

## **Алуминиеви адюванти във ваксините: безопасни ли са?**

L. Tomljenovic\*<sup>1</sup> и C.A. Shaw<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Докторант, група за изследване на неврална динамика, отдел по офталмология и визуални науки, Университет Британска Колумбия, 828 W. 10<sup>th</sup> Ave, Ванкувър, BC, V5Z 1L8, Канада

<sup>2</sup>Професор, отдели по офталмология и визуални науки и експериментална медицина и програма по неврология, Университет Британска Колумбия, 828 W. 10<sup>th</sup> Ave, Ванкувър, BC, V5Z 1L8, Канада

**Извлечение:** Алуминият е експериментално демонстриран невротоксин и най-често използван адювант във ваксините. Въпреки повече от 90-те години на широко използвана употреба на подсилващите средства от алуминий, знанията в медицинските среди относно механизма на действие на тези средства все още е забележително малко. Има бъдещ притеснения недостиг на данни относно токсикологията и фармакокинетиката на тези съставки. Въпреки това мнението, че алуминият във ваксините е безопасен изглежда доста широко прието. Експериментално изследване, обаче, ясно показва, че алуминиевите средства за подсилване имат потенциал да причинят сериозни имунологични смущения сред хората. По-конкретно алуминият под формата на средства за подсилване пренася риск за автоимунност, дългосрочно мозъчно възпаление и свързани неврологични усложнения и може да има задълбочени и широко разпространени неблагоприятни за здравето последици. По наше мнение възможността ваксината да донесе ползи може да е прекомерно надценена, а рискът от потенциалните неблагоприятни ефекти да се силно подценен и това не е сериозно изследвано в медицинската и научната общност. Ние се надяваме, че настоящият документ ще предостави рамка за така много нужната и дълго забавяна оценка на този силно притеснителен медицински въпрос.

**Ключови думи:** алуминиеви адюванти, безопасност на адювантите, автоимунитет, аутизъм, синдром на войната от Персийския залив, множествена склероза, макрофагичен миофасцит, невротоксичност, припадъци, Th2 имунна реакция, ваксини.

## **ВЪВЕДЕНИЕ**

Алуминият е най-често срещаният адювант и доскоро бе единственото средство, лицензирано за употреба в САЩ [1-4]. В отсъствието му антигенните компоненти на повечето ваксини (с изключение на живо разредените ваксини) не успяват да стартират адекватна имунна реакция [1, 5, 6]. Парадоксално е, че въпреки повече от 90 години на широко разпространение на алуминиевите адюванти[3] техният точен механизъм на действие остава слабо разбран [1, 2]. Освен това растящ брой изследвания са свързали употребата на алуминиевите адюванти със сериозни автоимунни резултати при хората [5-8]. Тази загриженост относно безопасността на алуминиевите адюванти наистина се подкрепя от заключенията от семинара *Алуминият при ваксините*, проведен в Пуерто Рико

през 2000 година [2]. Документираният консенсус сред участниците в семинара бе посочен под рубриката на „широко разпространената несигурност“, термин, който се използва за обозначаване на това, което е останало неизвестно по отношение на потенциалната токсичност на алуминия от адювантите. Специфичните области на загриженост бяха: „1) токсикология и фармакокинетика, по-конкретно обработката на алуминия от бебета и деца, 2) механизми, чрез които алуминиевите адюванти взаимодействат с имунната система и 3) необходимостта от адюванти в ударни дози.“ В заключителните параграфи на резюмето докладът посочва, че „използването на соли на алуминия като адювант във ваксини е доказано като безопасно и ефективно“ [2]. В светлината на елементите на „широко разпространената несигурност“ това заявление е под въпрос. С оглед на това, че множество подсилени с алуминий ваксини често пъти се дават на много малки деца (т.е. между 2 и 6 месеца), в един ден при индивидуални сесии с ваксиниране [9, 10], съображенията за потенциалните влияния на общото натоварване от извлечени от алуминий подсилващи вещества може да са важни [11, 12]. Тези въпроси трябва да бъдат разгледани сериозно, тъй като доколкото ни е известно, няма адекватни изследвания, които да са проведени относно оценката на безопасността при едновременното приемане на различни ваксини от малки деца. Друг предмет на загриженост е липсата на токсикологична оценка за съвместното даване на алуминий и други известни токсични съставки, които са рутинни конституенти на наличните в търговската мрежа ваксини, напр. формалдехид, формалин, живак, феноксиетанол, фенол, натриев борат, полисорбат 80, глутаралдехид [13, 14]. Въпреки всичко това алуминиевите съставки като цяло се считат за безопасни [2, 13] и някои изследователи дори препоръчват да не се отделят повече усилия за изследване по тази тема, въпреки „липсата на данни с добро качество“ [15].

