

Модел на ефекта на хомеопатичните лекарства: нискодозирани наночастици, алостична кръстосана адаптация и времева сензибилизация в комплексна адаптивна система

Айрис Бел^{1,2*} и Мери Койтън^{1,2}

Резюме

Увод:

Този документ предлага нов модел за въздействие на хомеопатичното лекарство върху живи системи. Изследванията показват, че хомеопатичните лекарства (а) съдържат измерими източници и наночастици на силициев диоксид, хетерогенно разпръснати в колоиден разтвор; (б) действат чрез модулиране на биологична функция върху алостатична мрежа за реагиране на стрес; (в) предизвикват двуфазни действия върху живите системи чрез органно зависими адаптивни и ендогенно усилващи се въздействия; (г) повишават системната устойчивост.

Обсъждане:

Предложените активни съставки на хомеопатични лекарства са наночастици от изходна субстанция в колоиден разтвор на водна основа, а не лекарства в насипна форма. Наночастиците имат уникални биологични и физико-химични свойства, включително увеличена каталитична реактивност, протеинова и ДНК адсорбция, бионаличност, обезпечават щадяща доза, имат електромагнитни и квантови въздействия, които са различни от тези на материалите в насипна форма. Тритурирането и/или сукусиране в течна форма по време на класическата подготовка на лекарственото средство създава „низходящи“ наноструктури. Растенията могат да биосинтезират лекарствени шаблони на наноструктури на силициев диоксид. Наночастиците стимулират хормезиса, т.е. благоприятния адаптивен отговор при ниска доза. Хомеопатичните лекарства, предписани в ниски дози, вземани през определени периоди, действат като биологични сигнали, които стимулират алостатичната мрежа за биологичен отговор на организма при стрес, предизвиквайки нелинейна модулаторна самоорганизираща се промяна. Потенциалните механизми включват зависима от времето сензибилизация (ЗВС), вид адаптивна пластичност/метапластичност, включваща постепенното усилване на реакциите на приемащите, които сменят посоката си и се колебаят във физиологичните си граници. За да мобилизира хормезиса и ЗВС, лекарството трябва да бъде окачествено като *явна, но с ниско ниво нововъзникнала заплаха, стресов фактор или хомеостатично нарушение за целия организъм*. Наночастиците от силициев диоксид адсорбират източника на лекарството и усилват въздействието му. Правилно дозираното и разпределено във времето лекарство предизвиква първичен компенсаторен обрат в посока на неадаптивната динамика на алостатичната мрежа, като по този начин увеличава устойчивостта и води до възстановяване от заболяване.

(Продължава на следващата страница)

*Адрес за кореспонденция: ibell@email.arizona.edu

¹Факултет по семейна и обществена медицина, Медицински колеж към Университета на Аризона, 1450 N Cherry, MS 245052, Tucson, AZ 85719, USA

²Колеж за медицински сестри към Университета на Аризона, Tucson, AZ, USA

(Продължение от предходната страница)

Обобщение:

Хомеопатичните лекарства се разглеждат като изходни наночастици, които мобилизират хормезиса и зависимата от времето сензибилизация чрез нефармакологично въздействие върху специфични биологични адаптивни и усилващи се механизми. Наночастичното съдържание в хомеопатичните лекарства ги отличава от конвенционалните лекарства по структура, морфология и функционални свойства. Резултатите ще зависят от способността на организма да реагира на лекарството като нов стресов фактор или хетеротипна биологична заплаха чрез инициране на обрат в кумулативните, кръстосано-адаптирани биологични неадаптации, предизвикващи заболяване в алоstaticната мрежа за реагиране на стрес. Системната устойчивост ще се подобри. Този модел осигурява основата за теоретични изследвания за ролята на наночастиците в живите системи, за механизмите на действие на хомеопатичните лекарства и съответното приложение в наномедицината.

Ключови думи:

Хомеопатия, наночастици, силициев диоксид, епитаксис, хормезис, кръстосана адаптация, зависи от времето сензибилизация, метапластичност, алостаза, комплексна адаптивна система, мрежа за реагиране на стрес, устойчивост, наномедицина .

Изходни данни

Целта на настоящия документ е да предложи модел, който обяснява начина, по който хомеопатичните лекарства действат върху живите системи (Фигура 1). Конвенционалните научни изследвания показват, че класически пригответените хомеопатични лекарства (А) съдържат измерими изходни наночастици (НЧ) и/или наночастици силициев диоксид с адсорбирани изходни материали [1-4], които са хетерогенно разпръснати в колоиден разтвор; (В) действат чрез модулиране на биологична функция на алоstaticната мрежа за реагиране на стрес [5, 6], включително цитокини, оксидативен стрес и протеини на топлинния шок [7,8], както и функциите на имунната, ендокринната, метаболитната, автономната и централната нервна система [9,10]; (С) предизвикват двуфазни действия на адаптивната пластичност на живите системи [11-15] чрез органно зависими и ендогенно усилващи се въздействия, а не чрез зависими от агента фармакологични ефекти [16]. Действието на наночастиците в хомеопатичното лекарство включва зависими от състоянието и времето адаптивни промени [7, 8, 17-20] в рамките на комплексния адаптивен организъм [19-22]. Основният клиничен резултат е (D) подобрене на системната устойчивост към бъдещи екологични стресови фактори и връщане към нормалната здравословна хомеостаза [23]. Заболяването отшумява като косвен резултат от изменението на динамиката на системата, поддържаща първоначалното му проявление [21, 22], а не като пряк резултат от потискане на симптомите на органите-мишени.

Предлагани са различни теории за обяснение на действието на хомеопатичните лекарства, например постоянна памет на уникалната структура на водата, водата-етанолови групи, епитаксис и наномехурчета [24-32], образувани от стъклените съдове кристали и структури силициев диоксид [4], електромагнитно въздействие [33], биологични сигнали [9], квантово макро-вплитане [34,35], нелинейна динамика на комплексните системи [13, 19, 20], стресорни ефекти и хормезис [36-38]. Настоящият модел „Наночастици-кръстосано адаптиране-сензибилизация“ включва и доразвива много концептуални положения и емпирични изводи от целия обем предходни разработки, като същевременно предлага интегриран и цялостен синтез за системно тестване [39].



Фигура 1 Модел на действие на хомеопатично лекарство на основата на наночастици: хормеза, алостатично кръстосано адаптиране и зависима от времето сенсбилизация на нелинейната медиаторна мрежа за реагиране на стрес. Общото и локалното лечение се осъществяват като самоорганизирана комплексна адаптивна система в отговор на действието на персонализирано лекарство, което служи за стресов фактор, т.е. холистична наномедицина: стимулирана от екзогенни наночастици самостоятелно усилваща се двупосочна адаптивна промяна (вижте текста).

Хомеопатията представлява над 200-годишна система на комплементарна и алтернативна медицина (КАМ), разработена от немския лекар д-р Самуел Ханеман. Тази област се характеризира с добре формулирана практическа теория [40], обширна клинична литература с описание на случаи [41], високи нива на удовлетвореност на пациентите [42, 43] и нарастваща съвременна изследователска база [44, 45]. Независимо от това, хомеопатията поражда силен скептицизъм на фона на КАМ, който до голяма степен се дължи на характера на лекарствените средства (хомеопатични лекарства). Класическият процес на производство на хомеопатични лекарства включва тритуриране в лактоза и/или серийно разреждане във воден разтвор на етанол и сукусия (енергични повтарящи се цикли на разклащане с ръка или с използване на стандартизирана механична ръка, удряща се в твърда повърхност) в стъклени флакони, съдържащи воден разтвор на етанол [40]. Обичайното разреждане се състои от една част изходно вещество към 9 части разредител (1/10, десетични, D- или X-потенции) и 1 част изходно вещество към 99 части разтворител (1/100, стотни или C-потенции). По правило изходното вещество има растителен, минерален или животински произход.

След започване на изпълнението на стъпките по разреждане и тритуриране в лактоза и/или сукусия в течни разтворители, ниските потенции на хомеопатичното лекарство, приготвени от матерния разтвор, т.е. 1X до 23X или 1C до 11C, теоретично трябва все още да съдържат молекули на изходния материал в свободна форма, както и изходни наночастици [3, 46]. Теоретично се предполага, че след повтарящите се стъпки на разреждане остават все по-малко молекули на изходния

материал в свободна форма в действителния разтвор, докато в крайна сметка от тях не би трябвало да е останало нищо в разтвора, когато е преминато числото на Авогадро (6×10^{23}), т.е. в потенции по-високи от 24X или 12C. Обичайните клинични химически анализи могат в най-добрия случай да намерят сравнително нисък брой изходни молекули в свободна форма при лекарства в ниски потенции и изобщо не установяват тяхното присъствие в по-високи потенции. В резултат на това конвенционалните учени медици и химици отказват да признаят правдоподобността на хомеопатията на базата на предполагаемата липса на достатъчен изходен материал в свободна форма, който би могъл да окаже „обичайния“ фармакологичен зависимост от дозата ефект. Съгласно стандартната клинична фармакология по-ниските „доза“ на веществата в свободна форма трябва да имат по-слаб ефект или да нямат изобщо никакъв биологичен ефект.

Така представена ситуацията изглежда вярна, ако са верни основните предположения – т.е. ако хомеопатичните лекарства са обикновени, разтворени и разредени химични препарати в свободна форма в обичаен разтвор, които могат да действат само фармакологично [47] с линейна зависимост между дозата и реакцията. Все пак, процедурите на тритуриране и сукусиране при класическото приготвяне на хомеопатичните лекарства действително могат да представляват груби ръчни методи за създаване на „низходящи“ структури от наночастици от изходния материал. Страната на наночастиците се изменя в диапазона от 1 нанометър (nm) до 1000 nm или повече, въпреки че болшинството изследвания в нанонауката се фокусират върху специалните придобити свойства на малки наночастици с размер под 100 nm [48]. Тритурирането с хоросан и чукало е ръчен метод за механично раздробяване или смилане, подобен на топковата мелница, използвана в съвременните нанотехнологии [49, 50]. Подобно на съвременните нанотехнологични методи на микрофлуидизиране [51, 52], соникация [53, 54] и използване на вихровия ефект [55], ръчно изпълненото сукусиране води до интензивна турбулентност, удари между частиците и действие на сръзващите сили в разтвора, отчупвайки все по-малки частици от изходния лекарствен материал, както и силициев диоксид от стените на стъклените контейнери или флакони [1]. Комбинираното въздействие на тези механични процедури, водещи до образуване на наночастици [54], може да измени свойствата на лекарството [26, 30, 32], генерирайки наночастици в изходното лекарствено вещество [2, 3], както и кристали на силициев диоксид и аморфни наночастици [3, 4, 32].

Устойчивостта на наночастиците от изходното лекарствено вещество се демонстрира с помощта на електронни микроскопи с висока разделителна способност при разглеждане на хомеопатични лекарства, приготвени от метали и растения в разтвори както под, така и над числото на Авогадро [2,3]. Проучванията също така съобщават за откриване на измерими количества нано-силициев диоксид и негови прекурсори в препарати, приготвени в стъклени съдове и в други лекарства [3, 4, 32, 56]. Видът на стъклените съдове [56] (или полимерни контейнери [1]), рН, температурата, нивото на разбъркване и съотношението на етанол и водата в разтворителя [57, 58] могат допълнително да повлияят на размера и свойствата на образуваните наночастици. Наночастиците се отличават от материалите в свободна форма по малките си размери, включително придобитите адсорбционни [56, 59], електромагнитни, оптически, топлинни и квантови свойства [33, 48, 60, 61].

Със своите силно реактивни и каталитични повърхности [48] НЧ се обединяват чрез самоорганизиране и лесно адсорбират други наночастици и органични материали върху своите повърхности, например ДНК, протеини, растителни екстракти или лактоза [48, 60, 62-68]. Както показват многочислените проучвания, освен създаването на наночастици чрез механични методи на изтриване, матерните разтвори могат да биосинтезират наночастици и структури на метали (сребро или злато) или силициев диоксид чрез естествени фитохимични реакции *in vitro* [64, 69-72]. Изследванията, включващи използването на растителни билкови тинктури за

биохимичен синтез на наночастици на сребро или злато от разтвор на метални соли, доказват, че билката адсорбира на своята повърхност и променя размерите и свойствата на металните наночастици, получени по време на този „зелен“ производствен процес [64, 69, 73]. След това металните НЧ могат да предадат растително модифицирани специфични биологични ефекти [64]. Такива наночастици могат да увеличават и усилват свойства, присъщи на билката в свободна форма, в лекарства в много ниски потенции, приготвени от растителни матерни разтвори в етанолов разтвор [46].

В по-високи течни потенции силициевият диоксид от стените на стъклените контейнери, освободен по време на сукусиране, се явява важен фактор за увеличаване на активността на хомеопатичните лекарства [1, 3, 4, 32, 74]. Експерименталните данни също показват, че наносилициевият диоксид може да се самоорганизира в издържачи изсушаване триизмерни структури по биологични шаблони с използване на ДНК, протеини или живи клетки (вид епитаксис) [71, 72, 75-78]. Взаимодействието и адсорбцията на специфичния лекарствен източник с лактоза и/или силициев диоксид в най-ниските хомеопатични потенции като 1С или 1Х, както и в няколко близки много ниски потенции, съхранявани в стъклени флакони, съдържащи воден разтвор на етанола, могат да създадат специфични за даденото лекарство адсорбирани в лактоза [79] и/или в силициев диоксид „наносемена„ за активиране на следващите потенции [3, 64].

Формираните в ниските потенции наночастици на хомеопатичното лекарство и модифицираните в изходния лекарствен материал наночастици на силициев диоксид [64, 67, 78] могат да са в състояние да възобновят растежа на семената или самоорганизирането на по-рано сформирани наноструктури на силициев диоксид в по-високи потенции [4, 32, 71, 80]. Нанотехнологиите редовно използват способността на силициевия диоксид да се самоорганизира, в резултат на което образуват специфични наноструктури въз основа на използването на ДНК, протеини или други материали като епитаксиални структурни шаблони [67, 77]. Освен вече посочения физически пренос на откриваемите наночастици на лекарствения източник, при серийното разреждане в по-високи потенции [2], в процеса участват и наноструктури на силициев диоксид [3] или други материали [32]. Ако присъства [1] наносилициевият диоксид може да служи като неспецифичен биологичен усилвател [81, 82], както и като средство за допълнителна информация относно структурата на даденото лекарство и/или неговите електромагнитни свойства.

Например, един вид аморфен наносилициев диоксид може да запази памет за индуцираната от електрическа или магнитна ориентация [83]. Предишни изследвания показват, че някои хомеопатично приготвени материали могат да излъчват доловими електромагнитни сигнали [33]. Тези сигнали могат, заедно с адсорбираните и вероятно капсулирани структури на лекарствения наноматериал [65] и епитаксиални процеси [3, 24, 64, 71], да предават по няколко начина специфична лекарствена информация. Информацията може да се извлече от трайните изменения в електропроводимостта на наносилициевия диоксид и другите наноструктури. Процесът може да се възползва от свойствата на силиконовите полупроводници, когато са „легирани“ с много малки количества от някои неорганични или органични материали, т.е. от наночастици на изходното лекарствено вещество в течни потенции. Но тъй като хомеопатичните лекарства често се изсушават върху гранули лактоза за съхранение и удобно транспортиране, всеки модел за хомеопатия трябва да предвиди необходимостта да запази зависещия от специфичното лекарство сигнал по време на изсушаването и да го възстанови при клиничното приложение. Наноструктурите на силициевия диоксид и протеина могат да издържат сушенето [66, 77]. Лактозата може да адсорбира цели наночастици, разпръснати върху повърхността на гранулите [66].

Откриването и проучването на тези частици и предполагаемите наноструктури се явява научен проблем. Обикновените химически анализи и светлинният микроскоп не могат да открият наночастиците, особено при по-високи потенции [84, 85]. Някои видове спектроскопия, например раманова спектроскопия [24], могат косвено да открият присъствието им в разтвора, но това не се отнася за всички, например за ЯМР [32, 86]. Различни физико-химични методи могат да намерят косвени доказателства посредством източници на топлина или светлина чрез нарушаване на динамичните структури, които наночастиците образуват в разтворителя. С помощта на техники с висока резолюция на изображенията [84, 87, 88], включително атомно-силова микроскопия, сканираща електронна микроскопия или трансмисионна електронна микроскопия, могат пряко да получат изображения на действителното присъствие на идентифицируеми изходни наночастици в дадено лекарство [2, 3, 69]. Технологичният напредък в характеризирането на единични наночастици може също така да улесни този вид изследвания [88, 89]. С оглед на повишената им бионаличност и реактивност, наночастиците намаляват дозите на лекарството, билката, нутрицевтика или антигена, необходими за оказване на клиничен ефект при медицинско приложение [63, 68, 90, 91].

Обсъждане

Преглед на модела

Три предположения определят рамката на обсъждането, а четири принципа осигуряват теоретичната основа за този модел.

Предположенията от основната физиологическа литература са:

- (1) Хората, животните и растенията са комплексни адаптивни системи или взаимосвързани самоорганизиращи се мрежи [23, 92-94].
- (2) Алостатичната мрежа за реагиране на стрес, включваща нервната, ендокринната, имунната и метаболитната система в рамките на по-голямата мрежа на организма, е център на взаимодействие и адаптиране към стресовите фактори на околната среда [5, 95, 96]. Такива стресови фактори се явяват всички екзогенни (или ендогенни) стимули, които могат да нарушат хомеостатичния баланс в човека, разглеждан като организъм [5, 94].
- (3) Прогресиращото алостатично претоварване на адаптивните възможности на организма поради стресови фактори с по-висока интензивност води с течение на времето до изменения във функционалните звена и динамичните атракторни модели [10], които са в основата на появата на хроничните заболявания. Болестта се проявява като уникални комплексни нелинейни динамични модели на неадаптивна функция, определена от генетични, епигенетични и свързани с начина на живот фактори [5, 95].

