

Интегрирана гледна точка за преобразуването на остро възпаление в хронично и ролята на микробиома

Джордж Витулкас^{1,2*}

Връзки на автора:

- Егейски университет, Сирос, Гърция
- Институт за следдипломно обучение на лекари, Министерство на здравеопазването на Република Чуваш, Чебоксари, Руската федерация

РЕЗЮМЕ

Теорията на континуума и теорията за нивата на здраве бяха предложени поотделно, за да се обяснят безбройните отговори към лечението и да се разберат процеса на здраве и заболяване при индивида. В светлината на натрупването на доказателства за сложната връзка между човешката имунна система и микробиома, в тази статия се прави опит да се свържат тези две теории, за да се обясни преобразуването на ефикасно реагиращата имунна система (чрез острия възпалителен отговор и високата температура) на човек, участващ в хроничен възпалителен процес с ниска степен (което води до хронично заболяване). Вече има достатъчно доказателства, които да демонстрират ролята на микробиома при всички хронични възпалителни заболявания. В тази статия обсъждаме механизма, чрез който подлагането на здрав човек на продължително лекарствено лечение за остри възпалителни състояния (в определен момент) води до преобразуване в хронично заболяване. Въпреки че тази хипотеза изисква допълнителни експериментални доказателства, тя изисква преразглеждане на начина, по който лекуваме острите инфекциозни заболявания сред населението.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Възпаление, микробиом, антибиотици, имунна система.

* Автор за кореспонденция:

Джордж Витулкас, Международна академия по класическа хомеопатия, Алонисос, Гърция.
E-mail: george@vithoukcas.com

DOI

10.25122/jml-2021-0375

Дати

Получена: 6 октомври 2021

Приета: 30 ноември 2021

ВЪВЕДЕНИЕ

В моята статия „Континуумът на Единната Теория за Болестите“ [1] беше разгледано, макар и грубо, преобразуването на остро заболяване в хронично, което сигнализира за „континуума“ на болестните състояния в човека. Тази статия се опитва да обясни по-нататък вероятния механизъм на това преобразуване. Читателите трябва да прегледат някои от заключенията в това проучване с повишено внимание, което най-вече се основава на моя опит от лечение на повече от 150 000 случая.

В книгата си „Нива на Здраве“ [2] се опитвах да класифицирам човешкото здраве в 12 различни „нива на здраве“ според определени параметри. Тази статия се опитва да свърже двете идеи, нивата на здраве и теорията на континуума, в светлината на изводите от имунологични изследвания. Основно условие за тази класификация на нивата е реакцията на организма към остри инфекциозни заболявания. Способността на организма да прояви висока температура, достатъчно висока, за да „изгори“ инфекциозните агенти, е един от основните признаци, че цялостното здраве на индивида е добро [2, 3]. В това теоретично есе са описани 12 основни категории нива на здраве; обаче, тези различни нива на здраве и техните фини индивидуални модификации в глобален мащаб, всъщност трябва да доведат до стотици хиляди (ако не и милиони) нива. Като такова, нивото на здраве по същество е индивидуален атрибут. Както е посочено в книгата, теорията за нивата на здраве разглежда най-големите прилики, споделяни от хората в различните групи от хомеопатична гледна точка.

Новото допълнение към споменатата теория е, че тези нива предимно се определят, но не изключително, от степента на хармонична или дисхармонична симбиоза на микроорганизмите, живеещи в червата или кожата. Това са археи, бактерии, вируси, протисти, гъбички и хелминти, които са постоянни обитатели в организма и се описват като човешки микробиом [4, 5]. Техният баланс и мирно съжителство определят степента на цялостното състояние на здраве [6–8]. Всъщност, това състояние зависи от критичния брой и разнообразието на различни колонии от микроби [9, 10].

Потенциално тези микроорганизми са два вида: полезни микроорганизми и вредни микроорганизми [11]. Когато колонии от полезни бактерии или вируси намалее, колонии от вредни бактерии или вируси се обогатяват и започва възпалителният процес [12]. Това възпаление потвърждава, че в средата на микроорганизмите е започнала вътрешна война. Иницира се от имунната система, когато усети, че хомеостазата е в опасност и целта е да се възстанови загубеното равновесие.

Опитът от наблюдение

В този трактат предлагам, че повечето хронични възпалителни заболявания се дължат на трансмутирани микроорганизми, които са станали токсични за гостоприемника. Чисто моногенните заболявания с менделско наследство и невъзпалителните състояния са изключени от тази рамка, тъй като техният механизъм се различава от хроничните възпалителни заболявания [13].

Конструкцията на човешкия организъм

В книгите “Науката Хомеопатията” [14] и “Нива на здраве” [2] съм предложил структурата на интегралния човешки организъм. Разбирането на тази конструкция става важно за тълкуване на относителната важност на системите от органи в тялото. Накратко, има йерархия в изграждането на човешкото същество – някои способности/органи/системи от органи са по-важни за оцеляването от други. Тези жизненоважни компоненти са защитени в по-голяма степен от по-малко важните, дори от имунната защита. Тази подредба предполага усилие от страна на имунната система да поддържа болестното нарушение възможно най-повърхностно. Ефективната имунна система, способна лесно да се адаптира към болестотворни стимули, изобщо няма да пострада, а ефективно неутрализира агента и ще продължи. С нарастваща степен на компромис в ефективността, имунната система позволява съответно сериозна инфекция.

Йерархията, с прости думи, на физическо ниво следва реда: кожа – лигавици и жлези – мускулна система – скелетна система – стомашно-чревна система – бъбречна система – бели дробове – черен дроб и ендокринна система – сърце – мозък.

Върху тази структура, патологичната дълбочина създава слой от комплекс, за да завърши картината. Например, въпреки че кожата е "по-повърхностна" от лигавиците и жлезите, системната патология на аутоимунното заболяване, проявяваща се в кожата, а именно псориазисът, е „по-дълбоко“ заболяване от обикновения тонзилит. Инвазивният рак на костите е "по-дълбок" от диабетната невропатия. Причината, поради която тази концепция трябва да се разбира в този контекст е, че теорията на континуума и настоящата хипотеза за микробиома говорят за прокаране на болестта „по-дълбоко“ от „повърхностно“. Трябва да се разбере, че тези термини са относителни и индивидуални, а не обобщена идея. Накратко, по-дълбока болест е тази, която е засегнала по-жизненоважните системи от предишно съществуващо заболяване при този човек.

