

ROLA HORMEZY W KSZTAŁTOWANIU MYŚLI HOMEOPATYCZNEJ

STRESZCZENIE: Zamieszczone w tym opracowaniu naukowe rozważania nad hormezą zainspirowane zostały lekturą artykułów zebranych przez E. Calabrese i L. Baldwin w 31. tomie *Critical Reviews in Toxicology* (2001), poświęconym krytycznemu opracowaniu podstaw tego powszechnego prawa biologicznego. Wspólnym elementem jawi się tu zjawisko nadkompensacji, które manifestuje się bimodalnym przebiegiem odpowiedzi na bodźce biotyczne i abiotyczne, przeciwnym dla dawek silnych i słabych. Znajomość mechanizmów, kształtujących odpowiedź hormetyczną zależną od wysokości dawki, pozwala przewidywać reakcję organizmu podczas leczenia homeopatycznego.

ABSTRACT: The scientific discussion of hormesis presented in this study has been inspired by the articles collected by toxicologists E. Calabrese and L. Baldwin in 31st volume of *Critical Reviews in Toxicology* (2001), devoted to critical elaboration of the foundations of that universal biological law. As a common element, the phenomenon of the overcompensation process, manifests itself in bimodal course of opposed responses to strong and weak stimulation by biotic and non-biotic factors. The understanding of the mechanism shaping the dose-dependent answer of hormetic nature allows predicting the body's reaction during the homeopathic treatment.

„Naukowe podstawy hormezy” to tytuł specjalnego tomu czasopisma *Critical Reviews in Toxicology* (nr 31, zeszyt 4-5, 2001), poświęconego w całości rozważaniom nad rolą tego, jak się okazuje bardzo popularnego w biologii i medycynie, zjawiska. Związane jest ono ze zróżnicowanym działaniem czynnika biologicznie aktywnego w zależności od jego stężenia w środowisku. Prof. Edward Calabrese, toksykolog i farmakolog z Uniwersytetu w Massachusetts, USA, który jest głównym redaktorem i autorem wymienionego tomu, wraz z dr Lindą Baldwin dokonał heroicznej pracy skatalogowania dokumentacji badań, poświęconych reakcjom hormetycznym w przyrodzie. Wyraźnie z niej wynika, że zjawisko hormezy występuje bardzo powszechnie.

Dotychczas najczęściej mówiło się, że podstawowe prawo hormezy zostało sformułowane przez dwu badaczy, Arndta i Schultza, jeszcze w 1888 roku. Wynikła z niego możliwość wskazania dla każdej biologicznie czynnej substancji dwu ekstremalnych stężeń: jednego o własnościach hamujących, drugiego o własnościach aktywujących względem badanego procesu biologicznego. Konsekwencje wynikające z działania tego prawa w przyrodzie są bardzo poważne. Z jednej strony, pozwala ono na odwrócenie efektu przedawkowania – poprzez zastosowanie niskiego stężenia tego samego czynnika, z drugiej zaś – wprowadzanie do organizmu jakiejś substancji, najpierw w niskich, a potem w stopniowo zwiększających się dawkach – prowadzi do adaptacji organizmu i podwyższenia jego tolerancji na ten czynnik. Proces taki znany jest lekarzom jako reakcja uodparniająca. Szczególnie bliski jest on również homeopatom, leczącym silnie rozcieńczonymi substancjami zarówno choroby ostre, jak i przewlekłe. Uodparnia-

nie dawkami o niskich stężeniach przyjęło się w fachowej literaturze homeopatycznej pod nazwą „mitrydyzacji” (od imienia legendarnego króla perskiego Mitrydatesa, który dzięki przyjmowaniu silnie rozcieńczonych dawek trucizn stał się na nie odporny).

W wyniku przeprowadzonych studiów Calabrese i Baldwin (2001) wykazali istnienie pewnych rozbieżności między takim pojmowaniem prawa Arndta-Schultza a pojęciem hormezy. Prawo Arndta-Schultza odnosi się przede wszystkim do ilości substancji wywołującej reakcję organizmu, natomiast hormeza – w swym klasycznym ujęciu – zależy przede wszystkim od procesu tzw. stymulacji nadkompensacyjnej. W procesie tym istotne są nie tylko zmienne ilości efektywnie działającej substancji, ale także zależności czasowe, obowiązujące podczas ustalania się odpowiedzi biologicznej.