Известни са четири принципа на модела на алостатична кръстосана адаптация и сенсибилизация на основата на наночастици (NPCAS), които обясняват действието на хомеопатичните лекарства:

- (A) Хомеопатичните лекарства представляват наночастици на изходни лекарствени вещества и/или модифицирани от лекарството наночастици на силициев диоксид (или полимер) с висока реактивна способност, а не препарат в свободна форма [2, 3].
- (B) Лекарствените наночастици стимулират в организма комплексна адаптивна реакция, която започва в алостатичната мрежа за реагиране на стрес, с каскадни косвени последствия с течение на времето в целия самоорганизиращ се организъм. Наночастиците на лекарствения препарат, явяващи се като хомеопатичен симилимум (клинично оптимален) [16], служат като стресови фактори *на ниско ниво, които обаче са изключително характерни и нововъзникнали*, т.е. служат като специфични биологични сигнали за целия организъм [9].

- (C) Процесите на адаптивна пластичност, които лежат в основата на направлението и величината на действието на лекарството върху живите системи, включват нелинейни физиологични явления, като хормезис, кръстосана адаптивност, зависима от времето сенсibiliзация и кръстосана сенсibiliзация/осцилация. Както стресов фактор с ниска интензивност, лекарствените наночастици стимулират измененията в направление, противоположно на стресовите фактори с висока интензивност, които са способствали първоначалното развитието на болестта [16, 97, 98]. Свързаните с болестта маладаптации сенсibiliзират системата [10, 39]. След това правилното лекарство в ниска доза предизвиква изменение на направлението на маладаптивните реакции.
- (D) Адаптивните изменения, предизвикани от лекарството, в крайна сметка укрепват системната устойчивост. Успешно лекуваният човек може да устои на следващите въздействия на хомеостатичните нарушители, имащи по-висока интензивност и допринасящи за разстройство на организма като комплексна система, и да се възстанови от това въздействие на глобално и локално ниво на организация [22].

В контекста на традиционната медицина [99-101], а също така и комплементарната и алтернативна медицина (КАМ) [13, 19-22], изследователите са привели по-рано подробни доказателства, че живите организми представляват комплексни адаптивни системи (КАС) или мрежи от взаимосвързани и взаимнорегулиращи се компоненти. Други изследователи обстойно разглеждат ролята в организма на алоустатичната мрежа за реагиране на стрес в процеса на адаптацията, маладаптация и развитие на болестта [5, 94, 95]. Тази статия се опира на понятия и констатации на литературата за КАС и алоустатичната адаптация и интегрира научни изследвания на хомеопатичните лекарства и свойствата на наночастиците с изводи за физиологичните особености на процесите на адаптация и усилване на реакцията. Настоящият модел ще способства за разработването на специфични, проверяеми хипотези за провеждане на изследвания на хомеопатичните лекарства в направления, зададени от конкретната теория [39].

Литературни източници, послужили като информация за основния модел

Принцип (А). Хомеопатичните лекарства представляват наночастици на изходни лекарствени вещества и/или модифицирани от лекарството наночастици на силициев диоксид (или полимер) с висока реактивна способност, а не препарат в свободна форма [2, 3];

Активните компоненти на хомеопатичните лекарства, различни от растителните матерни разтвори, представляват наночастици на изходното вещество [2] и/или изходното вещество, адсорбирано на повърхността или прихванато в наночастиците на силициевия диоксид или полимерния разтворител [1, 3, 62-65] в колоиден воден разтвор на етанол. В по-високите потенции възходящото самоорганизиране на наносилициевия диоксид и епитаксиалните шаблони от наночастиците на изходното лекарствено вещество, срещнати в хода на приготвяне на лекарството в стадия на ниски потенции, могат също така да придобиват, запазват и предават информация за конкретното лекарство [3, 4, 78]. За разлика от концентрирания растителен матерен разтвор [46], хомеопатичните лекарства не се явяват просто материали в свободна форма. Тритуриранието на неразтворимите материали в свободна форма, т.е. механичното смилане на лекарственото вещество с лактоза, може да създаде аморфни наночастици и нанокристали на изходния материал и лактозата [49, 79]. Повтарящото се сукусиране във воден разтвор на етанола с или без тритуриранието на изходния материал в свободна форма ще генерира не само наночастици на изходното вещество [2, 3], но също така и наночастици на силициевия диоксид (или синтетичен полимер) и наноструктури от стените на стъклените (или изработени от синтетични полимери) контейнери, в който е извършена сукусията [3, 4, 56, 64].

Изследванията в сферата на нанотехнологиите показват, че промените в редица различни производствени параметри, като например стъклените съдове, разтворителят, рН, температурата, вида на опаковката, методите на смилане, силата и броя цикли на разбъркване на течностите, се отразяват на размера, формата и свойствата на получените наночастици [57, 58, 102]. По този начин по-малките наночастици, например наносилициевият диоксид със страна 16 nm, обикновено са по-токсични за здравите клетки от по-големите наночастици на „същия“ материал [103-106]. Независимо от това, в сравнение с наночастиците с по-малки размери (например 20 nm), наночастиците с по-големи размери (например 80 nm) на „едно и също“, изходно вещество, калциев фосфат, ефективно индуцират апоптоза в ракови клетки на остеосаркома [107]. За отбелязване е, че хомеопатичното лекарство *Calcarea Phosphoricum* в ниски потенции отдавна е част от протоколите за лечение на остеосарком и други ракови заболявания на д-р Банерджи в Индия [108].

Последният емпиричен пробив в разбирането на основния характер на хомеопатичните лекарства показва, че дори и търговските лекарства от метали (изходни материали: злато, мед, калай, цинк, сребро, и платина), тритурирани, разредени и ръчно сукусирани до потенции 30C или 200C (превишаващи числото Авогадро), запазват наночастици от техния изходен материал [2]. Има някои критики на статията на Чикраман и съавт. за използване на такива методи на подготовка на образците, при които не е възможно да се открият разликите в размерите на наночастиците в различни потенции [109]. Независимо от това, частичното съвпадение на методите на класическото хомеопатично и механичното производство на наночастици с помощта на низходяща нанотехнология, а също така и резултатите, получени в други водещи научни лаборатории, дават положителни резултати [3, 24, 64].

Например, Упадхий и Найяк [3] са използвали електронна микроскопия, за да демонстрират наночастици и нанокристали в три различни хомеопатично приготвени растителни лекарства в потенции от 1C до 15C. Тези изследователи също така измерили по-големи количества силициев диоксид в сукусирани хомеопатични лекарства в сравнение с несукусираните и контролните водни образци в стъклени флакони. Сукусираните в стъклени флакони лекарства съдържали повече силициев диоксид, отколкото сукусираните в пластмасови флакони [3], което е в съответствие с предишните изследвания [1, 4, 32, 74].

Дас и съавт. [64] наскоро съобщиха, че са използвали четири различни хомеопатични растителни матерни разтвори, за да биосинтезират наночастици на сребро, чиито размери и свързаните с тях биологични ефекти се различава *в зависимост от конкретното растение, използвано за тяхното производство*. Данните предполагат, че взаимодействието на наночастиците на металите с биоактивния материал в разтвора може да им предаде уникални свойства. Растителни екстракти могат също така да индуцират образуване на колоидни структури на силициев диоксид (вж. [71]). Такива наноструктури могат да претърпят същата адсорбция на изходното лекарствено вещество и промяна на размера при биохимични взаимодействия със специфични растителни или животински материали, както вече е документирано за биосинтезираните наночастици от сребро.

В предишна статия Рау и съавт. [24] предполагат, че търговските хомеопатични лекарства, които са проучвали, съдържат наномехурчета на кислород, азот, въглероден двуокис и *вероятно и изходен лекарствен материал*, образуван при сукусия на компонентите на хомеопатичния лекарствен препарат. Те също така предлагат епитаксис (прехвърлянето на структурна, но не молекулярна информация) като друг механизъм, чрез който специфичните лекарствени материали могат да предават информация на водните структури във водния разтвор на етанол [24]. По този начин, както адсорбираните наночастици на изходните лекарствени вещества, така и специфичната пренесената чрез епитаксис информация в наноструктурите на

силициев диоксид [3]представяват жизнеспособни хипотези в съответствие с огромното количество литературни материали, демонстриращи индивидуалната биологична и физико-химична специфичност на различните хомеопатични лекарства.

Тези данни допринасят за по-доброто разбиране на съобщеното от две други лаборатории, изучаващи хомеопатичните лекарства. Например Елиа и съавт. [26, 28] са установили, че резки промени в рН, например високо алкално рН, водят до това, че хомеопатичните лекарства в разтвора освобождават измеримо излишната топлина и проявяват по-висока електрическа проводимост в сравнение с контролните разтвори. Те предполагат, че освобождаването на топлинната енергия се дължи на отделяне на енергия при разрушаване на подредените структури в лекарствения разтвор, които не присъстват в обикновените разтвори.

Въпреки че Елиа тълкува тези резултати по отношение на промените в структурата на водата [26, 28], техните данни са в съответствие и с модел на наноматериалите. Тъй като няколко изследвания са показали, че сукусията е в стъклени флакони освобождава измеримо количество силициев диоксид или негови прекурсори [3, 4, 56], алкалното рН способства за образуването на силициев двуокис [110], а нанофлуидите на силициевия диоксид проявяват повишена електрическа проводимост при повишаване на температурата [111], то наличието на наночастици може да обясни повишеното отделяне на топлина и нарастващата електрическа проводимост

В допълнение, Елиа и съавт. [26] съобщават, че количеството отделена топлина и нарастването на електрическата проводимост се увеличават, ако лекарствения разтвор са тествани с помощта на резки промени на рН след съхранение в малки обеми за продължителни периоди от време при стайна температура. Тези данни са в съответствие със силната термодинамична тенденцията на по-малките наночастици от изходното лекарствено вещество и/или силициевия диоксид в течна пепел да се обединяват спонтанно и/или самостоятелно да се организират отново в по-големи кристални структури, например, чрез узряване по Оствалд, освен ако не са взети специални мерки за предотвратяване на това явление [112-115]. Както е установено в наноуиката, съставът на материалите може да не се променя, но структурната организация и свойствата могат.

Освен това, Рей [30] е установил, че при екстремни външни въздействия на веществото *in vitro* с понижаване на температурата и последващо рентгеново облъчване и постепенно нагряване, високите потенции на хомеопатичните лекарства отделят измеримо повече светлинна енергия, отколкото контролните разтвори. Рей също така отбелязва, че моделите на двете хомеопатични лекарства се различават един от друг при термолуминесценция, но запазват „пръстови отпечатащи“ т.е. свойствата на изходните лекарствени вещества, дори и без да се открива наличие на свободна форма на изходния материал в разтвора. Въпреки че Рей обсъжда своите данни по отношение на моделите за „паметта на водата“ последните констатации са в съответствие с постоянното присъствие на идентифицируеми наночастици на изходното лекарствено вещество в тестовите реални разтвори [2] и/или остатъчния материал на изходното специфично лекарствено вещество, адсорбирано и калибровано по шаблона на наночастиците и нанокристалите на силициевия диоксид [1, 3, 32, 64, 69].

От една страна, наночастиците на силициевия диоксид сами по себе си не могат да обяснят посочената от Рей възможност за използване на термолуминесценция за разграничаване на различните хомеопатични изходни материали в ниски или високи потенции. Други лаборатории също са били в състояние да разграничат една висока потенциция на определено лекарство от друга и от сукусираните контролни последователни разтвори с помощта на методите на Раман и UV-видима

спектроскопия [24, 116], както и чрез по-малко известни технологии [117, 118]. За разлика от това, ЯМР спектроскопия и инфрачервената спектроскопия на различни хомеопатични лекарства дават както положителни [32, 119], така и отрицателни резултати [86] при разграничаването на определени лекарствени разтвори от контролните разтвори. От друга страна, постоянното присъствие на наночастици на лекарствените вещества и модифицирани лекарствени наноструктури на силициев диоксид може да даде алтернативно обяснение на резултатите на Рея за специфичната информация, предавана от изходния материал. Това е стъпка напред към признаването, че информацията за изходното лекарствено вещество присъства дори и в много ниските потенции не само в материалите в свободно състояние, но също така и като нановещество на източника, докато серийните разреждания и сукусиране водят към по-високи потенции. Дори и ако материалите в свободна форма могат да бъдат постепенно разреждани до високи потенции, доказателствата сочат, че в тях присъстват лекарствени наноформи и/или информацията за тях се съхранява [2, 3, 9].

Неотдавнашно хомеопатично изследване допринесе за по-доброто разбиране на минимално необходимите фактори за създаване на биологично активни хомеопатични лекарства. Например тритурирането на *Arsenicum Album*, последвано от разреждане без сукусиране до модифицирана потенция 200C, все още може да генерира биологично активно лекарство [120]. Разреждането без предварително тритуриране или последващо сукусиране на цитокини, обаче, поражда по-малко биологична активност от сукусираните форми на „същия“ агент [121]. Тези данни позволяват да се предположи, че тритурирането или сукусирането са минимално необходими за активността на хомеопатичното лекарство; всяка от тези процедури механично ще генерира наночастици [51].

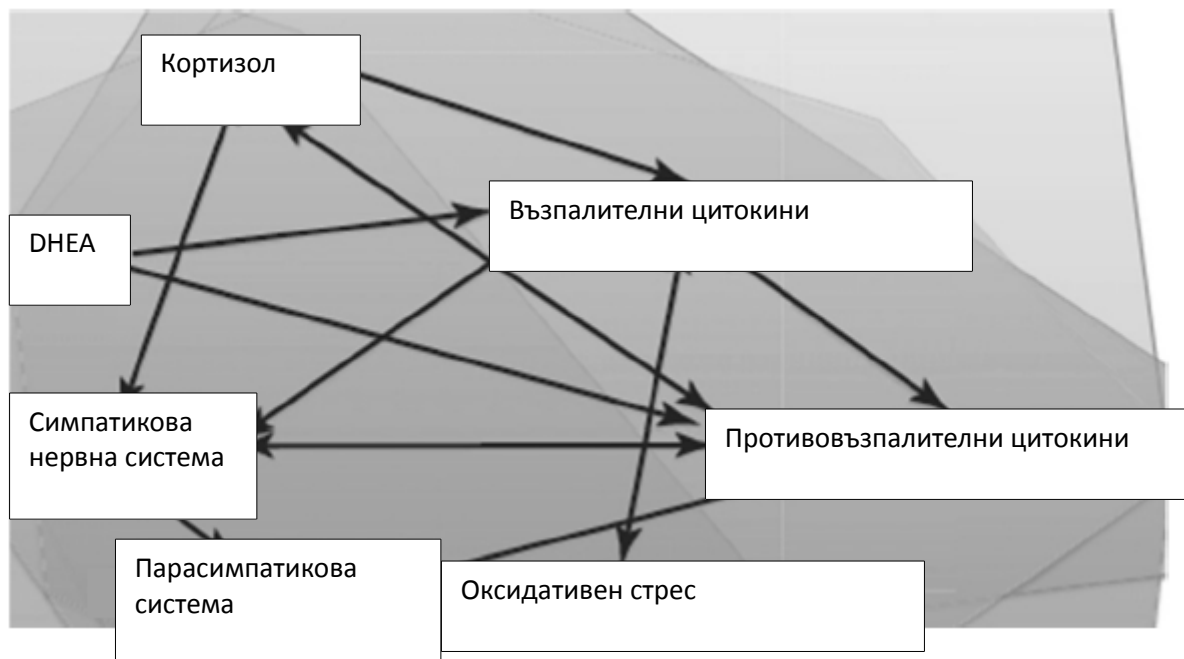
Оптимално все пак, както съобщава Ханеман за комбинирането при подготовката на хомеопатичните лекарства на тритуриране и сукусиране [40], нанотехнолозите са установили, че комбинирането на механично мокро смилане с ултразвук (разбъркване в течен разтворител) е по-ефективно от всеки метод поотделно за формиране, деагрегиране и диспергиране на наноматериалите [54]. Увеличаване на динамичната агрегация на разтвореното вещество може да възникне в по-разредени разтвори, т.е. приготвени с по-ниски начални концентрации на разтворените вещества [122]. По този начин съвкупната сила на срязване и по-голямата степен на деагрегиране от допълнителното сукусиране при получаването на по-високи потенции могат да се трансформират в лекарствени наноструктури с по-малки размери.

Изменчивостта на размерите на наночастиците, техните форми и свързаните с тях свойства [103, 104] могат да допринесат за известна изменчивост на клиничните реакции на специфична доза от хомеопатичното лекарство. Това също така обяснява някои от посочените в литературата проблеми с възпроизводимостта [123, 124]. Тези проблеми не отричат валидността на хомеопатията, а напротив, те предлагат теоретично обосновани насоки за систематичното изследване на изменчивостта на лекарствените наночастици, потенциалния принос на наночастиците за изменчивостта на експерименталната възпроизводимост в хомеопатията, както и нови начини за оценка и контрол на конкретни променливи, участващи в производствените методи [1, 2] и оценки на безопасността [45, 125].

