которое в настоящее время используется в гомеопатии для лечения кожных проявлений с отеком, покраснением и зудом) препятствует активации базофилов; это направление исследований иллюстрирует лабораторное применение принципа подобия: вещество, о котором известно, что в обычных дозах оно стимулирует воспаление, может в других дозах подавлять клетки, ответственные за многие явления воспалительного процесса. Первые исследования французских ученых сообщали, что высокие разведения (от 7C до 9C) пчелы (*A. mellifica*) и ее яда (*Apium virus*), оказывают защитное и лечебное воздействие на ~50% вызванной рентгеновским излучением эритемы у белых морских свинок (58–61). Это, похоже, подтверждает принцип реакционного подобия, лежащий в основе гомеопатии. Хорошо известно, что высокие дозы пчелиного яда (как при ужалении) вызывают отек и покраснение, а гомеопатические разведения могут вылечить отек и покраснение, вызванные другим агентом. Это направление исследований является довольно интересным, но результаты ждут независимого подтверждения, так как методологическое качество первых публикаций было низким (5).

Придерживаясь аналогичной экспериментальной идеи, наша группа в Университете Вероны (направление под руководством д-ра Конфорти) изучала действие гомеопатических препаратов *A. mellifica* и *Histaminum* на отек лапы крысы (опухоль из-за накопления экссудата), вызванный введением воспалительных доз гистамина. При использовании этой модели было отмечено, что высокие разведения до 30X оказывали небольшое, но важное тормозящее действие на развитие отека (62). Это было пилотное исследование, которое, к сожалению, мы не имеем возможности продолжать из-за отсутствия финансирования.

КОМПЛЕКСНЫЕ СОСТАВЫ

Наша группа использовала карагениновый отек, классическую экспериментальную модель, которая обычно применяется для проверки активности противовоспалительных препаратов, для оценки терапевтической активности минерального комплекса низкой потенции *Ultima Ratio* (MC) (63). Этот комплекс состоит из солей различных потенций (от 2X до 7X) бромистого калия, сульфата калия, кальция хлорида, стронция хлорида, хлористого бария, сульфата марганца, сульфата железа и др., подготовленных в соответствии с немецкой фармакопеей. MC вводили в поверхности правой подошвы белых крыс на 60 минут раньше инъекции карагенина, раздражающего вещества, которое вызывает местное и временное увеличение объема жидкости, одновременно с ней и через 30 минут после нее. Введение MC за 60 мин. до введения карагенина праймировало усиленный воспалительный ответ на раздражитель. Введение MC одновременно с карагенином не изменило кинетики реакции и степени отека, тогда как введение MC через 30 мин. после вызова отека значительно сократило ранние фазы воспалительной реакции. Это говорит о том, что терапевтическое действие этого MC обусловлено не обычным противовоспалительным действием, но активацией эндогенных регуляторных механизмов, что можно рассматривать как простое применение принципа подобия.

Наша группа также провела ряд исследований, посвященных действию гомеопатического состава (*Traumeel-S*, TRS), содержащего в низких потенциях (от 4X до 12X) *Arnica montana* и другие растительные экстракты и минералы (*Calendula officinalis*, *Hamamelis virginiana*, *Achillea millefolium*, *A. belladonna*, *Aconitum napellum*, *Hepar sulfuris*, *Symphytum*, *Mercurius solubilis*, *Bellis perennis*, *Chamomilla*, *E. angustifolia*, *Echinacea purpurea*, *Hypericum*), на животных моделях воспаления (64, 65). Основные показания TRS относятся к различным видам повреждений и воспалительных процессов в мышцах и суставах, вывихам и ушибам. Мы протестировали *in vivo* воздействие TRS при острых и хронических воспалительных экспериментальных состояниях, вызванных введением в лапу карагенина (карагениновый отек) или полного адьюванта Фрейнда (адьювантный артрит). Полученные результаты свидетельствуют о том, что местное применение TRS сократило развитие отека аналогично действию аспирина в дозе 30 мг/кг в той же экспериментальной модели. В модели адьювантного артрита внутрибрюшинное введение TRS каждые 2 дня привело к значительному сокращению острого локального воспаления, без влияния на процесс хронического артрита.

Рис. 2 Действие *Traumeel-S* на отек лапы крысы, вызванный инъекцией аутологичной крови. Выдержка из данных (66). * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$.

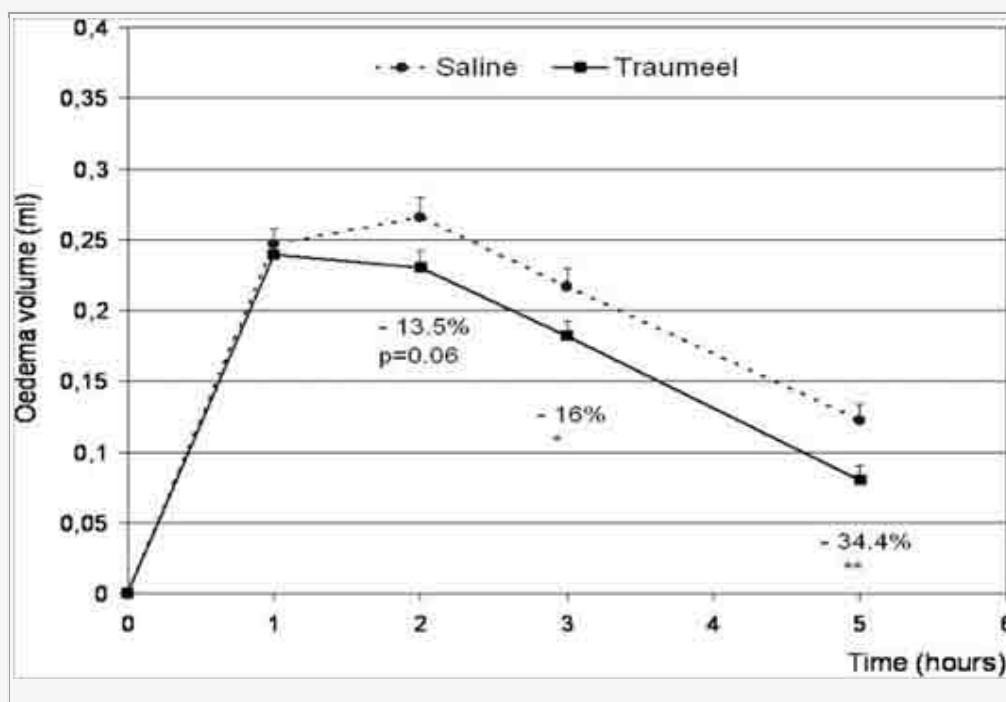


Табл. 3 Действие гомеопатического комплексного лекарства *Traumeel-S* или его отдельных компонентов на экспериментальные модели острого и хронического воспаления

Инициатор воспаления	Тип воспалительной реакции	Способ введения	Основное действие	Ссылка
Карагенин	Острая (1–7 ч.)	Местная инъекция	Небольшое подавление отека	(64)
Адьювант Фрейнда	Острая (2–4 дня)	Внутрибрюшинно	Подавление локальной реакции	(64)

	Хроническая (14–28 дней)	Внутрибрюшинно	Действие на системную реакцию отсутствует	(64)
Аутологичная кровь	Острая (1–5 ч.)	Местная инъекция	Ускоряет рассасывание отека	(66)

Кроме того, мы провели ряд исследований, направленных на улучшение знаний о терапевтическом действии TRS, используя новую модель, представленную введением в лапу небольшого количества гомологичной крови, подражая травматическому кровоподтеку — состоянию, которое обычно лечат TRS (66). Мы также измеряли уровень IL-6 в сыворотке крови, цитокина, участвующего в воспалительных процессах. Результаты (рис. 2) показали небольшое, но существенное уменьшение отека лапы, связанное с процессом лечения, который было быстрее у крыс, получавших TRS ($P < 0,05$ после 3 часов и $P < 0,01$ после 5 часов). Аналогичные эффекты были также вызваны отдельными инъекциями большинства, но не всех, ингредиентов TRS. Эффективность смеси была выше, чем у комбинации выбранных активных компонентов. Терапевтический эффект был связан со значительным снижением системной выработки IL-6. Заключение: TRS, похоже, действует, ускоряя процесс заживления ран, вместо блокирования развития отека с самого начала. Кроме того, его действие не может рассматриваться как "сумма" его активных компонентов, но, вероятно, объясняется синергическим взаимодействием. Основные результаты наших опытов на моделях воспаления у крыс приведены в табл. 3.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РАСХОЖДЕНИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ДОЗ

