

Tärkeää tietoa homeopatiasta.

Tätä kysymystä on tieteen valossa mietitty pitkään, osin siitä asti, kun homeopatia yli 200 vuotta sitten sai alkunsa. Monet 1900- luvun ponnistelut asian selvittämiseksi ovat kariutuneet ja saaneet aikaan sen, että homeopatian väitetään olevan vain vettä.

Tutkimusmenetelmien ottaessa askelta eteenpäin mahdollistaen yhä pienempien partikkelien tutkimisen, alkaa myös homeopatia avata salojaan. Se ei olekaan enää niin itsestään selvästi tyhjää tai plaseboa.

Aluksi on hyvä hahmottaa, että homeopaattiset valmisteet eivät ole yhtenäinen tuoteryhmä. Vaan jakautuu mataliin potensseihin, joista löytyy vielä alkuainetta molekyylitasolla sekä korkeisiin potensseihin, joissa sitä ei enää kemiallisissa tutkimuksissa löydy. Matala potenssisien homeopaattisten valmisteiden toiminta on verrannollinen rohdosvalmisteisiin sisältämiensä alkuperäisaineiden vuoksi.

Myöskään lähdeaineidensa pohjalta homeopaattiset valmisteet eivät ole yhtenäinen ryhmä. Homeopaattisten lääkkeiden lähdeaineita voivat olla metallit (hopea, kulta, kupari...), kasvit (yrtit, hedelmät, kukat...), mineraalit (kalsium, magnesium, pii...), mikrobit (virukset, bakteerit, homeet...), myrkyt (käärmeet, hämähäkit, hyönteiset...), alkuaineista (natrium, uraani, jodi,...) vaihtoehtoja on runsaasti.

Jotta artikkeli olisi helpompi ymmärtää, on yllä olevan ohella tärkeää muistaa homeopaattisten lääkkeiden perinteinen käyttötapa, eli ne annetaan liueta kielen alle tai nestemäisenä niitä pidetään suussa hetki ennen nielaisua. Homeopaattisia valmisteita käytetään myös ihon kautta salvojen ja nesteiden muodossa tai niitä voidaan näyttää nenän kautta (nuuhkaus, spray). Myöskin injektio on yksi tapa, mutta Suomessa se ei ole juurikaan käytössä.

Kysymykseen mitä vaikuttavia aineksia matalissa homeopaattisissa valmisteissa on?

”Homeopatiassa matala potenssinen” tarkoittaa minimaalisesti laimennettuja ja ravistettuja lääkkeitä, jotka todennäköisesti sisältävät sekä lähdemateriaalia, että nanopartikkeleita. [1]

Korkeasti potensoitujen kohdalla yleisin löydös homeopaattisissa valmisteissa on nanopartikkelit;

Tieteelliset perustutkimukset paljastavat mekaanisesti tuotetun lähdemateriaalin ja piidioksidin / silikonihukkasten (nanopartikkelit [NP]) esiintymisen homeopaattisesti valmistetuissa lääkkeissä. Valmistusprosessin aikana muodostuneet nanokuplat voivat myös myötävaikuttaa lopulliseen tuotteeseen, joka säilyttää alkuperäisen lähtöaineen fysikaalis-kemialliset ominaisuudet. Todisteet osoittavat, että homeopaattisissa lääkkeissä esiintyy polydispersioitunutta populaatiota nanopartikkeli lähteistä. [1, 3, 4, 7, 8]

Intian Bombayn teknillisen instituutin (IIT B) kemian tekniikan laitoksen ryhmän suorittama tutkimus, joka julkaistiin vuonna 2010, havainnollistaa homeopaattisessa valmisteessa olevan 1 000 pikogrammaa / ml. hienoja nanopartikkeleita (5-15 nanometrin kokoisia). Tässä tutkimuksessa huomattiin, että käyttämällä lähetyslektronimikroskopiaa, elektronidiffraktiota ja atomispektroskopiaa on mahdollista mitata homeopaattisista lääkkeistä löydettyjen nanohiukkasten määrä, jotka säilyttävät tehonsa myös nanometriksi laimennettuna. [9]

Nykyinen tutkimus on saavuttanut tilan, jossa voidaan sanoa, että homeopaattisesti valmistetut kasvi- ja metallipohjaiset lääkkeet sisältävät 14000 pikogrammaa / ml. nanohiukkasia emotinktuurasta, jopa 200 c: n asti. Jos määrää vertaa kehossa oleviin hormoneihin; estradiolia 10–900pg/ml ja testosteronia 300 –10 000 pg/ml. voi homeopaattisessa valmisteessa olevalla määrällä olettaa olevan vaikutusta elimistöön. [9]

Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että perinteiset homeopaattiset valmistusmenetelmät voivat tuottaa lähde- ja piidioksidinanohiukkasia.

Nanopartikkeleita on löytynyt useissa toistetuissa tutkimuksissa ja eri tutkimusmetodeilla.

[2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 19, 21, 33, 35, 38, 54, 60, 70, 71, 72]

Tyypillisiä menetelmiä nanopartikkelien tutkimiseen ovat [12, 13] alla olevat tekniikat, joilla on homeopaattisista valmisteista löydetty nanopartikkeleita seuraavanlaisesti:

Ultravioletti- ja näkösäteily spektroskopia (UV-VIS), [7, 70]

Protonien ydinmagneettisen resonanssilla (NMR), [6, 10, 60, 70, 72]

transmissioelektronimikroskopiolla (TEM), [3, 4, 11, 54, 72]

plasma-atomiemissiospektroskopiolla (ICP-AES) [3, 72]

pyyhkäisyelektronimikroskopiolla (SEM) [4, 11]

massaspektrometri [2]

Toistuva tutkimusnäyttö siis osoittaa homeopatiassa olevan nanopartikkeleita. Homeopatia ei siis sisällä pelkkää vettä tai sokeria vaan se on nanovalmiste.

Mitä nanomateriaalit ovat?

