

Проф. д-р П. Беллавите¹, д-р Р. Ортолани², д-р Ф. Понтаролло¹, д-р Дж. Питари³,
д-р А. Конфорти⁴ (все — Италия)

Иммунология и гомеопатия

5. Обоснование принципа подобия

Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2007; 4:149–163

Перевод Ирины Соколовой (Новосибирск)

Оригинал [здесь](#)

¹Кафедра морфологии и биомедицины, Университет Вероны; ²Ассоциация интегративной медицины "Джованни Сколяро"; ³Кафедра фундаментальной и прикладной биологии, Университет Аквилы; ⁴Кафедра общественного 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

АБСТРАКТ

Основой идеи гомеопатического лекарства является подобие или принцип подобия, который отражает фармакологическое воздействие на здоровых субъектов обратное по сравнению с воздействием на больных. В этой статье обращение фармакологического воздействия (широко распространенное медицинское явление) описывается с помощью трех возможных механизмов: нелинейности связи доза-реакция, различных первоначальных психофизиологических состояний организма и фармакодинамики реакций на лекарство. На основе системных сетей, которые играют важную роль в реакции на стресс, создается унитарная и общая модель: гомеопатические лекарства могут взаимодействовать с чувствительными (праймированными) системами регуляции посредством комплексной информации, которая имитирует нарушения при настоящем заболевании. Реорганизация систем регуляции через когерентную реакцию на лекарство может подготовить почву для восстановления клеточной, тканевой и нейроиммуноэндокринной гомеодинамики. Предварительное обоснование этого положения предполагает, что даже сверхмалые дозы и слабые растворы лекарств могут нести в себе структурную или частотную информацию и взаимодействовать с хаотической динамикой и физическо-электромагнитными уровнями регуляции. С клинической точки зрения, принцип подобия можно рассматривать как эвристический принцип, в соответствии с которым доскональное знание патогенетического воздействия лекарств вместе с тщательным анализом признаков и симптомов больного могут помочь в определении гомеопатических средств с высокой степенью специфичности для пациента.

Ключевые слова: действие — принцип реагирования — биологические сети — гомеопатическое лекарство — гормезис — обратные эффекты — парадоксальная

ВВЕДЕНИЕ

Кардинальный принцип, на котором базируется теория гомеопатического лекарства, это принцип подобия, в соответствии с которым гомеопатическое средство произведет в здоровом организме определенные совокупности симптомов, а у нездоровых (больных) субъектов излечит подобные совокупности симптомов ([1–3](#)). Теория Ганемана выдерживает испытание временем и подкрепляется научными открытиями в ряде областей, включая иммуноаллергологию, как описывалось в предыдущих лекциях по этому предмету ([4–7](#)). Теперь этот принцип можно встроить в широкую теорию гомеодинамики живых систем (табл. 1).

Таблица 1. Гомеопатическое подобие и регуляция гомеодинамики организма

(a) Гомеопатия — терапевтический метод, основанный на применении принципа подобия; использующий лекарственные вещества, которые у здоровых субъектов вызывают симптомы, подобные симптомам, излечиваемым этими лекарственными веществами у больного субъекта.
(b) Воздействие любого физического, химического или биологического стрессора на здоровый организм вызывает в нем типичные признаки и симптомы; если это происходит под воздействием лекарства, то это рассматривается как выражение ятрогенной или патофизиологической реакции (в гомеопатии это называется прувингом).
(c) Прувинги, описывающие типичные картины признаков и симптомов, вызванных у здоровых субъектов рядом минеральных, растительных и животных веществ, собирались на протяжении последних двух веков в гомеопатической Материи медике .
(d) При угрозе настоящей болезни или расстройства живые организмы проявляют признаки и симптомы, которые в основном отражают усилия по восстановлению нормальной гомеодинамики на клеточном, тканевом и системном уровнях, включая и психику. При хронических состояниях симптомы также отражают несостоятельность этих усилий, блокаду системы (систем) регуляции и патологическую адаптацию к болезни.
(e) Малые дозы или слабые растворы вещества, способного вызывать определенные симптомы у здоровых субъектов; при назначении субъектам с подобными симптомами, вызванными настоящей болезнью, могут вызывать специфическую и общую

вторичную целебную реакцию, став таким образом потенциально действенным терапевтическим агентом.

Действительно, существует необходимость в обоснованных гипотезах гомеопатического механизма действия. Заключение одного из самых ранних обзоров гомеопатических клинических испытаний:

Число подтверждающих свидетельств даже в лучших исследованиях удивило нас. На основании этих доказательств мы легко согласились бы, что гомеопатия может быть эффективной, если бы механизм ее действия был более приемлемым (8).

Другой вызывающий споры принцип гомеопатии — это увеличение силы лекарственного средства при разведении — процесс, известный как *динамизация* или *потенцирование*. В конце настоящего сообщения мы вкратце обсудим этот вопрос. В любом случае необходимо внести ясность в отношении предварительного предположения: как молекулярная, так и немолекулярная информация (т. е. механическая, акустическая, электромагнитная, квантово-электродинамическая) оказывает биологическое воздействие, и регуляция посредством "simile" может работать в обоих случаях, так как они не конфликтуют друг с другом.

Целью данной лекции является переосмысление принципа подобия с помощью современных научных знаний в отношении многих явлений, от поведения клеток до клинической практики (9–11). Это позволит нам экстраполировать общую рабочую гипотезу, в соответствии с которой биологически активные вещества (включая высокоразведенные растворы) могли бы оказывать обратное или парадоксальное воздействие на основе одного из или комбинации следующих факторов:

- a. нелинейность реакции на разные дозы вещества/сигнала,
- b. патофизиологическое состояние организма, подвергнутого воздействию,
- c. фармакодинамика лекарства, особенно в отношении эффектов отмены и долгосрочной адаптации.

НЕЛИНЕЙНОСТЬ СВЯЗИ ДОЗА-РЕАКЦИЯ

В биологических системах нелинейность связи между дозой и реакцией является, скорее, правилом, нежели исключением. Даже если это явление не объясняет всю клиническую эффективность гомеопатии, описанные ниже контролируемые экспериментальные модели **исследуют** принцип подобия.

ГОРМОЛИГОЗИС

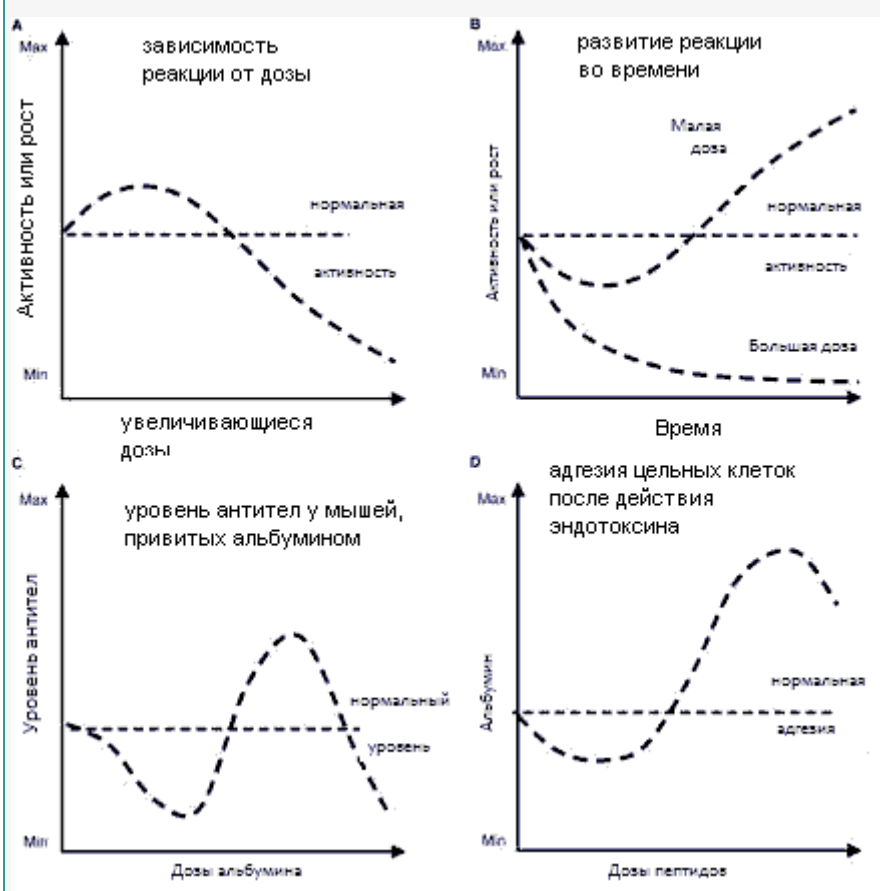
Термины "гормолигозис" и "гормезис" относятся к стимуляции биологических систем малыми дозами токсинов и ингибиторов, как показано в ряде экспериментальных моделей (12–20). Первые попытки описания гормезиса относятся к 1877 году, когда Шульц доказал во время изучения метаболизма дрожжей, что все яды в малых дозах оказывают слабый

стимулирующий эффект (21, 22). Вместе с Р. Арндтом он разработал тогда принцип, названный законом Арндта-Шульца:

Слабые раздражители немного усиливают биологические реакции, средние раздражители заметно усиливают их, сильные раздражители их подавляют, мощные их парализуют (23).

В целом, эти гормезисные эффекты можно изобразить с помощью графиков зависимости реакции от дозы в форме перевернутой U или даже более сложных кривых. На рис. 1А показана типичная гормезисная кривая (в форме перевернутой U). На рис. 1В показана динамика влияния малых и больших доз ингибиторов на биологическую систему: за первоначальным снижением активности из-за малых доз ингибитора следует гиперкомпенсирующая реакция. Это может оптимизировать способность организма справляться с задачами за пределами нормальной (нетренированной) адаптации.

Рис. 1 Примеры бифазных или многофазных кривых доза-реакция.