Совсем недавно мы повторили испытания противовоспалительного действия, используя отдельные гомеопатические разведения в серии экспериментов, проведенных в сотрудничестве с *Istituto Superiore di Sanita* итальянского Министерства здравоохранения (А. Конфорти, П. Беллавитте, С. Бертани, Ф. Чиаротти, Ф. Меннити-Ипполит, Р. Расчетти, 2006, представлено к публикации). Цель исследования заключалась в оценке с помощью двух рандомизированных контролируемых экспериментов на животных действия различных гомеопатических препаратов (*A. montana*, *A. mellifica*, *A. belladonna*, *H. virginiana*, *Lachesis* и *Phosphorus*), обычно назначаемых гомеопатами для лечения воспалительных или геморрагических проявлений. Использовались два контрольных лекарства: физиологический раствор (плацебо) и индометацин (активное лечение для сравнения). В эксперименте А было проверено больше параметров (шесть гомеопатических средств, два способа введения (перорально и инъекцией под подошву) и две модели отека (карагениновый и вызванный аутологичной кровью). Наблюдались некоторые небольшие, но статистически значимые эффекты гомеопатических препаратов. Наиболее значимые результаты были связаны с *Apis* (4X), *Lachesis* (6X) и *Phosphorus* (6X) с карагениновым отеком (уменьшение объема составило от 11 до 28%). При повторном тестировании в эксперименте В в соответствии со слепой процедурой как для распределения лечения, так и для измерения результатов, три гомеопатических препарата (как низких, так и высоких разведений) не показали какого-либо противовоспалительного действия. Действие индометацина было воспроизведено в обоих экспериментах. Заключение: разные результаты, наблюдавшиеся в двух экспериментах, позволяют сделать некоторые предположения, полезные для разработки возможных дальнейших экспериментов. Среди них заслуживают внимания расхождения между односторонним слепым и двойным слепым методами фармакологических исследований на животных. Их следует лучше изучить и в исследованиях, не связанных с гомеопатией. В этом типе исследований некоторые технические факторы, связанные с чувствительностью испытываемой системы, типом применяемых препаратов (например, моносредства и комплексные препараты, пероральное введение и местные инъекции) и даже с типом растворителя (вода, физраствор, смесь воды и спирта), которые могут повлиять на

стабильность и эффективность препарата (24, 67), способны объяснить наблюдаемые расхождения и отсутствие воспроизводимости, часто наблюдаемые нами и другими.

Влияние *A. montana* на классическую модель воспаления лапы крысы оценивалось другими с применением острых и хронических моделей (68). При остром карагениновом отеке лапы крысы группа, получавшая *Arnica* 6C, показала 30%-ое подавление по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$). При вызванном нистатином отеке (хроническая модель) в группе, получавшей *Arnica* 6C в течение 3 предшествующих дней, воспаление сократилось через 6 часов после введения воспалительного агента ($P < 0,05$). Когда гомеопатическое лечение проводилось через 6 ч. после инъекции нистатина, не было никакого существенного эффекта подавления. В модели, основанной на вызванном гистамином увеличении сосудистой проницаемости, предварительная обработка *Arnica* 6C блокировала действие гистамина.

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ РАЗВЕДЕНИЯ АЛЛОПАТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВ

Особый интерес для интерпретации принципа подобия может представлять изучение влияния гомеопатических разведений обычных (аллопатических) противовоспалительных препаратов. Используя экспериментальные модели, основанные на остром вызванном введением карагенина в подошву воспалении, бразильская группа (69) оценила взаимодействие дексаметазона 7C и 15C (что эквивалентно 10^{-17} и 10^{-33} М) с дексаметазоном в фармакологических концентрациях для оценки отека. Модель с внутрибрюшинным введением карагенина использовалась для оценки миграции полиморфноядерных клеток. Животных лечили следующими препаратами: (i) забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS); (ii) дексаметазон (0,5 мг/кг для модели воспаления или 4 мг/кг для модели опухоли), смешанный с дексаметазоном 7C или 15C; и (iii) дексаметазон (те же дозы), смешанный с PBS. Гомеопатический дексаметазон частично блокировал противовоспалительное действие фармакологического дексаметазона на отек лапы ($P < 0,0008$) и миграцию полиморфноядерных клеток в брюшную полость ($P = 0,0001$). Результаты показывают, что потенцированное вещество может оказывать действие, противоположное своему фармакологическому действию, и наводят на предположение, что действие высоких разведений распространяется на специфические параметры ответа хозяина.

Недавно сообщалось о другой модели, показывающей экспериментальное подтверждение концепции гомеопатического подобия (70). *Causticum* — это гомеопатическое лекарство, которое при введении в соответствующих весу дозах в лапу крысы вызывает в течение первого часа воспалительную реакцию с образованием отека, что показывает, что *Causticum* выступает в качестве вызывающего отек агента. Вызванный карагенином отек лапы крысы был значительно подавлен у крыс, получавших разведения *Causticum* 6C, 12C, 30C и 200C, по сравнению с не получавшими лечение крысами.

Противовоспалительное и антитромботическое действие высоких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) хорошо известно, а недавние исследования на животных навели на мысль о тромботическом эффекте сверхнизких дозы АСК. Модель созданного лазером тромбоза брыжеечных сосудов крысы была использована для оценки влияния сверхнизких доз АСК на крыс линии Вистар. По сравнению с плацебо, введение АСК в сверхнизких дозах (динамизированные растворы 15C, содержащие теоретическую дозу 10^{-30} мг/кг), вызвало увеличение числа эмболий и увеличение продолжительности эмболизации (71–73). Поскольку хорошо известно, что аспирин в фармакологических дозах (50–500 мг) вызывает увеличение времени кровотечения, результаты этих исследований можно интерпретировать как проявление закона подобия. Тем не менее механизм этого до сих пор неясен, поскольку, хотя мы знаем, что аспирин в обычных дозах оказывает свое действие путем подавления функции тромбоцитов, в ранней работе этой же группы сообщалось, что гомеопатические разведения аспирина не влияют на агрегацию тромбоцитов (74). В

дальнейших исследованиях ([75](#), [76](#)) гомеопатические препараты АСК (15С), введенные через 2 или 3 ч. после введения аспирина (100 мг/кг), подавляли антитромботическое действие высоких доз АСК. Эти парадоксальные и противоположные эффекты различных доз аспирина могут иметь большое значение для долгосрочного использования этого популярного лекарства и, возможно, для профилактики или лечения геморрагических синдромов.

Применение экспериментального стресса (например, неизбежного удара электрическим током по лапам) вызывает у мышей эрозии желудка и иммунологические изменения. Низкие разведения *A. belladonna* L., *Gelsemium sempervirens* L. и *Pulmon histamine* показали значительное иммунопротекторный и гастропротекторный эффект у мышей, подвергнутых экспериментальному стрессу ([77](#)). Иммунологические исследования подсчитывали субпопуляции белых клеток крови (лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов и базофилов) при помощи счетчика Култера. Авторы предположили, что наблюдаемые защитные иммунологические эффекты, вероятно, были индуцированы нейротропным действием тестируемых медикаментов.

Основные результаты этой серии экспериментов приведены в табл. 4.