Obecność w organizmie nieznanej dla niego substancji, zwłaszcza tej o działaniu toksycznym, prowadzi zawsze do zakłócenia homeostazy. Jednak w miarę zwiększania się ilości toksyny pojawia się przedział stężeń, w którym reakcja biologiczna stanowi przeciwieństwo poprzedniej. Toksyny działają wtedy aktywująco, a stymulatory stają się inhibitorami. Ten przedział stężeń można określić mianem odpowiedzi hormetycznej. Przebieg reakcji w czasie wykazuje charakter nieliniarny, zależny od dawki i okresu działania toksyny. Według nomenklatury Hansa Seyle (1956), ojca badań nad stresem i autora opisu syndromu stresowego, obszar ten odpowiadałby opisanej przez niego fazie alarmowej. Ten dwufazowy charakter odpowiedzi hormetycznej, charakterystyczny dla każdej substancji i każdego organizmu, stanowi wielką szansę terapeutyczną, którą wykorzystuje homeopatia.

Jak wiadomo, homeopatia posługuje się substancjami silnie rozcieńczonymi, których stężenie przekracza często wartość stałej Avogadro (10^{-23} mol/dcm³). Stanowi to główną przyczynę kwestionowania tej dziedziny medycyny, jako pozbawionej naukowych podstaw.

Wiele prac, poświęconych opisowi rozlicznych obserwacji dwufazowej odpowiedzi organizmu na zmienne dawki efektora, pochodzi z laboratorium prof. E. Calabrese (2001a,b). Metodami farmakologicznymi i toksykologicznymi badano tam odpowiedzi receptorów na wiele biologicznie czynnych agonistów, takich jak prostaglandyny, estrogeny, androgeny; działanie neurotransmiterów; zmiany stężenia jonów wapnia, tlenu azotu, serotoniny, melatoniny, dopaminy, opiatów i tym podobnych substancji. Podczas badania apoptozy, chemotaksji, migracji komórek i wielu innych życiowo ważnych procesów zawsze pojawiała się dwufazowa odpowiedź. Wg Calabrese główną przyczyną strategii regulacji homeostazy jest stopień stężenia, jaki powstaje w organizmie wskutek metabolizowania efektorów komórkowych. Zjawisko to określa on mianem wspomnianej wcześniej stymulacji nadkompensacyjnej (ang. *modest overcompensation*). Nie jest jeszcze wyjaśnione, w jaki sposób informacja o tej stymulacji przekazywana zostaje przez komórkę całemu organizmowi oraz jak może ona molekularnie wpływać na status zdrowia, wieku, rytmy okołodobowe, regulację pracy poszczególnych komórek i tkanek. Tym niemniej stwierdzenie zmiany rodzaju działania tych samych substancji – z inhibitorów na aktywatory i odwrotnie – jedynie w wyniku odwrócenia stosunku stężenia substratów i produktów reakcji, powinno zmienić nasze spojrzenie na kształtowanie się fizjologicznych odpowiedzi żywego organizmu.

Procesy nadkompensacyjne zwykle nie zwiększają szybkości reakcji bardziej niż kilkukrotnie, a maksymalizacja częstotliwości odpowiada wartości 30-60%. Procesy te przestrajają organizm w kierunku uodpornienia i gwarantują jego zabezpieczenie przed niszczącym działaniem wysokich dawek trucizn. Molekularne podstawy tych reakcji znajdują się w centrum zainteresowania naukowców.