Ensimmäisen kuvauksen nanomateriaalista luultavasti teki Michael Faraday 1857 kolloidisen kullan yhteydessä. Voidaan myös ajatella, että sana nano on uusiotermi kolloidi sanalle. Termiä nanotekniikka käytti ensimmäistä kertaa Richard Feynman 1959. [12, 14]

Nanomateriaalit ovat niin pieniä hiukkasia, että ne voidaan nähdä vain mikroskoopilla. Pienen kokonsa vuoksi nanomateriaalit käyttäytyvät toisinaan eri tavalla kuin sama aine isommassa koossa. Kokonsa ansiosta nanomateriaaleilla voi olla ainutlaatuisia kemiallisia, fysikaalisia, sähköisiä ja mekaanisia ominaisuuksia, jotka ovat korostuneempia kuin samalla aineella muussa muodossa. [12, 14, 15]

NP: t eivät ole yksinkertaisia molekyylejä vaan ne koostuvat kolmesta kerroksesta, eli (a) pintakerros, joka voi olla toiminnallinen, jossa on useita pieniä molekyylejä, metalli-ioneita, pintaaktiivisia aineita ja polymeerejä.

(b) Kuorikerros, joka on ytimestä kemiallisesti poikkeava materiaali

(c) Ydin, joka on NP: n keskiosa ja pidetään varsinaisesti itse nanopartikkelina. [16]

NP:t voi jakaa laatunsa puolesta eri ryhmiin, eli onko kyseessä synteettisiä (muokattuja) tai luonnossa esiintyviä nanohiukkasia vaiko ylipäätään nanorakenteisia materiaaleja.

Tämän ohella niihin suuresti vaikuttaa lähdeaine, valmistustapa, huokoisuus, kontakti toisiinsa, magneettiset ominaisuudet sekä partikkeleiden koko. [12, 14]

Erilaisissa elävissä järjestelmissä, kuten kasveissa, on runsaasti sekundaarisia metaboliitteja, jotka toimivat pelkistävinä ja stabiloivina aineina nanohiukkasten synteesissä. Näiden metaboliittien koostumus vaihtelee kuitenkin kasvin tyypistä, kasvinosasta ja sen uuttamiseen käytetystä menettelystä riippuen. Samoin eri mikro-organismit tuottavat vaihtelevia määriä erillisiä solunsisäisiä ja solunulkoisia entsyymejä, jotka vaikuttavat nanohiukkassynteesiin [12]

Miten NP:t valmistetaan:

NP:t voi valmistaa useilla eri menetelmillä. Valmistustavat yleisesti jaetaan karkeasti kahteen eri ryhmään: "ylhäältä alas" (top-down) ja "alhaalta ylös" (bottom-up) -menetelmät.

"Ylhäältä alas" tarkoittaa sitä, että partikkeli valmistetaan suuremmasta kappaleesta vähentäen siinä olevaa materiaalia, kunnes tavoitetaan nanopartikkelitaso. "Ylhäältä alas" valmistusmenetelmät ovat yleensä mekaanisia ja valmistus voi tapahtua jauhamalla, kuumentamalla, kuivaamalla taikka käyttämällä keskipakovoimaa tai tärisytystä (ravistelua). "Alhaalta ylös", metodissa partikkeli valmistetaan pienemmistä kappaleista, lisäämällä materiaalia, kunnes tavoitetaan toivottu taso. "Alhaalta ylös" valmistusmenetelmät ovat pääsääntöisesti kemiallisia. [12, 17]

Voiko homeopaattisen lääkkeen valmistusmetodi saada aikaan nanopartikkelien muodostusta?

Tutkimusten mukaan kyllä.

Ylhäältä alas (top-down) suuntautuvan NP mekaanisen valmistusmenetelmän hiertämismenettelyssä ja perinteisen homeopaattisten lääkkeiden valmistusmenetelmän ja materiaaleissa on silmiinpistävää yhtäläisyyttä. [1]

Nämä yhtäläisyydet valmistuksessa käsittävät lähdemateriaalien mekaanisen jauhamisen laktoosissa tuntien ajan, sekä sekoittamisen toistuvasti etanoli-vesiliuoksissa. Ymmärrys homeopaattisesti valmistetuista materiaaleista ja nykyaikaisista nanohiukkasista viittaavat siihen, että laktoosin NP-pinta voi muuttaa fysikaalis-kemiallisia ominaisuuksia. Laktoosi voi pelkistää, sulkea ja päällystää homeopaattisesti valmistettuja NP: itä. Etanoli, jota käytetään yleisesti homeopaattisten aineiden valmistuksessa, voi vaikuttaa taas hiukkaskokoon ja muotoon. [1]

Mekaaninen hiertäminen muuntaa myös suuremmat rakenteet pieniksi nanohiukkasiksi [...]. Homeopatian valmistusmenetelmät ja nanopartikkelien valmistusmenetelmät eivät sisällä vain ylhäältä alaspäin (top-down) suuntautuvia mekaanisia menetelmiä, mutta mahdollisesti myös alhaalta ylöspäin (bottom-up) suuntautuvia mekanismeja kasviuutteiden kohdalla ja piidioksidin ja pii-nanohiukkasten selektiivisiä kokoonpanoja. [33]

NP:t voidaan valmistaa useista luonnollisista materiaaleista. Niin kasvi, mikrobi kuin metallipohjaisissa homeopaattisissa valmisteissa on tutkimuksissa huomattu valmistusprosessin yhteydessä muodostuneen nanopartikkeleita. ”Jotkut bakteereista homeopaattisesti tehdyt nanovalmisteet lähettävät tyypillisiä sähkömagneettisia signaaleja, jotka voidaan havaita ja tallentaa”. [1]

Homeopaattisten lääkkeiden valmistusprosessia kuvattiin käyttämällä hiukkaskuvausnopeusmittaria analysoimaan nesteen liikettä potensoinnin aikana ja sen vaikutusta NP: hin. Tämän tuloksena muodostuneet mikrorakenteelliset ja kemialliset muutokset eri laimennusvaiheissa tutkittiin röntgensäde-fotoelektronispektroskopialla, Fourier-muunnosinfrapunaspektroskopialla ja lähetyselektronimikroskopialla. Tutkimuksen tuloksena havaittiin, että potensointi laukaisi monikokoisen kuplan muodostumisen ja pyörteisen nesteen liikkeen 400 ms: n keston asti, keskimääräisellä nopeudella 0,23 m / s. Partikkelit muuttuivat hapetetuiksi, hienommiksi nanopartikkeleiksi iskujen jälkeen. [19] Tuota tukevaa näyttöä. [8]

Veden nanoheterogeeninen rakenne voidaan määrittää vuorovaikutteisilla ilmiöillä, kuten epitaksia (rakenteellisen tiedon välittäminen materiaalin pinnalta toiselle ilman minkään aineen siirtymistä), ravistelun aikana kaasumaisien, kolloidisten nanokuplien muodostumisen yhteydessä. [7]

Eli nanopartikkeleiden valmistuksessa ja homeopaattisten lääkkeiden valmistuksessa on yhtäläisyyksiä. Tämän vuoksi siis homeopaattisista valmisteista on löydetty nanopartikkeleita. Tämä tukee sekä selventää näyttöä, että useissa tutkimuksissa homeopaattisista valmisteista on löydetty toisistaan poikkeavia määriä ja muotoja olevia nanopartikkeleita.