Табл. 4 Иммунорегуляция и регуляция воспалительных процессов на животных моделях

Животное	Модель	Лечение	Основные результаты	Ссылки
Крыса	Изопатия (нозод)	Низкие дозы адьюванта Фрейнда	Уменьшение реактивного артрита, вызванного тем же агентом	(39–42)
Морская свинка	Подобие	Высокие разведения <i>A. mellifica</i> и <i>Apium virus</i>	Лечение вызванное рентгеновским облучением эритемы кожи	(58–61)
Крыса	Изопатия или изо-эндопатия	Низкие дозы и высокие разведения <i>A. mellifica</i> и <i>Histaminum</i>	Уменьшение вызванного гистамином отека лапы	(62)
Крыса	Изопатия или подобие	Низкие дозы гомеопатического минерального комплекса	Уменьшение вызванного карагенином отека	(63)
Крыса	Подобие	Низкие дозы гомеопатического минерального комплекса <i>Traumeel-S</i>	Уменьшение отека (см. табл. 3)	(64–66)
Крыса	Подобие	Высокие разведения <i>A. montana</i>	Уменьшение отека, вызванного разными агентами	(68)
Крыса	Подобие	Высокое разведение <i>Causticum</i>	Уменьшение вызванного карагенином отека	(70)

Крыса	Изо-эндопатия	Высокие разведения дексаметазона	Уменьшает противовоспалительный эффект дексаметазона	(69)
Крыса	Изопатия	Высокие разведения АСК	Протромбическое действие	(71–73, 75, 76)

ДРУГИЕ ЭФФЕКТЫ ВЫСОКИХ РАЗВЕДЕНИЙ НА ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЯХ

Группа исследователей сообщила, что гомеопатические препараты цинка в десятичных разведениях (от 4X до 12X, что соответствует количеству цинка от 0,025 мг до 0,25 пг), вводимые крысам в течение семи последовательных дней, значительно увеличивают высвобождение гистамина тучными клетками брюшной полости (78). Известно, что адренергические бета-2-агонисты (изопротеренол, сальбутамол, тулобутерол) расслабляют трахеобронхиальную мускулатуру. Также сообщалось (79), что даже в высоких разведениях (от 10^{-20} до 10^{-36} М в динамизированных десятичных разведениях) они способны ослаблять базальный тонус в модели изолированной трахеи морской свинки. Тот факт, что гладкие мышцы внутренних органов могут быть чувствительны к высоким разведениям таких гормонов, интересен из-за тесной взаимосвязи между иммунной и нейроэндокринной системами и, следовательно, возможности того, что гомеопатические лекарства могут действовать на периферии или центральном уровне (что до сих пор неизвестно) дисрегуляции, сопровождающей воспалительные заболевания и заболевания иммунной системы, такие как бронхиальная астма и гастроэнтерит.

ЭФФЕКТЫ БЕНВЕНИСТА И ДАЛЬНЕЙШИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из важных явлений острого воспаления является регуляция тока крови, которая может быть оценена в изолированных органах. Бенвенист и его сотрудники (80, 81) сообщили о результатах, полученных с помощью экспериментальной модели изолированного и перфузируемого сердца свинки (система Лангендоффа). Коронарный кровоток увеличился с вливанием очень высоких разведений гистамина (> 30X), как типично бывает с обычными низкими разведениями. Слепое вливание только буфера или высокого разведения аналога метилгистамина не оказало влияния на коронарный кровоток. Сосудорасширяющее действие высокоразведенного гистамина было уничтожено инкубацией при температуре 70° С в течение 30 мин. или воздействием 50 Гц магнитного поля в течение 15 мин. (82) Авторы пришли к выводу, что вода, лишенная растворенного вещества в результате разведения, сохраняет специфическое действие, которое может быть подавлено физическим воздействием, которое никак не действует на само растворенное вещество.

Модель изолированного и перфузированного сердца морской свинки, как представляется, эффективно обеспечивает надежные результаты. В двух последующих публикациях (83, 84) эта же группа сообщила, что эта система также очень чувствительна к обусловленной иммунизацией активации. После иммунизации морских свинок овалбумином и удаления сердца в период между 9 и 20 днями можно было получить увеличение коронарного потока при очень высоких разведениях овалбумина (от 10^{-31} до 10^{-41} М). Авторы создали веб-сайт, где они утверждают, что следуя своим направлениям исследований, они получили значительные результаты (<http://www.digibio.com>).

Гомеопатическое лекарство *A. belladonna* было протестировано на сокращении *in vitro* изолированной двенадцатиперстной кишки (85). Следует отметить, что низкие

разведения *Belladonna* (1C и 5C) показали тормозящее действие, как и ожидалось, исходя из спазмолитического действия атропина, в то время как сильно разбавленные и динамизированные растворы (30C и 45C) показали стимулирующий эффект. Нединамизированные растворы были неактивны.

ВЕТЕРИНАРНАЯ ГОМЕОПАТИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ

Ветеринары проявляют повышенный интерес к альтернативным методам в животноводстве и лечении, но информация о распространении гомеопатии на ветеринарную медицину ограничена, так как не существует хороших протоколов использования этих методов лечения. Альтернативные методы лечения сельскохозяйственных животных были в центре внимания в основном в отношении к органическому животноводству, в связи с упором на естественные методы и лекарства в соответствии с органическими стандартами и общим намерением уменьшить использование химических веществ ([86–90](#)).

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Распространенность резистентных бактерий растет, и уже были зафиксированы организмы, стойкие почти ко всем антибиотикам. Основными причинами этого являются беспорядочные их назначения и использование в кормах для животных, а также другое применение в сельском хозяйстве. Политика ограничения применения антибиотиков имела лишь ограниченный успех. Гомеопатия может сыграть свою роль в борьбе с инфекционными заболеваниями ([91](#)) и развитием резистентности к антибиотикам ([92](#)). Для свиней было предложено использовать гомеопатию (комплекс *Caulophyllum* 30C, *Sepia* 6X и *Cocculus* 6X) при родах и для улучшения жизнеспособности поросят ([93](#)).

Как сообщается в предварительном сообщении, *Baptisia tinctoria* 30C была испытана с положительным результатом при лечении сальмонеллеза у бройлерных цыплят ([94](#)). Экспериментальное исследование стремилось определить эффективность изопатического и плюралистического гомеопатического лечения колибациллеза цыплят-бройлеров ([95](#)). Три группы бройлеров, подвергнутых интратрахеальному заражению кишечной палочкой (O78:K80) в возрасте 8 дней, лечили различными комбинациями гомеопатических средств. В этот эксперимент входили контрольные группы и инфицированная группа, получавшая доксицилин. Эффективность лечения оценивали на основании параметров смертности, увеличения веса тела и поражения колибациллезом. В обоих экспериментах доксицилин предотвращал смертность и уменьшал поражение *E. coli* и отставание в развитии. Ни одна из групп, получавших гомеопатическое лечение, не отличалась существенно по любому из параметров от инфицированной контрольной группы, не получавшей медикаментозного лечения. Сделан вывод, что результаты этого исследования не обосновывают применение этих гомеопатических средств для лечения колибациллеза бройлеров.

Несмотря на ряд профилактических и терапевтических подходов, мастит является серьезной проблемой молочных животных. Лечение дорого и недоступно для фермеров в развивающихся странах. О "вдохновляющих" результатах у коров с острым маститом сообщалось в неконтролируемых исследованиях с гомеопатическими лекарственными средствами в низких разведениях, таких как *Aconitum* 4X, *Phytolacca* 1X и *Bryonia* 4X ([96](#)). Аналогичные результаты были получены и другими ([97](#)). Совсем недавно два обсервационных исследования изучали экономику применения гомеопатических и обычных препаратов для лечения мастита крупного рогатого скота ([98, 99](#)). Во втором исследовании ([99](#)) контрольная группа (нерандомизированная), которую лечили

антибиотиками, была также включена в исследование. В гомеопатической группе мастит (67 случаев без фиброза и 29 с фиброзом) лечили комплексным гомеопатическим лекарством *Healwell VT-6* (в его составе *Phytolacca* 200C, *Calcarea fluorica* 200C, *Silicea* 30C, *Belladonna* 30C, *Bryonia* 30C, *Arnica* 30C, *Conium* 30C и *Ipecacuanha* 30C). Общая эффективность комплексного гомеопатического лекарства в лечении острого нефиброзного мастита была 86,6% со средним периодом восстановления 7,7 дня (диапазон 3–28) и общей стоимостью терапии 0,39 евро, или 0,47 доллара США. Соответствующий показатель эффективности лечения для группы, проходившей лечение антибиотиками, составил 59,2% при среднем периоде восстановления 4,5 дня (диапазон 2–15), а средняя стоимость лечения составила 2,69 евро, или 3,28 доллара США. Обобщим: комплексное гомеопатическое лекарство может быть эффективным и экономичным в лечении маститов крупного рогатого скота, но окончательные выводы преждевременны из-за схемы исследований, среди которых нет рандомизированных и слепых.