В настоящия документ ние се стремим да предоставим преглед на това, което понастоящем е известно за алуминиевите съставки, техните режими на действие и механизми на потенциална токсичност. Ние първо представяме добре установените доказателства, които свързват алуминия с редица неврологични разстройства. След това развиваме неразрешения спор относно безопасността на алуминиевите добавки.

## **АЛУМИНИЕВА ТОКСИЧНОСТ ПРИ ЖИВОТНИ И ХОРА**

Алуминият е добре демонстриран токсин в биологичните системи [16], чийто по-специфични влияния върху нервната система са широко документирани (таблица 1). Още през 1911 г. д-р Уилям Гийс е резюмирал данните от 7 години експериментални тествания при хора и животни относно ефектите от орално приемане на алуминиеви соли, тогава използвани основно в бакпулвер, консерванти за храна и производство на бои [17]. Изходът от тези изследвания е довел Гийс до заключението, че: „използването в храната на алуминий или друга алуминиева съставка е опасна практика.“ Гийс и неговите загрижености са потвърдени от експериментални изследвания, показващи, че оралната експозиция на алуминий, която е при нива „типични“ при средната „западна диета“ за удължен период от време поражда учудващо подобни изходи при гризачите с тези, породени от интрацеребралното инжектиране на алуминиеви соли (таблица 1) с изключение на припадъците и смъртните случаи [18, 19]. Животните, интоксицирани с диетен алуминий, рутинно показват влошено представяне при задачи за заучаване и памет, влошена концентрация и промени в поведението, включващи объркване и репетитивни

прояви [18, 19]. В съответствие с тези наблюдения съгласно най-скорошните и развити токсикологични доклади за алуминия, подготвени от агенцията за токсични субстанции и регистри на заболяванията (ATSDR): „Има доста разширена база данни относно оралната токсичност на алуминия при животните. Тези изследвания ясно идентифицират нервната система като най-уязвима цел на алуминиевата токсичност” [16].

При хората алуминиевата токсичност е солидно свързана с асоциирания с диализа енцефалопатен синдром, също така известен като диализна деменция (таблица 1). Този синдром се появява при пациенти с бъбречни заболявания поради хронично третиране с диализа и се причинява от натрупването на интравенозно прилаган алуминий от диализната течност (която се извлича от третирана с алуминий канализационна вода [20]). Диализната деменция се свързва с необичайно високи нива плазма и алуминий в мозъка и като цяло е фатална в рамките на 3 до 7 месеца след внезапно открито проявяване на клинични симптоми при пациентите, които са били на диализно лечение за 3 до 7 години

**Таблица 1. Неврологична токсичност на алуминиеви съставки в различни видове**

Източник на алуминий / съставка	Доза и времетраене	Маршрут	Видове	Неврологични неблагоприятни ефекти
Стандартен разтвор за хранене на бебета	- 20 µg/kg/ден , > 10 дни	Интравенозно (парентерално)	Човек, недоносени бебета	Намалено развитие при коригирана възраст от 18 месеца, както е докладвано от значително по-ниския индекс на Бейли за ментално развитие (BMDI) (средна загуба на една точка от BMDI/на ден пълно интравенозно хранене, след съобразяване с потенциалните смущаващи фактори) в сравнение с бебета, хранени с разтвори без алуминий [32].
Съдържащи алуминий антациди	Хронично	Орално	Човешки бебета	Краниосиностоза (предсрочно образуване на кост на черепа и премахване на шевове) [33]
Съдържаща алуминий диализна течност	1 ppm, хронично (2-5 години)	Интравенозно	Човек, пациенти с проблеми с бъбреците	Говорни смущения (заекване, дизартрия, диспраксия, моторна афазия), проблеми с