Przyroda z powodzeniem wykorzystuje działanie prawa hormezy na korzyść jej mieszkańców. Przykładem mogą być silnie toksyczne związki o nazwie dioksyny, znane obecnie jako jedne z najsilniej działających trucizn środowiskowych. Nie wszyscy jednak wiedzą, że organizmy żywe na naszej planecie stykają się z dioksynami praktycznie od zarania dziejów. Związki te są bowiem stale produkowane podczas silnych wyładowań atmosferycznych, trzęsień ziemi czy erupcji wulkanów oraz pożarów. Dużą emisję dioksyn do atmosfery obserwuje się na przykład podczas tak powszechnych czynności, jak pale-

nie śmieci i odkażanie pomieszczeń. Można by więc stwierdzić, że przyroda stopniowo uodporniła nas na działanie tych silnych trucizn środowiskowych.

Oddziaływanie promieniowania na żywe organizmy także podlega działaniu prawa hormezy. Kilka lat temu na temat hormezy radiacyjnej pisał bardzo ciekawie prof. Jaworowski (1997) na łamach „Wiedzy i Życia”.

Kształtowanie się odpowiedzi organizmu poprzez mechanizm stymulacji nadkompensacyjnej okazuje się wysoce znaczące w procesach adaptacyjnych. Mechanizm ten pojawia się na różnych etapach rozwoju i życia komórek i jest uruchamiany w celu uzyskania przez organizm właściwej adaptacji do zmiennych warunków życiowych. Hormeza może być rozważana jako droga subtelnej adaptacji zachodzącej w wyniku ewolucyjnego przystosowania organizmu do środowiska. Jej przejawem jest periodyczność przemian biologicznych w powiązaniu z podstawowymi cyklami metabolicznymi. Wszystkie te przemiany potwierdzono dla licznych układów enzymatycznych, zależności receptor-mediator, reakcji wolnorodnikowych itp. Zasadą jest, że zmiany w rodzaju odpowiedzi biologicznej następują nie skokowo, ale z zachowaniem ciągłości procesu i wystąpieniem obszaru zaniku aktywności badanej substancji (odpowiednika toksykologicznego pojęcia NOAEL – No Observed Adverse Effect Level). Jest to obszar minimum między dwoma maksymalnymi punktami na krzywej lub okolica punktu zerowego przy przejściu od wartości maksimum do minimum (ang. *endpoint*). Przebieg zależności hormetycznych wyznaczają charakterystyczne krzywe. Calabrese i Baldwin (2001) nazywają te krzywe mianem „U” lub „J” w zależności od ich podobieństwa do wymienionych liter alfabetu.

Zakłócenia homeostazy są dobrze znane w biologii jako reakcje stresowe, a strategię jej przywracania należą do czynności regulacyjnych wykształconych przez każdą żywą komórkę. Można uznać, że miejsce hormezy znajduje się właśnie w tym zakresie czynności komórek. Zakres jej oddziaływań obejmuje wpływ na organizmy żywe różnych trucizn, promieniowania jonizującego, różnorodnych leków, endogennych agonistów i wielu innych efektorów. Wybrane poniżej przykłady efektu hormetycznego przedstawione zostały w omawianym zeszycie *Critical reviews...* przez Calabrese i innych autorów.

W pracy Li i innych (1993) badano efekt cytotoksyczny kadmu w kulturach komórek cytoskieletu cyt3T3. Kadm wpływał na organizację całych komórek, także na organizację mikrotubul i mikrofilamentów, białek siarczkowych i zredukowanego glutationu. Określano dawkę kadmu, która inhibuje syntezę DNA w tych komórkach i ustalono, że 95-procentowa inhibicja występowała już przy stęże-

niu 10 μ M jonów kadmu po 16 godzinach inkubacji. W tym czasie jednak kadm indukował depolimeryzację mikrotubul oraz agregację i przemieszczanie się mikrofilamentów. Te same obserwacje, prowadzone w odniesieniu do czasu, wskazały dwufazowy przebieg odpowiedzi w regulacji białek siarczkowych i zredukowanego glutationu, których stężenie spadało do 45% a następnie podnosiło się do wartości dwa razy wyższej niż kontrola. Autorzy podkreślili, że efekt regulacyjny sprzężenia zwrotnego z udziałem białek siarczkowych wykracza poza eksperyment z komórkami cytoszkieletu i może być określony ogólnie jako mechanizm konstytutywny, samoregulujący się.