Предвид нарастващия обем емпирични данни за естеството на наночастиците и биологичната активност на хомеопатичните лекарства [2-4, 7-10, 123], вече е време да се постави под въпрос конвенционалното предположение, че хомеопатичните лекарства представляват „просто“ разреждане на обичайните препарати в свободна форма, не съдържащи „нищо“ друго освен немодифициран алкохол и вода. Фактическите доказателства свидетелстват за това, че хомеопатичните лекарства представляват ниски дози наночастици и нанокристали на изходните лекарствени

вещества в различни размери и форми, а също така и съдържат наноструктури на силициев диоксид с адсорбирано лекарствено вещество по техните повърхности [2, 3]. В този контекст дори и по-високите лекарствени потенции запазват структурна и електромагнитна „памет“ за информация в (i) наночастиците на нанолекарствата и (ii) структурите на наносилициевия диоксид [64, 83], които първоначално могат да се самоорганизируют във „възходящи“ агрегати [67, 76, 77, 126, 127] около изходните лекарствени материали като структурни (епитаксиални) шаблони в разтвора [122]. По този начин, като алтернатива на дебата за „паметта на водата“, повдигнат в хомеопатията, емпирично обосновааната хипотеза може да бъде формулирана като „паметта наноструктурата на изходното вещество и на модифицирания изходен силициев диоксид“.

Организмът възприема много видове екзогенни наночастици, включително наносилициевия диоксид [81, 82, 128, 129], като заплахи за оцеляването си. Локалните клетъчни взаимодействия с наночастици могат да доведат до системна сигнализация [130]. Наночастиците на специфично потенцировано хомеопатично лекарство могат да действат главно като *нова заплаха на ниско ниво или екзогенен стресов фактор*, сигнализиращ за и предизвикващ адаптивни реакции, изразяващи се в изменение на физиологичната и биохимична динамика на целия организъм [94, 128]. Хомеопатичните лекарства по този начин ще действат по-скоро като тригери на ниско ниво за системните реакции на стрес, отколкото като фармакологични лекарства, действащи върху специфични рецептори на локалните тъкани [8, 37].



Фигура 2 Нелинейна алоstaticна мрежа за реагиране на стрес: взаимодействие с екзогенните стресови фактори, в това число с наночастиците на хомеопатичното лекарство. Тази схема показва някои от физиологичните компоненти, участващи в реакцията на организма към стреса и комплексните нелинейни взаимодействия като мрежа, в която те се регулират един друг. Пътищата в централната нервна система, включително амигдала, префронталната кора и хипокампуса, които участват в реагирането при стрес и компенсирането, ученето и паметта, соматосензорната функция, емоционалната функция и двигателната активност, регулират и взаимодействат с всички горепосочени компоненти. Болестта е резултат, който възниква, когато кумулативното стресово натоварване превиши адаптивния капацитет на системата и взаимодействията започват постоянно да се регулират неправилно. Насоченото времево определено прекъсване на дисфункционалната динамика на болестта дава на системата възможност да възстанови нормалните регулаторни взаимоотношения и

взаимодействия в цялата биологична мрежа [23]. Настоящият модел постулира, че правилното хомеопатично лекарство осигурява такова прекъсване, за да започнат адаптивни промени. Използва се с разрешение от [5].

Принцип (В). Хомеопатичните лекарствени наночастици, прилагани периодично в течение на времето [40], действат като биологични стресови фактори, които сигнализират [9] за нововъзникнала „заплаха“ с ниска интензивност за алоstaticната мрежа за реагиране на стрес.

Алоstaticна мрежа за реагиране на стрес

Непосредственото взаимодействие между околната среда и организма представлява алоstaticна нелинейна мрежа за реагиране на стрес (Фигура 2). В контекста на физиологията стресовият фактор може да е всеки стимул или сигнал от околната среда или екзогенен фактор, който нарушава хомеостазата на системата и задвижва компенсаторния адаптивен механизъм. Стресовите фактори могат да са биологични, инфекциозни, химични, физични, хранителни, електромагнитни и/или психосоциални, т.е. всички възможни изменения, които се възприемат като заплаха за оцеляването на организма. Стресовият фактор с по-ниска интензивност, който стимулира адаптивната пластичност и регулира системната двупосочно за възстановяване на хомеостазата, въздейства на ендогенните процеси на адаптиране. Наночастиците на добре подбрано хомеопатично лекарство (симилиум) действат при хронични заболявания като дълбоко действащи пластично-модифициращи сигнали. Във формата на наночастици, лекарствените средства оказват въздействие на тези изменения чрез модулиране на генетичните пътища, както и нелинейната динамична функция на биологичните защитни сили в организма, които се явяват като комплексна система [9, 131-133], преминавайки от маладаптивен атракторен модел към модела на здравия атрактор [10, 20, 21].

В комплексната адаптивна система, алоstaticната мрежа инициира пластични и метапластични адаптации, които се развиват с течение на времето, подготвяйки организма за по-ефективно съхранение и/или възстановяване на хомеостазата в бъдеще, ако и когато организмът срещне следващия подобен стресов фактор/сигнал. Тези биологични сигнали трябва да бъдат разпределени по време, за да се избегне претоварването на компенсаторния капацитет на организма. Макюън [134] подчерта първостепенната роля на мозъка като един от контролните центрове в човешкото тяло като комплексен организъм, взаимодействайки си с клетките на тялото и регулирайки останалата част от мрежата за реагиране на стрес.

В неповредения комплексен организъм клетките ще изпращат сигнали до мозъка чрез алоstaticната мрежа [135, 136], например в моделите на активиране на цитокини [137]. Възприятието и обработката на екзогенните заплахи от външни стресови фактори се осъществява в префронталната кора, хипокампуса и амигдалата [6, 138]. В този контекст приетото лекарство изпраща в тези области на мозъка сигнали, които се възприемат като заплаха от ниско ниво за оцеляването на организма. В съответствие с тази концепция, изследването на предишно хомеопатично проучване демонстрира уникално съответствие на изменението на префронталните електроенцефалографии (ЕЕГ) при вдишване на индивидуално определени лекарства [139]. Лекарствата обаче също могат да инициират реакции на по-ниски локални нива в организационната скала. По този начин изолираните клетки в качеството си на биологични системи могат да открият и реагират на екзогенните стресови фактори [93, 140-142]. Въпреки това, *in vivo*, клетките и организмът поддържат двупосочно интерактивно влияние един върху на друг [143]. Локалните клетъчни промени изпращат биологични сигнали на по-голямата система, от която те са част, и обратно [94, 130].

Промените във функцията на такава голяма мрежа в организма неизбежно предизвикат промени в другите физиологични мрежи, с които тя си взаимодейства.

На свой ред двупосочните промени в телесните мрежи си предизвикват появата на нови глобални свойства на организма като цяло [101, 143]. По този начин, когато наночастиците на хомеопатичното лекарство сигнализират за нововъзникнала външна заплаха на имунната система [10], мозъка и/или други компоненти на системата за реагиране при стрес, техните ефекти се явяват като косвени и увеличаващи се във времето *от самия организъм* [21, 23, 94].

Нелинейната алоустатична мрежа за реагиране на стрес включва не само имунната система и мозъка, но също така и други интерактивни взаимно регулиращи се медиатори на адаптацията: например кортизол, парасимпатиковия и симпатиковия клон на вегетативната нервна система, метаболитни хормони и биологични медиатори като възпалителните и противовъзпалителните цитокини [5]. В алоустатичния модел на болестта кумулативните преобладаващи ефекти на предишни стресови фактори (биологични, инфекциозни, физически, електромагнитни, химически, хранителни и/или психосоциални) инициират устойчива дерегулация в биологията на мрежата за реагиране на стрес на организма. Това алоустатично претоварване причинява нежелани промени във функционалните звена, от които тялото не е в състояние да се възстанови само. Процесът създава хроничен физиологичен дисбаланс и подходящи условия за кумулативен увреждания, които се проявяват със симптомите на заболяването [5, 95, 144]. Тези хронични промени във функционалните звена съответстват в терминологията на комплексните адаптивни системи на „засядането“ в по-твърд и по-малко адаптивен модел на динамичния атрактор [10, 20, 23, 145].

Този аспект на модела се поддържа във фундаменталната литература за научните изследвания на хомеопатичните лекарства. Хомеопатичните лекарства могат да мобилизират различни елементи на алоустатичната мрежа за реагиране на стрес *in vitro* и *in vivo*. Предишни емпирични изследвания показват, че различните хомеопатични лекарства модулират компоненти на алоустатичната мрежа за реагиране на стрес. Тези резултати включват предизвиканите от лекарствата промени в протеините на топлинния шок [7, 17, 146], цитокините [147-149], във функцията на имунната [150-153], метаболитната [12, 131] и нервната система [154-162], както и в модела на гена експресия [9, 163, 164]. Наночастиците сами по себе си могат и действително мобилизират компонентите на алоустатичната мрежа [165-167]. Но поради взаимосвързаната мрежова природа на алоустатичната мрежа, изследванията *in vivo*, които позволяват на мозъка и тялото да извършват обичайните си двупосочни хомеостатични взаимодействия, по-скоро установяват хипотетичната роля на алоустатичната мрежа в адаптация [96] след назначаване на съответното лекарство.

Специфичният модел на биологичните реакции зависи отчасти от това, кои компоненти на мрежата за реагиране на стрес участват първоначално [168, 169]. Например инфекциозен агент или наночастици от външната среда вероятно ще взаимодействат в началото с елементи на имунната система [165, 167], но след това цитокините, освободени като част от имунния и възпалителен отговор на алоустатичната мрежа, ще модулират функцията на мозъка, което води до промени в емоционалното състояние, настроението и енергийните нива [136, 170]. В „други“ направления, отгоре надолу в мрежата за реагиране на стреса, хроничните нарушения в мозъчната функция, като например лишаване от сън, могат да мобилизират тонуса на симпатиковата нервна система, възпалителното освобождаване на цитокини и глюкокортикоидната активност [171]. Ако някоя функция започне да се усилва или отслабва, другите компоненти на мрежата ще се мобилизират, за да регулират и модулират степента на промяната.

Възможни механизми на способността на наночастиците на хомеопатичното лекарство да сигнализират за стреса

Предложеният ендегенен процес започва с това, че наночастиците на хомеопатичното лекарство служат като нови стресови фактори, които сигнализират за определена заплаха за целия организъм. Скептиците могат да възразят, че дори и при установяването на наночастици, количествата са „твърде ниски“, за да бъдат те отделени като *преки конвенционални фармакологични агенти, действащи на локалните рецептори*. Въпреки това „ниските дози“ наночастици, които по своята същност са силно биоактивни и каталитични, могат да предизвикат много ниски, но все пак значими биологични реакции, действайки като биологични сигнали за адаптивни промени [7-9, 16, 131, 172, 173]. Чикраман и съавт. [2] установяват измерими количества от изходното метално хомеопатично лекарство в наночастиците, които са наблюдавали в търговски, приготвени с ръчно сукусиране лекарства, които са в диапазона 1-4000 пикограма/ml (приблизително 0,05-200 pg в една капка течна доза). За сравнение, един пикограм генетичен материал от вирус (наноразмер 10-150 nm), в зависимост от вируса, може да съдържа приблизително 1 000 000 или повече еквивалентни вирусни частици [174]. Физиологичните нива на различни хормони се измерват в pg/ml.

Как могат аночастиците на хомеопатичното лекарство да предават своята специфична информация за източника в алоstaticната мрежа на организма? Веднъж създадени, наночастиците могат да предават конкретна информация за влизането им в организма чрез промени, зависещи от техния размер и формата на техните химически, оптични, електромагнитни, магнитни, термични и/или квантови свойства [33, 48, 60-62, 175]. В научната литература за изследване на наночастиците се предлагат няколко варианта, които не се изключват един друг: (i) лекарствените наноформи по своята природа снижават нивото на необходимата доза [90], благодарение на повишената си биодостъпност, вътреклетъчен достъп [90] и биологични сигнализиращи ефекти [130], например за растителните и минерални материали на източника; (ii) наночастиците и кристалите на силициевия диоксид действат като клетъчни стресови фактори [128] и адюванти, т.е., неспецифични биологични усилватели [81, 82], способни да стимулират имунологичната и/или възпалителна реактивност на собствените си [130] или специфични за източника наночастици или антигени [176]. Хомеопатичните лекарства също така модулират специфични модели за експресия на генома [9, 163, 164].

В допълнение, квантовите явления възникват в наночастици с изключително малки размери, имащи по-скоро атомни характеристики (напр. <50 nm) [48]. Чикраман и съавт. [2] съобщават, че наночастиците на хомеопатичните лекарства, получени от метали, имат размери в диапазона 5-10 nm, при това по-голямата част от кристалитите имат размери под 15 nm. По този начин наночастиците на някои лекарства и/или наноструктурите на силициевия диоксид, образувани по шаблона на изходния материал в началните фази на производството на лекарството, могат също така да предават специфична информация на хомеопатичното лекарство в по-високи потенции чрез ефектите на квантово макровплитане [61] в живите клетки [177]. Вместо да счита данните за някои квантови явления при действието на хомеопатичните лекарства за любопитна аномалия [34], настоящият модел допуска възможността, че квантовите механични свойства на много малките наночастици [61, 178] биха могли допълнително да обяснят някои данни за хомеопатичните лекарства и изменчивостта на експерименталната възпроизводимост в сравнение с плацебо-контролираните образци [34, 44].

Чрез какъвто и да е механизъм(и), непосредственото място на действие на правилно подбраното хомеопатично лекарство би било алоstaticната мрежа за реагиране на стреса. Наночастиците на хомеопатичното лекарство могат да служат в качеството си на определен и значителен екзогенен сигнал за опасност, който предизвиква

напрежение и по този начин обезпокоява физиологичната и биохимичната динамика на организма (вж. [179]). Състоянието на организма по време на прием на дозата се явява съществен фактор, определящ степента и посоката на ефектите. Ако динамиката в настоящия момент е нефункционална или болестна, ниската доза лекарство предизвиква смущение, „освобождаващо“ системата [10, 20, 145]. Прекъсването дава възможност на системата да се адаптира [93], т.е. да коригира протичащите в нея процеси [23], в това число да възстанови пластичността си [16, 23, 180-182], да измени направлението и да възстанови по-здравия баланс между глобалната функция и локалните мрежови компоненти [23, 93, 181, 183]. В литературата по фармакология и физиология този полезен адаптивен процес се нарича хормезис.

Принцип (С). Лекарствените посреднически ефекти са физиологични, а не фармакологични [184]. Те включват адаптивната пластичност и метапластичност [181, 185] на организма за усилване [169] и модулиране на посоката на реакциите му на определено хомеопатично лекарство с течение на времето [23] в зависимост от миналата история на организма [186, 187].

Хормезисни изменения

Матсон [188] определя хормезиса по следния начин: „Хормезис е термин, използван от токсиколозите при описанието на двуфазната реакция към дозата на външен агент, при което тази реакция се характеризира с това, че ниските дози предизвикват стимулация и имат положителен ефект, докато високите имат инхибиращ или токсичен ефект. В биологията и медицината хормезис се определя като адаптивен отговор на клетки и организми на умерен (обикновено периодичен) стрес.“ *Хормезисните ефекти са нелинейни и зависят от специфични адаптивни промени в организма, а не от специфични фармакологични ефекти на веществото [184].* Наночастиците могат да предизвикат хормезис [16].

Ниските дози, използвани в хомеопатичното лечение, малкият размер и повишената реактивност на наночастиците [60], повишават биоактивността и биодостъпността на лекарства, антиоксиданти и билки [62, 63, 68] и могат да свалят хормезисния диапазон „доза-реакция“ още по-ниско [39]. В резултат на това малкото количество лекарство, необходимо за получаване на ефект, във формата на наночастици, попада в хормезисния диапазон [12], потенциално далеч под вече ниските дози, при които това явление обикновено възниква от материалите в свободна форма [189, 190].

Еволюционното преимущество на стимулацията с ниска доза, а не инхибиране на функция, се приема като предимство за оцеляване, предоставено на организма [191]. Компенсаторните промени в отговор на въздействието на ниската доза предварително адаптират организма по начин, който ще го направи по-устойчив на повторение на опасното въздействие на същия стресов фактор или кръстосано-адаптирани стресови фактори [8], които биха могли да въздействат в още по-висока, по-токсична или летална доза [192]. В същото време живите системи се саморегулират за поддържане на хомеостаза в относително тесни граници на функциониране. Например ако някои мозъчни неврони в организма имат намален праг на възбуждане като отговор на даден стимул, то следващият стимул ще повиши прага, и обратно [181]. В резултат на това стимулите с нисък интензитет могат да активират, а стимулите с висок интензитет да отслабят реакцията [181].

Кръстосана адаптивност

Кръстосаната адаптивност е добре документирано физиологично и биохимично явление [168, 169, 182, 193, 194]. При кръстосаната адаптивност несвързани видове стресови фактори, например тези, предизвикващи хипоксия при ниски температури, могат да повлияят на едни и същи посредници в биологичната алостатична мрежа [7,

8, 187, 193]. Това означава, че въпреки че двата вида външни стресови фактори могат да са съвършено различни по своята природа, организмът мобилизира един и същ набор от адаптивни промени и впоследствие и се справя по-добре физиологически с двата стресови фактора [168, 182, 193, 194]. Живите системи имат широк, но все пак ограничен репертоар от възможни поведения в отговор на външни проблеми. Еволюционната ефективност вероятно е оставила на организма възможност да се подготви срещу редица бъдещи стресови фактори посредством първоначално адаптиране към един вид стресов фактор [191].