Hyödyntääkö lääketiede nanopartikkeleita?

Nanokokoluokka voi vähentää lääkeaineen haittavaikutuksia, lisätä tehoa tai nopeuttaa liukenemista. Nanokokoluokan lääkkeitä on mahdollista valmistaa useilla eri menetelmillä. Pienen kokonsa ansiosta nanopartikkelit voidaan kohdentaa esimerkiksi syöpäkasvaimeen. Lisäksi nanoteknologian avulla pystytään lisäämään lääkeaineiden biologista hyötyosuutta ja kemiallista säilyvyyttä, sekä säätämään lääkeaineiden vapautumisnopeutta. Suomessa on jo myynnissä nanokokoluokan lääkkeitä esimerkiksi syöpäsairauksien ja sieni-infektioiden hoitoon. Nanoteknologiset lääkkeet mahdollistavat tehokkaan hoidon, mutta toisaalta ne voivat aiheuttaa elimistössä myös yllättäviä vaikutuksia. [20]

”Vaikka nano-hopealla oli sytotoksinen vaikutus suurilla pitoisuuksilla, nano-hopea moduloi sytokiini tuotantoa pitoisuudesta riippuvaisella tavalla. Nämä kokeelliset tiedot viittaavat siihen, että nanohopea voitaisiin käyttää immunologisten ja tulehdussairauksien hoitoon.” [57, 58]
Homeopatiassa tunnetaan hopea, *Argentum metallicum* nimellä.

Aktiivista tutkimusta ja kehitystyötä nanolääketieteen saralla tehdään runsaasti, nykyisten tutkimusmenetelmien mahdollistaessa sen. Nanolääketiede laajenee nopeasti sekä allopaattisella, että homeopaattisella kentällä. Lähiaikoina useat ryhmät ovat korostaneet nanohiukkasten esiintymistä erittäin laimennetussa homeopaattisissa valmisteissa.

Miten nanopartikkelilääkkeitä käytetään?

Käyttömenetelmiä on useita. NP:tä sisältävä lääke voidaan ottaa ihon kautta.

Nanohiukkasten vuorovaikutus ihon kanssa riippuu nanohiukkasten fysikaalis-kemiallisista ominaisuuksista. Ihon kautta annettuna ne päätyvät kehoon suoraan soluihin imeytyneenä, solujen välistä (lipidimatriisi, keranosyyttien läpi) tai transappendageaalista (karvatupet, hiki ja talirauhaset) reittiä. Aineen läpäisyä ihosta auttaa liposomit sekä etanoli. [22]

NP:tä sisältävät lääkkeet voidaan antaa myös nenän kautta.

Tällöin ne voivat helposti päästä keskushermostoon. Nämä lääkkeet kulkevat hajuhermon läpi, missä ne ensin tulevat hengitysteiden epiteeliin ja sen jälkeen systeemiseen verenkiertoon. Tämä menetelmä toimittaa lääkkeitä aivojen syvemmille alueille.

Aivot ovat ihmiskehon hankalimpia paikkoja tavoittaa lääkinnällisesti. Nanopartikkelit kykenevät myös ylittämään aivoveriesteen. [13]

Nanohiukkaset voidaan antaa myös injektiona, jolloin ne päätyvät suoraan verenkiertoon. [13]

Nanolääkkeet voidaan ottaa myös perinteisen tavan mukaan suun kautta. Suun kautta annetut nanopartikkelit voivat siirtyä verenkiertoon solukalvojen läpi (transsellulaarisesti), soluvälien kautta (parasellulaarisesti) tai lymfakierron mukana (Peyer’s patches) (Kreuter 1996). [59]

Nanomateriaalit voivat siis päästä elimistöön monin eri tavoin, mukaan lukien iho, hengitystiet, parenteraalinen reitit jne. Veressä ne joutuvat kosketuksiin plasman proteiinien kanssa, mikä johtaa proteiinikoronan muodostumiseen, tämä voi muuttaa lääkkeen farmakologisia ominaisuuksia.

Nanohiukkasten ja kehon välinen vuorovaikutus on arvioitava asianmukaisesti.

Tähän vuorovaikutukseen on useampiakin teorioita, jotka eivät ole toisiaan pois-sulkevia vaan pikemmin reaktioina toisiaan tukevia. Joista tässä artikkelissa tutustumme proteiinikoronaan, ligandiin ja reaktiiviseen happeen (ROS).

Tapa miten nanolääkkeitä käytetään, on myös hyvin yhtäläinen siihen, miten homeopaattisia valmisteita tavanomaisesti käytetään.

Proteiinikorona

Kun nanosysteemit ovat fyysisessä ympäristössä, niihin takertuu nopeasti biomolekyyliä kuten proteiineja ja lipidejä, jotka muodostavat proteiini ”Korona” nanopartikkelin kuoreen. Siksi koon, muodon ja muiden nanoskaala-parametrien lisäksi nanomateriaalilla, sen pitkäikäisellä koronalla on tärkeä vaikutus nanohiukkasten käyttäytyminen biologisessa ympäristössään. [23]

Proteiinikoronan muodostus ja vaikutus on hyvin henkilökohtainen tekijä, johon vaikuttaa elämäntavat, terveystila jne. Henkilökohtainen proteiinikorona on käsite. Eri tekijät, kuten ikä, sukupuoli, elämäntavat, maantieteellinen alkuperä, taudin tila ja raskaus vaikuttavat plasman proteiinikoostumukseen, mikä lopulta

vaikuttaa proteiinikoronaan. Yksilön erityisyys on ratkaiseva tekijä paitsi saatujen tulosten tulkinnassa kuin myös tehokkaiden ja turvallisten NP: n suunnittelussa. [24]

Lisäksi potilaiden plasman proteomit eri tautiolosuhteissa eroavat merkittävästi. On raportoitu, että proteiinipitoisuus ihmisen plasmassa vaihtelee huomattavasti sellaisissa tiloissa kuin liikalihavuus, dyslipidemia, ateroskleroosi, hyperkolesterolemia, diabetes, hemodialyysi, reuma, raskaus... [24]

Yksilöllisen proteiinikoronan muodostuminen vaikuttaa nanopartikkeleiden vuorovaikutukseen solujen ja erilaisten biologisten tekijöiden kanssa, jotka muuttavat niiden farmakokinetiikkaa ja biologista levinneisyyttä. [24]

Tämä sama tekijä on havaittu myös tutkittaessa homeopaattisia valmisteita.