Innym przykładem efektu hormetycznego są studia Branham, która jeszcze w 1929 roku badała działanie 16 czynników na produkcję CO_2 u drożdży. Wszystkie eksperymenty dały szeroką gamę odpowiedzi od aktywacji do całkowitego hamowania produkcji CO_2 włącznie. W dwunastu przypadkach wystąpiła stymulacja nadkompensacji, która wyrównywała efekt zaburzonej homeostazy.

Grzyb *Phycomyces blakesleanus* jest bardzo wrażliwy na różne rodzaje promieniowania, włącznie ze światłem widzialnym, ultrafioletowym i promieniowaniem jonizacyjnym (Forssberg, 1964). Najbardziej wrażliwą częścią tego grzyba jest sporangiofor, który w pewnym okresie cyklu życiowego wydłuża się ze stałą szybkością i stanowi dzięki temu dobry obiekt dla badania zmian natężenia promieniowania w środowisku grzyba. Początkowa, 20- do 30-sekundowa ekspozycja na promienie X powodowała zahamowanie wydłużania sporangioforu w około 30 procentach na okres 3 minut. Po tym czasie wystąpiło zjawisko nadkompensacji z maksimum w dziewiętej minucie oraz stopniowy powrót do wartości przed naświetlaniem. Wiele prac donosi o podobnych obserwacjach, prowadzonych głównie w latach trzydziestych i czterdziestych poprzedniego stulecia, poczynionych na różnych grzybach, naświetlanych światłem ultrafioletowym.

Miller i wsp. (1976) badali syntezę białek, DNA i RNA w merystemach korzeniowych *Pisum sativum*, poddawanych ekspozycji na ultradźwięki o natężeniu 2MHz przez 1 minutę. Synteza DNA została znacznie zahamowana zaraz po rozpoczęciu eksperymentu. Po 10 do 12 godzinach po ekspozycji nastąpiło niemal 40-procentowe zwiększenie syntezy DNA oraz stopniowy powrót do wartości kontrolnej. Synteza białek i RNA wróciła do normy wcześniej, bo już po 5 - 7 godzinach, ze słabo zaznaczonym efektem nadkompensacji.

W 1998 roku Martin-Calderon i wsp. donieśli, że stosowanie bardzo silnego syntetycznego związku z grupy kannabiodów o symbolu HU-210 indukuje

znaczne zmiany w pracy systemu endokrynologicznego u szczurów. Efekt ten potwierdzono dla naturalnych kannabiodów. Preparat HU-210 wywoływał dwufazową, zależną od czasu zmianę w poziomie prolaktyny w plazmie, z przejściowym wzrostem stężenia neuromediatorów dihydroksyfenyloalaniny (DOPA) i dopaminy. Wg interpretacji autorów preparat HU-210 ułatwia uwalnianie dopaminy w mózgu i powoduje inhibicję uwalniania prolaktyny z przysadki. Te bardzo ciekawe badania nie zostały jeszcze zakończone, co uniemożliwia wyciągnięcie z nich jednoznacznych terapeutycznych wniosków.

Również bardzo obiecujące obserwacje poczynił Huybrechts i wsp. (1979) podczas badania możliwości zapobiegania niszczącemu wpływowi daunorubicyny i doxorubicyny na pracę szpiku kostnego u myszy. Efekt nadkompensacji, w postaci 30-procentowej nadwyżki hemopoezy ponad wartość kontrolną, zaobserwowano w trzecim dniu po podaniu daunorubicyny. Wartości te były statystycznie znamienne. Dla doxorubicyny nadkompensacja wystąpiła po 9 dniach, jednak nie była statystycznie jednoznaczna. Badania te wskazują na możliwość dobrania takich dawek cytostatyków, które zniszczą komórki nowotworowe bez uszkodzania innych komórek somatycznych.