(извлечена от третирана чешмяна вода с алуминиев сулфат)			(15-61 годишни при старта на третирането с диализа).	движението (конвулсии, миоклонични вибрация, схващания, моторна апраксия) когнитивни нарушения и бихевиористични промени (прогресивна деменция, параноя, конфузия, психоза), смърт [21]
Алуминиев сулфат (наличен като флокулант във водата, инцидентно освобождава в големи количества)	500-3000 х приемливия лимит по законодателството на Европейския съюз (0.200 mg/l), хронично (15 години)	Орално	Възрастен човек (жена, 44 годишна)	Спорадична ранна $\beta$ амилоидна ангиопатия (Алцхаймерова болест), трудност при намирането на думи, прогресивна деменция, визуални халюцинации, болка в главата, страх, церебрална исхемия, смърт [34]
Различни диети	Хронично	Орално	Възрастни хора	Нарушена визуално-моторна координация, лоша памет в дългосрочен план и увеличена чувствителност към трептене (свързано с високи нива на алуминиев серум [35])
Пари от алуминиев оксид, работна експозиция	0.13-1.95 мг/м <sup>3</sup> , хронично	Инхалация	Хора, възрастни (средна възраст 39 години)	Болка в главата, емоционална раздразнимост, затруднена концентрация, безсъние, лабилно настроение [36]
Различни: алуминиев хлорид, алуминиев фосфат, алуминиев	Единична сублетална доза	Интрацеребрална инжекция	Котки, зайци	Увреждане на паметта, повредени реакции при учене, отклонение в психомоторния контрол, епилептични

прах				припадъци и смърт, неврофибриларна дегенерация (подобни състояния като при болестта на Алцхаймер [37-42])
Алуминиев хидроксид	2 инжекции, през 2 седмици	Подкожна инжекция (зад тила)	Мишка, 3- месеца	Моторна невронна дегенерация и апоптоза, дефицити на моторните функции, намаляване на силата, когнитивни дефицити и намалено представяне при задачи за учене, намаляване на пространствената памет, активиране на микролия [43,44]
Съдържаща алуминий храна	0.5-1.7 мг/кг/дневно (типично за човек), хронично (22-32 месеца)	Орално	Плъхове, 6-месечни в старта на лечението	Когнитивно отклонение и влошено представяне при задачи за учене, влошена концентрация, бихевиористични промени включително объркване и повторно поведение [45]
Алуминиев лактат	500-1000 ppm, хронично (по време на хранене и кърмене)	Орално	Мишки майки	Парализа на крайниците, припадъци и смърт (майки), по-слабо невробихевиористично развитие и променено представяне при невробихевиористичния тест при децата (сила на захващане с лапите [46])

[21, 22] (освен ако не се третира с хелатинов агент като напр. десфериоксамин (DFO) или обратна осмоза за отстраняване на алуминиевите соли от водата, използвана за диализната течност [20-23]). Симптомите се появяват внезапно и се влошават по време на или

непосредствено след диализната сесия [21, 22, 24-26]. Първият симптом, който се появява, е говорна аномалност, след това тремори, нарушен психомоторен контрол, загуби на паметта, влошена концентрация, бихевиористични промени, епилептични припадъци, кома и смърт [20-22, 24-26]. Въпреки че честото поглъщане на съдържащи алуминий лекарства също се е считало за допринасящ фактор при диализната деменция [26], трябва да се отбележи, че не е имало случаи на този синдром преди въвеждане на алуминиеви соли във водни запаси [21, 27]. Освен това симптоматичните пациенти светкавично се подобряват, когато са направени усилия за отстраняване на алуминия от диализната течност, въпреки факта, че все още поглъщат големи количества от съдържащи алуминий гелове за свързване на фосфати [21]. В допълнение към диализната деменция с експозицията на алуминий може да се свърже и гостоприемник на невродегенеративни усложнения и заболявания като болест на Алцхаймер [11, 28], болест на Паркинсон [29], амиотрофична латерална склероза (ALS) [29], множествена склероза [30], синдром на войната на Персийския залив (GWS) [5, 6], аутизъм [31] и епилепсия [12]. Докато тези болести е вероятно да са с мултифакторни етиологии, алуминият определено има потенциал да служи като токсичен кофактор.