Торможение при малых дозах

Самые разные вещества оказывают противоположные действия (ингибирующие или стимулирующие) в малых или больших дозах; это явление убедительно подтверждено в иммунологии. На рис. 1С показано, как у мышей, привитых разными дозами антигена (бычий сывороточный альбумин), могут меняться уровни специфических антител. При малой или большой дозе антигена иммунная реакция мыши подавляется (иммунологическая толерантность), в то время как при средних дозах имеется позитивная реакция выработки антител.

К этому результату приводят разные факторы в сочетании со специфической активацией субпопуляции лимфоцитов, различной чувствительностью рецепторов и влиянием окружения

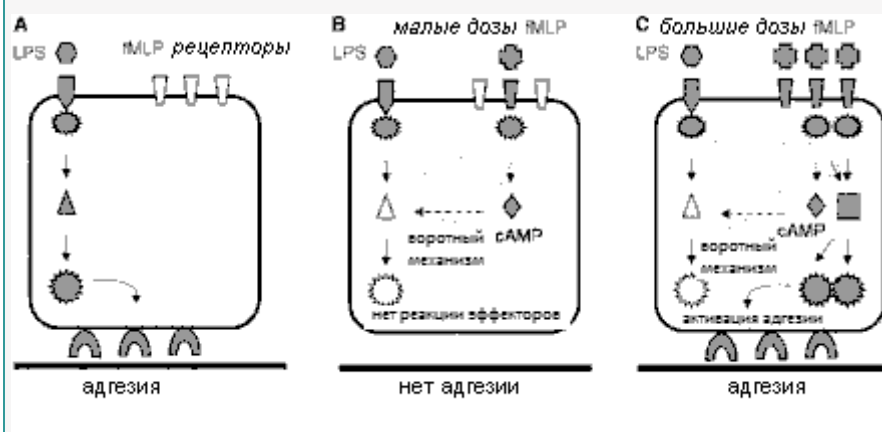
ткани на активацию/подавление клетки. За аутореактивность Т-лимфоцитов отвечают как минимум два разных механизма: высокая концентрация аутоантигенов приводит к истощению популяции клеток, в то время как малые дозы приводят к особому виду ингибирования, известному как "супрессия очевидца" (bystander suppression). Это регулирование малыми дозами можно использовать для объяснения действия некоторых гомеопатических лекарств (24). Но даже при многих научных подтверждениях концепция гормезисной связи доза-реакция не принимается доминирующими школами теории токсикологии (25).

ОБРАТНЫЙ ЭФФЕКТ В МОДЕЛИ ЛЕЙКОЦИТОВ

Активация нейтрофилов человека демонстрирует зависимость от дозы бактериальных пептидов (рис. 1D) (26, 27). Большие дозы (10^{-6} – 10^{-7} М) бактериального пептида формил-метионил-лейцил-фенилаланина (fMLP) могли вызывать заметное увеличение адгезионной способности лейкоцитов человека, в то время как дозы в 100 раз меньшие (10^{-8} – 10^{-9} М) подавляли и обращали адгезию, вызванную бактериальным эндотоксином (LPS) (28) или миграцией в воспалительный экссудат (29).

Этот парадоксальный эффект моделей fMLP в малой дозе обусловлен, вероятно, воротным механизмом (gating), создаваемым циклической АМФ (cAMP) на уровне путей внутриклеточной сигнальной трансдукции (26). На рис. 2 дано схематическое представление обработанной липополисахаридом (LPS) клетки без fMLP (A) с малыми дозами fMLP (B) и большими дозами (C) fMLP. При малых дозах этот бактериальный пептид не стимулирует адгезию, в то время как внутриклеточный cAMP растет посредством активации аденилатциклазы. cAMP является внутриклеточным мессенджером многих ферментов, в том числе протеинкиназы А, которая, в свою очередь, может ингибировать запускаемый LPS механизм трансдукции адгезии (прохождение воротного механизма). При больших дозах fMLP вызывает полную активацию с использованием другого пути трансдукции (показанного квадратами на рис. 2), то есть cAMP обходит воротный механизм.

Рис. 2 Схематическое представление обратного действия разных доз fMLP на обработанные LPS нейтрофилы человека.



На роль cAMP указывают и в объяснении других явлений, напоминающих подобие: интерлейкин оказывает противоположный эффект на В-лимфоциты, в зависимости от внутриклеточных уровней cAMP (30); ингибирование реагирования базофилов малыми

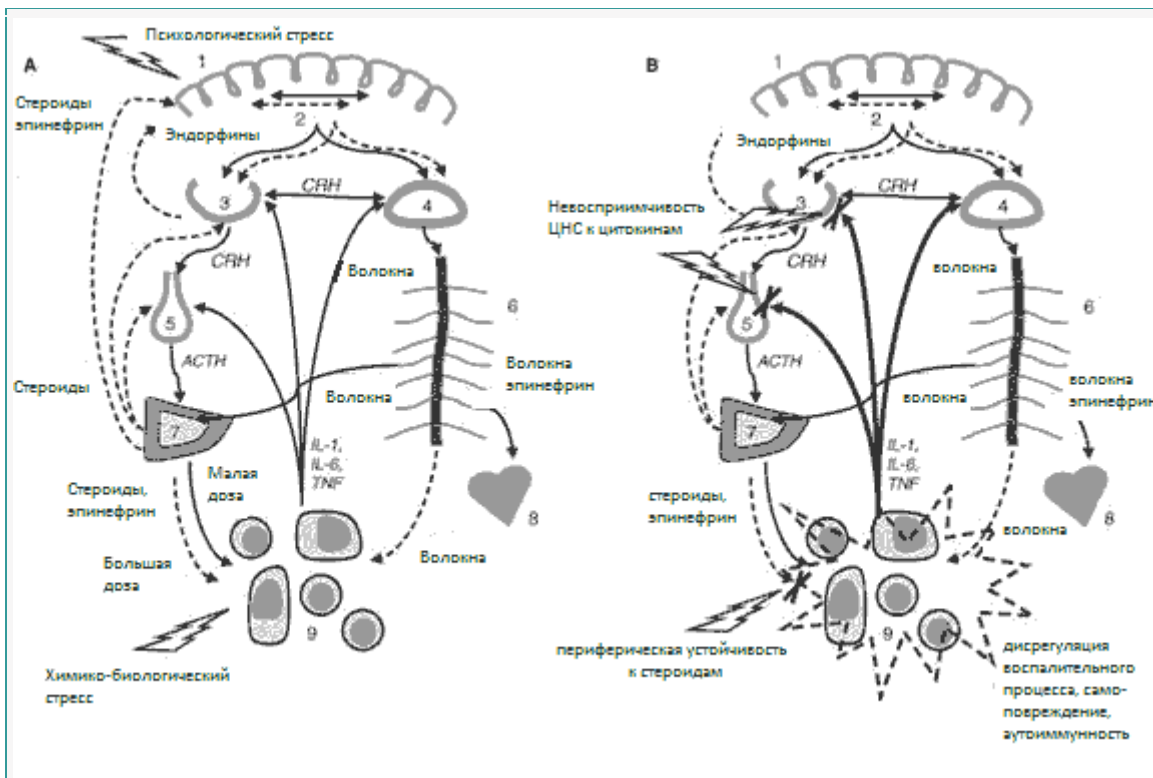
дозами (31) или слабыми растворами природных веществ может иметь схожее объяснение на уровне сигнальной трансдукции.

Кроме того, не только теория воротного механизма объясняет возникновение обратных эффектов на уровне клетки: также следует рассматривать наличие различных рецепторов разной аффинности и разной способности сцепления с эффекторными системами, или индукцию детоксификационных ферментов (экспрессия генов и активация ферментов) (33). Другие авторы (34–39) разработали различные теории, основанные на активации системы белков температурного шока, на регуляции метаболизма и на токсикологии. Эти теории не противоречат друг другу, но рассматривают разные уровни организации клеточной организации.

РОЛЬ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Защитная функция воспалительных процессов заключается в контроле структурной целостности органов и тканей, в то время как иммунная система контролирует специфическую идентификацию, или биологическое "родство" (selfness) молекул в организме. Эти системы объединены с периферической и центральной нервной системой (40): нарушения настроения и поведения связаны с иммунопатологическими нарушениями, подверженностью к повторным инфекциям, гиперчувствительностью, аллергиями, аутоиммунными заболеваниями и диабетом. Гомеопатическая терапия должна действовать через регуляцию воспалительной и иммунной систем как посредством молекулярного подобия (изопатические терапии), так и опосредованно, через системные взаимосвязи (рис. 3).

Рис. 3 Типичные нейроиммуноэндокринные сети, участвующие в реагировании на любой тип стресса (А), и возможная дисфункция при хронических воспалительных заболеваниях (В). 1. когнитивные функции, 2. нервные сети, 3. гипоталамус, 4. голубое пятно, 5. гипофиз, 6. симпатическая нервная система (адренергическая), 7. надпочечники, 8. сердечно-сосудистая система, 9. иммунная система и воспалительные процессы. АСТН, адренокортикотропный гормон; CRH, кортиколиберин; IL-1, интерлейкин-1; IL-6, интерлейкин-6; TNF, фактор некроза опухоли; —> стимуляция, —> ингибирование.



РЕАКЦИЯ НА СТРЕСС

На рис. 3 показана типичная последовательность физиологических механизмов, поддерживающих гомеостатическую динамику иммунной и эндокринной систем. Психосоциальные стрессоры активируют нейроэндокринные пути, которые в конце концов могут привести к повышению уровня кортикостероидов; непрерывная сильная стимуляция может подавлять иммунную систему, увеличивая восприимчивость к инфекции ([41](#), [42](#)). С другой стороны, периферические воспалительные клетки собираются и активируются для противодействия химическому или биологическому стрессу, вырабатывая молекулярные сигналы (цитокины) в центральную нервную систему для создания нейроэндокринного ответа на стресс. Повышенная выработка стероидов вместе с адренергической стимуляцией важна в широком разнообразии адаптивных реакций, включая регуляцию воспалительных процессов.