Борбата

В ранните години от живота, борбата за поддържане на хомеостазата в лицето на патогенна инвазия, обикновено започва като остро инфекциозно заболяване с висока температура (напр. тонзилит, отит, бронхит и ентероколит), като бойното поле са лигавиците и жлезите [10, 15, 16]. Ако този повърхностен тип възпаление е потиснат от силни лекарства, които безразборно убиват борещите се микроорганизми, резултатът може да бъде или възстановяване (освен ако организмът не преодолее страничните ефекти от лечението), или очевидно премахване на симптомите, но истинско влошаване на средата. [17]. В последния случай, възпалението ще продължи по-дълбоко и ще засегне органните системи (като храносмилателната, дихателната и нервната система) или специфични органи (като белите дробове, сърцето, черният дроб, бъбреците и щитовидната жлеза) [18]. Ако дисбалансът на ниво микроорганизъм започне по време на инфекция, и ако на имунната система на гостоприемника не бъде позволено да завърши битката при нейните условия, поради намесата на лекарства, цялостното здраве на индивида ще бъде компрометирано и битката ще бъде прехвърлена на по-дълбоко ниво под формата на суб-възпаление, което разпознаваме като хронично заболяване [19, 20]. Тази битка, под формата на субвъзпаление от нисък клас ще продължи с години, освен ако организмът бавно не възстанови първоначалния/здравословния състав на своя микробиом [15]. Тази хипотеза предполага, че правилният начин за лечение на такива повърхностни инфекции, е да се позволи на инфекцията да протече с минимална „подкрепа“ от леки терапевтични средства, а не от химикали, които могат да убият полезните микроорганизми [21]. Този подход обаче не се прилага при спешни случаи на тежки възпалителни състояния, като например, неизбежно септично състояние. Ако обаче, организмът получава много лекарства и повърхностното възпаление се лекува агресивно, ефектът от лечението ще бъде потискащ вместо лечебен (потискащо лечение е това, при което лекарствата възпрепятстват процеса на естествено възстановяване и не позволяват на защитния механизъм да изпълнява процеса на възстановяване по свой собствен начин и собствено темпо). Защитният механизъм, който непрекъснато се стреми да постигне точката на оптимална функция, когато не е в състояние да се справи с инфекцията по лечебен начин, и едновременно с това усеща натиска от въздействието на лекарствата, ще (чрез издигане на втора линия на защита) прехвърли битката към по-дълбоки органи, за да избегне пълен колапс на организма [22]. В този момент, възпалението престава да бъде остро и преминава в трайно нискостепенно [10, 20, 23]. Така се предотвратява смъртта, но с цената на това пациентът да живее с хронично заболяване. Тогава това пренесено, по-дълбоко, суб-възпаление (сега хронично състояние) ще бъде много по-трудно за лечение [24, 25]. Прогресирането на хроничното заболяване ще продължи, докато защитният механизъм не е в състояние да спре нарастващия брой специфични микроорганизми, причинили дисбаланса. Този факт е изобразен в резултатите от различни лабораторни изследвания в хода на хроничното заболяване, демонстриращо периодични екзацербации, което показва, че има постоянна промяна на микробиома според екзацербациите и ремисиите [24].

Не трябва да се разбира погрешно, че развитието на такива хронични състояния изцяло е резултат от специфичното потискане на острото инфекциозно заболяване от лекарства, от ваксинация или излагане на друго токсично вещество. Може да е продукт и на хроничен силен стрес или психологически конфликт, който е достатъчно дълбок и организмът повече не може да се справи с него. Всички такива състояния могат да създадат промени в състава на микробиома, което води до увеличаване на изобилието от патогени или превръщане на коменсалите в патогени [12]. Изследването на микробиома преди и след ваксинацията би било интересно.

С началото на такова преобразуване, в червата (от коменсал към патогенен микробиом) започва глобална битка между различните колонии от микроорганизми – война на живот и смърт за оцеляването на гостоприемника или на патогените! Това е типична битка за всички пациенти, страдащи от хронични заболявания [26], което предполага, че всички хронични заболявания се поддържат от различни патогени. Животът на човек от този момент нататък зависи от изхода на тази битка. Или пациентът ще се възстанови чрез възстановяване на баланса, или здравето му накрая ще стане все по-компрометирано до окончателната му смърт.

Преобразуването от остро инфекциозно заболяване в хронично, се случва наред с други явления, като намаляването на изобилието от полезни микроорганизми от прекомерната употреба на антибиотици или други химикали, които убиват тези бактерии, които поддържат баланса по време на здравето. [4, 12, 27–29]. Например, когато беше открит пеницилинът, продукт на гъбички, присъствието му в кръвта, особено когато се прилага в огромни дози, убива бактериите, но в крайна сметка, прекомерната употреба на пеницилин причинява увеличаване на честотата на гъбичните заболявания и кара бактериите да развият резистентност към лекарството [12, 30–33]. С други думи, ако увеличените колонии от патогени се установят, те ще продължат да неутрализират полезните колонии, които се опитват, под властта и ръководството на имунната система, да възстановят отново загубеното равновесие, т.е. хомеостазата.

Следователно е очевидно, че един субстрат свързва различните микроорганизми. Този субстрат е околната среда, естеството на конституцията или предразположението на отделния организъм. Този субстрат не е постоянен или стабилен, а се променя в съответствие с резултатите от тези битки [12, 34, 35].

Освен това, микробиомът оказва влияние и върху психиката на човек [36]; например, лошото психологическо разположение на пациент, страдащ дори от обикновен грип или обикновена бактериална инфекция, е добре известен [37–40]. В хода на заболяването всички промени в симптоматиката на човек, независимо дали са умствени, емоционални или физически, съвпадат с промените в състава на микробиома [23, 41–43].

След това разгледахме автоимунните заболявания. Конвенционалната медицина правилно дефинира група от хронични заболявания като автоимунни заболявания, което означава (на практика), че организъмът атакува сам себе си, т.е. че защитните механизми на тялото са се объркали. В действителност, чрез неразумни житейски поведения и лечения, ние докарахме организма до хаотични ситуации. Днес е добре установено, че много автоимунни заболявания показват микробиомна дисбиоза [15]. Например, пациенти с множествена склероза или експериментален автоимунен енцефаломиелит при мишки, експресират съответния T-клетъчен рецептор за микробиотни организми [44].

Противно на досегашното схващане, понастоящем се признава, че хроничните заболявания са от суб-възпалително естество [45], вероятно поддържани от определени видове мутиралаи патогени, които в миналото са били естествени обитатели на червата в балансирано състояние на гостоприемника [12]. По този начин можем да заключим, че след като специфичен вреден вирус, бактерия или гъбичка установи надмощие, здравето на индивида е сериозно компрометирано, а балансираната симбиоза в микроорганизмите е изгубена.

Обучението на имунната система

Много е важно да се има предвид, че по време на битката на гостоприемника с инфекциозните агенти, имунната система, чиято цел е оцеляването на гостоприемника, всъщност едновременно се научава какво да прави в отговор на атака от безброй епидемични агенти [46]. Ако на това самообучение на младата имунна система (през детството) не се позволи да завърши своя ход с периодични високи температури и други възпалителни защити, все по-голям брой пациенти биха развили хронични заболявания по-късно в живота [1, 15].