Jokainen homeopaattinen lääke on monimutkainen, nanomittakaavainen järjestelmä, johon kuuluu useita toisiinsa yhteydessä olevia, vuorovaikutuksessa olevia komponentteja. Ja erilaisia ominaisuuksia, joiden perusteella lääke saa yksilöllisen rakenteensa. Tähän vaikuttaa lähdeaineiden materiaali sekä potensoinnin määrä. Yksilöitymiseen vaikuttaa myös ainutlaatuinen, henkilökohtaisen proteiinikoronan muodostuminen, joka on takertunut homeopaattisten nanorakenteiden reaktiiviselle pinnalle ollessaan kosketuksessa kehon nesteiden kanssa. Pienet annokset tällaisia monimutkaisia nanorakenteita käynnistävät hormeesi reaktion sairaustilan parantumiseksi. [25, 26]

Ollessaan kosketuksessa fysiologisten nesteiden (esim. veriplasman) kanssa on todisteita siitä, että nanorakenteet adsorboivat lisäksi yksilöllisiä tekijöitä vastaanottajan omista proteiineista pinnoilleen tehden ainutlaatuisen proteiinikoronakerroksen (kuoren). Näin ollen lääke voi toimia yksilöllisenä tekijänä, informaation kantajana, joka proteiinikoronan osatekijänä kuvastaa yksilön tämänhetkistä sisäistä terveydentilaa / sairautta. Tähän voisi myös vaikuttaa ligandi-reseptorivuorovaikutus. [25, 26]

Proteiinikorona tekee nanovalmisteesta yksilöllisen, riippuen siitä millaisia partikkeleita se sisältää. Proteiinikoronan koostumus puolestaan riippuu siitä, millainen kyseisen henkilön terveydentila ja elinolosuhteet ovat. Homeopatian kohdalla tämä voi olla selittävä tekijä, miksi sama valmiste reagoi eritavalla, eri käyttäjillä.

Ligandit

Ligandeja voisi määrittää ohjauksyksikkönä. Lääketieteessä esimerkiksi niitä käytetään ohjaamaan nanopartikkeli -syöpälääke sairastuneeseen soluun. Tällöin terveeseen soluun ei kohdistu syöpälääkkeen suora vaikutus.

Nanopartikkelien kohdentaminen tiettyihin kudoksiin tai soluihin vaatii ligandin liittämistä niihin. Kohteessa tulee olla ligandille spesifisiä reseptoreita. Usein kohdennuksessa käytetään ligandeina soluille välttämättömiä ravintoaineita, kuten vitamiineja ja kasvutekijöitä tai vasta-aineita.[20]

Nanolääkkeiden tehoa voidaan myös lisätä ligandin avulla, joka tunnistaa kohdesolun. Nanolääkkeen kohdentava ligandi voi sitoutua syöpäsoluissa yli-ilmentyvään reseptoriin tai harvemmin ainoastaan syöpäsoluissa mutaation seurauksena spesifisesti ilmentyvään reseptorityyppiin. Yleisesti kohdentavat ligandit ovat vasta-aineita. [27]

Ligandit jakautuvat useisiin yleisiin luokkiin: pienmolekyyliset, polypeptidipohjaiset peptidit, proteiinidomeenit, vasta-aineet ja nukleiinihappopohjaiset aptameerit. Jokaisella ligandiluokalla on erityisiä hyötyjä, haittoja, ainutlaatuisia ominaisuuksia ja konjugointistrategioita.

Myöskin on niin lähde- kuin kohdeligandeja. Lähdeligandeilla vaikutetaan kohdeligandeihin. [28]

Homeopaattinen **Gelsemium-lääke**, jota homeopatiassa käytetään ahdistukseen, pelkoihin, stressiin. Sen fysiologista toimintamekanismia tutkittaessa havaittiin seuraavaa. Altistuminen Gelsemium 2c -

laimennukselle, joka sisälsi nanomolaarisen määrän vaikuttavaa ainetta, indusoi tämän ryhmän useimpien geenien säätelyn alaspäin. Hoidetut solut osoittivat erityisesti tilastollisesti merkitsevän prokinetiinireseptorin 2 vähentymistä, jonka ligandi on neuropeptidi, joka on osallisena ahdistuneisuudessa ja masennuksen kaltaisessa käyttäytymisessä [29] Lisää aiheesta homeopatiasta ja ligandeista [25, 26, 33, 18]

Eli myös homeopaattisilla valmisteilla on havaittu vaikutusta ligandeihin, jotka kohdentavat nanopartikkeiden vaikutusta tiettyihin soluihin. Samaan tapaan kuin allopaattisissa nanolääkkeissäkin.

Mikä on aiemmin mainittu ROS?

Reaktiiviset happilajit tai ROS ovat ryhmä erittäin reaktiivisia molekyyliä, jotka osallistuvat moniin soluprosesseihin, erityisesti kroonisiin sairauksiin, kuten syöpään, diabetekseen ja sydänsairauksiin.

Lisäksi niillä on tärkeä rooli solun signaalintireiteissä (viestinkuljetuskanavana).

ROS ja sukulaiset ovat tulehdusvasteiden välittäjiä. Lisäksi ROS aktivoi myös solusignaalinnin, lisää tulehdussynteettisten sytokiinien tuotantoa ja vapautumista ja siten ylläpitää tulehdusvasteita. Hyvin kontrolloidut tulehdusreaktiot ovat osa kehomme luontaista immuniteettia, joka suojaa hyökkääviltä patogeeneiltä. Solusignaalinnin käsite määrittelee solujen kyvyn havaita ympäristössään tapahtuvia muutoksia tuottaakseen asianmukaisen fysiologisen vasteen. [30]

Kuten vaikkapa syövässä ROS käynnistää apoptoosin, ohjelmoidun solukuoleman. [31]

Reaktiivisten happilajien vaikutusta terveyteen ei vielä yksiselitteisesti tiedetä.