Неоднократные биологические или физиологические стрессы могут вызывать сбои внутренней коммуникации, ведя к адаптации к патологическому состоянию, в частности, к хроническому заболеванию. На рис. 3B изображена типичная потеря чувствительности к цитокинам или к стероидам. Самые разные болезни имеют в своей основе недостаточную адаптивность к изменению окружающих природных условий из-за расстройства систем или подсистем. Синдром иммунодефицита, атопический дерматит, энцефаломиелит, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, беспокойство и депрессия — при всех этих состояниях проявляется измененная координация или нарушение передачи нейроэндокринных сигналов. Например, выработка избыточного количества глюкокортикоида в сочетании с депрессией и хроническим стрессом вызывает дестабилизацию рецепторов глюкокортикоида до ингибирования по принципу обратной связи оси гипоталамус–гипофиз–надпочечники (HPA) и увеличения воспалительных цитокинов ([43](#)). Некоторые хронические заболевания, такие как астма, рассматриваются как вид патологической адаптации сложных

структур, работающих в организме как полустойчивые аттракторы (11, 44). Это самоподдержание болезни как организация патологических аттракторов в сложные системы может рассматриваться как модернизация концепции миазмов в классической гомеопатии (11, 45–47).

Изложенная выше теоретическая основа наводит на мысль, что гомеопатическое лекарство может управлять воспалительными и иммунопатологическими процессами, а также нейроэндокринной сетью и периферическими рецепторами. Гомеопатическая информация имитирует патофизиологический стресс, потому что она способна вызывать патологические симптомы, а в организме, уже находящемся под влиянием стресса, реактивирует когерентную реакцию. Фактически, гомеопатия может положительно влиять на вызванное стрессом поведение и на гастральные и иммунологические изменения у мышей (48).

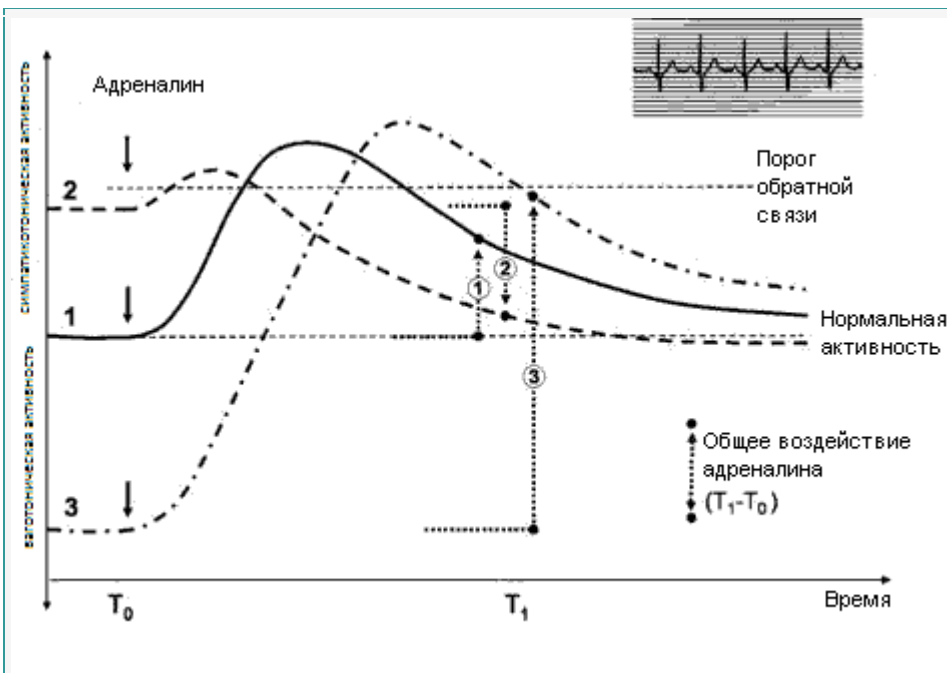
Высокоразведенные растворы гистамина проявляют активность по отношению к базофилам крови, воспалительным кожным реакциям и влияют на характер сна у крыс (5, 49).

ПРАВИЛО "НАЧАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ"

Биологические реакции определенно зависят от исходного состояния любого органа и ткани, и разные исходные состояния дают своеобразные обратные реакции на лекарства. Пример разных реакций из-за разных состояний клетки можно найти у макрофагов — известно, что эти клетки активируются, например, цитокинами в ряде биологических событий, включая хронические воспалительные реакции, защиту от опухолей, феномен заживления, атеросклероз и т. д. Интерфероны, эндотоксины и факторы некроза опухоли (TNF) увеличивают функциональные возможности покоящихся макрофагов и в то же время подавляют ранее активированные макрофаги (50). Родственное явление было описано в экспериментах Уайлдером в первые десятилетия прошлого века (2, 51, 52). Типичный отчет о результатах, полученных Уайлдером, показан на рис. 4. Он записал частоту сокращений сердца и артериальное давление (не показано на рисунке) собак до и после введения 1 мг адреналина.

Рис. 4 Диаграмма реакций сердечно-сосудистой системы на адреналин (эпинефрин) (правило "начального значения" Уайлдера).

Объяснения в тексте.



При нормальных условиях (рис. 4, линия 1) этот препарат повышает как сердечный ритм, так и артериальное давление; затем они выходят на плато и в конце возвращаются в состояние покоя. Такая динамика обусловлена порогом активации гомеодинамического отклика по принципу обратной связи, предположительно из-за стимуляции вагуса и инактивации раздражителя. Однако при повышенной исходной частоте сердечного ритма (высоком тоне симпатической нервной системы), реакция на внешний адреналин отличается — начальное повышение меньше, до возвращения в состояние покоя (линия 2). Поэтому совокупный эффект препарата — уменьшение частоты сердечных сокращений по сравнению с начальной частотой. Если начинать с очень низкой частоты сердечных сокращений (ваготоническое состояние), то реакция на адреналин выше, чем у нормальных животных, из-за более высокой чувствительности к препарату и более низкого гомеодинамического порога обратной связи.

У людей бронхиальная астма характеризуется усилением воздействия вагуса на гладкую мускулатуру бронхов; при этих условиях адреналин поддерживает дыхание благодаря своему расширяющему и расслабляющему действию. С другой стороны, на нормальных людей адреналин оказывает малое воздействие или не действует совсем. В заключение, то же самое или подобное лечение может оказывать отличающееся, если не противоположное, воздействие в зависимости от исходного состояния системы. Такое типичное поведение описано для различных физиологических систем (сердечно-сосудистой, гормональной, дыхательной, нервной и т. д.) и при использовании различных лекарств ([53](#), [54](#)).

Позже была разработана предварительная математическая модель законов реакции на воздействие, рассматривающая квантовую теорию слабого взаимодействия и комплексную связь врач-пациент и основанная на модели гипотетического гироскопа как физического представления жизненной силы ([55](#)). Если кратко, увеличение или уменьшение скорости вращения гипотетического гироскопа (то есть жизненной силы) были описаны через квантованные операторы сдвига, построенные математически из "комплементарности" первичных и вторичных симптомов лекарственного препарата. Таким образом, жизненная сила изучалась как "волновая функция", которая может иллюстрировать двухфазное действие лекарственных препаратов, выраженное в законе Арндта-Шульца, законе начального значения Уайлдера и некоторых результатах гомеопатических прувингов.

ЭФФЕКТ ОТМЕНЫ И ПАРАДОКСАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Обратный эффект лекарств очевиден при изменении режима их назначения или длительности применения, или периода наблюдения за терапией: короткое применение может быть стимулирующим, в то время как более длительное может быть тормозящим (или противоположным, если основываться на экспериментальной модели). Эта область включает в себя так называемую [парадоксальную фармакологию](#) (56): хроническая и острая терапия дают противоположные результаты аналогично тому, как одноразовая физическая нагрузка увеличит артериальное давление, а непрерывные тренировки приведут его в норму. Очевидные подтверждения этих явлений наблюдаются в опосредуемых рецепторами событиях и в развитии сердечной недостаточности: ход лечения с применением бета-блокаторов при сердечной недостаточности можно описать как немедленное ухудшение состояния пациента, которое затем улучшается, а в итоге вероятность смерти из-за сердечной недостаточности в долгосрочной перспективе уменьшается. Этот парадокс можно объяснить как защиту бета-рецепторов от чрезмерного воздействия — явление, обычно связываемое с десенсибилизацией и снижением передачи сигнала.

Помимо обезболивания, опиоиды вызывают повышенную болевую чувствительность в зависимости от длительности применения, что может иметь множество клинических аспектов (57). Противосудорожные лекарства часто могут ухудшать течение эпилепсии из-за обратного фармакодинамического эффекта (58). Такая же вторичная реакция организма может быть описана для сотен современных лекарств, включая противовоспалительные средства (59), и может рассматриваться как синдром отмены. Основное действие лекарства подталкивает организм к реакции вопреки его собственным нарушениям за счет реакции жизненной силы (парадоксальной, вторичной или компенсирующей).

Если острые хронические реакции зачастую носят противоположный характер, а противопоказания для применения лекарств основаны на их острых эффектах, то можно найти стимул для изучения парадоксальной фармакологии — список противопоказаний лекарства, так как *"требуется противоположное противопоказанному"...* (56). Быстрое первоначальное ухудшение может дать долговременный положительный результат (60, 61). Поэтому парадоксальное действие и эффект отмены можно считать целебным, что делает возможной связь между гомеопатическим подобием и традиционной фармакологией (62).

ОБЩАЯ МОДЕЛЬ ПОДОБИЯ

После анализа нескольких возможных применений подобия в биологических системах мы опишем теперь общую модель этого основного принципа гомеопатии. В ранних исследованиях (10, 11, 27, 63) мы ввели концепцию *"регуляции гомеодинамических сетей в состоянии стресса"* на основе реакций этих сетей на стресс и возможной роли гомеопатической самоизлечивающей регуляции. Здесь мы суммируем и модернизируем эту концептуальную модель, что может быть полезным при рационалистическом обосновании основных механизмов гомеопатического подобия на разных уровнях биологической организации (молекулярном, клеточном, органическом и системном).