Измененията в кръстосаната адаптивност могат да са двупосочни. Това означава, че даден външен стресов фактор може да доведе до адаптивни промени в организма, които го правят повече или по-малко подготвен да се противопостави на неблагоприятните последици от различен вид стресов фактор [181, 182, 195]. Както в хормезиса, стресовите фактори с нисък интензитет често водят до адаптивни промени в посока, обратна на действието на стресовите фактори с висока интензивност от същия или различен вид [16, 98]. Посоката и естеството на реакцията зависят от първоначалните условия на организма, миналата история на организма, моделът на адаптивни реакции, които специфичен стресов фактор може да предизвика, както и способността за адаптация, която организмът може да постигне [169]. Кръстосано-адаптираните реакции се осъществяват в организма посредством същите компенсаторни механизми, чрез които вече е натрупан и модифициран съвкупен минал специфичен опит за реакция на стрес в дадения индивид.

Когато определено хомеопатично лекарство служи като нов и от ниско ниво, но кръстосано-адаптиран стресов фактор, благотворните ефекти ще се развиват с течение на времето поради предварително съществуващите адаптации към стресови фактори, свързани със заболяването, които вече са били претърпени от организма. В сегашния модел наночастиците на хомеопатичното лекарство могат да мобилизират биологичен кръстосано-адаптиран отговор [168, 169, 182, 194] на мрежовите ефекти на първоначалните стресови фактори, които преди това са довели до болестно състояние. Посоката на изменение при постъпването на лекарството в организма обаче ще бъде противоположна на въздействието на стресовите фактори с по-висока интензивност, които първоначално са причинили заболяването. Това означава, че наночастици на добре подбрано хомеопатично лекарство мобилизират кръстосана адаптация в рамките на същите компоненти на алоstaticната мрежа, които по-рано са били засегнати от заболяване на индивида.

По този начин, хомеопатичният клиничен профил трябва да съответства на глобалните и локалните симптоми и модалности на правилно избраното хомеопатично лекарство (симилимум). Симилимумът за конкретния пациент, който се влошава при приближаването на буря или високи температури (например конкретни физически общи симптоми и модалности от хомеопатичната клинична литература [196]), трябва да бъде нов стресов фактор, способен в по-високи дози да предизвика подобна специфична картина на физиологична адаптация към отпадането на барометричното налягане или повишаването на температурата на околната среда [182, 194, 195]. Лекарство, чийто източник в свободна форма не оказва никакво влияние и не създава специфична адаптация [195], необходима за възстановяване на хомеостазата при приближаване на буря или при повишаване на температурата на околната среда, би било по-малко подходящо, т.е. по-слабо клинично активно за дадения индивид.

Характерът на реакцията, която правилно избраното лекарство може да предизвика в организма, е подобен на характера на дисфункционалните реакции, инициирани от предходни стресови фактори при алоstaticна маладаптация [95]. Тъй като наночастиците на лекарствата не са оригиналният причинител на болестта, изследователите считат, че те предизвикват „хетеротипен“ хормезисен стрес в

организма [8, 169]. В предходни срещи със стресови фактори участват други видове стресови фактори с висока интензивност, които могат да адаптират кръстосано въздействието на лекарствения агент върху физиологията и биохимията на мрежата за реагиране при стрес [187, 197]. Накратко, добре избраното хомеопатично лекарство може да предизвика същия модел на адаптационни симптоми, както болестотворните стресови фактори, действащи във високи дози, но лекарството действа в дискретни ниски дози като нов, т.е. хетеротипен или хетероложен хормезисен стресов фактор [10, 198].

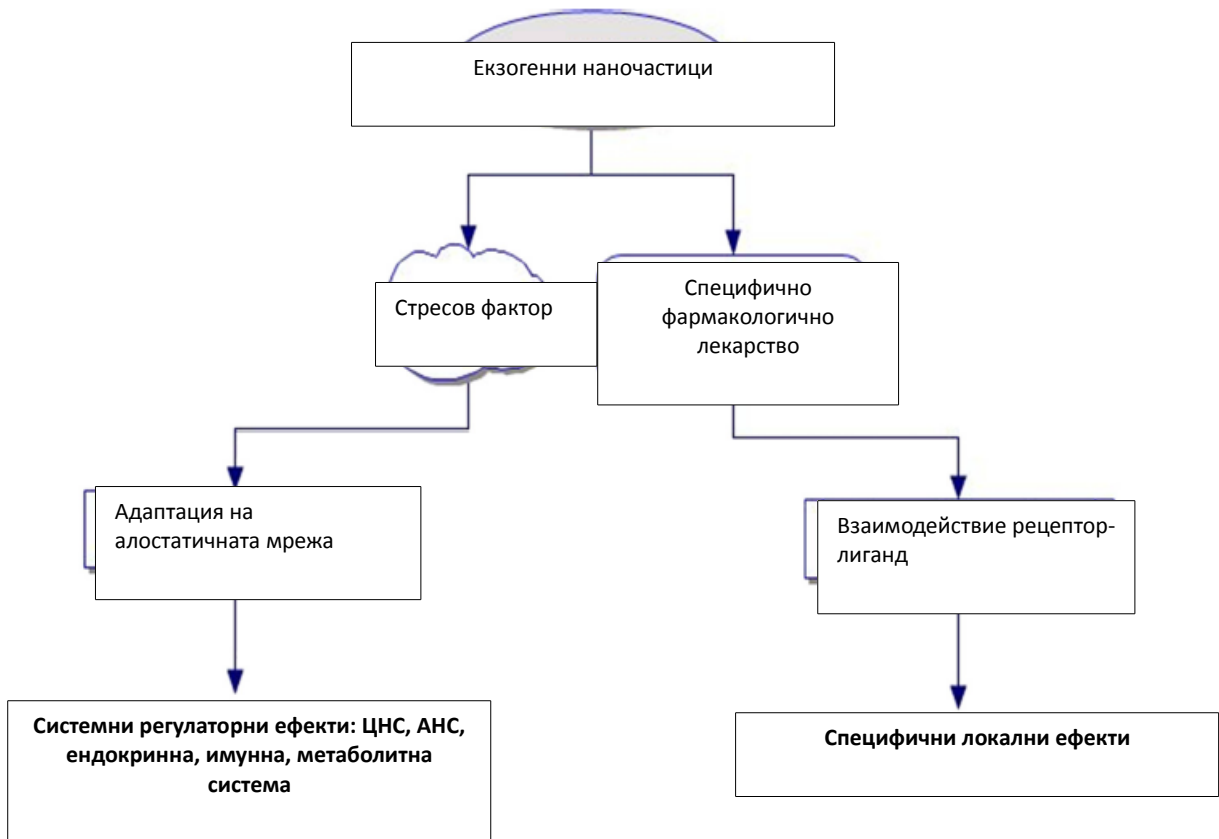
Метапластичност и зависима от времето сенсибилизация

Метапластичността, т.е. пластичността на пластичността, включва зависещи от активността клетъчни и молекулни механизми на адаптация, които инициират дълготрайни изменения в експресията на последващата невронна пластичност [181]. Този процес на праймиране възниква в невронните мрежи, които участват в регулирането на ученето и паметта, включително зависимостите [181], както и емоцията [199], соматосензорното възприятие [200] и движението [201]. Тези пътища включват префронталната кора, хипокампа и амигдалата [199, 202]. Промените в стимулиращите аминокиселинни невронни рецептори, като рецепторите на N-метил-D-аспартат (NMDA), са ключови звена на метапластичните механизми, както и при увреждане на невроните след травми на тези области на мозъка. Глутаматът е образец за стимулираща аминокиселина, която въздейства на NMDA рецепторите. За отбелязване е, че изследователският екип на Джонас показва по-рано, че ниските дози от хомеопатично подготвен глутамат могат да отслабят или променят посоката на нежеланите ефекти от въздействието на високи дози глутамат на невронните клетки [160, 203].

Един стимул/стресов фактор инициира метапластичност, а следващият стимул/стресов фактор (същият или кръстосано адаптиран) *предизвиква пластични отговори, модифицирани от историята, която организъмът е имал при срещата си с оригиналния стимул*. Довеждането на системата до нейните граници предизвиква нейното движение в обратна посока при срещи с последващи стимули [186]. Един пример за това е правилото на Биненсток-Купър-Мънро за зависещата от опита пластичност, съгласно което ниското ниво на кортикална активност увеличава, а високото ниво на кортикална дейност намалява синаптичната сила на активните невронни връзки [181, 204]. Метапластични промени могат да настъпят при нива на стимулиране под тези, необходими за предизвикане на забележими пластични промени, и продължават дълго след прекратяването на въздействието на първоначалния стресов фактор. Стресовите фактори на ниско и на високо ниво могат да инициират метапластични промени в противоположни посоки [98, 181].

Зависимата от времето сенсибилизация (ЗВС) е форма на метапластична адаптация, която генерира прогресивно усилване на ендогенната реакция към повтарящи се периодични стимули или стресови фактори, отстоящи един от друг във времето. Наночастиците на хомеопатичното лекарство като стресови фактори за клетките и организма като цяло са способни да инициират и/или предизвикат ЗВС. Както при всеки тип явление на невронна пластичност, началото и стъпките на проявяване на ЗВС са свързани с активността. След началото на експозиция, системата се подготвя посредством компенсаторни изменения, които засилват с течение на времето „сенсибилизирани защитен отговор, който позволява на системата да реагира по-бързо и/или по-силно, ако някога срещне повторно същия или подобен стимул,“ [187]. Новостта за организма на режима на дозиране на импулсите или промеждутъците между тях, е от съществено значение за иницирането на ендогенно усилване на реакцията, като в същото време непрекъснатото или случайното въздействие не мобилизира състояние на сенсибилизация [187, 205]. За осъществяване на ЗВС инициращите и предизвикващите стресови фактори или

лекарства трябва също така да са персонализирани с всеки отделен организъм [97, 187, 206].



Фигура 3 Възможни дуални пътища (стресор и/или фармакологичен препарат) на въздействие на екзогенни агенти, в това число и наночастици, върху живите системи. Екзогенните наночастици (от замърсяване, наномедицински лекарства или хомеопатични лекарства) могат да служат като стресови фактори за предизвикване на адаптация и/или като специфични фармакологични средства (лекарства, токсини) за активиране на специфични рецептори на локални тъкани при по-високи дози. Все пак, въпреки че дозата понякога е недостатъчна, за да действа като специфично конвенционално фармакологично лекарство, ниските нива на наночастици, установени в хомеопатичното лекарство, могат да действат като стресови фактори за организма (хомеостазни нарушители). Следователно, хомеопатичните лекарства ще ангажират предимно пътя на мрежата за реагиране на стрес, докато конвенционалните лекарства в свободна форма засягат и двата пътя (стресов фактор и лекарство).

Що се отнася до хормезиса [16, 38], за да се прояви кръстосана адаптация и/или ЗВС [98, 187] в отговор на хомеопатична лекарствена доза, това лекарство трябва да е възприето или изпитано като особена, но с ниско ниво външна заплаха или като нов биологичен стресов фактор, т.е. потенциален нарушител на хомеостазата за *организма като цяло*. Промените в рецепторите на глюкокортикоидите хормони и кортикоиди, основни компоненти на алостатичната мрежа а реагиране на стреса, са необходимо, но не достатъчно условие за ранно започване на ЗВС [207-209]. За да бъде клинично дадено хомеопатично лекарство, то трябва да действа не като механизъм, влияещ на локалните симптоми на органа мишена (фармакологично), а по-скоро като посредник между компонентите на организма при адаптацията на алостатичната мрежа за реакция при стрес (физиологично). *Усилването на реакцията произтича от ЗВС при усилването на физиологическата адаптация на организма, а не зависи пряко от размера на инициращия стимул или стресов фактор*. Фигура 3 обобщава ролята на организма при възприемане на наночастиците

като екзогенни стресови фактори и/или фармакологични лекарства (или токсични вещества).

Кръстосана сенсibiliзация

Подобно на кръстосаната адаптация възниква и кръстосаната сенсibiliзация на усилени реакции. Химически несвързани агенти, например стрес и амфетамин или кокаин [209], захароза и стимуланти или алкохол [210, 211], формалдехид и кокаин [212], стрес и морфин [213], стрес и диазепам [214], могат кръстосано да се сенсibiliзират един с друг. Един агент иницира своето действие, а друг агент предизвиква сенсibiliзиран отговор. Антелман тълкува тези повсеместно срещани резултати от кръстосана сенсibiliзация като указания, че общата особеност на лекарствата, хранителните продукти или стимулите на околната среда е качеството им на нови и заплашващи стресови фактори, т.е. индивидуални значими „сигнали за опасност“ за организма, а не специфичните им фармакологични действия [187]. Предвид интердисциплинарния характер на настоящия модел и изменящата се в различните дисциплини терминология, трябва да се отбележи, че приетата в неврологията концепция за кръстосана сенсibiliзация също съвпада с тази на „хетероложното праймиране“, термин от ориентираната повече към имунологията перспектива [10], или „хетероложен постусловен хормезис“, термин от фармакологията/токсикологията и физиологията [7, 189].

Повторните епизоди на периодично въздействие на един и същ или кръстосано сенсibiliзиран стресов фактор могат да предизвикат постепенно по-високи реакции в зависимост от времето на сенсibiliзация [169, 187, 206]. Въпреки това в метапластично праймираните физиологични граници сенсibiliзираните реакции променят посоката си (осцилират) с всяка следваща доза [97, 186, 187], като по този начин потенциално насърчават възстановяването от заболяването, *ако е избрано правилно лекарство и то е правилно разпределено във времето* [11]. Както вече бе отбелязано, във физиологията [169, 181, 215] и изследванията по поведенческа сенсibiliзация на нехомеопатичните стресови фактори и лекарства [97, 98, 216-218], ниските дози, в сравнение с високите дози, и състоянието на организма си взаимодействат, създавайки полярни противоположности в посоката на отговора на „същия“ стресов фактор или стимул.

Заедно с кръстосаната адаптация, свързаните явления на ЗВС – кръстосана сенсibiliзация и метапластична осцилация, могат да помогнат при обяснението на клиничните данни за способността на хомеопатичното лекарство да обърне хроничните индивидуално маладаптивни модели в организма. Това означава, че лекарствените наночастици не само се адаптират кръстосано, но също така в момента на приемане на хомеопатичното лекарство и се сенсibiliзират кръстосано към общите дисфункционални болестни изменения, установени по-рано в организма. Заболяването представлява процес на сенсibiliзация на по-рано възникнало множество от предварително усилени шаблони на динамично поведение (алостатични маладаптации), които организмът натрупва в отговор на минали високоинтензивни стресови фактори от всички видове. Тези кумулативни алостатични смущения се проявяват като дисфункционални биологични динамични модели, предизвикани в момент, когато организмът се опитва безуспешно да се справи с огромното натрупване на стресови ефекти от неблагоприятни детските преживявания, минали травми, инфекции, химични замърсители на околната среда, физически стресови фактори, психосоциални стресови фактори, лошо хранене и/или различни други епигенетични фактори [5, 95, 134].

В настоящия модел се предполага, че ниска доза наночастици на правилно избрано лекарство ще тласне претоварената алостатична мрежа към нейните метапластически праймирани физиологични граници, което би могло да предизвика влошаване на предходните симптоми, т.е. хомеопатично влошаване, преди да обърне посоката на сенсibiliзираната реакция [219]. Според съобщената

информация, истинското обостряне включва общо усещане за подобряване на състоянието, което предполага участие на централната нервна система при формирането на реакцията към лекарството, в резултат на което могат временно да се развият локални физически симптоми, понякога в комбинация с остро начало инфекцията [220].

Освен това наночастиците на правилно избраното хомеопатично лекарство могат да постъпят в организма в момент, когато системната динамика вече е болестно променена до критична динамична точка или максимална физиологична граница [8, 23]. В последния случай обръщането в посока от болест към изцеление настъпва без преходно влошаване на симптомите. Обратно, ако лекарството се предпише на здрав организъм, неговите метапластични реакции се развиват в посока на усилване, а не обръщане на свързаните със заболяването адаптации [11]. Зависещата от историята и вида на състоянието изменчивост на посоката на реакция и неговата амплитуда са добре документирани във физическата литература за адаптация, кръстосана адаптация, метапластичност и кръстосана сенсибилизация в комплексните адаптивни системи [181, 182, 186, 187, 195, 216].

Хомеопатичните клинични изследвания потвърждават възникването на ЗВС. Сходните изследвания показват, че сенсибилизацията на пътищата на централната нервна система, свързани с болката, е ключов механизъм във фибромиалгията (ФБ) [221]. При лица с ФМ [222] се установи, че повтарящите се периодични дози от индивидуализирани хомеопатични лекарства иницират прогресивно сенсибилизирани (усилени) реакции на електроенцефалографската алфа активност [154] със специфични уникални промени с течение на времето в областта на префронталните електроди, едновременно с подобряване на общото здраве на респондентите и на локалните усещания за болка [223]. При лица с лека форма на множествена химична чувствителност, при които ФМ е също така механично свързана със ЗВС, повтарящите се периодични вдишвания на едно индивидуално избрано хомеопатично лекарство може да предизвика краткосрочни алфа ефекти на ЕЕГ, които са нелинейни и дори осцилиращи по направлението си [14].