Също така си струва да запомните, че имунната система, която не е добре лекувана, ще стане алергична към естествени вещества, като прашец на цветя, растения, домашни любимци и храни, които са неща, които трябва да носят радост от живота, а не мъчение, т.к. се случва при деца с алергии [47–51]. Алергичните пациенти страдат не само физически, но и умствено/емоционално от лошо настроение, тревожност, депресия, фобии и др., което показва връзката между чревната флора и психологията на пациента [52–54]. Интересно е как тревожността на пациентите с хипохондрия, често засяга чревната им функция. Прави впечатление как такива пациенти сами посочват тази връзка при лекаря. Тази ситуация е резултат от прекомерното лечение; в крайна сметка се оказахме с голям брой хора, страдащи от алергични състояния в западното общество [53]. Днес, в световен мащаб, броят на хората засегнати от алергии, е над 700 милиона и приблизително 40% от децата са засегнати [55, 56]. Тези цифри не отчитат нежеланите лекарствени реакции и анафилаксията, които сами по себе си са значителни. Тежестта е по-голяма в западния свят, като над 7,8% от възрастните в САЩ страдат от сенна хрема и до 40% от населението показва сенсibiliзиращи антитела (а именно IgE) [55, 56]. Картината обаче е различна в страните, които по-бавно приемат употребата на лекарства. През 2014 г. Кунг ет ал заяви: „Хранителната алергия традиционно се възприема като рядка в Африка. Въпреки това, разпространението на други алергични прояви, като астма и atopичен дерматит, продължават да нарастват в африканските страни с по-висок доход“ [57]. Интересно е също, че доскоро нервно-мускулните заболявания, като множествена склероза, латерална амиотрофична склероза (ALS) и миастения гравис, отсъстваха на африканския континент, който нямаше достъп до антибиотици и ваксинации [58].

Тази ситуация ясно показва, че през последните десетилетия, по-дълбоките хронични заболявания, които са се развили в западните популации, вероятно са резултат от нарушаването на микробиома в тези популации чрез прекомерна употреба на лекарства [59, 60]. За разлика, икономически затруднените хора в Африка, които не са имали достъп до споменатите лекарства, са освободени от подобни нарушения. Въпреки това, честотата на алергиите и нервно-мускулните заболявания ще се повиши и в африканското население [61, 62], веднага щом те имат достъп до същите лекарства, които използваме, поради повишаването на техния жизнен стандарт [63–66].

Алергиите означават, че хората вече не са годни да живеят в естествена среда и като такава, околната среда изглежда враждебна за тези нещастни хора. Въпреки, че може да има други фактори на въздействие, като замърсяване и лошо хранене, остава фактът, че по-голямата част от населението не е засегната до степеня, в която алергичните пациенти са засегнати от околната среда [67].

Нива на здраве и микробиома

Имунната система поддържа хомеостазата не като стагниращо стационарно състояние, а като динамично равновесие между леко балансиран и леко небалансиран състояние [2, 68]. Най-високото ниво на здраве принадлежи на онези организми, които поддържат отличен баланс в своя микробиом [68]. Придвижвайки се оттам надолу по нивата, имунната система е все по-компрометирана/отслабена в своята защита. На по-ниските нива (5 или 6) се срещат имунни системи, в които постоянно се води тази битка, тъй като те са постоянно атакувани от патогени, опитващи се да установят своите колонии. Тази ситуация, клинично се оценява като повтарящи се и тежки инфекции [2, 69–71]. Тук, макар и по-слаба, отколкото при по-високите нива, имунната система все още се

бори да поддържа балансиран микробиом. При по-нататъшното спускане до нива 7, 8 и 9, се появяват променени микробни среди [4, 9, 15]. Състояние, при което патогените са успели в начинанието си, водещо до хронично възпалително заболяване. Когато един организъм навлезе в хронично болестно състояние, настъпва цялостна промяна в хомеостазата, за да оцелее в новите създадени условия [72]. След това в организма преобладава постоянна битка за поддържане на оптималния баланс при новите обстоятелства и предотвратяване на влошаването на хроничното състояние. Това явление може да се разпознае клинично с периоди на обостряне и ремисия, което е характерно за повечето хронични заболявания [73–76]. Обикновено, в повечето случаи, полезните съставки на микробиома губят битката за оцеляване, тъй като заболяването се влошава, и в крайна сметка включва други органи и системи, което води до окончателната смърт на пациента [77].

Основната характеристика на първите шест нива на здраве, която ги отделя от останалите шест нива на повишена хронична заболяемост, е възможността им да повишават висока температура в отговор на инфекциозни агенти (2). Тук трябва да се отбележи, че инфекциозният агент е само спусъкът; той е инструментът, който активира съществуващите предразположения на организма, което се изразява в латентността на патогените, които при задействане и събуждане, започват да атакуват гостоприемника [12, 78–80].

Теорията за нивата на здраве [2] обяснява, че в горните шест нива, особено нива 1, 2, 3 и 4, пациентът реагира на остро инфекциозно заболяване, като проявява висока температура, противодействайки на инфекциозния агент. Въпреки това, инфекциите при пациенти от нива 5 или 6 са по-тежки, поради съпътстващи заболявания, които вече съществуват на тези нива. По време на тези инфекции, обикновено се изисква медицинска помощ. От нива 7 до 12, по-дълбоките заболявания, като автоимунни състояния, невромускулни заболявания, АЛС, активен стадий на множествена склероза, болест на Алцхаймер, деменция, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), остеоартрит, захарен диабет тип II, системен лупус еритематозус, псориазис вулгарис, псориаичен артрит, ревматоиден артрит (РА), улцерозен колит и сърдечни заболявания. Всички тези заболявания имат прогресивно протичане, започвайки от ниво 5 или 6, което е начален стадий, при който увредите не са значителни и те все още са податливи на лечение, като прогресират в заболяемостта до нива 7, 8 и 9 или дори по-далеч, когато се придвижват по-дълбоко до последните етапи на здраве в нива 10, 11 и 12. На тези нива организъмът вече не е в състояние да проявява висока температура (ако се вдигне температура, тя ще бъде единствено лека) поради повишената си заболяемост [81]. В тези нива може да се прояви много висока температура, ако се зарази от силно вирулентни патогени и в такъв случай температурата ще се окаже фатална за пациента, тъй като имунната система вече е твърде слаба, за да поддържа организма [82–84]. Това явление се наблюдава при болнични инфекции и всички хронични случаи, които са в терминален стадий; пациентите внезапно развиват висока температура, която слага край на живота им. Смъртността от тези „последни“ температурни състояния е много висока [85]. Дори и пациентите да не умрат, което може да се случи, ако лекарствата успеят да спасят живота им, те пак ще останат в състояния, като деменция или пълно изтощение.

Разликата в модела на температура по време на сериозни инфекции и техният резултат е докладвана от Бхавани ет ал., което показва, че наистина има разлика в начина, по който се генерира защитата от температура на различни нива [86]. В този контекст, изводът е, че прекратяването на способността за генериране на висока температура в присъствието на инфекциозен агент, което е било възможно в миналото, показва, че имунната система вече е компрометирана до известна степен и че активния, хроничен суб-възпалителен процес протича [1].