НЕМНОГО РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С целью оценки эффективности гомеопатии при лечении клинических маститов дойных коров было проведено ветеринарное рандомизированное клиническое испытание (100). Была применена стрехстержневая стратифицированная полуперекрестная схема сравнения классической (индивидуализированной) гомеопатии, плацебо и стандартизированного лечения антибиотиками. Значительное уменьшение признаков мастита наблюдалось во всех получавших лечение группах. Две трети случаев как в гомеопатической группе, так и группе плацебо показали клинический ответ в течение 7 дней. Тем не менее гомеопатическое лечение статистически не отличалось от плацебо или лечения антибиотиками. Последнее лечение было значительно лучше, чем лечение плацебо. Это исследование не нашло доказательств более высокой эффективности гомеопатического лечения по сравнению с плацебо, но авторы предположили, что эта схема может быть полезна в последующих крупных испытаниях индивидуализированного гомеопатического лечения. Кроме того, применение гомеопатического нозода при лечении мастита крупного рогатого скота было неудачным в рандомизированном исследовании (101).

Другое исследование, проведенное на свиньях, показало, что различные комбинации *Lachesis*, *Pulsatilla* и *Sabina* или *Lachesis*, *Echinacea* и *Pyrogenium*, связанные с *Caulophyllum* (все в низких разведениях, от 1X до 6X) оказывают профилактическое и лечебное воздействие при инфекции (метрит и мастит) у свиноматок и диарее поросят (102). Было проведено двойное слепое плацебоконтролируемое клиническое испытание гомеопатического лечения поноса новорожденных телят (103). Телят со спонтанной диареей лечили либо гомеопатическим лекарством *Podophyllum* 30X, либо плацебо. Не было продемонстрировано никакой клинически или статистически значимой разницы между двумя группами в длительности диареи, отсутствии аппетита и высокой температуре.

Знакомство с неинвазивным лечением животных с небольшими побочными эффектами или совсем без них следует приветствовать, и гомеопатия, как и другие дополнительные терапии, подходит под это определение (104). Гомеопатия может предложить большие преимущества в животноводстве, особенно из-за ее потенциальных иммуностимулирующих эффектов, которые в свою очередь могли бы уменьшить необходимость химического лечения, но документирование этих эффектов совершенно недостаточно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как и в обычных научных исследованиях, животные модели используются в области гомеопатии как для проверки принципа разведения/динамизации, так и для изучения возможного механизма действия гомеопатических средств тщательным и воспроизводимым образом, а также для поиска средств для использования в контексте ветеринарии. Целью данного типа экспериментальных работ является обеспечение рационального подхода к исследованию различных аспектов принципа "Similia similibus curentur" и применения высоких разведений для построения убедительной системы идей, способствующей дальнейшим фундаментальным и клиническим исследованиям этих исторических, но также и современных медицинских принципов. Принятие гомеопатических утверждений требует подтверждения вероятных механизмов и высококачественных исследований, изучающих эффективность гомеопатии в экспериментальных условиях.

МОЗАИКА ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проблемы, поднимаемые гомеопатией, очень широки и сложны, поэтому один эксперимент не в состоянии объяснить все в гомеопатических теориях. Нет одного вопроса, поняв который, мы объясним все; не существует одного эксперимента, "достойного Нобелевской премии", который может "подтвердить" гомеопатию. Напротив, картина гомеопатии будет проясняться как головоломка или мозаика, части которой постепенно встают на правильные места, и где все кусочки важны для появления целого изображения.

Упомянутые здесь исследования охватывают не всю гомеопатическую литературу по исследованиям на животных, но только те исследования, которые касаются иммунитета и воспаления. Как и во всех областях научных исследований, важно установить цели экспериментальных исследований.

Исследования на животных в гомеопатии имеют три основные цели, а именно: (i) доклинические исследования испытаний лекарственных средств на животных до их использования для лечения человека, (ii) поиск новых нетоксичных методов лечения животных в ветеринарных исследованиях, и (iii) изучение в контролируемых и воспроизводимых экспериментах конкретных аспектов и механизмов действия гомеопатического подхода. Все эти цели кажутся очень важными и актуальными, но ни одна из них не может ответить на вопрос, действительно ли гомеопатия эффективна для людей.

Доклинические исследования в гомеопатии практически никогда не преследовали первой цели, а что касается обычных фармакологических исследований, ситуация является обратной. В самом деле, гомеопатия основана на прувингах на людях, и лекарственные средства использовались людьми на протяжении двух веков без проверки их воздействия на животных моделях. Только в последние десятилетия некоторые группы начали испытания на животных моделях отдельных уже имеющихся в продаже гомеопатических лекарств, особенно комплексных средств низких потенций. Здесь уже сообщалось об основных исследованиях в области иммунологии и иммунофармакологии, которые дали в целом положительные результаты. Даже если эти лекарства уже применяются для людей, проведение этой линии исследований на животных может быть полезным для более точного определения новых сфер патологии, где эти лекарства могут быть применены, и улучшения их составов в плане составляющих и/или степени разведения.

Что касается ветеринарных исследований, то авторы данного обзора искали литературу по иммуностимулирующим эффектам гомеопатии и/или по защите от инфекционных заболеваний. В дополнение к базам данных в Интернете, сборникам и материалам конференций, мы прямо просили гомеопатические ветеринарные объединения и частные фонды предоставить имеющуюся литературу. К сожалению, нам удалось найти лишь несколько статей по этим темам. [Фонд Карла и Вероники Карстенс](#) любезно предоставил список ветеринарных исследований, но большинство из них были неопубликованными университетскими диссертациями. Итак, насколько нам известно, вопрос о возможном использовании гомеопатии для лечения инфекционных болезней домашних

животных или в натуральном животноводстве по-прежнему в значительной степени не изучен или по нему нет публикаций.

Изучение механизмов терапевтического действия обычно является главной целью фундаментальных исследований в области гомеопатии. Здесь в основном исследуются две темы, а именно: (i) воздействие "высоких разведений", т. е. вопрос о том, имеют ли фармакологический эффект вещества, разбавленные (и динамизированные) так, что остается мало или совсем нет молекул действующего начала, и каков его механизм, и (ii) механизм действия эффекта подобия, т. е. как вещества, обладающие патогенетическим действием на здоровые организмы (клетки, животных и человека) могут оказаться терапевтическим агентом в больных организмах. Эти две темы можно в свою очередь разделить на несколько меньшего размера проблем, касающихся методов разведения, наиболее полезных для демонстрации эффекта моделей, типа используемого растворителя (дистиллированная вода, солевые растворы, смеси вода/этанол) и другие технические детали, которые часто могут влиять на окончательные результаты.

Важным моментом является различие между действием очень низких доз и высоких разведений. Обе эти области полностью относятся к гомеопатии при условии, что лекарство назначается в соответствии с принципом подобия и целостным клиническим подходом. С научной точки зрения механизмы, лежащие в основе принципа подобия и действия микродоз лекарств, могут быть исследованы и поняты независимо от так называемого эффекта высоких разведений, или высоких потенций. Принцип подобия лежит в основе гомеопатии и есть неперемнное условие ее определения. Ганеман начал свою систему, используя низкие дозы имевшихся в то время препаратов. Принцип "динамизации", или "потенцирования", был создан в последующие годы после ряда экспериментальных испытаний. Кроме того, до сих пор основная часть рынка гомеопатических лекарственных средств в Европе, представлена лекарственными средствами низких разведений, содержащими очень низкие дозы активных компонентов, на уровне молекул. Стоит отметить, что гомеопатические разведения в диапазоне от 10X до 20X (от 5C до 10C) теоретически могут содержать молекулы в очень низких концентрациях (от 10^{-10} до 10^{-20} моль/л), для которых была показана биологическая активность в "традиционной" биохимии и иммунологии (2).

ЦЕЛИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЖИВОТНЫХ МОДЕЛЕЙ

Как отмечалось с исследованиями *in vitro* (6), проведение исследований на животных в лабораторных условиях по своей природе является редукционистским: в то время как оно должно дать более четкое определение отдельных проблем, оно теряет способность оценки терапевтического подхода во всей его целостности. В классической гомеопатии, как и в большинстве других альтернативных подходов, упор делается на целостный взгляд на болезнь, важны индивидуальные решения и лечение. Это означает, что при выборе гомеопатического средства внимание сконцентрировано на совокупности организма в целом, в том числе на индивидуальности и поведении, а не только на симптомах, связанных с пораженным органом. Как следствие, любой редукционистский экспериментальный подход должен ассоциироваться с научными результатами, которые он может дать, но не приниматься в качестве доказательства за или против гомеопатии. Таким образом, результаты исследований на животных должны всегда интерпретироваться с осторожностью в отношении возможных механизмов действия гомеопатии. Обнаружение прямого действия гомеопатических разведений на модели клетки или на животных моделях воспаления (например, при отеке лап, кожной сыпи и т. д.) может указывать на местное действие лекарства, например, на уровне рецепторов. Тем не менее воспаление — это всегда сложная нейрогуморальная регуляция, и нельзя исключать косвенные или системные пути регуляции.