Vapaita radikaaleja ja reaktiivisia happilajeja (ROS) pidetään vaarallisina patogeeneinä, koska ne voivat vahingoittaa solujen tärkeimpiä molekyyliaineosia. Tämä käsitteellinen lähestymistapa ei kuitenkaan ota huomioon ROS: n elintoimintoja normaalissa fysiologiassa. On tullut esiin tietoa siitä, että huomattava osa aerobisten organismien kuluttamasta hapesta käytetään ROS-tuotantoon ja että ROS on välttämätön elävien solujen useiden toimintojen säätelylle. [32]

Homeopatiaa tutkittaessa useissa tutkimuksissa homeopaattisten lääkkeiden on havaittu vaikuttavan ROS -tekijään: 61, 62, 63, 64, 65, 66, 33

Myös homeopaattisten valmisteiden on havaittu vaikuttavan ROS -tekijään, samalla tavoin kuin useat nano- ja lääkeaineetkin. Tämä voi olla eräs vaikutusmekanismi siihen, miten nanolääkkeet myös vaikuttavat kehossa.

Mitä näiden jälkeen kehossa tapahtuu?

Homeopaattisten valmisteiden kohdalla voidaan sanoa: Homeopaattisten lääkkeiden kaksoisluonne riippuu niiden laimennusasteesta. Matalassa laimennoksessa, alle C2 – C4, edelleen molekyyliolueiset homeopaattiset valmisteet toimivat paikallisesti solun tai solun sisäisiin reseptoreihin, kun taas suurissa laimennoksissa, nanohiukkasmuodossa ne ylittävät solukalvot ja fysiologiset esteet kuten limakalvot, keuhkot, aivoveriesteen yltäen suoraan aivoihin, sinne ne kulkeutuvat moninaisia reittejä pitkin. [21]

Nanopartikkelit ylittävät kalvot, mukaan lukien aivoveriesteen, vaikeuksitta ja kulkeutuvat pääasiassa imusolmukkeiden, mutta myös veren kautta koko organismiin [33]. Pienet annokset näitä monimutkaisia homeopaattisia lääkkeitä voivat toimia biologisina signaalintiaineina käynnistämällä hormeesin myötä monimutkaisen adaptiivisen järjestelmän. [25, 26]

Adaptiivisten reaktioiden biologiset tekijät käsittävät solujen vaaran / vaurion torjuntajärjestelmän kuten reaktiivisen hapen(ROS), lämpöshokkiproteiinit, sytokiinit, makrofagit, T-solut ja niihin liittyvät aivoimmunijärjestelmän välittäjäreitit. [25]

Homeopaattisesti valmistetut NP: t käynnistävät organismin muutokset monimutkaisena adaptiivisena järjestelmänä (CAS.) [1]

Nanolääkkeet, kuten homeopatia käynnistävät kehossa ketjureaktion CAS, johon liittyy solujen viestintä sekä vasta-aine muodostus.

Mikä on CAS eli monimutkainen adaptiivinen järjestelmä?

Kaikki elävät organismit kuten myös ihminen, ovat kehittäneet monimutkaisia adaptiivisia järjestelmiä selviytyäkseen jatkuvasti muuttuvassa ympäristössään. CAS pitää sisällään biologiset järjestelmämme, jotka ovat vastuussa kasvusta, korjaamisesta, energiasta ja selviytymisestä. Asioista, jotka ovat elintärkeitä selviytymisen kannalta kuten vaikkapa ravinnon vähentyessä adaptiivinen järjestelmä muuntaa energian kulutusta.

”Elävät järjestelmät, kuten ihmiset, eläimet ja kasvit, ovat monimutkaisia adaptiivisia järjestelmiä (CAS). CAS on järjestelmällinen, jakamaton kokoelma, jossa on useita toisiinsa yhteydessä olevia, toisistaan riippuvaisia, vuorovaikutteisia osia, jotka ovat osa suurempaa kokonaisuutta” [1].

CAS ja hormeesi

” Yli 8000 tieteellistä julkaisua on osoittanut hormeessin vaikutukset biologiseen plastisuuteen. Pienet nanohiukkasten annokset voivat aiheuttaa hormeessin. [...] Muut tutkimukset ovat osoittaneet, että homeopaattisesti valmistettujen metallien, myös kadmiumin ja arseenin, pienet annokset voivat tuottaa hyödyllisen hormeessin, käänteisen vaikutuksen taas suuremmilla, myrkyllisillä annoksilla [...]”. [1]

”Homeopaattisesti valmistetut nanopartikkelit käynnistävät adaptiiviset muutokset organismeissa, monimutkaisena adaptiivisena järjestelmänä (CAS) tai verkostona. [...] Hormeesi on kattava adaptiivinen ilmiö, joka heijastaa havaittua epälineaarista adaptiivista annos-vastesuhdetta.” [1]

Mikä siis on hormeesi?

Useissa tutkimuksissa mainittu hormeesi on yhdistetty varsin useasti homeopatiaan toimintamekanismina. [26, 33, 34, 35, 56] Sen voisi määritellä seuraavasti: ”Hormeesi on kattava adaptiivinen ilmiö, joka heijastaa havaittua epälineaarista adaptiivista annos-vastesuhdetta.” [26]

Hormeesi vaikuttaa CAS-järjestelmään suunnaten sen kääntymään kohti terveyttä provokaation kautta.

”Kun järjestelmä saavuttaa fysiologiset rajansa homeopaattisen pahenemisen tai luonnollisen sairauden vuoksi, vahvistettu korjaussignaali laukaisee epälineaarisen käännöksen dynaamisessa suunnassa takaisin terveyteen. Proteiinikorona voi vangita organismin yksilöllisiä toimintahäiriöisiä biologisia välittäjäinformaatioita houkuttelevien eli resonoivien, nanorakenteita korjaaville pinnoille [...] mikä johtaisi herkistyneeseen epälineaariseen geeniekspression dynaamiseen modulaatioon ja siihen liittyviin muutoksiin biologisissa signaalintireiteissä. Kun järjestelmä saavuttaa fysiologiset rajansa homeopaattisen pahenemisen tai luonnollisen sairauden aikana, vahvistettu korjaussignaali laukaisee epälineaarisen käännöksen dynaamisessa suunnassa takaisin terveyteen.” [26]

”Hormeettinen aktivaatio on osoitettu ensimmäistä kertaa tavanomaisilla homeopaattisilla pitkälle laimennetuilla lääkkeillä. Näillä havainnoilla pitäisi olla syvälinen vaikutus näiden äärimmäisten laimennusten ymmärtämiseen biologisesta näkökulmasta.” [35]

Eli hormeesia voisi kuvata sanonnalla ”se mikä ei tapa, vahvistaa”. Pieni annos antaa paranemisreaktion tai pyrkimyksen siihen, kun suuri annos voi vaurioittaa terveyttä. Hormeesi on elimistön pyrkimys palauttaa normaalitila provokaation jälkeen. Homeopatiassa tätä kuvataan samankaltaisuus periaatteella.