Това, което наблюдаваме на тези нива, например при ревматоиден артрит, псориазис вулгарис или псориаичен артрит в началните стадии на тяхното хронично заболяване е, че те все още поддържат способността си да проявяват висока температура по време на инфекциозно състояние, като вирусна или бактериална пневмония. Това може да се случи, докато са налице периферните симптоми на възпаление в ставите или по кожата, но веднага щом тези симптоми изчезнат чрез потискане, поради въздействие на кортизон, метотрексат или други биологични агенти, цялото въздействие на заболяването навлиза в друга фаза. Тази фаза е много по-дълбока, в която възпалението на ставите до голяма степен изчезва, но след това се засяга централната нервна система със силно безпокойство, пристъпи на паника, депресия и липса на енергия, заедно с възможно засягане на дълбока органна дисфункция на органи като сърцето, черния дроб или бъбреците. Това допълнително се потвърждава от явленията, които се появяват при прекратяване на медикаментозното лечение при пациенти с РА, които получават редовна противвъзпалителна лекарствена терапия и имат ремисия на всички симптоми. Ако възпалението се върне с пълна сила в ставите, организъмът е в състояние да развие отново температура в отговор на остро инфекциозно заболяване, като в същото време се появяват всички по-дълбоки симптоми, които са съществували през периода на потискане, като например намаляване на енергията, депресията, пристъпите на паника и засягането на сърцето, който изчезват. Този процес исторически се нарича „изместване на синдрома“ [87, 88], но всъщност това не е промяна на същото ниво, а по-скоро към по-дълбоко.

Нашето заключение от тези клинични опити е, че макар и да е странно, след като организъмът навлезе в това по-дълбоко хронично възпалително състояние, изглежда, че престава да бъде засегнат от остри инфекциозни заболявания, освен ако не е заразен с много вирулентен патоген (например, нозокомиални инфекции), в който случай инфекцията ще доведе до смъртта на пациента.

Ако пациентът редовно се разболява от инфекции, веднъж годишно от някакъв вид, като грип, бронхит, отит или цистит, и внезапно престане да ги проявява в продължение на няколко години, има вероятност да е започнало хроничното състояние. Трябва да проучим, какво се е случило с този пациент, който е спрял да се разболява от инфекции с висока температура. Това може да показва началото на състояние на тревожност, депресия, неконтролируемо високо кръвно налягане, началото на автоимунно заболяване или друго сериозно хронично заболяване. Такива болни ще останат незасегнати от вирус, който е заразил останалата част от семейството [89]. Погрешно изглежда, че такъв човек е „защитен“ от инфекция. За разлика от това, подобно „имунологично мълчание“ показва, че индивидът е влязъл в състояние със сериозно компрометирана имунна система. Организмът е зает да се справя с хронично суб-възпалително състояние, игнорирайки инфекциозния агент от околната среда.

Наблюдавано е, че ако детето има повтарящ се стафилококов тонзилит и се предписват успешно антибиотици всеки път, инфекцията продължава да се връща, докато в крайна сметка се прояви в бронхите или белите дробове и средата вече ще покаже *Proteus*, *Klebsiella* или още по-лошо, *Pseudomonas aeruginosa*, които са по-дълбоки, по-силно устойчиви на антибиотици инфекции, за които е известно, че причиняват много сериозни инфекции [90]. Това се случва, когато броят на колонии от патогени премине съответен праг [10]. Интересно е, че патогенните вируси или бактерии започват да се увеличават в изобилие в червата, а новите инфекции са сериозни и трудни за лечение [91]. Но това е, когато настъпи преобразуване и започне да се проявява хронично възпалително заболяване [92]. Това е момента, когато организмът преминава от ниво 6 на ниво 7 или по-ниско, където се установява хронично състояние. Тази прогресия показва, че предписаните по-рано антибиотици са принудили имунната система да промени терена на чревната флора и са направили организма плодородна почва за неконтролирано развитие, например, *Proteus bacilli*. Тази ситуация сега е много по-трудна за потискане, дори с ново поколение антимикробно лечение.

Трябва обаче да се отбележи, че влошаването на здравето настъпва не само след прекомерна употреба на антибиотици или медицински лекарства, но също така след излагане на каквото и да е токсично вещество или силен психологически стрес, способен да промени микробиома [12].

Теренът

Докато процесът на мутация или трансформация на коменсални вируси и бактерии в инфекциозни агенти е добре познат на всеки лекар, по-малко известно е, че в повечето случаи на инфекция, основната роля играе теренът, създавайки предразположение и благоприятна среда за инфекциозният „спусък“ за активирание на спящите патогенни вируси или микроби в червата [15, 35, 68, 80]. Точният механизъм на проява на хронично заболяване е неизвестен, но се оказва, че ролята на състава на микроорганизмите е от първостепенно значение [9, 15, 20, 27].

Електромагнитното ниво

Известно е, че основните градивни елементи на човешкото същество са силовите полета, които съставляват първичното ниво на нашето съществуване [93, 94]. Следващото ниво на фундаментални градивни елементи на човешките същества е микробиомът, съставен от трилиони микроорганизми, които са еволюирали и живеят като комменсали в човешкото тяло във взаимна изгода [4, 95]. Това подчертава потенциалното увреждане на това ниво на организма, което може да бъде причинено от токсични вещества.

Ако вземем предвид, че съществува постоянно усилие да се поддържат всички видове микроорганизми в състояние на мирно съвместно съществуване (в симбиоза), виждаме, че има постоянна битка между силите на живота и силите на разрушението и смъртта. Тази битка никъде не е по-очевидна, колкото в чревната флора. Ако имунната среда се промени, почвата и теренът стават благоприятни за някои от патогенните вируси, бактерии или гъби да се размножават и да завладяват организма, подготвяйки условията за смъртта на гостоприемника [20, 27].

В заключение, тъй като все още не знаем точната роля на всеки вирус или бактерия, трябва много внимателно да се намесваме в чревната флора. Следователно, идеалният начин за неутрализиране на патоген по време на остра инфекция или при стрес не е чрез лекарства, които убиват директно патогените, а чрез промяна на средата, в която те процъфтяват. Такава промяна може да се прояви само чрез терапевтични методи, които използват фини енергийни средства, които пряко влияят върху силовите полетата на организма, като хомеопатията. Хомеопатията твърди, че полезната информация се предава на болния организъм, вероятно на електромагнитно ниво [96], чрез потенцираното хомеопатично лекарство, което носи информацията, необходима на организма за възстановяване. Разбира се, тази терапия изисква високо обучен практикуващ.

Цялостната интелигентност на организма, съставляваща специфичните силовите полета, управлява функцията на организма. Този аспект се разглежда в хомеопатията с общото име на жизнената сила [97]. Тези полета в организма запазват цялата необходима информация и насочват оптималното функциониране на човешкия организъм.

Това разбиране ще демонстрира полезността на хомеопатията за медицинската професия, която се занимава с болестта в най-основно ниво на нейното съществуване – жизнената сила на организма. Хомеопатията се занимава с осезаеми и възпроизводими клинични ефекти [98–107]. Вярно е, че възражението за използването ѝ, а именно липсата на доказуем материал в лекарството, остава отговорено [108]. Въпреки това, има достатъчно доказателства, които да стимулират изследванията, които ще помогнат да се обясни науката. Трябва да се припомни, че Макс Планк обясни квантовата природа на светлината, въпреки че тя разтърси класическото му разбиране за физика. Теорията имаше практически смисъл, въпреки че по това време беше без теоретична основа. Фактите бяха обяснени с промяна на парадигмата, която настъпи много по-късно с навлизането на квантовата физика [109]. По подобен начин в хомеопатията, виждаме натрупване на много доказателства, но те са насочени срещу нея, заради неспособността си да обясни механизма на действие в сферата на материалната наука [108]. Въпреки това, в астрофизиката се признава, че гравитните елементи на живота са силови полета, които съставляват сложно електромагнитно поле, върху което почива притокът на енергия към всяко живо същество [93, 110, 111]. Ето защо хомеопатията е толкова ефективна, защото отива по-дълбоко и отвъд микробиома и засяга силовите полета на организма, които са основните гравитни елементи на живота [112–116]. Ако тази електромагнитна среда на организма се повлияе положително чрез информацията, съдържаща се в потенцираното хомеопатично лекарство, електромагнитното поле на микробиома се ребалансира [96]. Ребалансиранията среда става неподходяща за оцеляване на патогените и здравословните условия се възстановяват. В този ход на мисли, предлагам експериментирание с цел да се опита да обясни значителните клинични доказателства за ефекта на хомеопатията. Ребалансиранията среда става неподходяща за оцеляване на патогени и здравословните условия се възстановяват. Предлагам експериментиранието в този ред на мисли да бъде предназначено, за да се опита да обясни значителните клинични доказателства за ефекта на хомеопатията [117–120].