Като видове метапластичност, хормезис и ЗВС мобилизират адаптивните или компенсаторните промени в организма [23] в отговор на оценена заплаха от нови или чужди стресови фактори, биологични агенти, химически, физически стресови фактори и/или лекарства, включително и наночастици [16]. Тези характерни за организма нелинейни адаптивни промени, развиващи се отделно от преките специфични фармакологични въздействия върху рецепторите, не изискват продължителното присъствие на инициращия агент и по този начин са фармакологично „неспецифични“ [7, 8, 187]. По-скоро характерният за организма модел на реакция зависи от миналата история и първоначалното състояние на организма, промеждутъците от време между действието на стресовите фактори и времето на получаване на повторни дози [5, 16, 23, 187, 191].

Импулсни режими на дозиране при модулиране на клетки и организми като нелинейни динамични системи

Както и при ЗВС, практиката на класическата хомеопатия показва целесъобразността на използването на дискретни импулси на лекарството (т.е. „наночастици“), дозиран в много малки количества и разпределени във времето като биологични сигнали за начало на лечението и стимулиране на самостоятелната реорганизацията на организма [224]. Въпреки това основните настоящи изследвания все още се фокусират върху използването на нанолекарства в сравнително големи количества, все едно че те са конвенционални лекарства, оказващи пряко локално въздействие, за което се изисква поддържането на постоянни нива на лекарството в кръвта, а не периодично импулсно дозиране. И все пак наночастиците намаляват общото количество на лекарственото средство или билката, необходимо за получаване на даден ефект [63, 225].

Хомеопатията се отличава с това, че ниското ниво на въздействие на наночастиците се проявява в отделни моменти във времето, импулсни дози в благоприятно ниска хормезисни дози. Терапевтичната намеса включва малки количества наночастици, (а) избрани в съответствие с индивидуалния уникален модел на маладаптация и (б) назначени в отделни импулси в големи интервали от време в качеството си на специфични за дадения организъм стресови фактори, които предизвикват ендогенна каскада от адаптивни промени [224]. Без използването на наночастици на лекарствата като дискретни стимули с ниска интензивност, метапластичното пренастройване на организма не би се проявило.

Изследването на динамичните заболявания в комплексните адаптивни системи показва, че импулсните своевременни стимули могат да прекъснат динамиката на патофизиологичния процес, като например припадък [226] или сърдечна аритмия [227], и да накарат засегнатата система да се върне към нормалното си функциониране [228]. Ако само една от взаимосвързаните части на комплексната система или мрежа промени своята динамика, тези промени ще предизвикат допълнителни, макар и косвени, промени, отдалечени във времето и пространството от мястото на първоначалния стимул [20, 23]. В комплексните мрежи действат модели (мотиви) на повтарящото се взаимодействие между глобалната и локалната организация и функция [93, 94, 142, 143].

Импулсната стратегия за намеса позволява на мрежата на организма да реагира на стимулите на лекарствените наночастици и дава на системата време за внасяне на изменения, които на свой ред предизвикват изменения на адаптивните реакции [21, 22]. По същия начин ЗВС също изисква периодично дозиране на стимулите за своето инициране и еволюция [229], като по този начин дава на системата време за завършване на ендогенните усиленни адаптивни промени след всяка доза [230-232], преди да се даде следващата доза. При сенсибилизация, лекарственият препарат или биологичното вещество действат като фактор на околната среда или екзогенен стресов фактор, нарушаващ хомеостазата и инициращ адаптивни реакции, които се усилват с течение на времето, без да е необходимо непрекъснатото присъствие на инициращия агент [187, 233]. Способността на първоначално малките стимули да усилват нелинейно ефекта в комплексната жива система, каквато е човекът, е добре известна [23]. По този начин обосновката на импулсния режим на дозиране се основава на ролята на правилното лекарство за стимулиране на ендогенни адаптивни промени в отговор на екзогенни стресови фактори, а не в използването му като фармакологичен агент

Принцип (D). Успешното хомеопатично лечение укрепва системната устойчивост.

Устойчивостта на система ѝ позволява самостоятелно да се върне към нормалното си функциониране след въздействието на даден външен стресов фактор или възникването на какъвто и да е проблем [23]. Успешно лекуваният човек може да устои на следващите въздействия на хомеостатичните нарушители, имащи по-висока интензивност и допринасящи за разстройство на организма като комплексна система, и да се възстанови от това въздействие на глобално и локално ниво на организация [234].

В условията на комплексната адаптивна система, устойчивата система е в състояние да функционира добре в приспособения пейзаж или среда, в която е вградена [235]. Сблъсквайки се с промяна, здравият организъм проявява гъвкавост и способност за по-нататъшни адаптивни промени за връщане към хомеостаза и нормалната си функционалност в контекста на променената околна среда [23, 236]. Разбира се, внезапното изменение или наличието на враждебна среда може отново да предизвика алостатично претоварване, неблагоприятни промени във

функционалните звена и рецидивиращо заболяване, което налага допълнително хомеопатичното лечение.

Таблица 1 Паралели между хомеопатичната и съвременната научно-изследователска литература

| Хомеопатична литература | Съответстваща съвременна научна литература |
|---|---|
| Заболяването е проява на „динамична дисхармония“ на живата система (жизнената сила) [40] | Заболяването е текущата проява на недостатъчна адаптация или компенсация на алостатичното претоварване, възникнало в резултат на конвергенция на биологични, химични, физични и психологически стресови фактори на нелинейната адаптивна мрежа за реагиране на стреса, която е вградена в рамките на по-голямата комплексна мрежа на целия организъм [95, 144] |
| Хомеопатичните лекарства се изготвят чрез тритуриране и/или серийни разреждания и сукусиране на изходния материал, обикновено в стъклени контейнери, в резултат на което се образуват наночастици на изходното лекарствено вещество и наночастици на изходното вещество, адсорбирани върху наночастиците на силициевия диоксид в колоиден разтвор [1-3, 24, 64] | Наночастиците могат да иницират хормезисни реакции на ниската доза в организма (адаптивни или компенсаторни промени в противоположно по посока на въздействието на същия агент при по-високи дози) [16] |
| Хомеопатичните лекарства, изготвени и сукусирани в полипропиленови или полиетиленови флакони, могат също така да съдържат наночастици на полимера на контейнера, различаващи се по своите свойства от тези, изготвени в стъклени контейнери [1] | Наночастиците имат голяма повърхностна площ, отнесена към обема им квантово-подобни свойства. Те се различават от изходните материали в свободно състояние, показвайки по-голяма способност да се движат в тялото и в клетките, както и повишена каталитична активност, абсорбираща способност и електрически, магнитни, оптични и термични свойства, различаващи се от тези на молекулите на „същия“ материал в свободна форма [33, 48, 53, 60]. Биологичните структури, например ДНК, протеини или колаген, адсорбирани върху екзогенния наносилициев диоксид и други специфични структури на наночастици, например калциев фосфат или злато, служат като епитаксиални шаблони за възходящо самоорганизиране на нови биоматериали [76, 239, 242] |
| Високите потенци (повече стъпки на разреждане и сукусиране) оказват по-дълготрайно въздействие върху живите системи [243] (сукусирането включва интензивно механично разклащане на разтвора чрез удари на стъкления контейнер в твърда еластична повърхност) | Циклите на сукусиране, като съвременните техники за микрофлуидизиране [51], включва цикъл на ускорение на течността и турбулентност с многократни промени на посоката на потока, в резултат на което се появява възможност за сблъсък на частиците, а възникващите сили на срязване ги разбиват на все по-малки частици. Тези процедури, различаващи се една от друга и от ултразвук |

| | |
|--|---|
| <p>Сукусирането в стъклени съдове освобождава променливи количества силициев диоксид като наночастици [4]; проби от лекарства, приготвени в стъклен съд, се отличават от пробите, приготвени в полипропиленови контейнери по своите физико-химични свойства [1] Посоката на въздействието на серийните лекарствени потенции може да съответства на нелинеен (осцилиращ) модел [12]</p> | <p>като техника за разбъркване на разтвори и получаване на наночастици, са способни да създадат наномехурчета и сили на срязване. Изследванията на наночастиците показват, че съществуват нелинейни връзки между броя на циклите на микрофлуидизиране или времето на въздействие на ултразвука и вариациите в размерите, морфологията и физико-химичните свойства на вещество, което има „една и съща“ свободна изходна субстанция [52, 53, 244]. Тези данни позволяват да се изгради хипотезата, че различните количества и различната сила на сукусиране също трябва да генерират различни размери, морфологични и физико-химични свойства на наночастиците на изходното хомеопатично лекарство и модифицирани от лекарственото вещество наночастици на силициевия диоксид [64]. Наночастиците на силициевия диоксид [128, 245] и полистирола [246] се използват в конвенционалната наномедицина като лекарствени/генни средства за доставка. Посоката на действие на клъстерите от наночастици с последователни размери може да съответства на нелинеен (осцилиращ) модел [48]</p> |
| <p>Импулсните режими на дозиране на ниски дози (единична доза или периодични повторения на лекарствената доза, назначавани през продължителни интервали то време) оказват устойчив ефект върху физиологията и поведението [13, 14, 154, 159, 243]</p> | <p>Ниските дози от наночастици могат да се възприемат от организма като стресови фактори, предизвикващи реакции на високо ниво, а не просто като фармакологични средства [187], което води до инициране от организма на алостатични промени с течение на времето. Тези ендогенни промени компенсират и защитават срещу други кръстосано адаптирани или кръстосано сенсibiliзирани стресови фактори (т.е. адаптацията, която вече съществува от кумулативните ефекти от болестотворните събития <i>на същите компоненти на мрежата за реагиране на стреса</i>) [5, 95]. Проявите на единично или периодично повтарящо се ниско ниво на интензитет на чужд стресов фактор или вещество иницират процес на прогресивно ендогенно усилване на реакцията с течение на времето (ЗВС, зависима от времето сенсibilизация) [98]. Във физиологичните граници на системата посоката на сенсibilизираните реакции става нелинейна (осцилираща) и обръща посока в модела [7, 180, 181, 186]</p> |
| <p>При здрав човек формирането на лекарствения отговор понякога включва преходно влошаване (агравитация) и при клиничен успех следва закона на Херинг за</p> | <p>Пътищата на централната нервна система са основен център за регулиране на алостатичната мрежа за реагиране на стреса на организма, взаимодействащи си с центровете на имунната, ендокринната и</p> |

| | |
|---|---|
| излекуване (центърът на тежестта на болестта се премества в организма от върха надолу; от органите с по-голямо значение към по-малко важните органи; обратно на проявлението във времето) [238] | автономната нервна система за генериране на общи глобални и локални модели на реакция в целия организъм за всеки вид екзогенен стресов фактор [6, 134] |
| Все пак хомеопатичните лекарства също могат да окажат измеримо въздействие върху живите клетки като комплексни адаптивни системи или мрежи [7-9, 12, 108, 147, 173] | Все пак живите клетки са също комплексни адаптивни мрежи сами по себе си. Като такива, клетъчните системи могат самостоятелно да реорганизируют своите биохимични функционални мрежи в отговор на стресов фактор, като например топлинен шок, без да е необходимо ангажирането на по-голяма мрежа или мозъка [93, 142]. Свърхкомпенсацията на хормоните адаптации към стресов фактор на ниско ниво може да доведе до благотворно алостатично въздействие върху организма или комплексната адаптивна мрежа [247-249]. Човешките същества представляват комплексни адаптивни системи, които се самоорганизируют, с интерактивни глобални и локални модели на адаптивно поведение, взаимно изменящи функционалното си поведение [21, 23, 94] |

Поради взаимодействието и взаимната зависимост на подмрежите в организма на човека, представляващ сам по себе си голяма комплексна мрежа [92, 101], положителните адаптивни промени във функцията на мрежата за реагиране на стреса при необходимост биха съдействали на развиващата се каскада от допълнителни адаптации и устойчиви положителни промени в останалата част на организма, т.е. общосистемно излекуване и по-голяма устойчивост [21, 22, 145]. Както по-рано е отбелязано [21, 22, 237], природата на самоорганизиращата се взаимосвързана мрежа на човешкия организъм [101] съответства на известен клиничен шаблон на хомеопатично излекуване с течение на времето, т.е. отгоре надолу, от органите с по-голямо значение към по-малко важните органи, и обратно на проявлението на симптомите във времето [238]. Моделът на клиничната реакция обикновено започва в мозъка, защото мозъкът играе централна роля при тълкуването и координиране на физиологичните реакции на организма при възприемане на външните заплахи и стресови фактори. Ще настъпи подобряване на общото състояние и отслабване на симптомите в органите мишени, но като непряк и вероятно отложен във времето резултат от възстановяването на функционирането на алостатичната мрежа в нормално състояние [136].

Резюме

В обобщение, основните принципи на модела са следните [39]: Хомеопатичните лекарства са наночастици на изходното вещество и/или наночастици на модифициран от лекарственото вещество силициев диоксид, които действат като външни стресови фактори, мобилизиращи хормезата и зависещата от времето сенсбилизация чрез нефармакологично въздействие върху специфичните биологични адаптивни механизми. Както низходящото механично стриване (тритуриране в лактоза; сукусиране в стъклен съд с воден разтвор на етанол като разреждател), така и биосинтетичните методи на получаване на растителни тинктури създават изходни наноструктури. Наночастичното естество на хомеопатичните лекарства ги отличава от конвенционалните лекарства по структура, морфология и функционални свойства. Освен това наночастиците на лекарствения източник, особено при взаимодействие с наносилициев диоксид, имат възможност да

иницират възходящо самоорганизиране на биомиметичните наноструктури с използване на кристален или биологичен модел, например ДНК, протеини, колаген [71, 76, 239]. По този начин хомеопатичните лекарства, подобно на вирусите, макар и неинфекциозни, играят ролята на сигнал или заплаха от ниско ниво за оцеляването на организма.

Резултатите зависят от способността на организма да оцени първоначалните стресови фактори на високо ниво, които предизвикват заболявания, и последващите наночастици на хомеопатичното лекарство на ниско ниво, като нови и характерните чужди стресови фактори. Факторите, идентифицирани като биологични заплахи, сигнализират за нуждата от времезависими сенсibiliзирани компенсаторни адаптации (хормезис) в компонентите на алостатичната мрежа за реагиране на стреса.

Съвкупното въздействие на алостатичното претоварване, предизвикано от множество различни стресови фактори, е довело в миналото до създаване на модел на специфични дисфункционални адаптации в мрежата за реагиране на стреса, които стоят в основата на появата на болестта [195, 240]. Кръстосано адаптираните/кръстосано сенсibiliзирани наночастици на хомеопатичното лекарство се възползват от ефекта на праймиране на предходни стресови фактори на високо ниво, които първоначално са причинили болестта [10]. Наночастиците на хомеопатичното лекарство, в качеството си на стресов фактор на ниско ниво, предизвикат обръщане на посоката на предварително установените, свързани със заболяването неадаптивни модели. Крайният резултат е подобрена устойчивостта на стрес с възстановяване на хомеостазата, освобождаване от болестта и поява на чувство за общо подобрение.

От друга страна, терминът „стрес“ се отнася до биологичните, инфекциозни, химични, физични, електромагнитни, хранителни и/или психологически видове стимули от околната среда, които организмът разпознава като нова заплаха за неговото оцеляване в дадения момент или в бъдеще. Високата или ниската интензивност на стресовия фактор определя посоката на адаптациите, които той инициира [98, 187, 216], но именно посегателството на стресовия фактор върху организма, мобилизира пластичните и метапластичните промени. С една дума, за предизвикване на адаптивна реакция, възприемането или изпитването на нова заплаха се явява по-важно, отколкото нивото на дозата. Дозата започва да действа, за да модулира посоката на реакцията чрез праймиране на миналата история на клетъчната активност, например метапластичност, и текущата пластичност в различните видове отговори на организма на стреса [181].

В организма, като комплексна адаптивна система или мрежа, причинно-следствената връзка на тези събития е косвена, а не пряка, отдалечен във времето и пространството от първоначалното приемане на хомеопатичната доза като малък, но забележим стимул или стресов фактор [241]. Организмът продължава да изпълнява работата по изцеление във вид на нелинейна усилена динамична адаптивна реакция [21-23, 145]. Това се дължи на естеството на класическото хомеопатично предписване, т.е. избор на едно лекарство, което се приема периодично, през големи интервали от време, в строг импулсен режим на дозиране, за да бъде системата за лечение безопасна и полезна.

Таблица 1 обобщава паралелите между основните хомеопатични клинични понятия и понятията, приети във фундаменталната научна литература относно наночастици, хормезис, зависима от времето сенсibiliзация, алостатична адаптация и комплексни адаптивни системи.

Изводи

Предложеният модел се основава на това, че хомеопатията е не само научно „правдоподобна“, но също така и потвърдена в обширни емпирични изследвания. Хомеопатичните лекарства съществуват и проявяват своите биологични ефекти главно като наноструктури. Физиологията, а не фармакологията, се явява най-важна дисциплина за изучаването на действията на наночастиците на хомеопатичните лекарства (вж. [184, 187]). Тази статия се основава на логиката и рационалността, както и на широкия кръгзор на мислене при оценката на научното значение на голямото количество интердисциплинарни доказателства, които медицинските изследователи би било трудно да съберат, за да се разбере действието на хомеопатичните лекарства. В хода на възникване на емпирични данни има голяма вероятност, че новите доказателства ще доведат до изменения на настоящата теория: такава е природата на научното изследване. Въпреки това този модел осигурява рационална отправна точка за комплексна програма за изследване на действието на хомеопатичните лекарства. Получените изводи за това какво представляват сами по себе си хомеопатичните лекарства (силно реактивни наночастици) и как си взаимодействат с комплексните живи системи (като импулсни дози на ниско ниво на определен и нововъзникнал екзогенен стресов фактор), могат да допринесат за значителен напредък в областта, като ценна форма на наномедицината.