ГОМЕОДИНАМИКА БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ

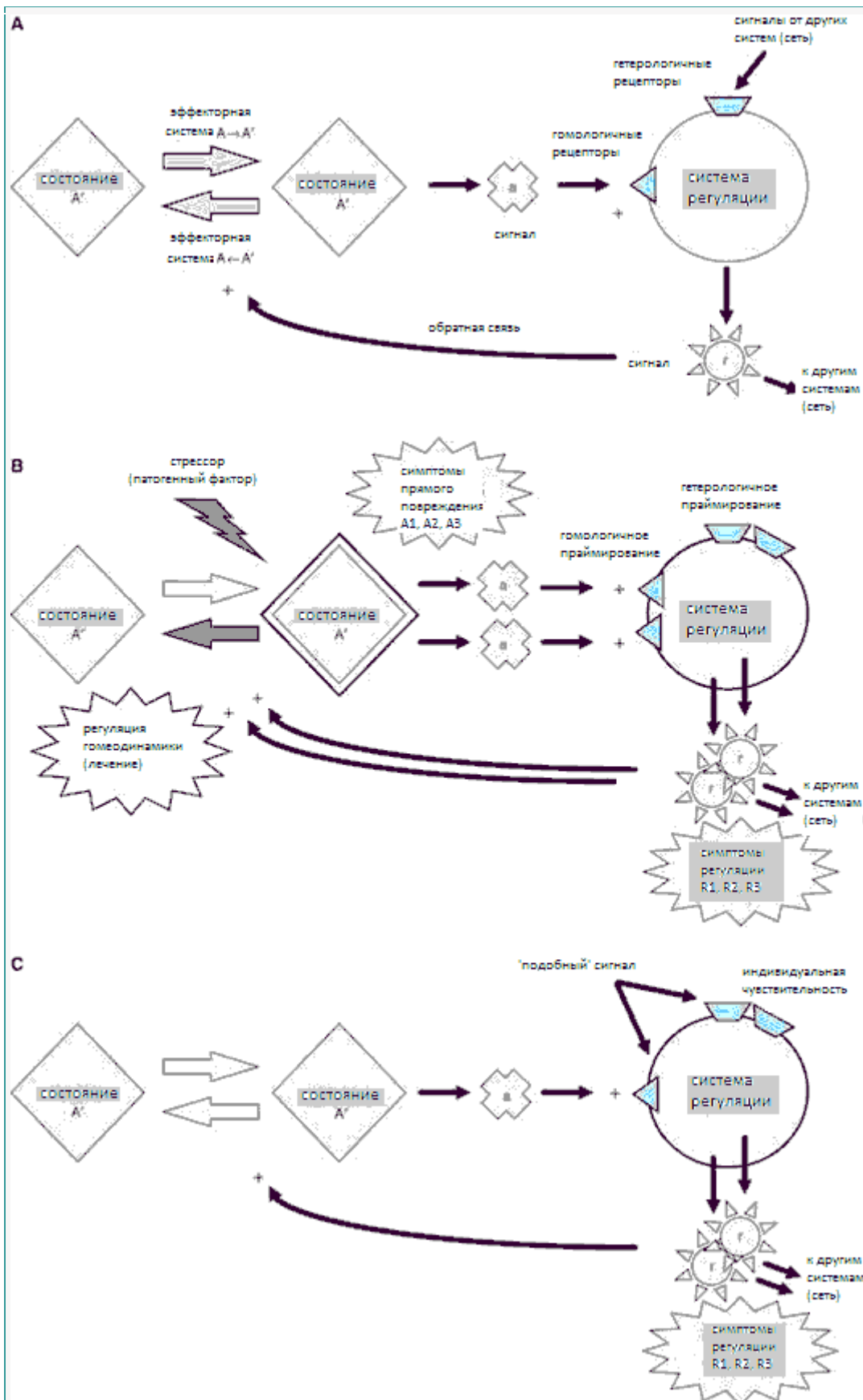
Концепция гомеостаза (правильнее называть его гомеодинамикой), представленная физиологом У. Б. Кэнноном (64), объясняет те виды деятельности, которые стремятся поддерживать параметры жизненной системы постоянными или изменяющимися в приемлемых пределах. Сам Ганеман основал свою медицинскую систему на законе действия и реакции. В § 63 "Органона" он описывает основной принцип:

Каждый фактор, каждое лекарство, действующее на жизненную силу, более или менее нарушает ее и вызывает определенные изменения в здоровье человека на больший или меньший период времени. Это называется первичным действием. Оно хотя и является результатом совместного действия лекарства и жизненной силы, но главным образом обусловлено все-таки первым. Его действию наша жизненная сила пытается противопоставить собственную энергию. Это ответное явление присуще уже нашей жизнеохраняющей силе и является ее симптоматической реакцией, называемой вторичным действием или противодействием.

Обратная связь — суть гомеодинамики

Для иллюстрации гомеодинамических концепций лучше всего обратиться к простой модели на рис. 5А. Рассмотрим переменный параметр $A-A'$ в состоянии дисбаланса и в обратимых состояниях, вызываемых действием двух операторных или эффекторных механизмов, которые могут изменять A на A' и наоборот. Мы рассматриваем A как нормальное состояние, а A' — как далекое от равновесия (состояние стресса или болезни). Никакой переменный гомеодинамический параметр не может работать надлежащим образом без некоторого управления, выполняемого одной или несколькими системами регуляции, получающими информацию от A' в форме сигнала "а", ассоциированного с конкретным состоянием этого переменного параметра (например, продукт ферментативной реакции пропорционален количеству имеющегося или функционирующего A'). Получив сигналы "а" (для чего у нее есть специфические рецепторы), система управления активируется и выдает сигнал "г", который ингибирует изменение $A-A'$ или запускает изменение $A'-A$. Рис. 5А иллюстрирует, что эти сигналы могут влиять на другие системы или другие эффекторные механизмы таким же образом, как у системы регуляции могут быть разные рецепторы, которые связывают различные активные сигналы. Следовательно, все гомеодинамические системы включены в широкую сеть, построенную на многих элементах. Модель на этом рисунке упрощенная; она фактически показывает лишь центральную структуру обратной связи сложной биологической гомеодинамики.

Рис. 5 Схематическое представление обратной связи в биологических системах (А), нормальной гомеодинамической реакции на стресс и на патогенные факторы (В), действия "подобного" сигнала на здоровые и чувствительные системы (гомеопатический "прувинг") (С).



Фаза реакции

В начале действия возмущающего фактора равновесие сдвигается к A' (рис. 5B), и сигнал "а" возрастает. Система регуляции в свою очередь увеличивает активность, создавая большее количество сигнала "r". Например, если "а" — передающая сигнал молекула (например, интерлейкин-1, цитокины, интерфероны), высвобождаемая из воспалительного экссудата, то иммунная система производит больше сигнала "r" (то есть антител, интерлейкина-2), таким образом возвращая систему эффекторов (фагоцитов или комплемента) к ее нормальной гомеодинамике, уничтожая избыток A' и восстанавливая состояние A (лечение). На начальной стадии заболевания система реагирует логично и эффективно в направлении равновесия и здоровья. Конечно, если бы сигнал "а" был ингибитором, то за изменением $A-A'$ последовало бы снижение функции системы регуляции (не показано на рисунке).

Как демонстрируется на рис. 5B, *симптомы* появятся, когда физиологические системы находятся в состоянии стресса, далеко от равновесия. Симптомы больше связаны с активацией (или ингибированием) эндогенных систем регуляции, чем с непосредственным повреждением из-за стрессора или патогенного фактора. Например, при инфекционных заболеваниях лихорадка, слабость, потеря аппетита, тахикардия и кожные сыпи являются продуктами реакции организма в основном благодаря молекулярным сигналам, таким как факторы комплемента, кинины, интерлейкин-6, адреналин и TNF.

В целом первоначальный отклик системы регуляции связан с *праймингом* ее собственной чувствительности по отношению к сигналу, представленному на рис. 5B как увеличение числа поверхностных рецепторов внутри системы. Мы описывали эту предварительную активацию в лейкоцитах как "*гомологичное* праймирование" (65), она может включать в себя и увеличение чувствительности рецепторов или сигнальной трансдукции. Но обычно праймирование не является специфическим из-за увеличения чувствительности и к другим раздражителям (*гетерологичное* праймирование), представленными здесь как создание системой регуляции новых рецепторов для веществ отличных от "а". Это событие является функциональным в плане адаптации к новым внешним условиям и укреплению коммуникационных сетей. Например, когда какая-то клетка, такая как лимфоцит (основной компонент защитных сил организма), стимулируется цитокином или другим специфическим антигеном, она становится "праймированной" для создания большего числа рецепторов к большему числу соединений. Другими примерами праймирования являются реакция бронхов у астматиков после антигенной стимуляции, индукция печени детоксифицирующих ферментов после приема алкоголя или лекарства, гипертрофия сердца после физической нагрузки и усиление синаптической стабильности нейронов (память).

Гомеопатический прувинг

На рис. 5C показан схематический вид гомеопатического прувинга: в "здоровой" сети систем регуляции экзогенный фармакологический сигнал может инициировать многие эффекты, подобные реакции на стресс. В соответствии с гомеопатическими принципами, так как большинство симптомов происходит из-за активации гомеодинамической системы, должна быть какая-то возможность воспроизведения их активации при помощи вещества, способного вызывать симптомы у здоровых и чувствительных субъектов. Теоретически, симптомы *подобные естественной реакции* можно воспроизвести, воздействуя активирующим (или ингибирующим) веществом через гомологичные или гетерологичные рецепторы. Получающаяся картина типичных признаков является "портретом" заболевания, вовлекающего те же системы регуляции при реакции на естественный стрессор.

ГОМЕОПАТИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

Традиционный подход доминирующего направления в медицине носит, в основном, редуccionистский и механистический характер. Он основан на определении и устранении патогенных факторов (например, терапия антибиотиками), на противодействии эндогенным сигналам (анти-TNF антитела), на торможении гиперактивных систем управления (противовоспалительные средства), на их стимуляции, если они слабы (иммуностимулирующие средства) или, наконец, на заместительной терапии (инсулин для диабетиков или пересадка костного мозга при тяжелом иммунодефиците). Этот подход работает при ряде условий, но когда нарушение гомеодинамики вызвано многими факторами или его причины неясны, возникают трудности с идентификацией всех специфических биохимических блоков или специфических молекул, которые могут потребоваться. Например, есть убедительные документальные подтверждения того, что психологический профиль или слабые функциональные расстройства отрицательно сказываются на здоровье в отдаленном будущем ([40](#), [66–68](#)).

С учетом ее фундаментальной сложности, регуляцию можно осуществить посредством принципа *подобия*, начиная с нового, холистического взгляда на то, что составляет жизненную силу и ее возможные динамические изменения. Ганеман писал в [§ 29](#) "Органона":

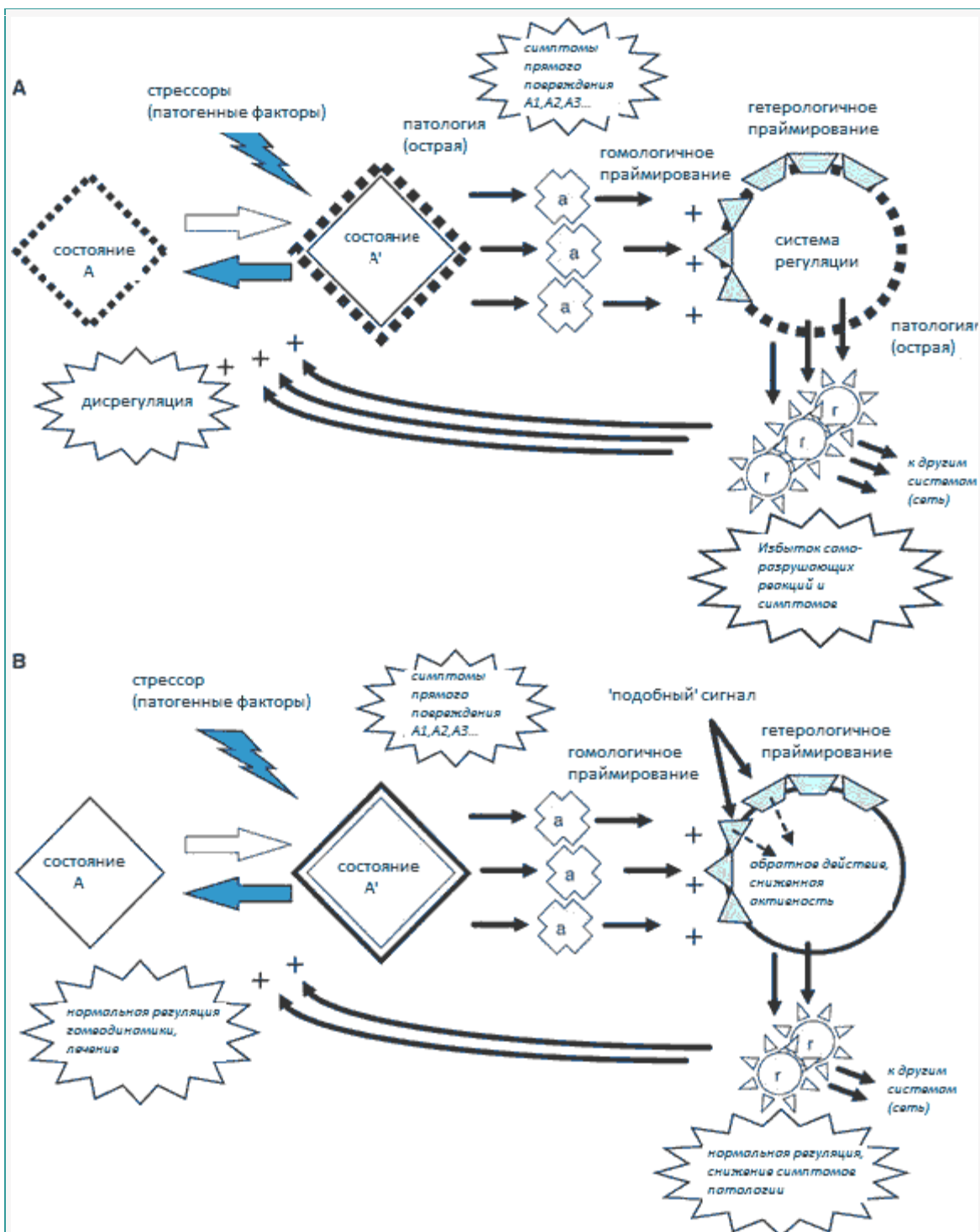
Каждое заболевание (не являющееся полностью хирургическим) заключается только в особом, болезненном, динамическом отклонении жизненной энергии (жизненного принципа).

"Динамическое отклонение жизненной энергии" можно перевести на язык современных терминов как гомеодинамические и коммуникационные нарушения. В отношении нашей основной модели мы должны различать два вида действия *simile*: первый относится к острым заболеваниям, второй — к хроническим.

Острые заболевания

Острое заболевание (рис. 6А) происходит, когда организм поражается внешним возбудителем и вследствие этого выдает гиперреакцию, нанося таким образом дополнительный ущерб; классические примеры этого риноконъюнктивит, абсцесс, тромбоз, панические атаки, пневмония, анафилаксия, грипп, шок. Помимо любых необходимых попыток устранить или ослабить возбудитель, в таком случае гомеопатическое вмешательство (рис. 6В) могло бы помочь в уменьшении риска гиперреакции.

Рис. 6 Схематическое изображение острого заболевания (А) и регулирующего действия гомеопатического принципа подобия (В)



Этот результат можно получить при помощи лекарственного средства, которое воспроизводит у здоровых субъектов симптомы болезни, создаваемые системой регуляции. В больном организме, который уже активизирован болезнью, действие "подобного" лекарства проявляется не усилением симптомов, а наоборот, противоположным эффектом, как описывалось ранее (например, нелинейность, гормезис, правило исходной величины). Следовательно, острое состояние продолжит свое физиологическое развитие в сторону излечения без риска чрезмерных реакций и с меньшим числом симптомов.

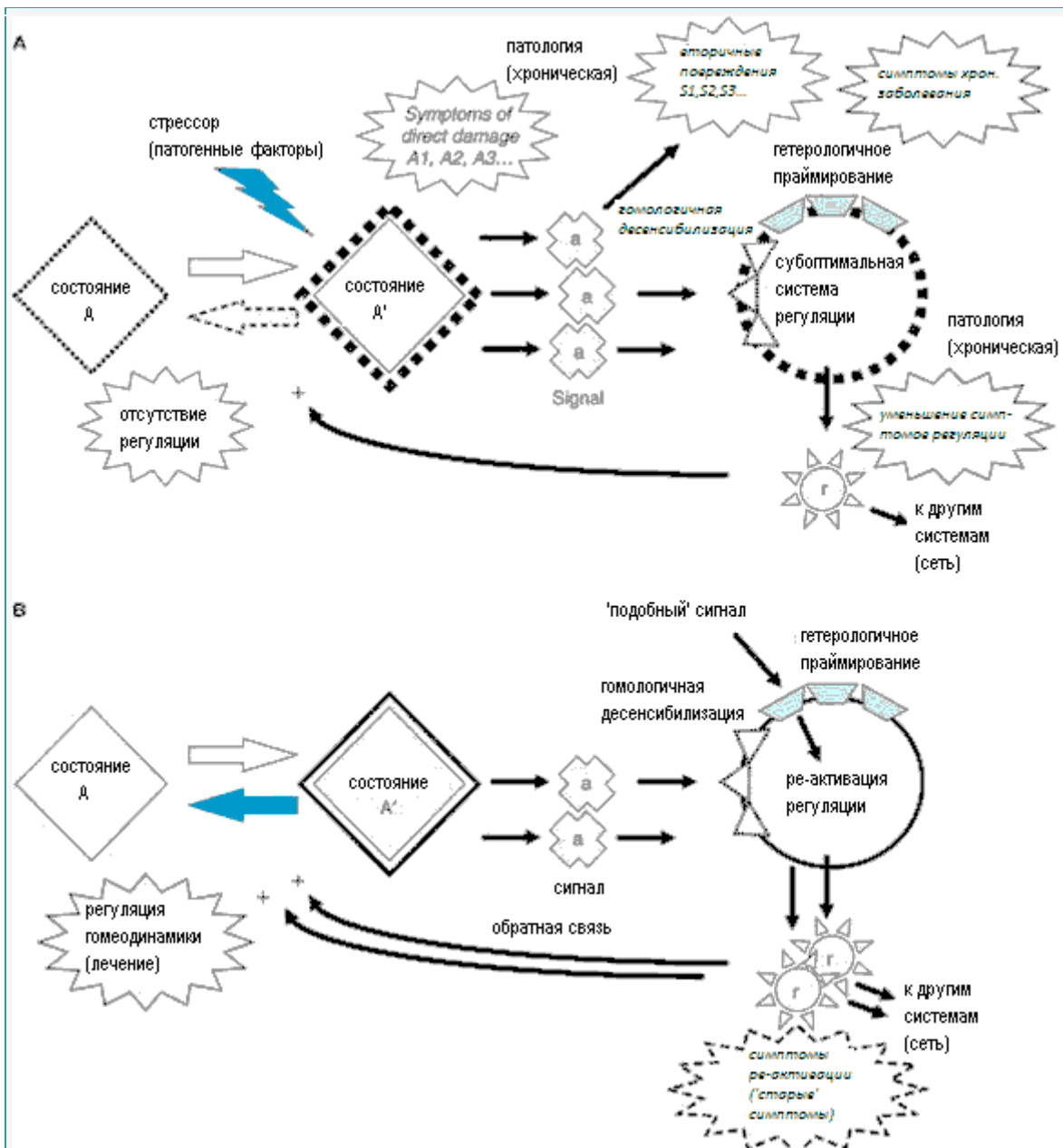
Другие регуляторные системы могут быть подавлены в ходе острого заболевания (не показано на рисунке), что вызывает, например, слабость, анорексию, потерю концентрации и т. п. В

таких случаях обращение действия "подобного" лекарства было бы связано со стимуляцией страдающих систем регуляции.