Большинство исследований, о которых сообщается здесь, в том числе и наши, изучают то, что условно обозначается как фармакологическое действие на один симптом (например, опухоль лапы). В то время как обычные противовоспалительные препараты предназначены для подавления симптомов, указывающих на лежащие в основе ферментативные механизмы (например, выработку простагландина), гомеопатическое лечение должно регулировать патологическую избыточность воспаления, так как явление само по себе рассматривается как выражение естественной динамики исцеления ("жизненной силы" Ганемана). Согласно классической гомеопатической теории, "противоотечное действие" не отражает в полной мере потенциал гомеопатического лечения воспалительных заболеваний.

Например, высокие разведения гистамина могут действовать на базофильную регуляцию местного кровоснабжения или на сосудистую проницаемость, как показано в вышеупомянутых докладах (105), или как нейротропное средство и центральный нейротрансмиттер, как недавно сообщили другие (77, 106). Последний доклад показал, что сверхвысокое разведение гистамина (30C) увеличивает возбуждение у крыс линии Вистар через H1-рецепторы, а на ЭЭГ снижает среднюю спектральную плотность дельта-диапазона по сравнению с контрольной группой. Значительные различия между гистамином 30C и исходным уровнем в течение первых 2 ч. означают немедленный эффект.

ЭФФЕКТ ВЫСОКИХ РАЗВЕДЕНИЙ

Что касается доказательства действия растворов, разбавленных ниже постоянной Авогадро, исследования на животных моделях представляются аналогичными исследованиям на изолированных клетках (6). Есть несколько сообщений, заявляющих о демонстрации значительных изменений некоторых физиологических параметров и жизнеспособности животных, подвергавшихся воздействию высоких потенциалов гомеопатических лекарственных средств или высоких разведений других фармакологически активных соединений. С другой стороны, современное положение дел обнаруживает предварительный характер большинства докладов и отсутствие независимых воспроизведений, так что окончательные выводы об эффективности сильно разбавленных гомеопатических лекарственных средств в конкретных условиях были бы преждевременными.

Нахождение обоснования и систематического подхода к явлению высоких разведений и динамизации потребует также дополнительной информации о физико-химическом состоянии применяемого раствора. Существует ряд теоретических и экспериментальных результатов, наводящих на мысль о существовании своеобразных физико-химических состояний воды, что совместимо с гипотезой, что жидкая вода может сохранять структуру (и информацию) (22, 67, 107–116), тогда как другие исследования, проведенные с использованием магнитно-резонансной спектроскопии, не смогли подтвердить эти модели (117, 118). Таким образом, доказательства наличия устойчивых структур в воде не столь последовательны и воспроизводимы, как это должно быть для общего признания научным сообществом. Имеющихся фактические данные не убеждают скептиков. С другой стороны, люди с более открытой позицией укрепляются в своем убеждении, что "аномальные состояния" воды и "физики конденсированных сред" придают больше правдоподобия гомеопатии высоких разведений/потенций (119).

Мы верим в то, что многие эксперименты с высокими разведениями указывают на неуловимые физико-химические и биологические явления, которые действительно встречаются в природе и связаны со структурными и динамическими свойствами воды и водно-спиртовых растворов. Но эти эксперименты трудно воспроизвести в лабораторных условиях (6), поскольку тонкие информации, возможно связанные со сверхвысокими разведениями, теоретически могут повлиять только на очень чувствительные, далекие от равновесия и неустойчивые системы. Как следствие, на них

сильно влияют минимальные технические различия и условия, как постулирует теория динамических систем в применении к хаотическим явлениям ([3](#), [120](#)). Гомеопатия, использующая сверхвысокие разведения лекарств, может рассматриваться как новая парадигма передачи биологической информации в сложных системах, парадигма "оповещения организма" ([121](#), [122](#)). Потенциальная сила этого метода заключается в том, что с помощью обоснования по аналогии (подобию) и специфических информационных сигналов дальнего действия биофизической природы он стремится достичь уровня системной регуляции организма.

ШИРОКОМАСШТАБНЫЙ ФЕНОМЕН БИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДОБИЯ

Некоторые данные показывают, что приведенные выше модели эффекта подобия в биологических системах согласуются с большой серией экспериментальных данных, полученных в различных областях современных биомедицинских исследований. И в гомеопатической литературе, и в "фундаментальной" иммунологии есть целый ряд примеров как на клеточном, так и на системном уровне, где влияние определенных соединений может быть как положительным (например, стимулирующим или праймирующим) или отрицательным (например, тормозящим или блокирующим), в зависимости от применяемых доз и условий эксперимента. Однако это только общие признаки, потому что разъяснение механизма(ов) в основе самых парадоксальных опубликованных эффектов требует дальнейшего изучения.

Хотя многие результаты, полученные на животных моделях, носят предварительный характер и нуждаются в подтверждении, найденная информация показывает, что научная оценка принципа подобия заслуживает повышенного внимания ([1](#), [2](#), [123](#), [124](#)). Первая причина заключается в том, что это понятие может представлять четкую общую систему координат для теоретических моделей, объясняющих как совокупность эмпирических наблюдений, встречающихся в старой медицинской литературе, так и все новые экспериментальные подтверждения парадоксальных или явно противоположных результатов, описанные исследователями в самых разных областях, от молекулярной биологии до иммунологии и нейробиологии. Если эта общая система координат завоеует доверие и получит больше документальных экспериментальных подтверждений, некоторые очевидные контрасты между эмпирическими медицинскими подходами и подходами господствующей медицины могут быть согласованы разумным образом.

Вторая причина, почему стоит заново оценить принцип подобия, это то, что он может быть использован в качестве эвристического принципа, то есть движущей силы, на основе которой у мыслящих и любознательных медицинских исследователей возникают новые экспериментальные идеи. Каждый исследователь, работающий в конкретной области, мог бы планировать новые эксперименты, основанные на принципе подобия. Знание принципа подобия/обратного действия должно поддерживать позитивные и плодотворные переоценки некоторых экспериментальных результатов, которые могут оказаться отличающимися от первоначальной гипотезы или даже противоположными ей. Получение неожиданных, противоречивых и парадоксальных результатов — обычное дело в науке, но часто эти результаты игнорируются и отвергаются, поскольку они не соответствуют основным теориям ([125](#)). Явление обратных эффектов в соответствии с общим принципом подобия может оказаться полезным и вдохновить ученых на положительное переосмысление этих данных: они будут выглядеть как выражение феномена самовосстановления, характерного для сложных биологических систем. Совсем недавние статьи показали, что изопатический подход может оказаться еще более перспективным и в сельском хозяйстве: куры, получающие лечение *Salmonella enterica* в потенции 30X, были защищены от сальмонеллеза по сравнению с контрольной группой без лечения ([126](#)).

Наконец, принцип подобия может быть заново оценен в качестве пути создания терапевтических стратегий, в соответствии с двумя основными направлениями, т. е. либо назначение подобного как

вещества, принадлежащего известному патогенетическому механизму болезни, либо назначение подобного как вещества, вызывающего подобные симптомы. Первое направление соответствует подходу, который исторически называется изопатий или нозодотерапией. Его нынешний вариант заключается в использовании ряда агентов, которые являются патогенными для здоровых людей при использовании в высоких дозах и терапевтическими при использовании больными в малых дозах: цитокины, бактериальные продукты, специфические антигены, оксид азота, измененные методом генной инженерии раковые клетки и т. д. Второго направления придерживается классическая, индивидуализированная гомеопатия. Эффективность этих подходов в медицине человека становится предметом все большего числа дискуссий, и их применение в области иммунофармакологии будет предметом следующей публикации этой серии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Это исследование было проведено с использованием средств, предоставленных Министерством университетских научно-технических исследований Италии (MURST 60%).