Използвани съкращения

ДАМ: Допълваща и алтернативна медицина; КАС: Комплексна адаптивна система; ФБ: Фибромиалгия; НМ: нанометър; НЧ: Наночастица; ЗВС: Зависима от времето сенсибилизация.

Конфликт на интереси

Д-р Бел е консултант на Standard Homeopathic/Hylands Inc, базирана в САЩ фирма производител на хомеопатични лекарства. Тази фирма не предоставила никаква финансова подкрепа за настоящата статия или за разходи по публикуването ѝ, както и никое от хомеопатичните проучвания, цитирани тук, не използва техни продукти.

Принос на авторите

Айрис Бел прегледа литературата по хомеопатия и наночастици. Айрис Бел и Мери Койтън съвместно разработиха аспекти на комплексните адаптивни системи на модела. Айрис Бел написа първата чернова на ръкописа. Мери Койтън ревизира черновата, идентифицира ключовите понятия и организира ръкописа около предположенията и принципите, изложени в окончателния вариант. Авторите ревизираха ръкописа в съответствие с коментарите на рецензента и одобриха окончателния вариант.

Благодарности

Тази разработка се извършва с частичната подкрепа на гранта NIH/NCCAM T32 AT01287.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

1. Bhattacharyya SS, Mandal SK, Biswas R, Paul S, Pathak S, Boujedaini N, Belon P, Khuda-Bukhsh AR: *In vitro* studies demonstrate anticancer activity of an alkaloid of the plant Gelsemium sempervirens. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008, 233(12):1591-1601.
2. Chikramane PS, Suresh AK, Bellare JR, Kane SG: Extreme homeopathic dilutions retain starting materials: A nanoparticulate perspective. *Homeopathy* 2010, 99(4):231-242.
3. Upadhyay RP, Nayak C: Homeopathy emerging as nanomedicine. *International Journal of High Dilution Research* 2011, 10(37):299-310.

4. Ives JA, Moffett JR, Arun P, Lam D, Todorov TI, Brothers AB, Anick DJ, Centeno J, Namboodiri MA, Jonas WB: Enzyme stabilization by glass-derived silicates in glass-exposed aqueous solutions. *Homeopathy* 2010, 99(1):15-24.
5. Karatsoreos IN, McEwen BS: Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends Cogn Sci* 2011, 15(12):576-584.
6. McEwen BS: Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol* 2008, 583(2-3):174-185.
7. Van Wijk R, Wiegant FA: Postconditioning hormesis and the homeopathic Similia principle: molecular aspects. *Hum Exp Toxicol* 2010, 29(7):561-565.
8. Van Wijk R, Wiegant FA: Postconditioning hormesis and the similia principle. *Front Biosci (Elite Ed)* 2011, 3:1128-1138.
9. Khuda-Bukhsh AR, Bhattacharyya SS, Paul S, Dutta S, Boujedaini N, Belon P: Modulation of signal proteins: a plausible mechanism to explain how a potentized drug secale cor 30C diluted beyond avogadro's limit combats skin papilloma in mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011, 2011:286320.
10. Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, Pitari G, Conforti A: Immunology and Homeopathy. 5. The Rationale of the 'Simile'. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007, 4(2):149-163.
11. 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(3):101-105.
12. Malarczyk E, Pazdzioch-Czochra M, Graz M, Kochmanska-Rdest J, Jarosz-Wilkolazka A: Non-linear changes in the activity of the oxygen-dependent demethylase system in *Rhodococcus erythropolis* cells in the presence of low and very low doses of formaldehyde. *Nonlinear Biomed Phys* 2011, 5(1):9.
13. Hyland ME, Lewith GT: Oscillatory effects in a homeopathic clinical trial: an explanation using complexity theory, and implications for clinical practice. *Homeopathy* 2002, 91 (3):145-149.
14. Bell IR, Brooks AJ, Howerter A, Jackson N, Schwartz GE: Acute electroencephalographic effects from repeated olfactory administration of homeopathic remedies in individuals with self-reported chemical sensitivity. *Altern Ther Health Med* 2012, in press.
15. Bell IR, Howerter A, Jackson N, Aickin M, Bootzin RR: Nonlinear dynamical systems effects of homeopathic remedies on multiscale entropy and correlation dimension of slow wave sleep EEG in young adults with histories of coffee-induced insomnia. *Homeopathy* 2012, 101 (3):182-192.
16. Iavicoli I, Calabrese EJ, Nascarella MA: Exposure to nanoparticles and hormesis. *Dose Response* 2010, 8(4):501-517.
17. Wiegant F, Van Wijk R: The similia principle: results obtained in a cellular model system. *Homeopathy* 2010, 99(1):3-14.
18. Bell IR, Howerter A, Jackson N, Brooks AJ, Schwartz GE: Multi-week resting EEG cordance change patterns from repeated olfactory activation with two constitutionally-salient homeopathic remedies in healthy young adults. *J Alternative and Complementary Medicine* 2012, 18(5):445-453.
19. Bellavite P, Signorini A: *The Emerging Science of Homeopathy. Complexity, Biodynamics, and Nanopharmacology*. 2nd edition. Berkeley: North Atlantic Books; 2002.
20. Bellavite P: Complexity science and homeopathy: a synthetic overview. *Homeopathy: the Journal of the Faculty of Homeopathy* 2003, 92(4):203-212.
21. Koithan M, Bell IR, Niemeyer K, Pincus D: A complex systems science perspective for whole systems of CAM research. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2012, 19(Supplement 1):7-14.
22. Bell IR, Koithan M, Pincus D: Research methodological implications of nonlinear dynamical systems models for whole systems of complementary and alternative medicine. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2012, 19(Supplement 1):15-21.
23. Pincus D, Metten A: Nonlinear dynamics in biopsychosocial resilience.

- Nonlinear Dynamics Psychol Life Sci* 2010, 14(4):353-380.
24. Rao ML, Roy R, Bell IR: The defining role of structure (including epitaxy) in the plausibility of homeopathy. *Homeopathy* 2007, 96(3):175-182.
 25. Chaplin MF: The Memory of Water: an overview. *Homeopathy* 2007, 96(3):143-150.
 26. Elia V, Napoli E, Germano R: The 'Memory of Water': an almost deciphered enigma. Dissipative structures in extremely dilute aqueous solutions. *Homeopathy* 2007, 96(3):163-169.
 27. Elia V, Niccoli M: Thermodynamics of extremely diluted aqueous solutions. *Ann N Y Acad Sci* 1999, 879:241-248.
 28. Elia V, Niccoli M: New physico-chemical properties of extremely diluted aqueous solutions. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2004, 75:815-836.
 29. Rey L, Physica A: Thermoluminescence of ultra-high dilutions of lithium chloride and sodium chloride. *Statistical mechanics and its applications* 2003, 323:67-74.
 30. Rey L: Can low-temperature thermoluminescence cast light on the nature of ultra-high dilutions? *Homeopathy* 2007, 96(3):170-174.
 31. Roy R, Tiller W, Bell IR, Hoover MR: The structure of liquid water: novel insights from materials research and potential relevance to homeopathy. *Materials Research Innovation* 2005, 9(4):557-608.
 32. Demangeat JL: NMR relaxation evidence for solute-induced nanosized superstructures in ultramolecular aqueous dilutions of silica-lactose. *Journal of Molecular Liquids* 2010, 155:71-79.
 33. Montagnier L, Aissa J, Ferris S, Montagnier J-L, Lavallee C: Electromagnetic signals are produced by aqueous nanostructures derived from bacterial DNA sequences. *Interdisciplinary Sci Comput Life Sci* 2009, 1:81-90.
 34. Walach H: Entanglement model of homeopathy as an example of generalised entanglement predicted by weak quantum theory. *Forschende Komplementarmedizin/Research in Complementary Medicine* 2003, 10(4):192-200.
 35. Milgrom LR: A new geometrical description of entanglement and the curative homeopathic process. *J Altern Complement Med* 2008, 14(3):329-339.
 36. Calabrese EJ: Hormesis and homeopathy: introduction. *Hum Exp Toxicol* 2010, 29(7):527-529.
 37. Rattan SI, Deva T: Testing the hormetic nature of homeopathic interventions through stress response pathways. *Hum Exp Toxicol* 2010, 29(7):551-554.
 38. Calabrese EJ, Jonas WB: Homeopathy: clarifying its relationship to hormesis. *Hum Exp Toxicol* 2010, 29(7):531-6. 29(7):531-536.
 39. Bell IR, Schwartz GE: Adaptive network nanomedicine: an integrated model for homeopathic medicine. *Frontiers in Bioscience (Elite Ed)* 2012, in press.
 40. Hahnemann S: *Organon of the Medical Art*. 6th edition. Redmond, WA: Birdcage Books; 1843.
 41. Clarke JH: *A Dictionary of Practical Materia Medica*, Volume 1 -3. Bradford, UK: Health Science Press; 1977.
 42. Steinsbekk A, Ludtke R: Patients' assessments of the effectiveness of homeopathic care in Norway: a prospective observational multicentre outcome study. *Homeopathy* 2005, 94(1):10-16.
 43. Kliems H, Witt CM: The good doctor: a qualitative study of German homeopathic physicians. *J Altern Complement Med* 2011, 17(3):265-270.
 44. Witt C, Albrecht H (Eds): *New Directions in Homeopathy Research*. Essen, Germany: KVC Verlag; 2009.
 45. Bornhofs G, Matthiessen PF: *Homeopathy in Healthcare - Effectiveness*. Appropriateness, Safety, Costs: Springer; 2011.
 46. Jutte R, Riley D: A review of the use and role of low potencies in homeopathy. *Complement Ther Med* 2005, 13(4):291-296.
 47. Loftsson T: Aqueous solubility and true solutions. *Pharmazie* 2010, 65(6):404-407.
 47. Roduner E: Size matters: why nanomaterials are different. *Chem Soc Rev* 2006, 35(7):583-592.
 48. DeCastro CL, Mitchell BS: Nanoparticles from mechanical attrition. In *Synthesis, Functionalization, and Surface Treatment of Nanoparticles*. Edited by Baraton MI. Valencia, CA: American Scientific Publisher; 2002:1-15.
 49. Merisko-Liversidge E, Liversidge GG: Nanosizing for oral and parenteral drug delivery: a perspective on formulating poorly-water soluble compounds using wet media milling technology. *Adv Drug Deliv Rev*

- 2011, 63(6):427-440.
51. Keck CM, Muller RH: Drug nanocrystals of poorly soluble drugs produced by high pressure homogenisation. *Eur J Pharm Biopharm* 2006, 62(1):3-16.
 52. Liu G, Zhang D, Jiao Y, Zheng D, Liu Y, Duan C, Jia L, Zhang Q, Lou H: Comparison of different methods for preparation of a stable riccardin D formulation via nanotechnology. *Int J Pharm* 2012, 422(1-2):516-522.
 53. Ruan B, Jacobi M: Ultrasonication effects on thermal and rheological properties of carbon nanotube suspensions. *Nanoscale Res Lett* 2012, 7(1):127.
 54. Tang C, Zhou T, Yang J, Zhang Q, Chen F, Fu Q, Yang L: Wet-grinding assisted ultrasonic dispersion of pristine multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs) in chitosan solution. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2011, 86(1):189-197.
 55. Chan HK, Kwok PC: Production methods for nanodrug particles using the bottom-up approach. *Adv Drug Deliv Rev* 2011, 63(6):406-416.
 56. Liu L, Randolph TW, Carpenter JF: Particles shed from syringe filters and their effects on agitation-induced protein aggregation. *J Pharm Sci* 2012, 101(8):2952-2959.
 57. Fratini E, Page MG, Giorgi R, Colfen H, Baglioni P, Deme B, Zemb T: Competitive surface adsorption of solvent molecules and compactness of agglomeration in calcium hydroxide nanoparticles. *Langmuir* 2007, 23(5):2330-2338.
 58. Abbasi AR, Morsali A: Influence of solvents on the morphological properties of AgBr nano-structures prepared using ultrasound irradiation. *Ultrason Sonochem* 2012, 19(3):540-545.
 59. Chi EY, Weickmann J, Carpenter JF, Manning MC, Randolph TW: Heterogeneous nucleation-controlled particulate formation of recombinant human platelet-activating factor acetylhydrolase in pharmaceutical formulation. *J Pharm Sci* 2005, 94(2):256-274.
 60. Buzea C, Pacheco II, Robbie K: Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases* 2007, 2(4):MR17-71.
 61. Yao P, Hughes S: Macroscopic entanglement and violation of Bell's inequalities between two spatially separated quantum dots in a planar photonic crystal system. *Opt Express* 2009, 17(14):11505-11514.
 62. Bhattacharyya SS, Paul S, Khuda-Bukhsh AR: Encapsulated plant extract (Gelsemium sempervirens) poly (lactide-co-glycolide) nanoparticles enhance cellular uptake and increase bioactivity *in vitro*. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010, 235(6):678-688.
 63. Prakash DJ, Arulkumar S, Sabesan M: Effect of nanohypericum (Hypericum perforatum gold nanoparticles) treatment on restraint stress induced behavioral and biochemical alteration in male albino mice. *Pharmacognosy Res* 2010, 2(6):330-334.
 64. Das S, Das J, Samadder A, Bhattacharyya S, Das D, Khuda-Bukhsh AR: Biosynthesized silver nanoparticles by ethanolic extracts of Phytolacca decandra, Gelsemium sempervirens, Hydrastis canadensis and Thuja occidentalis induce differential cytotoxicity through G2/M arrest in A375 cells. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2013, 101:325-336.
 65. Song L, Yang K, Jiang W, Du P, Xing B: Adsorption of bovine serum albumin on nano and bulk oxide particles in deionized water. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2012, 94:341-346.
 66. Tavares Cardoso MA, Talebi M, Soares PA, Yurteri CU, van Ommen JR: Functionalization of lactose as a biological carrier for bovine serum albumin by electrospraying. *Int J Pharmaceutics* 2011, 414(1-2):1-5.
 67. Belton DJ, Deschaume O, Perry CC: An overview of the fundamentals of the chemistry of silica with relevance to biosilicification and technological advances. *FEBS J* 2012, 279(10):1710-1720.
 68. Nair HB, Sung B, Yadav VR, Kannappan R, Chaturvedi MM, Aggarwal BB: Delivery of anti-inflammatory nutraceuticals by nanoparticles for the prevention and treatment of cancer. *Biochem Pharmacol* 2010, 80(12):1833-1843.
 69. Bhattacharyya SS, Das J, Das S, Samadder A, Das D, De A, Paul S, Khuda-Bukhsh AR: Rapid green synthesis of silver nanoparticles from silver nitrate by a homeopathic mother tincture Phytolacca Decandra. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2012, 10(5):546-554.

70. Patil SV, Borase HP, Patil CD, Salunke BK: Biosynthesis of silver nanoparticles using latex from few euphorbian plants and their antimicrobial potential. *Appl Biochem Biotechnol* 2012, 167(4):776-790.
71. Perry CC, Keeling-Tucker T: Crystalline silica prepared at room temperature from aqueous solution in the presence of intrasilica bioextracts. *Chem Commun (Camb)* 1998, 1998(23):2587-2588.
72. Perry CC, Keeling-Tucker T: Model studies of colloidal silica precipitation using biosilica extracts from *Equisetum telmateia*. *Colloid Polym Sci* 2003, 281(7):652-664.
73. Daisy P, Saipriya K: Biochemical analysis of *Cassia fistula* aqueous extract and phytochemically synthesized gold nanoparticles as hypoglycemic treatment for diabetes mellitus. *Int J Nanomedicine* 2012, 7:1189-1202.
74. Witt CM, Ludtke R, Weisshuhn TE, Quint P, Willich SN: The role of trace elements in homeopathic preparations and the influence of container material, storage duration, and potentiation. *Forsch Komplementarmed* 2006, 13(1):15-21.
75. Khripin CY, Pristinski D, Dunphy DR, Brinker CJ, Kaehr B: Protein-directed assembly of arbitrary three-dimensional nanoporous silica architectures. *ACS Nano* 2011, 5(2):1401-1409.
76. Wang DC, Chen GY, Chen KY, Tsai CH: DNA as a template in self-assembly of Au nano-structure. *IET Nanobiotechnol* 2011, 5(4):132-135.
77. Baca HK, Carnes EC, Ashley CE, Lopez DM, Douthit C, Karlin S, Brinker CJ: Cell-directed-assembly: directing the formation of nano/bio interfaces and architectures with living cells. *Biochim Biophys Acta* 2011, 1810(3):259-267.
78. Neville F, Broderick MJ, Gibson T, Millner PA: Fabrication and activity of silicate nanoparticles and nanosilicate-entrapped enzymes using polyethyleneimine as a biomimetic polymer. *Langmuir* 2011, 27(1):279-285.
79. Caron V, Willart JF, Lefort R, Derollez P, Danede F, Descamps M: Solid state amorphization kinetic of alpha lactose upon mechanical milling. *Carbohydr Res* 2011, 346(16):2622-2628.
80. Schroder HC, Wang X, Tremel W, Ushijima H, Muller WE: Biofabrication of biosilica-glass by living organisms. *Nat Prod Rep* 2008, 25(3):455-474.
81. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, Fitzgerald KA, Latz E: Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol* 2008, 9(8):847-856.
82. Winter M, Beer HD, Hornung V, Kramer U, Schins RP, Forster I: Activation of the inflammasome by amorphous silica and TiO₂ nanoparticles in murine dendritic cells. *Nanotoxicology* 2011, 5(3):326-340.
83. Relaix S, Leheny RL, Reven L, Sutton M: Memory effect in composites of liquid crystal and silica aerosil. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* 2011, 84(6-1):061705.
84. de Jonge N, Ross FM: Electron microscopy of specimens in liquid. *Nat Nanotechnol* 2011, 6(11):695-704.
85. Ponce A, Mejia-Rosales S, Jose-Yacamán M: Scanning transmission electron microscopy methods for the analysis of nanoparticles. *Methods Mol Biol* 2012, 906:453-471.
86. Anick DJ: High sensitivity ¹H-NMR spectroscopy of homeopathic remedies made in water. *BMC Complement Altern Med* 2004, 4(1):1.
87. White ER, Mecklenburg M, Shevitski B, Singer SB, Regan BC: Charged nanoparticle dynamics in water induced by scanning transmission electron microscopy. *Langmuir* 2012, 28(8):3695-3698.
88. Bell NC, Minelli C, Tompkins J, Stevens MM, Shard AG: Emerging techniques for submicrometer particle sizing applied to stober silica. *Langmuir* 2012, 28(29):10860-10872.
89. Soo CY, Song Y, Zheng Y, Campbell EC, Riches AC, Gunn-Moore F, Powis SJ: Nanoparticle tracking analysis monitors microvesicle and exosome secretion from immune cells. *Immunology* 2012, 136(2):192-197.
90. Armstead AL, Li B: Nanomedicine as an emerging approach against intracellular pathogens. *Int J Nanomedicine* 2011, 6:3281-3293.
91. Bershteyn A, Hanson MC, Crespo MP, Moon JJ, Li AV, Suh H, Irvine DJ: Robust IgG responses to nanograms of antigen using a biomimetic lipid-coated particle vaccine. *J Control Release* 2012, 157(3):354-365.
92. Barabasi AL, Gulbahce N, Loscalzo J: Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet* 2011, 12(1):56-68.