Warte odnotowania są badania nad wpływem fluoksetyny, dobrze znanego środka antydepresyjnego, wykorzystanego w doświadczeniach na szczurach przez Gardiera i wsp. (1993). Efekt działania tego związku związany jest z utrzymywaniem jego wysokiego stężenia we krwi. Główny metabolit tej przemiany, norfluoksetyna, podwyższa poziom serotoniny w mózgu poprzez specyficzną inhibicję poboru tej katecholaminy przez nerwy krańcowe. Jednakże, tak jak to zaobserwował Gardier na szczurach, ekspozycja na fluoksetynę łączy się z ryzykiem zakłócenia pracy obszaru pozapiramidalnego oraz wspólnie z norfluoksetyną obniża łaknienie. Podawanie leku w trzech stężeniach, 5, 10 i 15 mg/kg ciała, spowodowało znaczne i przedłużone obniżenie poziomu dopaminy mózgowej w prążkowie, nawet do 70%. Po 14 dniach od podania leku poziom dopaminy wracał do normy, jednak poziom jej trzech metabolitów: 3,4 dihydroksyfenylooctowego kwasu, 3-metoksytyraminy i kwasu homowanilinowego, monitorowanych równocześnie, wykazał różne wartości. W prążkowie poziom fluoksetyny ulegał po 14 dniach generalnie obniżeniu. Jednak w drugim i trzecim dniu po zaprzestaniu stosowania leku odnotowano gwałtowny wzrost poziomu obu wymienionych kwasów, zanim doszło do ich normalizacji. Ten przykład nadkompensacji wykazuje jej złożoność zwłaszcza wtedy, kiedy związek ją wywołujący ulega przemianom z utworzeniem wielu biologicznie czynnych substancji.

Koncepcja podwójnej regulacji cykazy adenylanowej pojawiła się podczas badań nad narkotycznym uzależnieniem i tolerancją. Sharma i wsp. (1975) stwierdzili, że narkotyki typu morfiny aktywizują cyklazę na dwa przeciwstawne sposoby, oba z udziałem opiatowych receptorów. Na początku proces ma charakter łatwo odwracalnej inhibicji cyklazy. Dalsza odpowiedź, nazwana późną pozytywną regulacją, reprezentuje kompensacyjny wzrost aktywności enzymu, która choć początkowo niska jest następnie podwyższana i relatywnie stabilna. Sharma pisał, że pozytywna regulacja cyklazy reprezentuje nowy typ receptorowej kontroli, w którym inhibicja jest skorelowana z późniejszą aktywacją, wywołaną przez interakcję narkotyku z receptorem. Dziś wiemy, że zarówno obniżenie stężenia cAMP, produktu cyklazy adenylanowej, jak i jego wzrost, dokonują się w wyniku sekwencyjnego sprzężenia zwrotnego poprzez regulacyjne działanie odpowiednich białek G.

Hatthakit i inni (1994) opisali sercowo-naczyniowe działanie piperyny, alkaloidu z rodziny pieprzowatych. Upośledza ona proces oddechowy i ciśnienie krwi. W badaniach na psach w dawce 1 mg/kg ich ciała piperyna początkowo powodowała gwałtowny spadek ciśnienia i spowolnienie akcji serca. Następnie dochodziło do równie szybkiego znacznego podwyższenia obu tych parametrów i wreszcie do stopniowej normalizacji akcji serca i ciśnienia krwi. Tylko 60 sekund trwało przejście od minimum do maksimum działania leku, a amplituda zmian ciśnienia tętniczego krwi obejmowała w tym czasie wartości od 50 do 120.

Nishimaru i inni (2000) w badaniach na myszach wykazali, że acetylocholina wywołuje dwufazową reakcję w lewym przedsionku. Zarówno negatywna, jak i pozytywna odpowiedź łączyła się z działalnością różnych podtypów receptorów muskarynowych: negatywna z receptorem M2, a pozytywna z receptorem M3. Ponadto tylko faza negatywna była modyfikowana przez toksynę krztuscową. Działanie acetylocholiny określano testem skurczu mysiego przedsionka, którego wartość w fazie pozytywnej wzrastała nawet trzykrotnie, a pełna normalizacja pracy serca następowała po około 15 minutach.