Мы благодарим Ахима Шютте, Франческо В. Марино, Роберто Орси и Андреа Мартини за полезную информацию об исследованиях на животных.

ПРИМЕЧАНИЯ

- (1) Bellavite P, Andrioli G, Lussignoli S, Signorini A, Ortolani R, Conforti A. A scientific reappraisal of the 'principle of similarity'. *Med Hypotheses* 1997; 49:203–12.
- (2) Eskinazi D. Homeopathy re-revisited: is homeopathy compatible with biomedical observations? *Arch Intern Med* 1999; 159:1981–7.
- (3) Bellavite P, Signorini A. *The Emerging Science of Homeopathy*. Berkeley (CA): North Atlantic, 2002.
- (4) Teixeira MZ. 'Paradoxical strategy for treating chronic diseases': a therapeutic model used in homeopathy for more than two centuries. *Homeopathy* 2005; 94:265–6.
- (5) Vickers AJ. Independent replication of pre-clinical research in homeopathy: a systematic review. *Forsch Komplementarmed* 1999; 6:311–20.
- (6) Bellavite P, Conforti A, Pontarollo F, Ortolani R. Immunology and homeopathy. 2. Cells of the immune system and inflammation. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006; 3:13–24.
- (7) Bastide M. Immunological examples on ultra high dilution research. In: Endler PC, Schulte J (eds). *Ultra High Dilution*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994, 27–33.
- (8) Bastide M, Doucet-Jaboeuf M, Daurat V. Activity and chronopharmacology of very low doses of physiological immune inducers. *Immunol Today* 1985; 6:234–5.
- (9) Bastide M, Daurat V, Doucet-Jaboeuf M, Pelegrin A, Dorfman P. Immunomodulatory activity of very low doses of thymulin in mice. *Int J Immunother* 1987; 3:191–200.
- (10) Doucet-Jaboeuf M, Pelegrin A, Cot MC, Guillemain J, Bastide M. Seasonal variations in the humoral immune response in mice following administration of thymic hormones. In: Reinberg A, Smolensky Labrecque M (eds). *Annal Review of Chronopharmacology*. Oxford: Pergamon Press, 1984, 231–4.
- (11) Weisman Z, Topper R, Oberbaum M, Bentwich Z. *Proceedings of 5th GIRI Meeting*. Paris, 1991.
- (12) Bentwich Z, Weisman Z, Topper R, Oberbaum M. Specific immune response to high dilutions of KLH; transfer of immunological information. In: Bornoroni C (ed). *Omeomed92*. Bologna: Editrice Compositori, 1993, 9–14.
- (13) Weisman Z, Oberbaum M, Topper R, Harpaz N, Bentwich Z. High dilution of antigens modulate the immune response to KLH. In: Bastide M (ed). *Signals Images*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997, 179–89.

- (14) Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Bastide M, Bayle JD. Effects of embryonic bursectomy in ovo administration of highly diluted bursin on adenocorticotrophic immune responses of chickens. *Int J Immunother* 1993; 9:169–80.
- (15) Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Bayle JD, Bastide M. Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1996; 9:43–51.
- (16) Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Mekaouche M, Bayle JD, Bastide M. A role for bursa fabricii and bursin in the ontogeny of the pineal biosynthetic activity in the chicken. *J Pineal Res* 1996; 21:35–43.
- (17) Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Guellati M, Mekaouche M, Bayle JD, Bastide M. The role of the bursa of Fabricius and highly diluted bursin in immunoendocrine interactions in the chicken. In: Bastide M (ed). *Signals and Images*. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 1997, 121–47.
- (18) Davenas E, Poitevin B, Benveniste J. Effect on mouse peritoneal macrophages of orally administered very high dilutions of silica. *Eur J Pharmacol* 1987; 135:313–9.
- (19) Jonas WB, Dillner D. Protection of mice from Tularemia infection with ultra-low, serial agitated dilutions prepared from *Francisella tularensis*-infected tissue. *J Scient Explor* 2000; 14:35–52.
- (20) Jonas WB. Do homeopathic nosodes protect against infection? An experimental test. *Altern Ther Health Med* 1999; 5:36–40.
- (21) Oberbaum M, Weisman Z, Kalinkovich A, Bentwich Z. Healing chronic wounds performed on mouse ears using silica (SiO₂) as a homeopathic remedy. Pharmacological study of homeopathic high dilutions. In: Bastide M (ed). *Signals Images*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997, 191–9.
- (22) Demangeat JL, Demangeat C, Gries P, Poitevin B, Constantinesco A. Modifications des temps de relaxation RMN a 4 MHz des protons du solvant dans les tres hautes dilutions salines de Silice/Lactose. *J Med NuclBiophys* 1992; 16:135–45.
- (23) Pedalino CM, Perazzo FF, Carvalho JC, Martinho KS, Massoco CO, Bonamin LV. Effect of *Atropa belladonna* and *Echinacea angustifolia* in homeopathic dilution on experimental peritonitis. *Homeopathy* 2004; 93:193–8.
- (24) Sukul NC, Ghosh S, Sinhababu SP. Reduction in the number of infective *Trichinella spiralis* larvae in mice by use of homeopathic drugs. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2005; 12:202–5.
- (25) Sato DY, Wal R, de Oliveira CC, Cattaneo RI, Malvezzi M, Gabardo J, et al. Histopathological and immunophenotyping studies on normal and sarcoma 180-bearing mice treated with a complex homeopathic medication. *Homeopathy* 2005; 94:26–32.
- (26) Malling HJ. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous and sublingual immunotherapy: methodological approaches and experimental results. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:539–42.
- (27) Senti G, Johansen P, Martinez GJ, Prinz Varicka BM, Kundig TM. Efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy in rhinitis, rhinoconjunctivitis, and bee/wasp venom allergies. *Int Rev Immunol* 2005; 24:519–31.
- (28) Wheeler AW, Woroniecki SR. Allergy vaccines — new approaches to an old concept. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4:1473–81.
- (29) Canonica GW, Compalati E, Fumagalli F, Passalacqua G. Sublingual and oral immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24:685–704.
- (30) Friedman A, Weiner HL. Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. *Proc Natl AcadSci USA* 1994; 91:6688–92.
- (31) Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol Today* 1997; 7:336–43.
- (32) Zhang X, Izikson L, Liu L, Weiner HL. Activation of CD25(+)CD4(+) regulatory T cells by oral antigen administration. *J Immunol* 2001; 167:4245–53.
- (33) Weiner HL. Oral tolerance: immune mechanisms and the generation of Th3-type TGF-beta-secreting

regulatory cells. *Microbes Infect* 2001; 3:947–54.

(34) Inobe J, Slavin AJ, Komagata Y, Chen Y, Liu L, Weiner HL. IL-4 is a differentiation factor for transforming growth factor-beta secreting Th3 cells and oral administration of IL-4 enhances oral tolerance in experimental allergic encephalomyelitis. *Eur J Immunol* 1998; 28:2780–90.

(35) Weiner HL. The mucosal milieu creates tolerogenic dendritic cells and T(R)1 and T(H)3 regulatory cells. *Nat Immunol* 2001; 2:671–2.

(36) Slavin AJ, Maron R, Weiner HL. Mucosal administration of IL-10 enhances oral tolerance in autoimmune encephalomyelitis and diabetes. *Int Immunol* 2001; 13:825–33.

(37) Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, Vizzaccaro A, Ferrera A, Tosca MA, et al. Induction of interleukin 10 by sublingual immunotherapy for house dust mites: a preliminary report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:38–44.

(38) Heine H, Schmolz M. Immunoregulation via 'bystander suppression' needs minute amounts of substances—a basis for homeopathic therapy? *Med Hypotheses* 2000; 54:392–3.

(39) Conforti A, Lussignoli S, Bertani S, Ortolani R, Verlato G, Bellavite P. Intraperitoneal administration of adjuvant inhibits the development of adjuvant arthritis in rats. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1995; 8:113–21.

(40) Conforti A, Lussignoli S, Bertani S, Verlato G, Ortolani R, Bellavite P, et al. Specific and long-lasting suppression of rat adjuvant arthritis by low-dose *Mycobacterium butyricum*. *Eur J Pharmacol* 1997; 324:241–7.