През последните години се наблюдава огромно увеличение на честотата на хроничните дегенеративни заболявания. Според Цонгминг ет ал., [121], причината за това увеличение досега не е проучена правилно. В тази статия са положени усилия за изясняване на този проблем. Съществуват сериозни доказателства, че има връзка между функционирането на здравата имунна система и състоянието на чревния микробиом [122, 123]. Един често срещан пример, е наличието на множество бактериални колонии в чревния тракт на хората. Изглежда, че те са в деликатен баланс, докато организмът като цяло е в най-високото си здравословно състояние.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В тази статия показахме, че има доказателства, че лечението с антибиотици и кортикостероиди в определени случаи има отрицателно въздействие върху микробиома, което може да бъде трайно и да допринесе за появата на хронично дегенеративно състояние. В резултат на това, аномалиите на това ниво, изглежда, че определят стадия на хроничното заболяване с неговите множество хронични прояви, което до голяма степен е отговорно за състоянието на здраве и болест. Всеки влияе върху другия и факторите, които влияят на единия, предизвикват промени в другия. На този фон, изглежда правдоподобно, че ефективността, с която имунната система развива ефективен възпалителен отговор към патогени и поддържа здравето, зависи до голяма степен от състоянието на микробиома. Ако химикалите увредят тази първа линия на защита, другите стресови фактори, които влияят на микробиома, могат да доведат до нискостепенно хронично възпаление, предизвикващо хронично дегенеративно заболяване, към което индивидът има предразположение.

Здравият организъм е в състояние да вдигне температура и да започне възпалителен процес, когато в организма навлезе вирулентен патоген. Такова възпаление трябва да се лекува с голямо внимание и чувствителност, за да се избегне разрушаването на съществуващите механизми в микробиома, които позволяват на организма да се бори успешно с остри инфекциозни заболявания.

Алтернативните начини за лечението на остри възпалителни състояния, особено хомеопатията, могат да бъдат изследвани и изпробвани като първа линия на защита при лечението на такива остри заболявания, преди да се прибегне до антибиотици или кортикостероиди. Хомеопатичните лекарства, действащи върху човешкото енергийно поле, водят до моментално равновесие, което води до възстановяване на здрав микробиом и по този начин връщане на организма в състояние на ефективна защита. Такива доказателства, налични днес в медицинската литература, се свързват с теорията за нивата на здраве и теорията на континуума. Надяваме се, че този малък принос служи като тласък за разследване на този проблем в рамките на медицинските изследователски центрове. Очевидно и разбираемо е, че подобна авангардна теория се нуждае от допълнително експериментално потвърждение и основни изследвания за установяване на параметрите – например, чрез имунно профилиране, преди и след остра инфекция, което би могло да предскаже кой е чувствителен и застрашен от развитие на хронично заболяване, ако техният остър възпалителен процес е възпрепятстван или потиснат с химически лекарства, стероиди или антибиотици. Тази статия има за цел и да установи, че ранното потискане на температурата не винаги е разумна

практика, особено при деца, което е добре познато и практикувано сред повечето педиатри. Основното ограничение на теорията, спомената по-горе, е недостатъчното и стабилното изследване, потвърдено от рандомизирани, контролирани, двойно-слепи проучвания, за да подкрепят допълнително тази хипотеза – определено, статистическото (данните) ограничение е основното. Това трябва да стане непосредствен приоритет за тази област на изследване. Разбира се, в тази научна област изобщо няма толкова много изследвания. Моето мнение е, че тъй като някои предварителни данни вече съществуват, правилно проектираните клинични изпитвания в близко бъдеще ще могат да потвърдят правилността на всичко по-горе.

БЛАГОДАРНОСТИ

Конфликт на интереси

Авторите декларират, че няма конфликт на интереси.

Лична благодарност

Задължен съм на д-р Сима Махеш и д-р Дионисиос Цинцас за техния принос към този документ.

Авторство

ДВ замисли идеята, написа ръкописа и получи съответните препратки и е единственият гарант за тази работа.

РЕФЕРЕНЦИИ

- Vithoulkas G, Carlino S. The “continuum” of a unified theory of diseases. *Med Sci Monit.* 2010;16(2):15.
- Vithoulkas G. Levels of health. 3rd revised edition. Alonissos, Greece: International Academy of Classical Homeopathy; 2019.
- Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics; Committee on Drugs, Sullivan JE, Farrar HC. Fever and antipyretic use in children. *Pediatrics.* 2011 Mar;127(3):580-7. doi: 10.1542/peds.2010-3852.
- Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut.* 2019;68(6):1108-14. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317503.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, *et al.* Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.* 2005;308(5728):1635-1638. doi:10.1126/science.1110591.
- Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics.* 2012;13(4):260–70. <https://doi.org/10.1038/nrg3182>
- Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BLK, *et al.* Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Sep;128(3):646-52.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.060.
- Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature medicine.* 2016;22(10):1079. <https://doi.org/10.1038/nm.4185>
- He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):73. doi: 10.1186/s13048-020-00670-3.
- Luo A, Leach ST, Barres R, Hesson LB, Grimm MC, Simar D. The Microbiota and Epigenetic Regulation of T Helper 17/Regulatory T Cells: In Search of a Balanced Immune System. *Frontiers in Immunology.* 2017;8(417). doi: 10.3389/fimmu.2017.00417.
- Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* 2009;326(5960):1694–7. doi: 10.1126/science.1177486
- Cresci GA, Bawden E. Gut Microbiome. *Nutrition in Clinical Practice.* 2015;30(6):734-46. doi: 10.1177/0884533615609899.
- Heidi C. Rare Genetic Disorders: Learning About Genetic Disease Through Gene Mapping, SNPs, and Microarray Data. *Nature Education.* 2008;1(1):192.
- Vithoulkas G. The science of homeopathy. B. Jain Publishers; 2002.
- Li B, Selmi C, Tang R, Gershwin ME, Ma X. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis. *Cell Mol Immunol.* 2018;15(6):595-609. doi: 10.1038/cmi.2018.7.
- Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2015;282(1821):20143085. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085>
- Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, *et al.* Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell.* 2014;158(4):705–21.
- Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest.* 2007;131(6):1753–9.
- Teo Shu M, Mok D, Pham K, Kusel M, *et al.* The Infant Nasopharyngeal Microbiome Impacts Severity of Lower Respiratory Infection and Risk of Asthma Development. *Cell Host & Microbe.* 2015;17(5):704-15. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.03.008>
- Alam R, Abdolmaleky HM, Zhou J-R. Microbiome, inflammation, epigenetic alterations, and mental diseases. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics.* 2017;174(6):651-60. doi: 10.1002/ajmg.b.32567.
- Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science.* 2016;352(6285):544-545. doi:10.1126/science.aad9358.
-

- Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, *et al.* Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma?: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2006;129(3):610–8. doi: 10.1378/chest.129.3.610.
- Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):738–48. doi: 10.1038/mp.2016.50.
- Invernizzi R, Molyneux PL. The contribution of infection and the respiratory microbiome in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2019;28(152). doi: 10.1183/16000617.0045-2019.
- Văcăraș V, Nistor C, Rahovan I, Văcăraș C, Vithoulkas G. Myasthenia gravis therapy with individualized homeopathy: A case report. *Clinical Case Reports*. 2020;n/a(n/a). doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.3190>
- Willis KA, Postnikoff CK, Freeman A, Rezonzew G, *et al.* The closed eye harbours a unique microbiome in dry eye disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):12035. doi: 10.1038/s41598-020-68952-w.
- Hanada S, Pirzadeh M, Carver KY, Deng JC. Respiratory Viral Infection-Induced Microbiome Alterations and Secondary Bacterial Pneumonia. *Frontiers in Immunology*. 2018;9(2640). doi: 10.3389/fimmu.2018.02640.
- Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol*. 2008;6(11):e280.
- Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011;108(Supplement 1):4554–61.
- Otto MA. Yeast infection four times as likely with penicillin use NJ, USA: Frontline Medical Communications Inc.; [cited 2020 31/07/2020]. Available from: <https://www.mdedge.com/clinicianreviews/article/77427/infectious-diseases/yeast-infection-four-times-likely-penicillin-use>
- Appelbaum PC. World-wide development of antibiotic resistance in pneumococci. *European Journal of Clinical Microbiology*. 1987;6(4):367–77. doi: 10.1007/BF02013089.
- Haglund LA, Istre GR, Pickett DA, Welch DF, Fine DP, Group tPS. Invasive Pneumococcal Disease in Central Oklahoma: Emergence of High-Level Penicillin Resistance and Multiple Antibiotic Resistance. *The Journal of Infectious Diseases*. 1993;168(6):1532–6. doi: 10.1093/infdis/168.6.1532.
- Marston HD, Dixon DM, Knisely JM, Palmore TN, Fauci AS. Antimicrobial resistance. *JAMA*. 2016;316(11):1193–204.
- Dąbrowska K, Witkiewicz W. Correlations of Host Genetics and Gut Microbiome Composition. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7(1357). doi: 10.3389/fmicb.2016.01357.
- Brown EM, Sadarangani M, Finlay BB. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunology*. 2013;14(7):660–7. doi: 10.1038/ni.2611.
- Vuong HE, Yano JM, Fung TC, Hsiao EY. The microbiome and host behavior. *Annual review of neuroscience*. 2017;40:21–49.
- Harden LM, Kent S, Pittman QJ, Roth J. Fever and sickness behavior: Friend or foe? *Brain Behav Immun*. 2015;50:322–33. doi: 10.1016/j.bbi.2015.07.012.
- Basu Mallik S, Mudgal J, Nampoothiri M, Hall S, *et al.* Caffeic acid attenuates lipopolysaccharide-induced sickness behaviour and neuroinflammation in mice. *Neurosci Lett*. 2016;632:218–23. doi: 10.1016/j.neulet.2016.08.044.
- Swiergiel AH, Smagin GN, Johnson LJ, Dunn AJ. The role of cytokines in the behavioral responses to endotoxin and influenza virus infection in mice: effects of acute and chronic administration of the interleukin-1-receptor antagonist (IL-1ra). *Brain Research*. 1997;776(1):96–104. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(97\)01009-3](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(97)01009-3)
- Köhler-Forsberg O, Petersen L, Gasse C, Mortensen PB, *et al.* A nationwide study in Denmark of the association between treated infections and the subsequent risk of treatment disorders in children and adolescents. *JAMA psychiatry*. 2019;76(3):271–9.
- Lee KH, Foxman B, Kuan G, López R, *et al.* The respiratory microbiota: associations with influenza symptomatology and viral shedding. *Ann Epidemiol*. 2019;37:51–6.e6. doi:10.1016/j.annepidem.2019.07.013.
- Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *science*. 2012;336(6086):1268–73.
-
- Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, Rasmussen MA, *et al.* Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nature communications*. 2018;9(1):1–10.
- Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, *et al.* Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(40):10719–24. doi: 10.1073/pnas.1711233114.
- Lawrence T, Gilroy DW. Chronic inflammation: a failure of resolution? *International journal of experimental pathology*. 2007;88(2):85–94.
- Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539–44. doi: 10.1097/ACI.0b013e328364ebeb
- Zeeuwen PL, Kleerebezem M, Timmerman HM, Schalkwijk J. Microbiome and skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(5):514–20. doi: 10.1097/ACI.0b013e328364ebeb
- Fujimura KE, Lynch SV. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):592–602. doi: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
- Blázquez AB, Berin MC. Microbiome and food allergy. *Transl Res*. 2017;179:199–203. doi: 10.1016/j.trsl.2016.09.003.
- Droste J, Wieringa M, Weyler J, Nelen V, Vermeire P, Van Bever H. Does the use of antibiotics in early childhood increase the risk of asthma and allergic disease? *Clinical & Experimental Allergy*. 2000;30(11):1548–53.
- Thomas M, Custovic A, Woodcock A, Morris J, Simpson A, Murray CS. Atopic wheezing and early life antibiotic exposure: a nested case-control study. *Pediatric allergy and immunology*. 2006;17(3):184–8.
- Kim SY, Choi SH, Kim JD, Sol IS, *et al.* Korean Youth with Comorbid Allergic Disease and Obesity Show Heightened Psychological Distress. *The Journal of Pediatrics*. 2019;206:99–104.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.10.037>
- Logan AC, Jacka FN, Craig JM, Prescott SL. The Microbiome and Mental Health: Looking Back, Moving Forward with Lessons from Allergic Diseases. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016;14(2):131–47. doi: 10.9758/cpn.2016.14.2.131.
- Oh J, An J. Depressive Symptoms, Emotional Aggression, School Adjustment, and Mobile Phone Dependency Among Adolescents with Allergic Diseases in South Korea. *Journal of Pediatric Nursing*. 2019;47:e24–e9. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.04.010>
- American Academy of Allergy Asthma and Immunology. Allergy Statistics Milwaukee, WI, USA: American Academy of Allergy Asthma and Immunology; 2020 [cited 2020 31/7/2020]. Available from: <https://www.aaaai.org/about-aaaai/newsroom/allergy-statistics>.
- von Mutius E. Influences in allergy: epidemiology and the environment. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(3):373–9.
- Kung SJ, Steenhoff AP, Gray C. Food allergy in Africa: myth or reality? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014;46(3):241–9. doi: 10.1007/s12016-012-8341-z.
- Wolfram F. Similar geographical distribution of multiple sclerosis and cancer of the colon. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1975;52(4):294–302.

doi: 10.1111/j.1600-0404.1975.tb05825.x.