Хронические заболевания

Когда гомеодинамическое нарушение носит постоянный характер, после первоначальной реактивной фазы система регуляции может претерпеть значительное изменение состояния — она адаптируется к измененным условиям и будет все более подавлять свою собственную чувствительность к стойкому и более сильному сигналу (рис. 7А). Следовательно, адаптация позволяет этой системе пережить заболевание, которое иначе потребовало бы чрезмерных затрат энергии (постоянная активация систем регуляции и механизмов $A-A'$ и $A'-A$). Эту фазу можно рассматривать как основной фактор хронизации болезни, как описывалось ранее в оси гипоталамус — гипофиз — надпочечники (рис. 3В). Гомеодинамическое смещение самоподдерживается субоптимальной реакцией системы посредством десенсибилизации одной или нескольких систем регуляции.

Рис. 7 Схематическое представление хронического заболевания (А) и регулирующего действия гомеопатического принципа подобия (В)



С молекулярной точки зрения, клетки могут уменьшать число специфических рецепторов к "а" до полной их элиминации, могут уменьшить их афинность, уменьшить сигнальную трансдукцию в эффекторные системы (в нашем случае это выработка "r"). Это явление весьма специфично на рецепторном уровне; другими словами, занятые рецепторы исчезают, в то время как другие либо остаются, либо по меньшей мере увеличиваются в количестве; десенсибилизация имеет тенденцию быть агонист-специфической. Поведение разных рецепторов в клетках, претерпевающих изменение функционального состояния, четко показывается нашими экспериментами, сравнивающими нейтрофилы человека, изолированные либо от крови, либо от воспалительного экссудата кожи тех же субъектов (69). Воспалительные клетки реагируют окислительным взрывом на fMLP и вещество P, причем это взрыв в 2-3 раза сильнее окислительного взрыва, производимого клетками крови (праймирование). Реагирование на другие раздражители, такие как конкавалин А, напротив, не было праймировано, а реакция на TNF-α в экссудате уменьшилась по сравнению с клетками крови примерно на 50% (десенсибилизация). Поэтому воспалительные клетки по сравнению с

клетками крови одновременно являются праймированными, немодифицированными и десенсибилизированными в соответствии с разными задействованными рецепторами.

Так как система регуляции сохраняет другие чувствительности в болезненном состоянии и по всей вероятности тоже усиливает их (см. гетерологичное праймирование), система может быть реактивирована. Именно здесь мы видим фундаментальное достижение гомеопатической традиции — при хроническом заболевании (рис. 7В) гомеопатическое средство, определяемое как средство, вызывающее симптомы подобные симптомам болезни (с учетом общего течения болезни, они включают "старые" и конституциональные симптомы), активировало бы систему регуляции посредством других рецепторов и чувствительностей, нежели в для "а", но с тем же результатом за счет восстановления сигнала "г". Это явление активировало бы механизм противодействия $A'-A$. Поэтому гомеопатическое лекарство считается функциональным заменителем "а", к которому система уже не чувствительна, так как уже адаптировалась.

Гомеопатическое лекарство будет стимулировать гомеодинамическую обратную связь, "цепляя" полностью эффективные чувствительности, не блокированные болезнью. Вспоминая действие лекарств на совершенно здоровых субъектов (прувинг), можно предположить, что у больного субъекта эти лекарства помогут восстановлению введения специфической информации. При удалении стрессового фактора сеть найдет путь (аттрактор) назад, в здоровое состояние.

ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ "ПОТЕНЦИИ"

Второй основной принцип гомеопатии — это использование сверхмалых доз (более точное название в соответствии с гомеопатической терминологией — высокие разведения или высокие потенции), то есть доз, которые, очевидно, не содержат молекул активного вещества. Хотя данное исследование посвящено принципу подобия, будет оправданным краткое упоминание теорий и свидетельств того, как может действовать гомеопатическое лекарство высокого разведения. Необходимо ответить на два основных вопроса:

а. Может ли растворяющее вещество, такое как вода или водный раствор этанола какой-либо концентрации, принимать и сохранять какую-либо информацию исходного растворенного вещества?

б. Если признать, что некая фармакологическая информация сохраняется в гомеопатических растворах, как она может передаваться в организм и оказывать терапевтический эффект?

Вкратце, бóльшая часть результатов сходится на немолекулярной (или метамолекулярной) информации, переносимой молекулами растворяющего вещества (воды или смеси воды и спирта), которая может оказывать действие в организме через резонанс с системами биофизической регуляции ([10](#), [70–75](#)).

ФИЗИЧЕСКАЯ ПРИРОДА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Было проведено много исследований с целью предложить исчерпывающее объяснение физико-химической природы гомеопатических лекарств высокого разведения. Ряд экспериментальных результатов и физических теорий поддерживают возможность того, что

молекулы воды и этанола, которые являются типичными растворителями гомеопатических лекарств, каким-то образом связаны в некие динамические самоорганизующиеся структуры, описываемые как "*водные кластеры*" ([73](#), [76–78](#)). В этом случае эти физические состояния растворяющего вещества могут кодировать информацию, необходимую для активации биологических процессов, возможно, на уровне клеточных мембран.

В процессе последовательного разведения и встряхивания гомеопатического раствора в нем могло произойти расширение его физической структуры, подобно геометрически большим и разветвленным фрактальным образам, получающимся в результате итеративного математического алгоритма ([10](#), [79](#), [80](#)). Хотя сегодня такая гипотеза носит чисто умозрительный характер, последние научные подтверждения подталкивают нас к изучению такого труднодостижимого явления. Стоит заметить, что лабораторные модели гомеопатических растворов показывают чередующиеся пики активности ([5](#), [32](#)). При сравнении с контрольными образцами растворяющих веществ гомеопатические растворы показывают повышенную электрическую проводимость ([81](#), [82](#)), различимые сигналы ЯМР ([83](#)), излучение в оптическом диапазоне ([84](#)) и типичные термолюминесцентные картины при прохождении электромагнитных импульсов ([85](#)).

Кроме того, есть предположение, что концепция саморазвивающихся "когерентных доменов" (CD) в жидких кристаллах и воде следует квантовым электродинамическим теориям (QED) в отношении сжатого вещества ([86–89](#)). Эта теория опирается на различие поведения макроскопических ансамблей идентичных микроскопических систем и классического микроскопического взаимодействия, обусловленного слабыми силами; эти различия усиливаются при температуре ниже так называемой критической или при плотности выше "критической". CD принимают форму "фундаментальных блоков" сжатого вещества: атомы, молекулы, электроны и ядра настраиваются внутри блоков в макроскопическое (классическое) электромагнитное поле, что позволяет эффективный обмен частотами между CD разных систем. Имеются некоторые свидетельства влияния низкочастотных электромагнитных полей на воду ([90](#)) и на биологические структуры через изменения структурирования растворяющего вещества: облученные микроволнами растворы изменяют способность клеточной мембраны раскрывать ионные каналы, даже если облучение прекращается ([91–93](#)). Авторы называют это явление электромагнитной памятью воды.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ, КОМПЛЕКСНОСТЬ И РЕЗОНАНС

В соответствии с теорией динамических систем, весь организм и каждую клетку можно описать как сложные системы, где "равновесие" — это особый случай аттрактора, объединение некоторого числа аттракторов ([94–99](#)). Следовательно, здоровые и патологические состояния можно интерпретировать как разные типы аттракторов, которые могут преобразовываться друг в друга через бифуркации или критические пертурбации. Важной характеристикой таких аттракторов является их хаотическая динамика, называемая "сенситивная зависимость от начальных условий и пертурбаций". Малые различия в начальных условиях или пертурбациях траекторий в пространстве или состояниях приводят к важным различиям в результирующем явлении ([100–102](#)).

Дальнейшие изучения фракталов и детерминистского хаоса будут влиять на понимание физиологии и патологии, позволив описать терапевтическое воздействие периодических раздражителей (включая физиологический стресс, акупунктуру, электрокардиостимуляцию,

психотерапию и т. п.), различных фармакологических соединений ([103](#)) и гомеопатических средств высоких разведений ([11](#), [104–108](#)). Очень слабые и очень специфические сигналы могут действовать в унисон с резонансной принимающей системой (системами), становясь таким образом "регуляторами" ее (их) дисрегуляции и дисбаланса, где выбор в точке бифуркации зависит от слабых колебаний между порядком и хаосом.

В этой связи возможный эффект сильно разведенных и встряхнутых лекарств имеет шанс на научное объяснение. Заболевание можно рассматривать как функциональную или молекулярно-структурную аномалию и как нарушение общей сети электромагнитных коммуникаций: происходят взаимодействия на дальних расстояниях между колеблющимися элементами (молекулы, нервные центры, органы лишь некоторые из них), чьи частоты когерентны и специфичны, другими словами, находятся в резонансе. Поэтому болезнь — это *нарушение внутренних излучателей и их коммуникаций*. Следовательно, гомеопатическое лекарство можно рассматривать как малое количество вещества, в котором колеблющиеся в фазе элементы могли бы через резонанс когерентно передавать частоты колебаний как колебательным, так и нелинейным биологическим жидкостям или сложным "метастабильным" структурам (макромолекулам, различным конформациям протеинов, мембранам, волокнистым структурам, рецепторам).