(41) Conforti A, Lussignoli S, Bertani S, Ortolani R, Brendolan A, Cestari T, et al. Suppression of adjuvant arthritis in rats by intraperitoneal *Mycobacterium butyricum*. *J Chemother* 1998; 10:169–72.

(42) Conforti A, Lussignoli S, Bertani S, Ortolani R, Cuzzolin L, Benoni G, et al. Cytokine and nitric oxide levels in a rat model of immunologic protection from adjuvant-induced arthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2001; 14:153–60.

(43) Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* 2002; Suppl 3:S233–42.

(44) Agnello D, Scanziani E, Di Giancamillo M, Leoni F, Modena D, Mascagni P, et al. Preventive administration of *Mycobacterium tuberculosis* 10-kDa heat shock protein (hsp10) suppresses adjuvant arthritis in Lewis rats. *Int J Immunopharmacol* 2002; 2:463–74.

(45) Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy* 1986; 16:483–91.

(46) Trentham DE, Dynesius-Trentham RA, Orav EJ, Combitechi D, Lorenzo C, Sewell KL, et al. Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science* 1993; 261:1727–30.

(47) MacDonald TT. Eating your way towards immunosuppression. *Curr Biol* 1994; 4:178–81.

(48) Malling HJ. Sublingual immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:1228–31.

(49) Garcia G, Komagata Y, Slavin AJ, Maron R, Weiner HL. Suppression of collagen-induced arthritis by oral or nasal administration of type II collagen. *J Autoimmun* 1999; 13:315–24.

(50) Komagata Y, Weiner HL. Oral tolerance. *Rev Immunogenet* 2000; 2:61–73.

(51) Teklenburg G, Albani S. The role of immune tolerance in preventing and treating arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6:434–41.

(52) Larche M, Wraith DC. Peptide-based therapeutic vaccines for allergic and autoimmune diseases. *Nat Med* 2005; 11:69–76.

(53) Escobar A, Lopez M, Serrano A, Ramirez M, Perez C, Aguirre A, et al. Dendritic cell immunizations alone or combined with low doses of interleukin-2 induce specific immune responses in melanoma patients. *Clin Exp Immunol* 2005; 142:555–68.

(54) Tamura Y, Peng P, Liu K, Daou M, Srivastava PK. Immunotherapy of tumors with autologous tumor-derived heat shock protein preparations. *Science* 1997; 278:117–20.

(55) Weiner HL, Friedman H, Miller A, Khoury SJ, Al Sabbagh A, Santos L, et al. Oral tolerance: immunologic

- mechanisms and treatment of animal and human organ-specific autoimmune diseases by oral administration of autoantigens. *Annu Rev Immunol* 1994; 12:809–37.
- (56) Bellavite P, Conforti A, Piasere V, Ortolani R. Immunology and homeopathy. 1. Historical background. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005; 2:441–52.
- (57) Bosch X. No easy answers. *Nature* 2001; 413:457–8.
- (58) Bastide P, Aubin B, Baronnet S. Etude pharmacologique d'une preparation d'Apis mel. (7CH) vis-a-vis de l'erytheme aux rayons U.V. chez le cobayes albinos. *Ann Homeopath Fr* 1975; 3:289–94.
- (59) Bildet J, Guyot M, Bonini F, Grignon MC, Poitevin B, Quilichini R. Mise en evidence des effets de dilutions d'Apis mellifica et d'Apium virus vis-a-vis de l'erytheme provoqué par un rayonnement U.V. chez le cobaye (The effect of dilutions of *Apis mellifica* and *Apium virus* on ultraviolet light-induced erythema in the guinea pig). *Ann Pharm Fr* 1989; 47:24–32.
- (60) Bildet J, Guyot M, Bonini F, Grignon MC, Poitevin B, Quilichini R. Demonstrating the effects of *Apis mellifica* and *Apium virus* dilutions on erythema induced by U.V. radiation on guinea pigs. *Berl J Res Hom* 1990; 1:28–33.
- (61) Poitevin B. Est-il possible d'évaluer l'homéopathie. *Homeopathie Franc* 1988; 76:93–100.
- (62) Conforti A, Signorini A, Bellavite P. Effects of high dilutions of histamin and other natural compounds on acute inflammation in rats. In: Bornoroni C (ed). *Omeomed 92*. Bologna : Editrice Compositori, 1993, 163–9.
- (63) Bertani S, Lussignoli S, Andrioli G, Bellavite P, Conforti A. Dual effects of a homeopathic mineral complex on carrageenan-induced oedema in rats. *Br Homeopath J* 1999; 88:101–5.
- (64) Conforti S, Bertani S, Metelmann H, Chirumbolo S, Lussignoli S, Bellavite P. Experimental studies on the anti-inflammatory activity of a homeopathic preparation. *Biomed Ther* 1997;15:28–31.
- (65) Conforti A, Bertani S, Lussignoli S, Bellavite P. Wirkungen Anti-homotoxischer Preparare auf akute und chronische Entzündungen. *Biologische Medizin* 1998;27:63–6.
- (66) Lussignoli S, Bertani S, Metelmann H, Bellavite P, Conforti A. Effect of Traumeel S, a homeopathic formulation, on blood-induced inflammation in rats. *Complement Ther Med* 1999;7:225–30.
- (67) Sukul NC, Sukul A. High Dilution Effects: Physical and Biochemical Basis. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2003.
- (68) Macedo SB, Ferreira LR, Perrazzo LL, Taveira-Carvalho JC. Anti-inflammatory activity of *Arnica montana* 6CH. Preclinical study in animals. *Homeopathy* 2004; 93:84–7.
- (69) Bonamin LV, Martinho KS, Nina AL, Caviglia F, Do Rio RG. Very high dilutions of dexamethasone inhibit its pharmacological effects in vivo. *Br Homeopath J* 2001; 90:198-203.
- (70) Prado Neto JA, Perazzo FF, Cardoso LG, Bonamin LV, Carvalho JC. Action of causticum in inflammatory models. *Homeopathy* 2004; 93:12–6.
- (71) Doutremepuich C, Aguejof O, Pintigny D, Sertillanges MN, De Seze O. Thrombogenic properties of ultra-low-dose of acetylsalicylic acid in a vessel model of laser-induced thrombus formation. *Thromb Res* 1994; 76:225–9.
- (72) Doutremepuich C, Aguejof O, Belon P. Effects of ultra-low-dose aspirin on embolization in a model of laser-induced thrombus formation. *Semin Thromb Hemost* 1996; 22: Suppl 1:67–70.
- (73) Belougne-Malfatti E, Aguejof O, Doutremepuich F, Belon P, Doutremepuich C. Combination of two doses of acetyl salicylic acid: experimental study of arterial thrombosis. *Thromb Res* 1998; 90:215–21.
- (74) Lalanne MC, Doutremepuich C, De Seze O, Belon P. What is the effect of acetylsalicylic acid at ultra low dose on the interaction platelets/vessel wall? *Thromb Res* 1990; 60:231–6.
- (75) Aguejof O, Malfatti E, Belon P, Doutremepuich C. Time related neutralization of two doses acetyl salicylic acid. *Thromb Res* 2000; 100:317–23.
- (76) Eizayaga FX, Aguejof O, Belon P, Doutremepuich C. Platelet aggregation in portal hypertension and its modification by ultra-low doses of aspirin. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2005; 34:29–34.
- (77) Bousta D, Soulimani R, Jarmouni I, Belon P, Falla J, Foment N, et al. Neurotropic, immunological and