Miten siis pienet homeopaattiset -nanolääketieteelliset aineet saavat vaikutuksen aikaan kehossa?

”On mahdollista, että tietyt annosalueet nanopartikkeleita aikaansaavat yhtä tai useampaa näistä prosesseista. Esimerkiksi kroonisten sairauksien hoidossa mahdollisten homeopaattisten lääkevalintojen määrä on tuhansissa. Keskeinen homeopaattisen käytännön periaate on pyrkimys valita lääke, jonka alkumuodon myrkylliset ominaisuudet ovat hyvin samankaltaisia yksilöllisten oireiden kanssa, joita potilas jo kokee. Ilman kattavaa vastaavuutta oireisiin [...] lääkkeellä, pieninä annoksina on vain vähän tai ei lainkaan vaikutusta. Hyvin valittu lääke mobilisoi epälineaariset kaskadi-muutokset, jotka johtavat toipumiseen koko organismissa.” [1]

Nanopartikkelit voivat helposti siirtyä ympäri organismia ja käynnistää biologisen viestinnän, kaskadien liikkeen, esimerkiksi aktivoimalla eksosomin vapautuksen [36,37] tulehdukselliset proteiinit ja sytokiinit ja epigeneettisen modulaation [39,40]. Nanolääkkeet ja luonnontuotteet voivat saada aikaan muutoksia soluissa ja organismin kaukana olevissa osissa. [1]

”Toisin sanoen monet homeopatiaa käyttävistä lääkäreistä kertovat mahdollisuudesta hoitaa suurta määrää väestöstä tai akuuteista sairauksista vain muutamilla lääkkeillä. Vasteen suunta riippuu organismin tilasta annoksen aikaan. Jos vamma on jo todettu, vasteen suunta on kohti toipumista. Kuitenkin, jos vahinko/vamma tapahtuu homeopaattisen nanolääkkeen antamisen jälkeen, vaste voi voimistua epäedullisessa suunnassa”. [1]

”Yli kahden vuosisadan ajan, maailmalla miljoonat ihmiset, monissa eri maissa ovat ilmoittaneet erinomaisesta turvallisuudesta, siedettävyydestä ja luonnollisten nanolääkkeiden kliinisistä eduista.” ”Tämän alan keskusteluissa sivuutetaan erityiset tavat, joilla homeopaattit valmistavat ja käyttävät luonnollisia nanolääkkeitään. On tärkeää tarkastella tätä näkökohtaa tarkemmin homeopatian kliinisessä teoriassa ja käytännössä. Tuloksena saatavat oivallukset voivat avata uusia suuntaviivoja – kuinka käyttää moderneja nanolääkkeitä turvallisemmin” [1, 42]

Äskettäinen löytö nanohiukkasista perinteisissä homeopaattisissa lääkkeissä lisää uuden lähentymiskohdan nykyaikaisen nanomedisiin ja vaihtoehtoisten interventiostrategioiden välillä. Tapa, jolla homeopaattiset lääkkeet voivat aloittaa syövän vastaiset vaikutukset, sisältää sekä eksogeenisten, että endogeenisten (eksosomien) nanopartikkeleiden solusta soluun signaloimista. Tuloksena voi olla moduloivien biologisten tapahtumien kaskadi, jolla on antiproliferatiivisia ja proapoptoottisia vaikutuksia. [43]

Nanopartikkelit vaikuttavat soluihin hyvinkin yksilöllisellä tavalla, sekä käynnistävät biologisia reaktioita.

Tunnistavatko lääketiede termit CAS, Hormeesi, ROS?

Kyllä

ROS eli reaktiivisten happilajien kaikkia vaikutuksia terveyteen ei vielä tiedetä. Toisaalta niitä pidetään soluille vaarallisina, toisaalta elintärkeinä. ROS liittyy mm syövässä tapahtuvaan ohjelmoituun solukuolemaan. Metallisten NP: iden rakenteellinen muutos johtaa erilaisiin biologisiin toimintoihin, mikä johtaa erityisesti erilaisiin mahdollisuuksiin reaktiivisten happilajien (ROS) muodostumisessa. Metallisten NP: iden tuottama ROS: n määrä korreloi hiukkaskoon, muodon, pinta-alan ja kemian kanssa. ROS: lla on useita toimintoja solubiologiassa, ROS: n muodostuminen on avaintekijä metallisten NP: n aiheuttamassa toksisuudessa sekä solukuolemaan, lisääntymiseen ja erilaistumiseen liittyvän solun signaloinnin moduloinnissa. [30, 32, 44]

CAS, eli monimutkainen adaptiivinen järjestelmä, lääketieteen puolella sen esimerkkinä voi pitää vaikkapa syöpäkasvainten sopeutumiskykyä. Hyönteispesä on esimerkki CAS: sta, samoin kuin immuunijärjestelmä, CAS ilmentää jatkuvasti muuttuvaa, itseorganisoituvaa käyttäytymistä vasteena muuttuvaan ympäristöön, ja siirtymää kohti tasapainoa. Tai ikääntymisprosessia [45–47]. Se on osa lääketieteen teoriaa.

Hormeesi, eli altistuminen pienille annoksille johtaa suojaaviin ja hyödyllisiin vasteisiin, kun taas altistuminen suurille annoksille on vahingollista ja haitallista. Vertailevat fysiologit ovat tutkineet hormeesia yli vuosisadan ajan, mutta ymmärryksemme hormeesista on pirstoutunut konsensuksen ja taksonomiakohtaisen terminologian erojen vuoksi. Siitä voidaan myös käyttää nimiä ristitoleranssi, adaptiivinen homeostaasi. [55 ,67]

Pieniannoksisten stressitekijöiden oletetut hyödylliset vaikutukset, voidaan määritellä paremmin minkä tahansa aineen kaksivaiheiseksi annos-vaikutus- tai aika-vaikutus-suhteeksi. Sen kautta on pyritty ymmärtämään ikääntymistä paastoamista, kasveista saatavien fytonomisten aineiden vaikutusta elimistöön [48, 49, 50, 67, 69].