ПРИНЦИП ПОДОБИЯ КАК ЭВРИСТИЧЕСКИЙ ПРИНЦИП

Суммируем: гомеопатический принцип подобия можно заново определить как эвристический принцип, принцип биологического и клинического исследования, помогающий в нахождении терапевтических стратегий: в классической гомеопатии "подобные" — это те вещества, которые вызывают симптомы, близкие симптомам болезни во всей ее патологической, психологической и физиологической сложности. Применение лекарства к больному организму восстановило бы синхронизм и совместное действие клеточных ферментов, метаболические циклы, молекулярные петли обратных связей, биопотенциалы с последующим более эффективным совместным действием и более эффективным использованием энергии.

Эти два подхода к системной регуляции — научный, или редукционистский, и гомеопатический, или холистический, — не конфликтуют друг с другом, но доминирующая фармакология применяет "структурный" аналог, определяемый как связывание молекул со специфическими рецепторами или ферментами целевой системы (если она известна). Классическая гомеопатия применяет "функциональный" аналог, определяемый как разведенное вещество, способное регулировать и/или запускать гомеодинамические системы. Этот вид функциональной аналогии, основанный на подобии симптомов, можно использовать, даже если нет точных сведений о рецепторах или эффекторных ферментах в сложных гомеодинамических сетях.

Доминирующая фармакология намного более определена, когда известен точный механизм заболевания, и поэтому можно назначить специфические лекарства. Гомеопатия может быть более эффективной при учете комплексности заболевания и тонких регулировках. Гомеопатический подход может быть полезным особенно потому, что он фокусируется не на причине болезни, а на телеономии реакции пациента. Поэтому его надо рассматривать не как альтернативный подход, а как дополнительный к эффективному использованию лекарств.

Например, многие люди часто заражаются (в основном инфекциями верхних дыхательных путей) из-за перемены климата, холодной погоды, стресса или контакта с инфицированным человеком (в школах или больницах). Известно, что часто нет молекулярного или генетического объяснения, полностью объясняющего такую подверженность инфекциям. Очевидно, что непосредственная причина инфекции может быть микробной, но также верно, что вся "среда" играет важную роль. Поэтому более логичный и эффективный подход — сосредоточиться на стимуляции комплексного отклика, что есть краеугольный камень гомеопатии (6, 7).

ПРИМЕЧАНИЯ

- (1) Hahnemann CFS. [Versuch über ein neues Princip zur Auffindung der Heilkräfte der Arzneisubstanzen](#) (Essay on a new principle for ascertaining the curative powers of drugs). Hufeland's J (1796) 2:391–439.
- (2) Boyd LJ. A Study of the Simile in Medicine (1936) Philadelphia: Boericke and Tafel.
- (3) Bellavite P, Conforti A, Piasere V, Ortolani R. Immunology and homeopathy. 1. Historical background. Evid Based Complement Alternat Med (2005) 2:441–52.
- (4) 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.
- (5) Bellavite P, Conforti A, Ortolani R. Immunology and homeopathy. 3. Experimental studies on animal models. Evid Based Complement Alternat Med (2006) 3:171–86.
- (6) Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, Piasere V, Benato G, Conforti A. Immunology and homeopathy. 4. Clinical studies – part 1. Evid Based Complement Alternat Med (2006) 3: 293–301.
- (7) Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, Piasere V, Benato G, Conforti A. Immunology and homeopathy. 4. Clinical studies – part 2. Evid. Based. Complement Alternat. Med (2006) 3:397–409.
- (8) Kleijnen J, Knipschild P, ter Riet G. Clinical trials of homoeopathy. Br Med J (1991) 302:316–23.
- (9) Bellavite P, Signorini A. Physiopathological models of the similia principle. (1996) Proceedings of the 51st L. M. H. I. International Congress Capri, 2–6 October 1996. 98–106.
- (10) Bellavite P, Signorini A. The Emerging Science of Homeopathy (2002) Berkeley (CA): North Atlantic.
- (11) Bellavite P. Complexity science and homeopathy. A synthetic overview. Homeopathy (2003) 92:203–12.
- (12) Townsend JF, Luckey TD. Hormologosis in pharmacology. J Am Med Ass (1960) 173:44–8.
- (13) Sagan LA. On radiation, paradigms and hormesis. Science (1989) 245:574.
- (14) Macklis RM, Beresford B. Radiation hormesis. J Nucl Med (1991) 32:350–9.
- (15) Von Zglinicki T, Edwall C, Ostlund E, Lind B, Nordberg M, Ringertz NR, et al. Very low cadmium concentrations stimulate DNA synthesis cell growth. J Cell Sci (1992) 103:1073–81.
- (16) Stebbing AR. A theory for growth hormesis. Mutat Res (1998) 403:249–58.
- (17) Olivieri G. Adaptive response and its relationship to hormesis and low dose cancer risk estimation. Hum Exp Toxicol (1999) 18:440–2.
- (18) Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis as a biological hypothesis. Environ Health Perspect (1998) 106:(Suppl 1): 357–62.
- (19) Renn O. Implications of the hormesis hypothesis for risk perception and communication. Hum Exp Toxicol (1998) 17:431–8.
- (20) Rozman KK, Doull J. Scientific foundations of hormesis. Part 2. Maturation, strengths, limitations, and possible applications in toxicology, pharmacology, and epidemiology. Crit Rev Toxicol (2003) 33:451–62.
- (21) Schulz H. Über die Theorie der Arzneimittelwirkung. Virchow's Archiv (1877) 108:423–34.
- (22) Schulz H. Über Hefegifte. Arch Fuer Physiol (1888) 42:517–41.

- (23) Martius F. Das Arndt-Schulz Grundgesetz. *Muench Med Wschr* (1923) 70:1005–6.
- (24) Heine H, Schmolz M. Immunoregulation via "bystander suppression" needs minute amounts of substances — a basis for homeopathic therapy? *Med Hypotheses* (2000) 54:392–3.
- (25) Calabrese EJ, Baldwin LA. The marginalization of hormesis. *Hum Exp Toxicol* (2000) 19:32–40.
- (26) Bellavite P, Chirumbolo S, Santonastaso C, Biasi D, Lussignoli S, Andrioli G. Dose-dependence of the various functional responses of neutrophils to formylpeptides. Activation, regulation, and inverse effects according to the agonist dose and cell condition. In: *Signals and Images* — Bastide M, ed. (1997) Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. 111–9.
- (27) Bellavite P, Lussignoli S, Semizzi M, Ortolani R, Signorini A. The similia principle. From cellular models to regulation of homeostasis. *Brit Hom J* (1997) 86:73–85.
- (28) Bellavite P, Chirumbolo S, Lippi G, Andrioli G, Bonazzi L, Ferro I. Dual effects of formylpeptides on the adhesion of endotoxin-primed human neutrophils. *Cell Biochem Funct* (1993) 11:231–9.
- (29) Bellavite P, Carletto A, Biasi D, Caramaschi P, Poli F, Suttora F, et al. Studies of skin-window exudate human neutrophils: complex patterns of adherence to serum-coated surfaces in dependence on FMLP doses. *Inflammation* (1994) 18:575–87.
- (30) Dennig D, Mecheri S, Bourhis JH, Hoffman MK. Interleukin-2 may enhance or inhibit antibody production by B cells depending on intracellular cAMP concentration. *Immunology* (1992) 77:251–5.
- (31) Masini E, Blandina P, Brunelleschi S, Mannaioni PF. Evidence for H2-receptor-mediated inhibition of histamine release from isolated rat mast cells. *Agents Actions* (1982) 12:85–8.
- (32) Belon P, Cumps J, Ennis M, Mannaioni P, Roberfroid M, Sainte-Laudy J, et al. Histamine dilutions modulate basophil activation. *Inflamm Res* (2004) 53:181–8.
- (33) Widakowich J. Pharmacodynamic principles of homeopathy. *Med Hypotheses* (2000) 54:721–2.
- (34) Oberbaum M, Cambar J. Hormesis: dose-dependent reverse effects of low and very low doses. In: *Ultra High Dilution* — Endler PC, Schulte J, eds. (1994) Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. 5–18.
- (35) 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.
- (36) Van Wijk R, Wiegant FAC, Souren JEM, Ovelgonne JH, van Aken JM, Bol AWJM. A molecular basis for understanding the benefits from subharmful doses of toxicants. *Biomed Ther* (1997) 15:4–13.
- (37) Wiegant FA, Souren JEM, Van Wijk R. Stimulation of survival capacity in heat shocked cells by subsequent exposure to minute amounts of chemical stressors; role of similarity in hsp-inducing effects. *Hum Exp Toxicol* (1999) 18:460–70.
- (38) Chattopadhyay S. Proposition of a new system of medicine based on tolerance principle. *Med Hypotheses* (2002) 59:191–203.
- (39) Bernardini S, Dei A. Hormesis may provide a central concept for homeopathy development. *Toxicol Appl Pharmacol* (2006) 211:84.
- (40) Solomon GF. Stress, hormones, immunity, the complexity of intertwined systems, and the simplicity of humanism. *J Intensive Care Med* (1997) 12:219–22.
- (41) Cohen S, Tyrrel DAJ, Smith AP. Psychological stress and the susceptibility to the common cold. *New Engl J Med* (1991) 325:606–12.
- (42) Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* (1995) 345:99–103.
- (43) Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry* (2005) 20:S302–6.
- (44) Hyland ME, Lewith GT. Oscillatory effects in a homeopathic clinical trial: an explanation using complexity theory, and implications for clinical practice. *Brit Hom J* (2002) 91:145–9.
- (45) Guajardo G, Bellavite P, Wynn S, Searcy R, Fernandez R, Kayne S. Homeopathic terminology: a consensus quest. *Brit Hom J* (1999) 88:135–41.