Calabrese przeprowadził wiele znaczących badań (2001b) dla wykazania dwufazowej odpowiedzi organizmów ludzkich i zwierzęcych na działanie estrogenów i związków im pokrewnych. Podwójną odpowiedź komórek na obecność tych silnych efektorów zanotowano obserwując aktywację plazminogenu, wydzielanie oksytocyny, rozwój naczyń, proliferację komórek, wzrost kości, chemotaksję monocytów, wydzielanie różnych cytokin i tym podobne procesy. Podobnie estrogeny pochodzenia roślinnego, na przykład genistein z soi, wykazują podwójne działa-

nie, jako agoniści estrogenów w dawkach niskich i jako ich antagoniści w dawkach wysokich.

Wszystkie przykłady dwufazowej modalności, cytowane przez Calabrese lub przedstawione w jego pracach, dowodzą istnienia przeciwstawnych przemian w obrębie życiowo ważnych efektów fizjologicznych i biochemicznych i powinny zostać potraktowane jako ostrzeżenie przed beztróską ingerencją w zdrowie człowieka. Nie znając do końca różnych, często – jak się okazuje – przeciwstawnych, odpowiedzi na nowe leki, można na przykład zamiast pomóc – poważnie zaszkodzić. Przykładem może być działanie melatoniny, sprzedawanej bez ograniczeń w USA, a obecnie dostępnej także i w Polsce, uważanej za panaceum na stany dyskomfortu, takie jak bezsenność, przemęczenie itp. Jak wynika z badań Słomińskiego i Pruskiego (1993) ten hormon szyszynki w eksperymencie z komórkami zwierzęcymi działał dwufazowo na wzrost komórek szczurzej *melanoma* w hodowli *in vitro*. Niskie stężenia melatoniny powodowały zahamowanie wzrostu komórek, ale wysokie stężenia jeszcze go przyspieszały. Może się więc tak niefortunnie zdarzyć, że chcąc sobie pomóc w walce z bezsennością możemy nieświadomie przyczynić się do ujawnienia procesów, które bez ingerencji w warunki fizjologiczne nie musiałyby wcale zaistnieć lub przynajmniej wystąpiłyby ze znacznym opóźnieniem. To oczywiście tylko jeden z przykładów wielu nowych problemów, jakie wynikają ze studiowania prawa hormezy i opisanej przez Calabrese nadkompensacyjnej reakcji organizmów żywych na niefizjologiczne dawki endo-, egzo- i xenobiotyków. Lektura wymienionych prac oraz innych, zebranych w tomie poświęconym tym zagadnieniom, zmusza do zastanowienia się nad daleko sięgającymi skutkami stosowania niewinnych zdawałoby się używek, jak kawa, herbata, piwo, niektórych środków spożywczych, różnorodnych leków chemicznych i perfumeryjnych itp. preparatów, zwłaszcza po ich przedawkowaniu.

Jednak oprócz sygnałów ostrzegawczych znajomość dwufazowej modalności przynosi także nadzieję dla osób uzależnionych od narkotyków, leków, nikotyny, kawy itp. Podawanie takim osobom tych samych uzależniających preparatów w silnym rozcieńczeniu spowoduje ich częściowe przynajmniej odtrucie, ponieważ dzięki hormezie zostanie uruchomiony odwrótny mechanizm naprawczy. To jest właśnie dziedzina izopatii i blisko z nią spokrewnionej homeopatii, która jest główną treścią zeszytów „Homeopatii praktycznej”.

Po przytoczeniu licznych przypadków, które wyraźnie podkreślają uniwersalność odpowiedzi hormetycznej w całym świecie ożywionym, pora na wprowadzenie praktycznych wniosków, przydatnych