Sinällään keskustelu hormeesin ja homeopatian yhteydestä on myös vaikuttanut lääketieteeseen ja sen kehitykseen:

”Biolääketieteellinen yhteisö teki perustavanlaatuisen virheen annos-vastesuhteen luonteessa 1900-luvun alkupuolella ja on säilyttänyt tämän virheen nykypäivään asti. Virhe oli homeopatian ja perinteisen lääketieteen välisen ristiriidan sivujuonne. Kieltääkseen homeopatian tukemisen biolääketieteellisen yhteisön johtajat hylkäsivät hormeesin kaksivaiheisen annos-vastemallin. Laajamittaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että raja-arvomalli ei pysty ennustamaan tarkasti raja-arvon alapuolella olevia vasteita, kun taas hormeesinen annos-vastemalli toimii hyvin. Nämä havainnot osoittavat, että biolääketieteellinen yhteisö teki virheen annos-vastesuhteen luonteessa vaarantamalla toksikologisten ja riskinarviointikäytäntöjen tarkkuuden – mukaan lukien ympäristöaltistumis-standardit, ja estäen lääkkeiden löytämistä / kehittämistä ja lääketurvallisuutta koskevia tutkimuksia.”[51]

Homeopatian tutkimuksia nanopartikkeleista

Varhaisemmissa artikkeleissa on käsitelty homeopaattisten valmisteiden vaikutusta kasveissa, soluissa, eläinkokeissa ja ihmisen sairaustiloissa. Joten niihin liittyvissä kysymyksissä kannattaa ensin lukea kyseiset artikkelit.

Aiemmin tässä artikkelissa on esitelty tutkimuksia, jotka liittyvät nanopartikkeleiden toimintaan, niiden löytymiseen homeopaattisista valmisteista, sekä valmistusmenetelmiin niin lääketieteellisesti kuin homeopaattisesti nähtynä.

On myös tutkimuksia, joissa voidaan osoittaa homeopaattisissa valmisteissa olevien nanopartikkeleiden vaikutusta solutasolla.

Erityyppisten luuvikojen, kuten luu- tai hammasvammojen ja sairauksien, kuten osteoporoosin, osteomyeliitin jne., Hoitamiseksi tarvitaan sopivia ja lupaavia biomateriaaleja, jotka muistuttavat luukomponentteja. Bioaktiivinen lasikeraaminen (BGC) on viime aikoina saanut paljon huomiota lupaavimpina biomateriaaleina; siksi sitä on käytetty laajalti täyteaineena luukudoksen uudistumiseen. Tutkimuksessa verrattiin nano BGCn (nBCG) ja siihen lisätyn homeopaattisen valmisteeseen Calcium phosphoricum (CP-nBGC) vaikutusta kiteisyyteen ja toksisuuteen hiiren mesenkymaalisilla kantasoluilla. Tutkimuksessa verrokkina oli nBGC.

Kiteiden muoto ja koko poikkesi nBCGn ja homeopaattisen CP-nBGC:n välillä, jälkimmäinen tuotti pallomaisia kiteitä sekä kiteiden koko oli suurempi. 72 tunnin kuluttua CP-nBGC:n osoitti suurempaa solumäärän kasvua verrokkiin nähden. CP-nBGC havaittiin olevan myrkytön hiiren mesenkymaalisille kantasoluille pienemmillä pitoisuuksilla ja myös sillä olevan parempi luunmuodostuskyky (in vitro). [52]

Homeopaattisesti valmistetun Terminalia chebularin (kantaliuos, 3x, 6c ja 30c) vaikutusta rintasyöpäsoluihin. Nanopartikkeleiden läsnäolo varmistettiin käyttämällä pyyhkäisyelektronimikroskopiaa (SEM) ja lähetyselektronimikroskopiaa (TEM). Tutkimuksessa käytettiin rintasyöpäsolujen ohella terveitä soluja.

Tuloksena oli, että kantaliuos vähensi rintasyövän (MDAMB231 ja MCF7) ja ei-syöpäsolujen (HEK 293) elinkelpoisuutta. Muut voimakkuudet (3X, 6C ja 30C) kuitenkin heikensivät ainoastaan rintasyöpäsolujen elinkelpoisuutta vaikuttamatta terveiden solujen elinkelpoisuuteen. Kaikki voimakkuudet, MT, 3X, 6C ja 30C, alensivat rintasyöpäsolujen kasvukinetiikkaa. [11]

Tutkimukset ovat osoittaneet, että lähtömetallien nanohiukkasia löytyy yksiselitteisesti 30c- ja 200c-homeopaattisista laimennoksista muutaman pg / ml: n pitoisuuksina. Tässä kokeessa metallipohjaisia homeopaattisia lääkkeitä (30c ja 200c) analysoitiin (in vitro) HepG2-solulinjassa. Soluvaste arvioitiin MTT-määrityksellä, FACS: llä ja solunsisäisellä kokonaisproteiinilla. Tutkimus osoitti ensimmäistä kertaa, homeopaattisilla korkea potenssisilla lääkkeillä tapahtuvan hormeettisen aktivaation. Näillä havainnoilla pitäisi olla syvälinen vaikutus näiden ultralaimennusten ymmärtämiseen biologisesta näkökulmasta. [35]

Homeopaattisilla valmisteilla, joissa on todennetusti nanopartikkeleita, on saatu vaikutus solujen toimintaan. Samansuuntaisia löydöksiä homeopatiasta on saatu aiemminkin.

Tiivistelmä

Homeopatiassa olevien nanopartikkelien löytyminen ja toiminnan ymmärtäminen avaa modernin tavan käsittää homeopatian toimintaa, sekä sen käyttöä kuin valmistusmetodeja. Yhtäläisyydet homeopatian ja nanopartikkeiden toiminnassa ja valmistuksessa ovat silmiinpistävät.