93. Szalay MS, Kovacs IA, Korcsmaros T, Bode C, Csermely P: Stress-induced rearrangements of cellular networks: Consequences for protection and drug design. *FEBS Lett* 2007, 581 (19):3675-3680.
94. Brodsky SV, Goligorsky MS: Endothelium under stress: local and systemic messages. *Semin Nephrol* 2012, 32(2):192-198.
95. Danese A, McEwen BS: Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav* 2012, 106(1):29-39.
96. Demirovic D, Rattan SI: Establishing cellular stress response profiles as biomarkers of homeodynamics, health and hormones. *Exp Gerontol* 2012, In press.
97. Antelman SM, Caggiula AR, Gershon S, Edwards DJ, Austin MC, Kiss S, Kocan D: Stressor-induced oscillation. A possible model of the bidirectional symptoms in PTSD. *Ann N Y Acad Sci* 1997, 821:296-304.
98. Antelman SM, Caggiula AR, Kocan D, Knopf S, Meyer D, Edwards DJ, Barry H 3rd: One experience with 'lower' or 'higher' intensity stressors, respectively enhances or diminishes responsiveness to haloperidol weeks later: implications for understanding drug variability. *Brain Res* 1991, 566(1-2):276-283.
99. West B: *Where Medicine Went Wrong: Rediscovering the Path to Complexity (Studies of Nonlinear Phenomena in Life Science)*. New Jersey: World Scientific Publishing Company; 2006:283-314.
100. Goldberger AL, Amaral LAN, Hausdorff JM, Ivanov PC, Peng CK, Stanley HE: Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci* 2002, 99(Suppl 1):2466-2472.
101. Vidal M, Cusick ME, Barabasi AL: Interactome networks and human disease. *Cell* 2011, 144:986-998.
102. Yoo JW, Yun DS, Kim HJ: Influence of reaction parameters on size and shape of silica nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol* 2006, 6(11):3343-3346.
103. Song M, Yuan S, Yin J, Wang X, Meng Z, Wang H, Jiang G: Size-dependent toxicity of nano-C60 aggregates: more sensitive indication by apoptosis-related Bax translocation in cultured human cells. *Environ Sci Technol* 2012, 46(6):3457-3464.
104. Yang X, Liu J, He H, Zhou L, Gong C, Wang X, Yang L, Yuan J, Huang H, He L, et al: SiO₂ nanoparticles induce cytotoxicity and protein expression alteration in HaCaT cells. *Part Fibre Toxicol* 2010, 7:1.
105. Napierska D, Thomassen LC, Rabolli V, Lison D, Gonzalez L, Kirsch-Volders M, Martens JA, Hoet PH: Size-dependent cytotoxicity of monodisperse silica nanoparticles in human endothelial cells. *Small* 2009, 5(7):846-853.
106. Passagne I, Morille M, Rousset M, Pujalte I, L'Azou B: Implication of oxidative stress in size-dependent toxicity of silica nanoparticles in kidney cells. *Toxicology* 2012, 299(2-3):112-124.
107. Shi Z, Huang X, Liu B, Tao H, Cai Y, Tang R: Biological response of osteosarcoma cells to size-controlled nanostructured hydroxyapatite. *J Biomater Appl* 2010, 25(1):19-37.
108. Pathak S, Multani AS, Banerji P, Banerji P: Ruta 6 selectively induces cell death in brain cancer cells but proliferation in normal peripheral blood lymphocytes: A novel treatment for human brain cancer. *Int J Oncol* 2003, 23(4):975-982.
109. Nandy P, Bhandary S, Das S, Basu R, Bhattacharya S: Nanoparticles and membrane anisotropy. *Homeopathy* 2011, 100(3):194.
110. O'Connor TL, Greenberg SA: The kinetics for the solution of silica in aqueous solutions. *J Phys Chem* 1958, 62(10):1195-1198.
111. Konakanchi H, Vajjha R, Misra D, Das D: Electrical conductivity measurements of nanofluids and development of new correlations. *J Nanosci Nanotechnol* 2011, 11 (8):6788-6795.
112. Liu Y, Kathan K, Saad W, Prudhomme RK: Ostwald ripening of B-carotene nanoparticles. *Phys Rev Lett* 2007, 98(035102):1-4.
113. Mahesh S, Gopal A, Thirumalai R, Ajayaghosh A: Light-induced Ostwald ripening of organic nanodots to rods. *J Am Chem Soc* 2012, 134(17):7227-7230.
114. Xin HL, Zheng H: In situ Observation of Oscillatory Growth of Bismuth Nanoparticles. *Nano Lett* 2012, 12(3):1470-1474.
115. Wang Y, Wu X, Yang W, Zhai Y, Xie B, Yang M: Aggregate of nanoparticles: rheological and mechanical properties. *Nanoscale Res Lett* 2011, 6(1):114.
116. Wolf U, Wolf M, Heusser P, Thurneysen A, Baumgartner S: Homeopathic preparations of quartz, sulfur and copper sulfate assessed by uv-spectroscopy. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011, 2011:692798.

117. Witt C, Ludtke R, Weisshuhn TE, Willich SN: High homeopathic potencies are different from potentized solvent when investigated with the REDEM technology. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2005, 12(1):6-13.
118. Bell IR, Lewis D, Brooks AJ, Lewis S, Schwartz GE: Gas discharge visualization evaluation of ultramolecular doses of homeopathic medicines under blinded, controlled conditions. *J Altern Complement Med* 2003, 9(1):25-38.
119. Sukul NC, Ghosh S, Sukul A, Sinhababu SP: Variation in Fourier transform infrared spectra of some homeopathic potencies and their diluent media. *J Altern Complement Med* 2005, 11 (5):807-812.
120. Ive EC, Couchman IM, Reddy L: Therapeutic effect of Arsenicum album on leukocytes. *Int J Mol Sci* 2012, 13(3):3979-3987.
121. Gariboldi S, Palazzo M, Zanobbio L, Dusio GF, Mauro V, Solimene U, Cardani D, Mantovani M, Rumio C: Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2009, 22(6):497-510.
122. Samal A, Geckeler KE: Unexpected solute aggregation in water on dilution. *Chem Commun* 2001, 2001 (21):2224-2225.
123. Baumgartner S: The State of Basic Research on Homeopathy. In *New Directions in Homeopathy Research*. Edited by Witt C, Albrecht H. Essen, Germany: KVC Verlag; 2009:107-130.
124. Baumgartner S, Shah D, Schaller J, Kampfer U, Thurneysen A, Heusser P: Reproducibility of dwarf pea shoot growth stimulation by homeopathic potencies of gibberellic acid. *Complement Ther Med* 2008, 16(4):183-191.
125. Dantas F, Rampes H: Do homeopathic medicines provoke adverse effects? A systematic review. *Br Homeopath J* 2000, 89(Suppl 1):S35-S38.
126. Tesson B, Hildebrand M: Dynamics of silica cell wall morphogenesis in the diatom *Cyclotella cryptica*: substructure formation and the role of microfilaments. *J Struct Biol* 2010, 169(1):62-74.
127. Li X, Zhang J, Gu H: Study on the adsorption mechanism of DNA with mesoporous silica nanoparticles in aqueous solution. *Langmuir* 2012, 28(5):2827-2834.
128. Mohamed BM, Verma NK, Prina-Mello A, Williams Y, Davies AM, Bakos G, Tormey L, Edwards C, Hanrahan J, Salvati A, et al: Activation of stress-related signalling pathway in human cells upon SiO₂ nanoparticles exposure as an early indicator of cytotoxicity. *J Nanobiotechnology* 2011, 9:29.
129. Han B, Guo J, Abrahaley T, Qin L, Wang L, Zheng Y, Li B, Liu D, Yao H, Yang J, et al: Adverse effect of nano-silicon dioxide on lung function of rats with or without ovalbumin immunization. *PLoS One* 2011, 6(2):e17236.
130. Zhu M, Li Y, Shi J, Feng W, Nie G, Zhao Y: Exosomes as extrapulmonary signaling conveyors for nanoparticle-induced systemic immune activation. *Small* 2012, 8(3):404-412.
131. Khuda-Bukhsh AR, De A, Das D, Dutta S, Boujedaini N: Analysis of the capability of ultra-highly diluted glucose to increase glucose uptake in arsenite-stressed bacteria *Escherichia coli*. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2011, 9(8):901-912.
132. Sunila ES, Hamsa TP, Kuttan G: Effect of *Thuja occidentalis* and its polysaccharide on cell-mediated immune responses and cytokine levels of metastatic tumor-bearing animals. *Pharm Biol* 2011, 49(10):1065-1073.
133. Sunila ES, Kuttan R, Preethi KC, Kuttan G: Dynamized preparations in cell culture. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009, 6(2):257-263.
134. McEwen BS: Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007, 87(3):873-904.
135. Gadek-Michalska A, Bugajski J: Interleukin-1 (IL-1) in stress-induced activation of limbic-hypothalamic-pituitary adrenal axis. *Pharmacol Rep* 2010, 62(6):969-982.
136. Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, Harris AG, Chrousos GP: Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation* 2005, 12(5):255-269.
137. Matsumoto M, Fujii Y, Baba A, Hikida M, Kurosaki T, Baba Y: The calcium sensors STIM1 and STIM2 control B cell regulatory function through interleukin-10 production. *Immunity* 2011, 34(5):703-714.
138. Scharpf KR, Wendt J, Lotze M, Hamm AO: The brain's relevance detection network operates independently of stimulus modality. *Behav Brain Res* 2010, 210(1):16-23.
139. Bell IR, Lewis DA, Schwartz GE, Lewis SE, Caspi O, Scott A, Brooks AJ, Baldwin CM: Electroencephalographic cordance patterns distinguish exceptional clinical responders with fibromyalgia to individualized homeopathic medicines. *J Alternative & Complementary Medicine* 2004, 10(2):285-299.

140. Soboloff J, Madesh M, Gill DL: Sensing cellular stress through STIM proteins. *Nat Chem Biol* 2011, 7(8):488-492.
141. Calabrese V, Cornelius C, Dinkova-Kostova AT, Iavicoli I, Di Paola R, Koverech A, Cuzzocrea S, Rizzarelli E, Calabrese EJ: Cellular stress responses, hormetic phytochemicals and vitagenes in aging and longevity. *Biochim Biophys Acta* 2012, 1822(5):753-783.
142. Mihalik A, Csermely P: Heat shock partially dissociates the overlapping modules of the yeast protein-protein interaction network: a systems level model of adaptation. *PLoS Comput Biol* 2011, 7(10):e1002187.
143. Vasquez A, Dobrin R, Sergi D, Eckmann JP, Oltvai ZN, Barabasi AL: The topological relationship between the large-scale attributes and local interaction patterns of complex networks. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101 (52):17940-17945.
144. Csermely P: Chaperone overload is a possible contributor to 'civilization diseases'. *Trends Genet* 2001, 17(12):701-704.
145. Koithan M, Verhoef M, Bell IR, Ritenbaugh C, White M, Mulkins A: The process of whole person healing: "unstuckness" and beyond. *J Altern Complement Med* 2007, 13(6):659-668.
146. 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(2):33-38.
147. Ramachandran C, Nair PK, Clement RT, Melnick SJ: Investigation of cytokine expression in human leukocyte cultures with two immunomodulatory homeopathic preparations. *J Altern Complement Med* 2007, 13 (4):403-407.
148. Glatthaar-Saalmuller B: *In vitro* evaluation of the antiviral effects of the homeopathic preparation Gripp-Heel on selected respiratory viruses. *Can J Physiol Pharmacol* 2007, 85(11):1084-1090.
149. Roeska K, Seilheimer B: Antiviral activity of Engystol(R) and Gripp-Heel(R): an in-vitro assessment. *J Immune Based Ther Vaccines* 2010, 8:6.
150. Pereira WK, Lonardoni MV, Grespan R, Caparroz-Assef SM, Cuman RK, Bersani-Amado CA: Immunomodulatory effect of Canova medication on experimental *Leishmania amazonensis* infection. *J Infect* 2005, 51 (2):157-164.
151. Burbano RR, Leal MF, da Costa JB, Bahia Mde O, de Lima PD, Khayat AS, Seligman IC, de Assumpcao PP, Buchi Dde F, Smith Mde A: Lymphocyte proliferation stimulated by activated human macrophages treated with Canova. *Homeopathy* 2009, 98(1):45-48.
152. Smit E, Oberholzer HM, Pretorius E: A review of immunomodulators with reference to Canova. *Homeopathy* 2009, 98(3):169-176.
153. Bellavite P, Marzotto M, Chirumbolo S, Conforti A: Advances in homeopathy and immunology: a review of clinical research. *Front Biosci (Schol Ed)* 2011, 3:1363-1389.
154. Bell IR, Lewis DA 2nd, Lewis SE, Schwartz GE, Brooks AJ, Scott A, Baldwin CM: EEG alpha sensitization in individualized homeopathic treatment of fibromyalgia. *Int J Neurosci* 2004, 114(9):1195-1220.
155. Bell IR, Howerter A, Jackson N, Aickin M, Baldwin CM, Bootzin RR: Effects of homeopathic medicines on polysomnographic sleep of young adults with histories of coffee-related insomnia. *Sleep Med* 2011, 12(5):505-511.
156. Bell IR, Brooks AJ, Howerter A, Jackson N, Schwartz GE: Short term effects of repeated olfactory administration of homeopathic Sulphur or Pulsatilla on electroencephalographic alpha power in healthy young adults. *Homeopathy* 2011, 100(4):203-211.
157. Ruiz-Vega G, Poitevin B, Perez-Ordaz L: Histamine at high dilution reduces spectral density in delta band in sleeping rats. *Homeopathy* 2005, 94(2):86-91.
158. Magnani P, Conforti A, Zanolin E, Marzotto M, Bellavite P: Dose-effect study of *Gelsemium sempervirens* in high dilutions on anxiety-related responses in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2010, 210(4):533-545.
159. Bellavite P, Magnani P, Zanolin E, Conforti A: Homeopathic doses of *Gelsemium sempervirens* improve the behavior of mice in response to novel environments. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011, 2011:362517.
160. Jonas W, Lin Y, Tortella F: Neuroprotection from glutamate toxicity with ultra-low dose glutamate. *Neuroreport* 2001, 12(2):335-339.
161. Marotta D, Marini A, Banaudha K, Maharaj SV, Jonas WB: Nonlinear effects of glutamate and KCl on glutamate toxicity in cultured rat cerebellar neurons. *Int J Neurosci* 2003, 113(4):491-502.