lekarzom homeopatom. Można je omówić na trzech przykładach, wynikających ze stwierdzenia, że działanie substancji w wyższym stężeniu może zostać odwrócone poprzez podawanie tej samej substancji w znacznym rozcieńczeniu. Oznacza to, że objawy intoksykacji można wycofać przez podanie rozcieńczonej trucizny. W praktyce, pacjent pozostający w stanie zatrucia subletalną dawką trującej substancji, po przyjęciu jej w znacznie niższym stężeniu zaczyna zgłaszać subiektywną poprawę samopoczucia, wskazującą na stopniowy powrót do zdrowia. Można to następnie potwierdzić obiektywnymi wynikami analiz. Odpowiada to uzyskaniu odpowiedzi hormetycznej za pomocą niskiej dawki czynnika toksycznego, opozycyjnej do dawki, wywołującej pierwotny niekorzystny efekt. Mechanizm ten można wykorzystać jako postępowanie odczulające w przypadku objawów nadwrażliwości na liczne egzopochodne substancje oraz ich przedawkowanie, coraz powszechniejsze w naszym środowisku. Takie środki powszechnego użycia, jak farby, leki, kosmetyki i im podobne, nie są dla nas obojętne; także zatrucia pokarmowe lub napromieniowanie przyczyniają się do naruszenia homeostazy w naszych organizmach. Praktyczna znajomość hormetycznego odtrucia może stanowić o możliwości odzyskania zdrowia.

Dobierając lek lekarze homeopaci kierują się symptomami zgłaszanymi przez pacjentów. Symptomy te są drogowskazami do wyboru leczącej substancji, stosowanej w bardzo niskich stężeniach, znanych homeopatom jako potencje. Przypisanie odpowiednich symptomów właściwym lekom odbywa się podczas testowania ich terapeutycznej przydatności, na podstawie tak zwanej próby lekowej. Polega ona na podawaniu wybranym ochotnikom testowanego leku w określonym stężeniu, czyli potencji. Czas trwania próby limitowany jest pojawianiem się symptomów. W miarę upływu czasu probanci zgłaszają coraz więcej objawów, których suma wskazuje na stan przedawkowania leku. W ten sposób uzyskuje się klasyczny zestaw objawów, opisany dla poszczególnych leków homeopatycznych jako ich Materia Medica. Tak więc podczas próby lekowej w organizmie probanta następuje stopniowe zwiększanie stężenia testowanej substancji, które prowadzi do chwilowego rozregulowania zdrowia odczuwanego jako odstępstwo od dotychczasowego samopoczucia. Po zakończeniu próby organizm szybko wraca do równowagi bez skutków ubocznych opisanego procesu. Ten drugi przypadek odpowiedzi hormetycznej, tym razem związany z próbą lekową, ma kierunek odwrócony w stosunku do przypadku omawianego wcześniej i prowadzi do zmiany reakcji na bodziec wskutek przejścia od stężeń niskich do wysokich.

Trzeci przypadek działania w organizmie prawa hormezy ma zastosowanie przy leczeniu objawów

chorobowych, pokrywających się z opisem symptomów konkretnego leku, dobranego w Materia Medica na zasadzie *similimum*. Stan chorobowy i towarzyszące mu symptomy można traktować jako równorzędne z przedawkowaniem leku, chociaż nie został on użyty *in substantia*. Jest to podstawa nauki Hahnemanna. Dzięki temu podanie właściwego rozcieńczenia leku spowoduje odwrócenie procesu naruszenia homeostazy. Nastąpi zmiana kierunku reakcji i odzyskanie zdrowia poprzez działanie zjawiska nadkompensacji, wskazanego przez prof. Calabrese

Z inicjatywy profesora Edwarda Calabrese i grupy uczonych działających w Międzynarodowym Towarzystwie Regulacyjnej Toksykologii i Farmakologii została w 1990 roku wyłoniona grupa badawcza dla rozwoju strategii, popierającej badania biologicznych efektów niskiego poziomu ekspozycji na czynniki chemiczne i radioaktywne (BELLE = Biological Effects of Low Level Exposures). Głównym zadaniem tej grupy jest promowanie powyższych badań i naukowa wymiana informacji na temat metodyki eksperymentalnej i uzyskiwanych rezultatów. Pierwsze spotkanie tej grupy odbyło się w 1991 roku na Uniwersytecie Massachusetts i poświęcone było toksykologicznej implikacji adaptacji biologicznej. Kolejna konferencja pod roboczym hasłem nie-linearności w biologii, toksykologii i medycynie przewidziana została na maj 2002 roku (www.belleonline.com). W grupie BELLE działa dwu polskich uczonych, prof. Zbigniew Jaworowski z Centralnego Laboratorium Ochrony Radiologicznej w Warszawie oraz prof. Konrad Rydzyński z Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi. Od 1992 roku wydawane są zeszyty naukowe, poświęcone teoretycznym i praktycznym aspektom hormezy i jej roli w medycynie, ekotoksykologii, epidemiologii, badanych na wszystkich poziomach z molekularnym włącznie. Z literaturą tą, jak też i z innymi publikacjami dotyczącymi powyższych zagadnień, można się zapoznać na wyżej wymienionej stronie internetowej.