Jo aiemmin tämä on osoitettu lukuisien tutkimusten pohjalta, ettei homeopaattisen valmisteen toimintaa voi selittää plasebo vaikutuksella. Se selittyy useammalla tekijällä, jotka voivat vaikuttaa yksittäin tai yhdessä toisiaan pois-sulkematta. Homeopaattisen lääkkeen monimuotoisuus tulee huomioida; matalissa valmisteissa olevat lähdeaineet ja korkeiden laimennusten sisältämien nanopartikkelien aikaan saamien reaktioiden kautta.

Ymmärtämällä NP: den toimintaa, sekä hormeesi ja CAS tapahtumia, on helpompi ymmärtää myös, miksi homeopatiassa yksilöllisen valmisteen löytyminen on tärkeää, valmisteen tulee soveltua yksilölliseen proteiinikoronaan, joka määräytyy yksilön, ei pelkästään sairaustilan mukaan.

Homeopatiassa lääkkeen käyttämisen jälkeen odotetaan tapahtuvan ns. paranemisreaktio, jonka voi tulkita hormeesin esiin-astumisena. Tämän jälkeen homeopatiassa lääkettä ei enää käytetä.

Kun hormeesi-reaktion on käynnistänyt, seuraa CAS reaktio, joka pyrkii siirtämään terveyden kohti tasapainon tilaa provokatiivisen reaktion jälkeen. Koko prosessi käynnistyy soluissa, homeopaattisissa valmisteissa olevien nanopartikkeleiden monimuotoisien vaikutuksien myötä.

Tätä reaktioketjua kehossa säätelee homeopaattisen lääkkeen lähdeaineiden monimuotoisuus;

Valmistusmekanismi, joka vaikuttaa alkuperäisaineen määrään.

Tapa miten valmistetta käytetään kuten liuokset, salvat, helmet.

Henkilökohtainen proteiinikoronan vaikutus.

Tämän vaikutus soluihin kuten reaktiivinen happi, ligandit, valkosolut. Näiden laukaisema hormeesi, monimutkaisen adaptiivisen järjestelmä, joka käynnistää parantumisprosessin.

Sarjan aiemmissa kirjoituksissa on käsitelty:

[Homeopatiatutkimuksia osa 1. – vaikuttavaa ainetta löytynyt – 23 tutkimusta.](#)

[Homeopatiatutkimuksia osa 2. – kasvit – 14 tutkimusta.](#)

[Homeopatiatutkimuksia osa 3. – solut – 21 tutkimusta.](#)

[Homeopatiatutkimuksia osa 4. – eläimet – 21 tutkimusta.](#)

[Homeopatiatutkimuksia osa 5. – ihmiset – 58 tutkimusta.](#)

Koonneet: Satu ja Jouni Jämsä.

1 [https://www.academia.edu/11616475/Nonlinear response amplification mechanisms for low doses of natural product nanomedicines dynamical interactions with the recipient complex adaptive system?email_work_card=view-paper](https://www.academia.edu/11616475/Nonlinear_response_amplification_mechanisms_for_low_doses_of_natural_product_nanomedicines_dynamical_interactions_with_the_recipient_complex_adaptive_system?email_work_card=view-paper)

2 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30144789/>

3 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20970092/>

4 https://www.researchgate.net/publication/267767309_Homeopathy_emerging_as_nanomedicine

5 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167732210001637>

6 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1475491613000027>

7 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1475491607000628>

8 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23083226/>

9 https://www.researchgate.net/publication/290770254_Recent_Advances_in_Nanoparticle_Research_in_Homeopathy

10 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878973019301963>

11 https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1475491616_000151?via%3Dihub

12 <https://www.hindawi.com/journals/jnm/2014/417305/>

13 Klaus D. Sattler (Editor) – 21st Century Nanoscience Volume eight ISBN: 13: 978-0-8153-5707-0

14 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5905289/>

15 <https://euon.echa.europa.eu/fi/general-information>

16 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535217300990>

17 <https://www.britannica.com/technology/nanotechnology/Nanofabrication>

18 http://www.paolobellavite.it/files/293_2016_ArnicaMacrofagiRT-PCR.pdf

19 <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1694720>

20 <https://www.duodecimlehti.fi/duo96970>

21 https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/acm.2018.0039?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

22 <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09687688.2010.522203>

23 https://www.researchgate.net/publication/279356451_Protein_Corona_Applications_and_Challenges

24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32248745/>

25 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31785597/>

26 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25869977/>

27 https://docplayer.fi/66337140-Nanoteknologia-biomateriaalien-ja-laakkeiden-kantaja-aineiden-pintojen-raataloinnissa.html?fbclid=IwAR3UloXFns2_HNOju9Fiunt0lf1lz9I4oEpS9OTfVmwNtCUT4IbtoaClg6Q

28 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4016770/>

29 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24613275/>

30 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5921829/>

31 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880197/>

32 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16566669/>

33 https://www.researchgate.net/publication/234019473_Adaptive_network_nanomedicine_An_integrated_model_for_homeopathic_medicine

34 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558601>

35 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1475491617300450>

36 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22674628/>

37 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21801388/>

38 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3921611/>

39 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21971916/>

40 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20501321/>

42 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21622275/>

43 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24753994/>
44 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28075405/>
45 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24362042/>
46 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21882469/>
47 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11742525/>
48 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31521464/>
49 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26349923/>
50 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31060881/>
51 https://www.researchgate.net/publication/226085629_Hormesis_Once_Marginalized_Evidence_Now_Supports_Hormesis_as_the_Most_Fundamental_Dose_Response
52 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493117300760?casa_token=-nD8Kgh0C5wAAAAA:Nogo87eFwdgynnWGXUeIX7-ebRh6_G0moh2EzsYOfqEYL9XenOf1kCQTUkPKBHkIlgf2_9cj
54 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27211323/>
55 <https://thescipub.com/pdf/10.3844/ajtp.2008.100.110>
56 <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1016/j.homp.2015.03.002>
57 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17996693>
58 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17261510>
59 <https://www.duodecimlehti.fi/duo96970>
60 <https://crimsonpublishers.com/acam/pdf/ACAM.000534.pdf>
61 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189268/>
62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24482097/>
63 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23506692/>
64 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25780691/>
65 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22313889/>
66 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24299603/>
67 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31954863/>
69 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135345/>
70 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3570304/?tool=pmcentrez>
71 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539158/?tool=pmcentrez>
72 https://www.researchgate.net/profile/Iris_Bell/publication/281393253_Extending_th