## **АЛУМИНИЕВА ЕКСПОЗИЦИЯ ОТ ВАКСИНИ: НАТОВАРВАНИЯ НА ТЯЛОТО И РИСКОВЕ**

През последните 30 години броят на официално планираните ваксини, считани за нужни за децата в САЩ, нарасна рязко от 10 през 80-те години на 20 век до 32 през края на първото десетилетие от новия век, 18 от които съдържат алуминиеви адюванти [11]. Въпросът с безопасността на ваксините следователно става още по-належащ с оглед на факта, че доколкото ни е известно няма адекватни клинични изследвания, които да са проведени с цел установяване на безопасността на съвместното даване на два експериментално установени невротоксина, алуминий и живак, последният под формата на етил живак (тимерозал) на бебета и деца. Тъй като тези молекули негативно влияят на много биохимични процеси и ензими, свързани с етиологията на аутизма, потенциалът за взаимно токсично действие е вероятен [31, 47]. Допълнително за целите на оценката на безопасността и ефикасността, клиничните изпитвания на ваксини често използват съдържащо алуминий безвредно вещество, което съдържа същото количество или по-голямо количество алуминий от тестовата ваксина [48-51]. Без изключение тези опити докладват сравнима стойност на неблагоприятни реакции между безвредното вещество и групата ваксини (например 63.7 % срещу 65.3 % от системични събития и 1.7 % срещу 1.8 % сериозни неблагоприятни събития [51]). Съгласно Администрацията за храна и лекарства на САЩ (FDA) безвредно вещество е „неактивно хапче, течност или прах, което няма стойност за лечение” [52]. Добре установените невротоксични свойства на алуминия (таблица 1) следователно предполагат, че алуминият не може да е валидно безвредно вещество.

През 1965 г. Klatzo *et al.* [38] демонстрира, че алуминиевият фосфат, основната съставка на подсилващото вещество на Холт, поражда дегенеративни и неврофibriларни хистологични промени в невроните (основна характеристика при болестта на Алцхаймер), когато се инжектира интрацеребрално при зайци. Животните, инжектирани с алуминий, също така са страдали от конвулсии [38]. Докато директното прилагане на алуминиеви адюванти към централната нервна система (CNS) е без съмнения невротоксично [37, 38,

40, 42], малко се знае за алуминиевия транспорт в и от CNS, неговата токсикокинетика и влиянието върху различните невронални субпопулации след подкожно или вътремускулно инжектиране. Причината за това е, че при текущите регулаторни политики оценката на фармакокинетичните свойства не е необходима за ваксините [53]. Този въпрос е от специално значение в контекста на световните масови имунизационни практики, включващи деца, чиито нервни системи са подложени на бързо развитие. Освен това предсрочното развиване на кръвна мозъчна бариера (BBB) е по-проницаемо за токсични субстанции от това на възрастен [16, 54]. В допълнение има критични периоди в неврологичното развитие, които се появяват през първите няколко години от постнаталния живот по време на които експозицията на невротоксични инсулти може да породи CNS увреждане [16, 47, 55]. В този смисъл е важно да се отбележи, че всяко потенциално CNS увреждане, причинено от алуминий при деца, може да остане незабележимо до по-късен етап на развитието [16].

Bishop *et al.* [32] са показали, че парентералното излагане на до 20 µg/kg bw алуминий за >10 дни може да доведе до дългосрочни неблагоприятни резултати при неврологичното развитие на недоносени бебета. През 2004 г. Администрацията за храна и лекарства на САЩ (FDA) установи лимит за алуминия от парентерални източници за отделни лица с нарушена функция на бъбрека и за недоносени бебета при не повече от 4 до 5 µg/kg bw/дневно, посочвайки, че нива над тези се свързват с CNS и костната токсичност [56]. В допълнение според FDA зареждането на тъкани може да се появи дори при по-ниски нива на прилагане [56]. Какво може да е горното ограничение за „безопасно” излагане на алуминий за здрави бебета не е известно.

Въпреки тези горепосочени данни, новородените, бебетата и децата до 6 месеца в САЩ и в други развити държави получават 14.7 до 49 пъти повече от безопасните лимити на FDA за алуминий от парентерални източници от ваксини чрез задължителните имунизационни програми (таблица 2). Специално 2-месечните деца във Великобритания, САЩ, Канада и Австралия рутинно получават 220 до 245 µg/kg bw от алуминий на сесия от ваксини (таблица 2), което е еквивалентно на 34 стандартни за възрастен инжекции ваксина за хепатит В (таблица 3). По подобен начин новородените при раждане получават 73.5 µg алуминий/kg bw/дневно от единична ваксина за хепатит В, която е с еквивалентна доза на 10 стандартни инжекции за възрастни с ваксина за хепатит В в един ден (таблица 3). Дали тези дози алуминий са безопасни дори за възрастни, не се знае. Обаче неблагоприятните ефекти, свързвани с множество ваксини за кратък период от време при военните от САЩ и другите съюзнически държави, които са развили GWS като следствие от само шест инокулации с ваксина за антракс [5, 6], могат да предположат, че възрастните при някои обстоятелства също са податливи на CNS ефекти от алуминия в подсилващите вещества.