Prof. dr hab. Elżbieta Dernałowicz-Malarczyk
Zakład Biochemii UMCS, Lublin
Email: malar@hermes.umcs.lublin.pl

Piśmiennictwo:

- Calabrese E.J., Baldwin L.B.** (2001) *Hormesis: a generalizable and unifying hypothesis*, *Critical Reviews in Toxicology*, 31 (4,5) 353-424.
- Schulz H.** (1888) *Über Hefegifte*. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 42, 517-541.
- Calabrese E.J.**, (2001a) *Overcompensation stimulation: a mechanism for hormetic effects*. *Critical Reviews in Toxicology*, 31 (4,5) 425-470.
- Calabrese E.J.**, (2001b) *Estrogen and related compounds: biphasic dose responses*. *Critical Reviews in Toxicology*, 31 (4,5) 503-515.
- Seyle H.** (19 56) *The stress of life*. Mc Graw-Hill Book Co. Inc. New York.

- Jaworowski Z.** (1997) *Wiedza i Życie*.
- Li W., Zhao Y, Chou I-N.** (1993) Alterations in cytoskeletal protein sulfhydryls and cellular glutathione in cultured cells exposed to cadmium and nickel ions. *Toxicology*, 77, 65-79.
- Branham S.E.** (1929) The effects of certain chemical compounds upon the course of gas production by baker's yeast. *J.Bacteriol.*, 18, 247-264.
- Forssberg A.** (1964) Effects of small doses of ionizing radiation. In: *Advances in Radiation Biology*, Academic Press, vol.1, 117-156.
- Miller M.W., Ciaravino V., Allen D., Jensen S.** (1976) Effects of 2MHz and ultrasound on DNA, RNA and protein synthesis in *Pisum sativum* root meristem cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, 30, 217-222.
- Martin-Calderon J.L., Munoz R.M., Villanua M.A., del Arco I., Moreno J.L., de Fonseca F.R., Navarfo M.** (1998) Characterization of the acute endocrine action Hu-210, a potent cannabinoid in rats. *Europ. J. Pharmacol.*, 344, 77-86.
- Huybrechts M., Symann M., Trouet A.** (1979) Effects of daunorubicin and doxorubicin, free and associated with DNA, on hemopoietic cells. *Can. Res.*, 39, 3738-3743.
- Gardier A.M., Leopoul E., Trouvin J.H., Chanut E., Dessalles M.C., Jacquot C.** (1993) Changes in dopamine metabolism in rat forebrain regions after cessation of long-term fluoxetine treatment: relationship with brain concentrations of fluoxetine and norfluoxetine. *Life Sci.*, 37, 1963-1970.
- Sharma S.K., Klee W.A., Nirenberg M.** (1975) Dual regulation of adenylate cyclase account for narcotic dependence and tolerance. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 72, 3092-3096.
- Hatthakit U., Shida Pang K.K., Piyachaturawat P.** (1994) Cardiovascular effects of piperine in anaesthetized dogs. *Asia Pacific J. Pharmacol.*, 9, 79-82.
- Nishimaru K., Tanaka Y., Tanaka H., Shigenobu K.** (2000) Positive and negative inotropic effects of muscarinic receptor stimulation in mouse left atria. *Life Sci.*, 66, 607-615.
- Ślomiński J., Pruski D.** (1993) *Exp. Cell. Res.* 206, 189-194.