- gastric effects of low doses of *Atropa belladonna* L., *Gelsemium sempervirens* L. and Poumon histamine in stressed mice. *J Ethnopharmacol* 2001; 74:205–15.
- (78) Harish G, Kretschmer M. Smallest zinc quantities affect the histamine release from peritoneal mast cells of the rat. *Experientia* 1988; 44:761–2.
- (79) Callens E, Debiante H, Santais MC, Ruff F. Effects of highly diluted beta2-adrenergic agonists on isolated guinea pig trachea. *Br Homeopath* 7 1993; 82:123.
- (80) Hadji L, Arnoux B, Benveniste J. Effect of dilute histamine on coronary flow of isolated guinea-pig heart. *FASEB J* 1991; 5:A1583.
- (81) Benveniste J. Further biological effects induced by ultra high dilutions. Inhibition by a magnetic field. In: Endler PC, Schulte J (eds). *Ultra High Dilution*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994, 35–8.
- (82) Benveniste J. Memory of water revisited (letter). *Nature* 1994; 370:322.
- (83) Benveniste J, Arnoux B, Hadji L. Highly dilute antigen increases coronary flow of isolated heart from immunized guinea pigs. *FASEB J* 1992; 6:A1610.
- (84) Litime MH, Aissa J, Benveniste J. Antigen signaling at high dilution. *FASEB J* 1993; 7:A602.
- (85) Cristea A, Nicula S, Dare V. Pharmacodynamic effects of very high dilutions of Belladonna on the isolated rat duodenum. In: Bastide M (ed). *Signals Images*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997, 161–70.
- (86) Keatinge R, Gray D, Thamsborg SM, Martini A, Plate P. EU Regulation 1804/1999— the implications of limiting allopathic treatment. In: Hovi M, Trujillo RG (eds). *Diversity of Livestock Systems and Definition of Animal Welfare. Proceedings of the Second NAHWOA Workshop, Cordoba*. Reading (UK): University of Reading 2000. 92–8.
- (87) Loken T. Alternative therapy of animals—homeopathy and other alternative methods of therapy. *Acta Vet Scand Suppl* 2001; 95:47–50.
- (88) Hammarberg KE. Animal welfare in relation to standards in organic farming. *Acta Vet Scand Suppl* 2001; 95:17–25.
- (89) Hektoen L. Investigations of the motivation underlying Norwegian dairy farmers' use of homeopathy. *Vet Rec* 2004; 155:701–7.
- (90) Hektoen L. Review of the current involvement of homeopathy in veterinary practice and research. *Vet Rec* 2005; 157:224–9.
- (91) Albrecht H, Schutte A. Homeopathy versus antibiotics in metaphylaxis of infectious diseases: a clinical study in pig fattening and its significance to consumers. *Altern Ther Health Med* 1999; 5:64–8.
- (92) Viksveen P. Antibiotics and the development of resistant microorganisms. Can homeopathy be an alternative? *Homeopathy* 2003; 92:99–107.
- (93) Grandmontagne Y, Riaucourt A. The value of using homeopathy at the end of gestation in the dog pig. In: Bastide M (ed). *Signals Images*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997, 227–35.
- (94) Sandoval CH, Morfin LL, Lopez BB. Preliminary research for testing *Baptisia tinctoria* 30c effectiveness against salmonellosis in first and second quality broiler chickens. *Br Homeopath J* 1998; 87:131–7.
- (95) Velkers FC, te Loo AJ, Madin F, van Eck JH. Isopathic and pluralist homeopathic treatment of commercial broilers with experimentally induced colibacillosis. *Res Vet Sci* 2005; 78:77–83.
- (96) Merck CC, Sonnenwald B, Rollwage H. The administration of homeopathic drugs for the treatment of acute mastitis in cattle. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 1989; 102:266–72.
- (97) Searcy R, Reyes O, Guajardo G. Control of subclinical bovine mastitis: utilization of a homeopathic combination. *Br Homeopath J* 1995; 84: 67–70.
- (98) Varshney JP, Naresh R. Evaluation of a homeopathic complex in the clinical management of udder diseases of riverine buffaloes. *Homeopathy* 2004; 93:17–20.
- (99) Varshney JP, Naresh R. Comparative efficacy of homeopathic and allopathic systems of medicine in the management of clinical mastitis of Indian dairy cows. *Homeopathy* 2005; 94:81–5.
- (100) Hektoen L, Larsen S, Odegaard SA, Loken T. Comparison of homeopathy, placebo and antibiotic

treatment of clinical mastitis in dairy cows—methodological issues and results from a randomized-clinical trial. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 2004; 51:439–46.

(101) Holmes MA, Cockcroft PD, Booth CE, Heath MF. Controlled clinical trial of the effect of a homeopathic nosode on the somatic cell counts in the milk of clinically normal dairy cows. *Vet Rec* 2005; 156:565–7.

(102) Both G. Zur Prophylaxe und Therapie des Metritis-mastitis-agalactie (MMA) — Komplexes des Schweines mit biologischen Arzneimitteln. *Biologische Tiermedizin* 1987; 4:39–65.

(103) de Verdier K, Ohagen P, Alenius S. No effect of a homeopathic preparation on neonatal calf diarrhoea in a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Acta Vet Scand* 2003; 44:97–101.

(104) Vockeroth WG. Veterinary homeopathy: an overview. *Can Vet J* 1999; 40:592–4.

(105) Belon P, Cumps J, Ennis M, Mannaioni P, Roberfroid M, Sainte-Laud J, et al. Histamine dilutions modulate basophil activation. *Inflamm Res* 2004; 53:181–8.

(106) Ruiz-Vega G, Poitevin B, Perez-Ordaz L. Histamine at high dilution reduces spectral density in delta band in sleeping rats. *Homeopathy* 2005; 94:86–91.

(107) Schulte J. Conservation of structure in aqueous ultra high dilutions. In: Endler PC, Schulte J (eds). *Ultra High Dilutions*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994, 105–15.

(108) Arani R, Bono I, Del Giudice E, Preparata G. QED coherence and the thermodynamics of water. *Int J Mod Phys* 1995; B9:1813–41.

(109) Del Giudice E, Galimberti A, Gamberale L, Preparata G. Electro-dynamical coherence in water. A possible origin of the tetrahedral coordination. *Mod Phys Lett* 1995; B9:953–61.

(110) Schiff M. *The Memory of Water. Homeopathy and the Battle of Ideas in the New Science*. London : Thorsons, 1995.

(111) Del Giudice E, Preparata G. Coherence electrodynamics in water. In: Schulte J, Endler C (eds). *Fundamental Research in Ultrahigh Dilution and Homeopathy*. Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 1998, 89–100.

(112) Schulte J. Effects of potentization in aqueous solutions. *Br Homeopath J* 1999; 88:155–60.

(113) Elia V, Niccoli M. Thermodynamics of extremely diluted aqueous solutions. *Ann NY Acad Sci* 1999; 879:241–8.

(114) Widakowich J. Pharmacodynamic principles of homeopathy. *Med Hypotheses* 2000; 54:721–2.

(115) Elia V, Baiano S, Duro I, Napoli E, Niccoli M, Nonatelli L. Permanent physico-chemical properties of extremely diluted aqueous solutions of homeopathic medicines. *Homeopathy* 2004; 93:144–50.

(116) Bell IR, Lewis DA, Brooks AJ, Lewis SE, Schwartz GE. Gas discharge visualization evaluation of ultramolecular doses of homeopathic medicines under blinded, controlled conditions. *J Altern Complement Med* 2003; 9:25–38.

(117) Aabel S, Fossheim S, Rise F. Nuclear magnetic resonance (NMR) studies of homeopathic solutions. *Br Homeopath J* 2001; 90:14–20.

(118) Anick DJ. High sensitivity ¹H-NMR spectroscopy of homeopathic remedies made in water. *BMC Complement Altern Med* 2004; 4:15.

(119) Vallance AK. Can biological activity be maintained at ultra-high dilution? An overview of homeopathy, evidence, and Bayesian philosophy. *J Altern Complement Med* 1998; 4:49–76.

(120) Bellavite P. Complexity science and homeopathy. A synthetic overview. *Homeopathy* 2003; 92:203–12.

(121) Bastide M, Lagache A. A communication process: a new paradigm applied to high-dilution effects on the living body. *Altern Ther Health Med* 1997; 3:35–9.

(122) Bonamin LV. Experimental illustrations of body signifiers theory. In: Halm RP (ed). *Les Medecines Non-conventionnelles: une nouvelle approche de la sante*. Monaco : Les Entretiens Internationaux, 2005, 195–207.

(123) Van Wijk R, Wiegant FA. The similia principle as a therapeutic strategy: a research program on

stimulation of self-defense in disordered mammalian cells. *Altern Ther Health Med* 1997; 3:33–8.

(124) Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Br Homeopath J* 1999; 88:112–20.

(125) Bond RA. Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing? *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:273–6.

(126) Berchieri A, Turco WCP, Paiva JB, Oliveira GH, Sterzo EV. Evaluation of isopathic treatment of *Salmonella enteritidis* in poultry. *Homeopathy* 2006; 95:94–97.