162. Mishra N, Muraleedharan KC, Paranjpe AS, Munta DK, Singh H, Nayak C: An exploratory study on scientific investigations in homeopathy using medical analyzer. *J Altern Complement Med* 2011, 17(8):705-710.
163. Das D, De A, Dutta S, Biswas R, Boujedaini N, Khuda-Bukhsh AR: Potentized homeopathic drug Arsenicum Album 30C positively modulates protein biomarkers and gene expressions in *Saccharomyces cerevisiae* exposed to arsenate. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2011, 9(7):752-760.
164. de Oliveira CC, de Oliveira SM, Goes VM, Probst CM, Krieger MA, Buchi Dde F: Gene expression profiling of macrophages following mice treatment with an immunomodulator medication. *J Cell Biochem* 2008, 104(4):1364-1377.
165. Tai W, Roberts L, Seryshev A, Gubatan JM, Bland CS, Zabriskie R, Kulkarni S, Soong L, Mbawuikie I, Gilbert B, et al: Multistrain influenza protection induced by a nanoparticulate mucosal immunotherapeutic. *Mucosal Immunol* 2011, 4(2):197-207.
166. Marano F, Hussain S, Rodrigues-Lima F, Baeza-Squiban A, Boland S: nanoparticles: molecular targets and cell signalling. *Arch Toxicol* 2011, 85(7):733-741.
167. Hanley C, Thurber A, Hanna C, Punnoose A, Zhang J, Wingett DG: The influences of cell type and ZnO nanoparticle size on immune cell cytotoxicity and cytokine induction. *Nanoscale Res Lett* 2009, 4:1409-1420.
168. Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M: Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol Rev* 2009, 89(2):535-606.
169. Sabban EL, Serova LI: Influence of prior experience with homotypic or heterotypic stressor on stress reactivity in catecholaminergic systems. *Stress* 2007, 10(2):137-143.
170. Hayley S, Merali Z, Anisman H: Stress and cytokine-elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness. *Stress* 2003, 6(1):19-32.
171. Lorton D, Lubahn CL, Estus C, Millar BA, Carter JL, Wood CA, Bellinger DL: Bidirectional communication between the brain and the immune system: implications for physiological sleep and disorders with disrupted sleep. *Neuroimmunomodulation* 2006, 13(5-6):357-374.
172. Zhang H, He X, Zhang Z, Zhang P, Li Y, Ma Y, Kuang Y, Zhao Y, Chai Z: Nano-CeO₂ exhibits adverse effects at environmental relevant concentrations. *Environ Sci Technol* 2011, 45(8):3725-3730.
173. Wiegant FA, Prins HA, Van Wijk R: Postconditioning hormesis put in perspective: an overview of experimental and clinical studies. *Dose Response* 2011, 9(2):209-224.
174. Lewin SR, Ribeiro RM, Walters T, Lau GK, Bowden S, Locarnini S, Perelson AS: Analysis of hepatitis B viral load decline under potent therapy: complex decay profiles observed. *Hepatology* 2001, 34(5):1012-1020.
175. Zilinskas J, Zekonis J, Zekonis G, Sadzeviciene R, Sapragoniene M, Navickaite J, Barzdziukaite I: Inhibition of peripheral blood neutrophil oxidative burst in periodontitis patients with a homeopathic medication Traumeel S. *Med Sci Monit* 2011, 17(5):CR284-CR291.
176. Wang T, Jiang H, Zhao Q, Wang S, Zou M, Cheng G: Enhanced mucosal and systemic immune responses obtained by porous silica nanoparticles used as an oral vaccine adjuvant: Effect of silica architecture on immunological properties. *Int J Pharm* 2012, 436(1-2):351-358.
177. Davies PC: Does quantum mechanics play a non-trivial role in life? *Biosystems* 2004, 78(1-3):69-79.
178. McGuinness LP, Yan Y, Stacey A, Simpson DA, Hall LT, Maclaurin D, Praver S, Mulvaney P, Wrachtrup J, Caruso F, et al: Quantum measurement and orientation tracking of fluorescent nanodiamonds inside living cells. *Nat Nanotechnol* 2011, 6(6):358-363.
179. Karmali PP, Simberg D: Interactions of nanoparticles with plasma proteins: implication on clearance and toxicity of drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv* 2011, 8(3):343-357.
180. Antelman SM, Caggiula AR, Edwards DJ, Gershon S, Kucinski BJ, Kiss S, Kocan D: Long-term oscillation of corticosterone following intermittent cocaine. *J Neural Transm Gen Sect* 2000, 107(3):369-375.
181. Abraham WC: Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci* 2008, 9(5):387.
182. Hale HB: Cross-adaptation. *Environ Res* 1969, 2:423-434.
183. Loscalzo J, Barabasi AL: Systems biology and the future of medicine. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2011, 3(6):619-627.

184. Stebbing AR: A mechanism for hormesis—a problem in the wrong discipline. *Crit Rev Toxicol* 2003, 33(3-4):463-467.
185. Artola A: Diabetes-, stress- and ageing-related changes in synaptic plasticity in hippocampus and neocortex—the same metaplastic process? *Eur J Pharmacol* 2008, 585(1):153-162.
186. Antelman SM, Caggiula AR: Oscillation follows drug sensitization: implications. *Crit Rev Neurobiol* 1996, 10(1):101-117.
187. Antelman SM, Levine J, Gershon S: Time-dependent sensitization: the odyssey of a scientific heresy from the laboratory to the door of the clinic. *Mol Psychiatry* 2000, 5(4):350-356.
188. Mattson MP: Hormesis defined. *Aging Research Rev* 2008, 7(1):1-7.
189. Calabrese EJ, Mattson MP: Hormesis provides a generalized quantitative estimate of biological plasticity. *J Cell Commun Signal* 2011, 5(1):25-38.
190. Nascarella MA, Calabrese EJ: A method to evaluate hormesis in nanoparticle dose-responses. *Dose Response* 2012, 10(3):344-354.
191. Vaiserman AM: Hormesis, adaptive epigenetic reorganization, and implications for human health and longevity. *Dose Response* 2010, 8(1):16-21.
192. Stebbing AR: Adaptive responses account for the beta-curve-hormesis is linked to acquired tolerance. *Nonlinearity Biol Toxicol Med* 2003, 1 (4):493-511.
193. Launay JC, Besnard Y, Guinet-Lebreton A, Savourey G: Acclimation to intermittent hypobaric hypoxia modifies responses to cold at sea level. *Aviat Space Environ Med* 2006, 77(12):1230-1235.
194. Lunt HC, Barwood MJ, Corbett J, Tipton MJ: 'Cross-adaptation': habituation to short repeated cold-water immersions affects the response to acute hypoxia in humans. *J Physiol* 2010, 588(Pt 18):3605-3613.
195. Adolph EF: General and specific characteristics of physiological adaptations. *Am J Physiol* 1956, 184:18-28.
196. Frei H: Polarity analysis, a new approach to increase the precision of homeopathic prescriptions. *Homeopathy* 2009, 98(1):49-55.
197. Win-Shwe TT, Yamamoto S, Fujitani Y, Hirano S, Fujimaki H: Spatial learning and memory function-related gene expression in the hippocampus of mouse exposed to nanoparticle-rich diesel exhaust. *Neurotoxicology* 2008, 29(6):940-947.
198. Wiegant FA, Spieker N, van Wijk R: Stressor-specific enhancement of hsp induction by low doses of stressors in conditions of self- and cross-sensitization. *Toxicology* 1998, 127(1-3):107-119.
199. Karst H, Berger S, Erdmann G, Schutz G, Joels M: Metaplasticity of amygdalar responses to the stress hormone corticosterone. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010, 107(32):14449-14454.
200. Bliem B, Muller-Dahlhaus JF, Dinse HR, Ziemann U: Homeostatic metaplasticity in the human somatosensory cortex. *J Cogn Neurosci* 2008, 20(8):1517-1528.
201. Potter-Nerger M, Fischer S, Mastroeni C, Groppa S, Deuschl G, Volkman J, Quartarone A, Munchau A, Siebner HR: Inducing homeostatic-like plasticity in human motor cortex through converging corticocortical inputs. *J Neurophysiol* 2009, 102(6):3180-3190.
202. Garcia R, Spennato G, Nilsson-Todd L, Moreau JL, Deschaux O: Hippocampal low-frequency stimulation and chronic mild stress similarly disrupt fear extinction memory in rats. *Neurobiol Learn Mem* 2008, 89(4):560-566.
203. Marotta D, Marini A, Banaudha K, Maharaj S, Jonas WB: Nonlinear effects of glutamate and KCl on glutamate toxicity in cultured rat cerebellar neurons. *Int J Neurosci* 2003, 113:45-56.
204. Antal A, Begemeier S, Nitsche MA, Paulus W: Prior state of cortical activity influences subsequent practicing of a visuomotor coordination task. *Neuropsychologia* 2008, 46(13):3157-3161.
205. Avena NM, Rada P, Hoebel BG: Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neurosci Biobehav Rev* 2008, 32(1):20-39.
206. Antelman SM, Eichler AJ, Black CA, Kocan D: Interchangeability of stress and amphetamine in sensitization. *Science* 1980, 207(4428):329-331.
207. Frank MG, Watkins LR, Maier SF: Stress- and glucocorticoid-induced priming of neuroinflammatory responses: Potential mechanisms of stress-induced vulnerability to drugs of abuse. *Brain Behav Immun* 2011, 25(Suppl1):S21-28.
208. Sorg B, Bailie T, Tschirgi M, Li N, Wu W: Exposure to repeated low-level formaldehyde in rats increases basal corticosterone levels and enhances the corticosterone response to subsequent formaldehyde. *Brain Res* 2001, 898(2):314-320.
209. Prasad BM, Ulibarri C, Sorg BA: Stress-induced cross-sensitization to cocaine: effect of adrenalectomy and corticosterone after short- and long-term withdrawal. *Psychopharmacology* 1998, 136(1):24-33.

210. Rada P, Avena NM, Hoebel BG: Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience* 2005, 134(3):737-744.
211. Avena NM, Hoebel BG: Amphetamine-sensitized rats show sugar-induced hyperactivity (cross-sensitization) and sugar hyperphagia. *Pharmacol Biochem Behav* 2003, 74(3):635-639.
212. Sorg BA, Tschirgi ML, Swindell S, Chen L, Fang J: Repeated formaldehyde effects in an animal model for multiple chemical sensitivity. [Review] [56 refs]. *Ann N Y Acad Sci* 2001, 933:57-67.
213. Xu GP, Van Bockstaele E, Reyes B, Bethea T, Valentino RJ: Chronic morphine sensitizes the brain norepinephrine system to corticotropin-releasing factor and stress. *J Neurosci* 2004, 24(38):8193-8197.
214. Antelman SM, Knopf S, Kocan D, Edwards DJ, Ritchie JC, Nemeroff CB: One stressful event blocks multiple actions of diazepam for up to at least a month. *Brain Res* 1988, 445(2):380-385.
215. Bortolotto ZA, Collett VJ, Conquet F, Jia Z, Collingridge GL: An analysis of the stimulus requirements for setting the molecular switch reveals a lower threshold for metaplasticity than synaptic plasticity. *Neuropharmacology* 2008, 55(4):454-458.
216. Antelman S: Stress and its timing: critical factors in determining the consequences of dopaminergic agents. *Pharmacol Biochem Behav* 1982, 17(Suppl 1):21-23.
217. Antelman SM, Caggiula AR, Kiss S, Edwards DJ, Kocan D, Stiller R: Neurochemical and physiological effects of cocaine oscillate with sequential drug treatment: possibly a major factor in drug variability. *Neuropsychopharmacology* 1995, 12(4):297-306.
218. Antelman SM, Caggiula AR, Knopf S, Kocan DJ, Edwards DJ: Amphetamine or haloperidol 2 weeks earlier antagonized the plasma corticosterone response to amphetamine; evidence for the stressful/foreign nature of drugs. *Psychopharmacology* 1992, 107(2-3):331-336.
219. Stub T, Salamonsen A, Alraek T: Is it possible to distinguish homeopathic aggravation from adverse effects? A qualitative study. *Forsch Komplementmed* 2012, 19(1):13-19.
220. Oberbaum M, Singer SR, Vithoulkas G: The colour of the homeopathic improvement: the multidimensional nature of the response to homeopathic therapy. *Homeopathy* 2005, 94(3):196-199.
221. Woolf CJ: Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011, 152(3 Suppl):S2-S15.
222. Bell IR, Lewis DAI, Brooks AJ, Schwartz GE, Lewis SE, Walsh BT, Baldwin CM: Improved clinical status in fibromyalgia patients treated with individualized homeopathic remedies versus placebo. *Rheumatology* 2004, 43:577-582.
223. Bell IR, Lewis DA 2nd, Schwartz GE, Lewis SE, Caspi O, Scott A, Brooks AJ, Baldwin CM: Electroencephalographic cordance patterns distinguish exceptional clinical responders with fibromyalgia to individualized homeopathic medicines. *J Altern Complement Med* 2004, 10(2):285-299.
224. Vithoulkas G: *The Science of Homeopathy*. N.Y.: Grove Weidenfeld; 1980.
225. Singh SK, Srinivasan KK, Gowthamarajan K, Singare DS, Prakash D, Gaikwad NB: Investigation of preparation parameters of nanosuspension by top-down media milling to improve the dissolution of poorly water-soluble glyburide. *Eur J Pharm Biopharm* 2011, 78(3):441-446.
226. Schiff SJ, Jerger K, Duong DH, Chang T, Spano ML, Ditto WL: Controlling chaos in the brain. *Nature* 1994, 370:615-620.
227. Garfinkel A, Spano ML, Ditto WL, Weiss JN: Controlling cardiac chaos. *Science* 1992, 257(5074):1230-1235.
228. Coffey DS: Self-organization, complexity, and chaos: the new biology for medicine. *Nat Med* 1998, 4(8):882-885.
229. Avena NM, Rada P, Moise N, Hoebel BG: Sucrose sham feeding on a binge schedule releases accumbens dopamine repeatedly and eliminates the acetylcholine satiety response. *Neuroscience* 2006, 139(3):813-820.
230. Chae Y, Yang CH, Kwon YK, Kim MR, Pyun KH, Hahm DH, Lee HJ, Shim I: Acupuncture attenuates repeated nicotine-induced behavioral sensitization and c-Fos expression in the nucleus accumbens and striatum of the rat. *Neurosci Lett* 2004, 358:87-90.
231. Curran EJ, Akil H, Watson SJ: Psychomotor stimulant- and opiate-induced c-fos mRNA expression patterns in the rat forebrain: comparisons between acute drug treatment and a drug challenge in sensitized animals. *Neurochem Res* 1996, 21(11):1425-1435.
232. Day HE, Badiani A, Uslaner JM, Oates MM, Vittoz NM, Robinson TE, Watson SJ Jr, Akil H: Environmental novelty differentially affects c-fos mRNA expression induced by amphetamine or cocaine in subregions of the bed nucleus of the stria terminalis and amygdala. *J Neurosci* 2001, 21(2):732-740.

233. Lee BR, Dong Y: Cocaine-induced metaplasticity in the nucleus accumbens: silent synapse and beyond. *Neuropharmacology* 2011, 61 (7):1060-1069.
234. Seery MD, Leo RJ, Holman EA, Silver RC: Lifetime exposure to adversity predicts functional impairment and healthcare utilization among individuals with chronic back pain. *Pain* 2010, 150(3):507-515.
235. Kauffman S: *At Home in the Universe. The Search for the Laws of Self-Organization and Complexity*. NY: Oxford University Press; 1995.
236. Fredrickson BL, Losada MF: Positive affect and the complex dynamics of human flourishing. *Am Psychol* 2005, 60(7):678-686.
237. Bell IR, Koithan M: Models for the study of whole systems. *Integr Cancer Ther* 2006, 5(4):293-307.
238. Brien SB, Harrison H, Daniels J, Lewith G: Monitoring improvement in health during homeopathic intervention. Development of an assessment tool based on Hering's Law of Cure: the Hering's Law Assessment Tool (HELAT). *Homeopathy* 2012, 101 (1):28-37.
239. Besinis A, van Noort R, Martin N: Infiltration of demineralized dentin with silica and hydroxyapatite nanoparticles. *Dental materials: official publication of the Academy of Dental Materials* 2012, 28(9):1012-1023.
240. Randolph T: Specific adaptation. *Ann Allergy* 1978, 40:333-345.
241. Bar-Yam Y, Epstein IR: Response of complex networks to stimuli. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101 (13):4341 -4345.
242. Kim J, Arola DD, Gu L, Kim YK, Mai S, Liu Y, Pashley DH, Tay FR: Functional biomimetic analogs help remineralize apatite-depleted demineralized resin-infiltrated dentin via a bottom-up approach. *Acta Biomater* 2010, 6(7):2740-2750.
243. Sukul NC, Bala SK, Bhattacharyya B: Prolonged cataleptogenic effects of potentized homeopathic drugs. *Psychopharmacology* 1986, 89:338-339.
244. Verma S, Gokhale R, Burgess DJ: A comparative study of top-down and bottom-up approaches for the preparation of micro/nanosuspensions. *Int J Pharm* 2009, 380(1 -2):216-222.
245. Liu Y, Lou C, Yang H, Shi M, Miyoshi H: Silica nanoparticles as promising drug/gene delivery carriers and fluorescent nano-probes: recent advances. *Curr Cancer Drug Targets* 2011, 11 (2):156-163.
246. Hardy CL, LeMasurier JS, Belz GT, Scalzo-Inguanti K, Yao J, Xiang SD, Kanellakis P, Bobik A, Strickland DH, Rolland JM, et al: Inert 50-nm polystyrene nanoparticles that modify pulmonary dendritic cell function and inhibit allergic airway inflammation. *J Immunol* 2012, 188(3):1431 -1441.
247. Zhang Q, Pi J, Woods CG, Andersen ME: Phase I to II cross-induction of xenobiotic metabolizing enzymes: a feedforward control mechanism for potential hormetic responses. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009, 237(3):345-356.
248. 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(3-4):451 -462.
249. Gersten O: The path traveled and the path ahead for the allostatic framework: A rejoinder on the framework's importance and the need for further work related to theory, data, and measurement. *Soc Sci Med* 2008, 66(3):531-535.

Doi:10.11186/1472-6882-12-191

Cite this article as: Bell and Koithan: A model for homeopathic remedy effects: low dose nanoparticles, allostatic cross-adaptation, and time-dependent sensitization in a complex adaptive system. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2012 12:191