- Shreiner A, Huffnagle GB, Noverr MC. The "Microflora Hypothesis" of allergic disease. In: GI Microbiota and Regulation of the Immune System. Springer; 2008. p. 113–34.
- Schumann A, Nutten S, Donnicola D, Comelli EM, *et al.* Neonatal antibiotic treatment alters gastrointestinal tract developmental gene expression and intestinal barrier transcriptome. *Physiological genomics*. 2005;23(2):235–45.
- El-Gamal YM, Hossny EM, El-Sayed ZA, Reda SM. Allergy and immunology in Africa: Challenges and unmet needs. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(5):1240–3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.004.
- Wjst M, Boakye D. Asthma in Africa. *PLOS Medicine*. 2007;4(2):e72. doi: 10.1371/journal.pmed.0040072.
- World Health Organization. Atlas: multiple sclerosis resources in the world 2008: World Health Organization; 2008.
- Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, *et al.* Global, regional, and national burden of multiple sclerosis

1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2019;18(3):269–85. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30443-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30443-5)

- Clavenna A, Bonati M. Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients. *Archives of disease in childhood*. 2011;96(6):590–5.
- Hoskin-Parr L, Teyhan A, Blocker A, Henderson A. Antibiotic exposure in the first two years of life and development of asthma and other allergic diseases by 7.5yr: a dose-dependent relationship. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2013;24(8):762–71.
- Hackett T-L, Singhera GK, Shaheen F, Hayden P, *et al.* Intrinsic Phenotypic Differences of Asthmatic Epithelium and Its Inflammatory Responses to Respiratory Syncytial Virus and Air Pollution. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2011;45(5):1090–100. doi: 10.1165/rcmb.2011-0031OC.
- Cătoi AF, Corina A, Katsiki N, Vodnar DC, *et al.* Gut microbiota and aging-A focus on centenarians. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(7):165765. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165765>
- Li L, Wang F, Liu Y, Gu F. Intestinal microbiota dysbiosis in children with recurrent respiratory tract infections. *Microbial Pathogenesis*. 2019;136:103709. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103709>
- Unger SA, Bogaert D. The respiratory microbiome and respiratory infections. *Journal of Infection*. 2017;74:S84–S8. [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(17\)30196-2](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(17)30196-2)
- Jensen A, Fagø-Olsen H, Sørensen CH, Kilian M. Molecular Mapping to Species Level of the Tonsillar Crypt Microbiota Associated with Health and Recurrent Tonsillitis. *PLOS ONE*. 2013;8(2):e56418. doi: 10.1371/journal.pone.0056418.
- Livanos AE, Greiner TU, Vangay P, Pathmasiri W, *et al.* Antibiotic-mediated gut microbiome perturbation accelerates development of type 1 diabetes in mice. *Nature microbiology*. 2016;1(11):1–13.
- Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, Ferrarese R, *et al.* High frequency of intestinal cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Science Advances*. 2017;3(7):e1700492. doi: 10.1126/sciadv.1700492.
- Freedman SN, Shahi SK, Mangalam AK. The "Gut Feeling": Breaking Down the Role of Gut Microbiome in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):109–25. doi: 10.1007/s13311-017-0588-x.
- Jubinville E, Veillette M, Milot J, Maltais F, *et al.* Exacerbation induces a microbiota shift in sputa of COPD patients. *PLOS ONE*. 2018;13(3):e0194355. doi: 10.1371/journal.pone.0194355.
- Walujkar SA, Kumbhare SV, Marathe NP, Patangia DV, *et al.* Molecular profiling of mucosal tissue associated microbiota in patients manifesting acute exacerbations and remission stage of ulcerative colitis. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2018;34(6):76. doi: 10.1007/s11274-018-2449-0.
- Xu R, Tan C, Zhu J, Zeng X, *et al.* Dysbiosis of the intestinal microbiota in neurocritically ill patients and the risk for death. *Critical Care*. 2019;23(1):195. doi: 10.1186/s13054-019-2488-4.
- Wu L, Estrada O, Zaborina O, Bains M, *et al.* Recognition of Host Immune Activation by *Pseudomonas aeruginosa*. *Science*. 2005;309(5735):774–7. doi: 10.1126/science.1112422.
- Kurilshikov A, Wijmenga C, Fu J, Zhernakova A. Host Genetics and Gut Microbiome: Challenges and Perspectives. *Trends in Immunology*. 2017;38(9):633–47. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.06.003>
- Zhang H, Sparks JB, Karyala SV, Settlege R, Luo XM. Host adaptive immunity alters gut microbiota. *The ISME Journal*. 2015;9(3):770–81. doi: 10.1038/ismej.2014.165.
- Kolodkina OF. [Clinical characteristics of pneumonia in schizophrenics]. *Klin Med (Mosk)*. 2003;81(7):59–62.
- Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Ross T, Gregson DB, Stelfox HT. Occurrence and outcome of fever in critically ill adults. *Crit Care Med*. 2008;36(5):1531–5. doi: 10.1097/CCM.0b013e318170efd3.
- Kiekkas P, Velissaris D, Karanikolas M, Aretha D, *et al.* Peak body temperature predicts mortality in critically ill patients without cerebral damage. *Heart Lung*. 2010;39(3):208–16. doi: 10.1016/j.hrtlng.2009.06.019.
- Jiang Q, Cross AS, Singh IS, Chen TT, Viscardi RM, Hasday JD. Febrile core temperature is essential for optimal

•

host defense in bacterial peritonitis. *Infection and immunity*. 2000;68(3):1265–70. doi: 10.1128/iai.68.3.1265-1270.2000.

- Egi M, Morita K. Fever in non-neurological critically ill patients: A systematic review of observational studies. *Journal of Critical Care*. 2012;27(5):428–33. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.11.016>
- Bhavani SV, Carey KA, Gilbert ER, Afshar M, Verhoef PA, Churpek MM. Identifying Novel Sepsis Subphenotypes Using Temperature Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):327–35. doi: 10.1164/rccm.201806-1197OC.
- Kissen DM. The significance of syndrome shift and late syndrome association in psychosomatic medicine. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1963;136(1).
- GROEN JJ. Syndrome Shift. *Archives of Internal Medicine*. 1964;114(1):113–7. doi: 10.1001/archinte.1964.03860070159021.
- Sibley W, Bamford C, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *The Lancet*. 1985;325(8441):1313–5.
- Zaoutis TE, Goyal M, Chu JH, Coffin SE, *et al.* Risk Factors for and Outcomes of Bloodstream Infection Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* Species in Children. *Pediatrics*. 2005;115(4):942–9. doi: 10.1542/peds.2004-1289.