- (46) Bellavite P, Pettigrew A. Miasms and modern pathology. *Homeopathy* (2004) 93:65–6.
- (47) Milgrom LR. Patient-practitioner-remedy (PPR) entanglement. Part 6. Miasms revisited: non-linear quantum theory as a model for the homeopathic process. *Homeopathy* (2004) 93:154–8.
- (48) Boustia 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.
- (49) 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.
- (50) Adams DO, Hamilton TA. Macrophages as destructive cells in host defense. In: *Inflammation — Gallin JI, ed. (1992) 2nd. New York: Raven Press. 637–62.*
- (51) Wilder J. Das 'Ausgangswert-Gesetz', ein unbeachtetes biologisches Gesetz und seine Bedeutung für Forschung und Praxis. *Zeit d Gesamte Neur u Psych* (1931) 137:317.
- (52) Wilder J. Stimulus and Response: The Law Of Initial Value (1967) Bristol: Wright.
- (53) Eskinazi D. Homeopathy re-revisited: is homeopathy compatible with biomedical observations? *Arch Intern Med* (1999) 159:1981–7.
- (54) Teixeira MZ. Similitude in modern pharmacology. *Brit Hom J* (1999) 88:112–20.
- (55) Milgrom LR. Patient-Practitioner-Remedy (PPR) entanglement, Part 7: a gyroscopic metaphor for the vital force and its use to illustrate some of the empirical laws of homeopathy. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* (2004) 11:212–23.
- (56) Bond RA. Is paradoxical pharmacology a strategy worth pursuing? *Trends Pharmacol Sci* (2001) 22:273–6.
- (57) Xu XJ, Colpaert F, Wiesenfeld-Hallin Z. Paradoxical opioid hyperalgesia and inverse tolerance. *Trends Pharmacol Sci* (2003) 24:634–9.
- (58) Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* (2000) 22:75–80.
- (59) Doux JD, Bazar KA, Lee PY, Yun AJ. Can chronic use of anti-inflammatory agents paradoxically promote chronic inflammation through compensatory host response? *Med Hypotheses* (2005) 65:389–91.
- (60) Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Paradoxical strategy for treating chronic diseases where the therapeutic effect is derived from compensatory response rather than drug effect. *Med Hypotheses* (2005) 64:1050–9.
- (61) Yun AJ. The intellectual lineage of paradoxical pharmacology strategy. *Med Hypotheses* (2005) 65:815.
- (62) Teixeira MZ. Homeopathic use of modern medicines: utilisation of the curative rebound effect. *Med Hypotheses* (2003;) 60:276–83.
- (63) Bellavite P, Andrioli G, Lussignoli S, Signorini A, Ortolani R, Conforti A. Scientific reappraisal of the "Principle of Similarity". *Med Hypotheses* (1997) 49:203–12.
- (64) Cannon WB. Stresses and strains of homeostasis. *Am J Med Sci* (1935) 1–14.
- (65) Bellavite P, Chirumbolo S, Lippi G, Guzzo P, Santonastaso C. Homologous priming in chemotactic peptide-stimulated neutrophils. *Cell Biochem Funct* (1993) 11:93–100.
- (66) Stroebe CF. Somatization and alexithymia as aspects of mind-body intelligence. *Advances—J. Body-Mind Health* (1998) 14:113–7.
- (67) Denollet J. Type D personality. A potential risk factor refined. *J Psychosom Res* (2000) 49:255–66.
- (68) Duncko R, Makatsori A, Fickova E, Selko D, Jezova D. Altered coordination of the neuroendocrine response during psychosocial stress in subjects with high trait anxiety. *Prog* (2006;) 30:1058–66.
- (69) Biasi D, Bambara LM, Carletto A, Caraffi M, Serra MC, Chirumbolo S, et al. Factor-specific changes of the oxidative metabolism of exudate human neutrophils. *Inflammation* (1993) 17:13–23.
- (70) Bastide M. Information and communication in living organisms. In: *Fundamental Research in*

Ultra High Dilution and Homeopathy —Schulte J, Endler PC, eds. (1998;) Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. 229–39.

(71) Schulte J. Effects of potentization in aqueous solutions. *Brit Hom J* (1999) 88:155–60.

(72) Endler PC, Schulte J. Homoopathie und Bioresonanztherapie. In: *Physiologische und Physikalische Voraussetzungen Grundlagenforschung* (1997) Wien: Medizinverlag Maudrich.

(73) Smith CW. Quanta and coherence effects in water and living systems. *J Altern Complement Med* (2004) 10:69–78.

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

(75) Tschulakow AV, Yan Y, Klimek W. A new approach to the memory of water. *Homeopathy* (2005) 94:241–7.

(76) Anagnostatos GS. Small water clusters clathrates in the preparation process of homeopathy. In: *Ultra High Dilution* — Endler PC, Schulte J, eds. (1994) Dordrecht: Kluwer Academic Publishers. 121–8.

(77) Sukul NC, Sukul A. *High Dilution Effects: Physical and Biochemical Basis* (2003) Dordrecht: Kluwer.

(78) Roy R, Tiller W, Bell IR, Hoover MR. The structure of liquid water. Novel insights from materials research; potential relevance to homeopathy. *Mat Res Innovat* (2005) 9:98– 103.

(79) Garner C, Hock N. Chaos theory and homeopathy. *Berlin J Res Hom* (1991) 1:236–42.

(80) Shepperd J. Chaos theory: implications for homeopathy. *J Am Inst Homeopathy* (1994) 87:22–9.

(81) Elia V, Napoli E, Niccoli M, Nonatelli L, Ramaglia A, Ventimiglia E. New physico-chemical properties of extremely diluted aqueous solutions. A calorimetric and conductivity study at 25°C. *J Thermal Anal Calorim* (2004) 78:331–42.

(82) Elia V, Niccoli M. New physico-chemical properties of extremely diluted aqueous solutions. *J Thermal Anal Calorim* (2004) 75:815–36.

(83) Demangeat JL, Gries P, Poitevin B, Driesbeke JJ, Zahaf T, Maton F, et al. Low-field NMR water proton longitudinal relaxation in ultrahighly diluted aqueous solutions of silica-lactose prepared in glass material for pharmaceutical use. *Appl Magn Reson* (2004) 26:465– 81.

(84) 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.

(85) Rey LR. Thermoluminescence of ultra-high dilutions of lithium chloride and sodium chloride. *Physica* (2003) A323:67–74.

(86) Preparata G. *Quantum Electrodynamics Coherence in Matter* (1995) Singapore: World Scientific.

(87) Preparata G. Regimi coerenti in Fisica e Biologia. Il problema della forma. *Biology Forum. Biology Forum* (1997) 90:434–6.

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

(89) Ho MW, Popp FA, Warnke U. *Bioelectrodynamics and Biocommunication* (1994) Singapore: World Scientific.

(90) Vallee P, Lafait J, Mentre P, Monod MO, Thomas Y. Effects of pulsed low frequency electromagnetic fields on water using photoluminescence spectroscopy: role of bubble/water interface. *J Chem Phys* (2005) 122:114513.

(91) Fesenko EE, Gluvstein AY. Changes in the state of water, induced by radiofrequency electromagnetic fields. *FEBS Lett* (1995) 367:53–5.

(92) Fesenko EE, Geletyuk VI, Kazachenko VN, Chemeris NK. Preliminary microwave irradiation of water solutions changes their channel-modifying activity. *FEBS Lett* (1995) 366:49–52.

- (93) Fesenko EE, Popov VI, Novikov VV, Khutsian SS. Water structure formation by weak magnetic fields and xenon. Electron microscopic analysis. *Biofizika* (2002) 47:389–94.
- (94) Elbert T, Ray WJ, Kowalik ZJ, Skinner JE, Graf KE, Birbaumer N. Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiol Rev* (1994) 74:1–47.
- (95) Bellavite P. Disease as information disorder. *Advances—J. Body-Mind Health* (1997) 13:4–7.
- (96) Bellavite P, Semizzi M, Lussignoli S, Andrioli G, Bartocci U. A computer model of the five elements theory of traditional Chinese medicine. *Complement Ther Med* (1998) 6:133–40.
- (97) Callard R, George AJ, Stark J. Cytokines, chaos, and complexity. *Immunity* (1999) 11:507–13.
- (98) Mainzer K. Thinking in Complexity. In: *The Complex Dynamics of Matter, Mind, and Mankind* (1994) Berlin-Heidelberg: Springer Verlag.
- (99) Holland JH. *Emergence. From Chaos to Order* (2000) Reading (MA): Addison-Wesley.
- (100) Shinbrot T, Grebogi C, Ott E, Yorke JA. Using small perturbations to control chaos. *Nature* (1993) 363:411–7.
- (101) Garfinkel A, Spano ML, Ditto WL, Weiss JN. Controlling cardiac chaos. *Science* (1992) 257:1230–5.
- (102) Germain RN. The art of probable: system control in the adaptive immune system. *Science* (2001) 293:240–5.
- (103) van Rossum JM, de Bie JEGM. Chaos and illusion. *Trends Pharmacol Sci* (1991) 12:379–83.
- (104) Ruiz G, Torres JL, Michel O, Navarro R. Homeopathic effect on heart rate variability. *Brit Hom J* (1999) 88:106–11.
- (105) Torres JL, Ruiz G. Stochastic resonance and the homeopathic effect. *Brit Hom J* (1996) 85:134–40.
- (106) Schwartz GE, Russek LG, Bell IR, Riley D. Plausibility of homeopathy and conventional chemical therapy: the systemic memory resonance hypothesis. *Med Hypotheses* (2000) 54:634–7.
- (107) Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE. Translating a nonlinear systems theory model for homeopathy into empirical tests. *Altern Ther Health Med* (2002) 8:58–66.
- (108) Bell IR, Koithan M, Gorman MM, Baldwin CM. Homeopathic practitioner views of changes in patients undergoing constitutional treatment for chronic disease. *J Altern Complement Med* (2003) 9:39–50.