- Li N, Ma W-T, Pang M, Fan Q-L, Hua J-L. The Commensal Microbiota and Viral Infection: A Comprehensive Review. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(1551). doi: 10.3389/fimmu.2019.01551.
- Kim SW, Grant JE, Kim SI, Swanson TA, *et al*. A possible association of recurrent streptococcal infections and acute onset of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Summer;16(3):252-60. doi: 10.1176/jnp.16.3.252.
- Ravitz LJ. History, measurement, and applicability of periodic changes in the electromagnetic field in health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1962;98(4):1144-201. doi: 10.1111/j.1749-6632.1962.tb30626.x.
- Levin M. Bioelectromagnetics in morphogenesis. *Bioelectromagnetics*. 2003;24(5):295-315. doi: 10.1002/bem.10104.
- McFall-Ngai M. Care for the community. *Nature*. 2007;445(7124):153-. doi: 10.1038/445153a.
- Manzalini A, Galeazzi B. Explaining homeopathy with quantum electrodynamics. *Homeopathy*. 2019;32(03):169-76.
- Hahnemann S. *Organon of medicine*: B. Jain publishers; 2002.
- Mahesh S, Vithoulkas G, Mallappa M. Gangrene: Five case studies of gangrene, preventing amputation through Homeopathic therapy. *Indian Journal of Research in Homeopathy*. 2015;9(2). doi: 10.4103/0974-7168.159544.
- Mahesh S, Mallappa M, Tsintzas D, Vithoulkas G. Homeopathic Treatment of Vitiligo: A Report of Fourteen Cases. *Am J Case Rep*. 2017;18:1276-83. doi: 10.12659/ajcr.905340.
- Denisova TG, Gerasimova LI, Pakhmutova NL, Mahesh S, Vithoulkas G. Individualized Homeopathic Therapy in a Case of Obesity, Dysfunctional Uterine Bleeding, and Autonomic Dystonia. *Am J Case Rep*. 2018;19:1474-9. doi: 10.12659/AJCR.913328.
- Mahesh S, Mallappa M, Vithoulkas G. Embryonal Carcinoma with Immature Teratoma: A Homeopathic Case Report. *Complement Med Res*. 2018;25(2):117-21. doi: 10.1159/000481819.
- Tenzera L, Djindjic B, Mihajlovic-Elez O, Pulparampil BJ, Mahesh S, Vithoulkas G. Improvements in long standing cardiac pathologies by individualized homeopathic remedies: A case series. *SAGE Open Med Case Rep*. 2018;6:2050313X18792813. doi: 10.1177/2050313X18792813.
- Mahesh S, Mahesh M, Vithoulkas G. Could homeopathy become an alternative therapy in dengue fever? An example of 10 case studies. *Journal of medicine and life*. 2018;11(1):75.
- Mahesh S, Jaggi L, Jaggi A, Tsintzas D, Vithoulkas G. Individualised Homeopathic Therapy in ANCA Negative Rapidly Progressive Necrotising Crescentic Glomerulonephritis with Severe Renal Insufficiency - A Case Report. *J Med Life*. 2019;12(1):49-55. doi: 10.25122/jml-2019-0001.
- Mahesh S, Shah V, Mallappa M, Vithoulkas G. Psoriasis cases of same diagnosis but different phenotypes- Management through individualized homeopathic therapy. *Clin Case Rep*. 2019;7(8):1499-507. doi: 10.1002/ccr3.2197.
-
- Tsintzas D, Jaggi A, Jaggi L, Mahesh S, Vithoulkas G. Heterotopic ossification in a 7-year-old female patient treated with individualized homeopathy: A case report. *Clinical Case Reports*. 2019. doi: 10.1002/ccr3.2547.
- Văcăraș V, Nistor C, Rahovan I, Văcăraș C, Vithoulkas G. Myasthenia gravis therapy with individualized homeopathy: A case report. *Clinical Case Reports*. n/a(n/a). doi: 10.1002/ccr3.3190.
- Grimes DR. Proposed mechanisms for homeopathy are physically impossible. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*. 2012;17(3):149-55. doi: 10.1111/j.2042-7166.2012.01162.x.
- Ponomarev LI, Kurchatov I. *The quantum dice*: CRC Press; 1993.
- Davies PC. Does quantum mechanics play a non-trivial role in life? *Biosystems*. 2004;78(1-3):69-79.
- Tong D. *Quantum Fields: The Real Building Blocks of the Universe - with David Tong [Lecture]*: The Royal Institution; 2017.
- Glombowsky P, Campigotto G, Galli GM, Griss LG, *et al*. Experimental infection with *Escherichia coli* in broilers: impacts of the disease and benefits of preventive consumption of a stimulator of homeopathic immunity. *Microbial Pathogenesis*. 2020;149:104570.
- Dang DX, Kim IH. The effects of road transportation with or without homeopathic remedy supplementation on growth performance, apparent nutrient digestibility, fecal microbiota, and serum cortisol and superoxide dismutase levels in growing pigs. *Journal of Animal Science*. 2021;99(4):skab077.
- Whitmont RD. The human microbiome, conventional medicine, and homeopathy. *Homeopathy*. 2020;109(04):248-55.
- Paterson J. The potentised drug and its action on the bowel flora. *Br Homeopath J*. 1936;26:163-88.
- Saha SK, Das S, Khuda-Bukhs AR. Phenotypic evidence of ultra-highly diluted homeopathic remedies acting at gene expression level: a novel probe on experimental phage infectivity in bacteria. *Journal of Chinese Integrative Medicine*. 2012;10(4):462-70.
- Mahesh S, Mallappa M, Vacaras V, Shah V, *et al*. A Novel Outlook on the Correlation Between Acute and Chronic Inflammatory States, a Retrospective Observational Study. *Authorae Preprints*. 2020.
- Mahesh S., Mallappa M., Vithoulkas G. Chronic disease development increases with suppression of acute infection diseases in a population – a case controlled pilot study of 166 cases. ECI - The 5th European Congress Of Immunology, Amsterdam, 2018. International Academy of Classical Homeopathy | Official website. 2020 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.vithoulkas.com/research/congresses/eci-5th-european-congress-immunology-amsterdam-2018>.
- Mahesh S., Mallappa M., Vithoulkas G. Correlation Between Acute and Chronic Inflammatory States – A Retrospective Evaluation of 544 Diabetes Mellitus Cases. Immunometabolism, Metaflammation And Metabolic Disorders (D6), April 2019, Vancouver, Canada. International Academy of Classical Homeopathy | Official website. 2020 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.vithoulkas.com/research/congresses/immunometabolism-metaflammation-and-metabolic-disorders-d6-april-2019-vancouver>.
- Mahesh S., Vacaras V., Vithoulkas G. Multiple Sclerosis – Correlation with Suppression of Acute Infections By Drugs in the Past – 100 Case Studies. Immunometabolism, Metaflammation And Metabolic Disorders (D6), April 2019, Vancouver, Canada. International Academy of Classical Homeopathy | Official website. 2020 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.vithoulkas.com/research/congresses/immunometabolism-metaflammation-and-metabolic-disorders-d6-april-2019-vancouver>.
- Zhongming Z, Linong L, Wangqiang Z, Wei L. The Lancet: Latest global disease estimates reveal perfect storm of rising chronic diseases and public health failures fuelling COVID-19 pandemic. 2020;
- Ogunrinola GA, Oyewale JO, Oshamika OO, Olasehinde GI. The Human Microbiome and Its Impact on Health. *International Journal of Microbiology*. 2020;2020:e8045646. doi:10.1155/2020/8045646.

- Blaser MJ. The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17(8):461–3.