**Таблица 2. Оценявано общо натоварване на тялото с алуминий (µg/kg bw/дневно) на ваксина в различните развити държави. Графиките за ваксина са получени от следните източници: Великобритания (Отдел по здравеопазване на Великобритания [10]), САЩ (Центрове за контрол и превенция на заболяванията [9]), Канада (Обществена здравна агенция на Канада [57]) и Австралия (Австралийски правителствен отдел за здравеопазване [58]). Съдържанието на алуминий във ваксините е според Offit и Jew [3]**

	Раждане	1	2	3	4	5	6
--	---------	---	---	---	---	---	---

		месец	месеца	месеца	месеца	месеца	месеца
<b>Великобритания</b>	73.5	62.5	245	184	193	0	0
<b>САЩ</b>	73.5	0	245	0	171.1	0	161.2
<b>Канада</b>	73.5	0	220	0	193	0	111.8
<b>Австралия</b>	73.5	0	220	0	193	0	144.7

FDA лимит за безопасност за алуминий от парентерални източници: 5 µg/kg bw/дневно.

**Таблица 3.** Сравнение на натоварването на тялото с алуминий от ваксини при деца и възрастни. Отбележете, че най-близко възрастен може да стигне до натоварването на тялото с алуминий от ваксини, които се сравняват с тези на детето, при специални обстоятелства, като например при използвани в операциите от войната в Персийския залив военни. Всяка ваксина за антракс, давана на ветераните от войната в Персийския залив, съдържа 1200 µg алуминий/mL (600 µg алуминий/доза) [59]. Понастоящем лицензираните ваксини за хепатит В Engerix-B и Recombivax съдържат 250 (педиатрична доза) и 500 µg алуминий/доза (възрастна доза) [3]. Специфичните за възрастта тегла са извлечени от Haddad и Krishnan [60].

	Бебе, получаващо 1 НерВ инжекция (250 µg/доза) при раждането	Бебе на 2 месеца, получаващо пълния списък инжекции по план в САЩ	Възрастен, получаващ 6 антракс инжекции за 18 месеца	Възрастен, получаващ 73.5 µg/kg bw/посещение от НерВ при 500 µg/доза	Възрастен, получаващ 245 µg/kg bw/посещение от НерВ при 500 µg/доза
<b>Общо алуминий (µg)</b>	250	1225	3600	5145	17,150
<b>Ww (кг)</b>	3.4	5	70	70	70
<b>Общо алуминий µg/kg bw/дневно</b>	73.5	245	51.4	73.5	245
<b>Брой подсилен с алуминий НерВ при 500 µg/доза</b>	NA	NA	NA	10	34

вещества. Видимо е, че тези инокулации не са давани в един ден, а са били давани за няколко седмици и до 18 месеца (таблица 3).

В наскорошен преглед Offit и Jew [3] в труд относно потенциалната токсичност на алуминиевите адюванти, посочват като доказателство изследване с неконтролирано хранене от Golub *et al.* [61], което използва алуминиев лактат като форма на лечение.



Преглеждащите са посочили, че: „Няма неблагоприятни реакции, които да са наблюдавани, когато мишките са били хранени с количества алуминий до 62 мг/кг/дневно” [3], когато фактически 20% от мишките са показали значително по-ниска моторна дейност [61]. Освен това Golub *et al.* [61] подчертава, че: „Ясното влияние на хранителния Al върху моторната дейност предполага, че е от значение да се продължи с тестването на хранени с Al животни в зони със сензорно-моторни компетенции и когнитивни и социални функции”. Също така често пъти непризнаван от изследователите [3, 13] е фактът, че различни алуминиеви съставки могат да варират в токсичния си потенциал или че степента на токсичност на конкретна съставка зависи от специфичния маршрут на приемане, времетраенето на експозиция и изследваните видове. Например при хранене с алуминиев хидроксид при 66.5, 133 и 266 мг Al/кг/дневно на мишки не се появяват данни за предизвикване на увреждане при нервното развитие [62, 63], парентералното приемане на алуминиев хлорид при 40 мг/кг/дневно причинява смърт на майките при плъховете, както и ембрионална леталност, забавен растеж и фетални аномалии [64]. Последните ефекти са показани и при по-ниски дози (20 мг/кг/дневно [64]). Авторите на предходното изследване, при което са използвани по-високи дози алуминиев хидроксид, са заключили, че тази форма на алуминий е много слабо абсорбирана и следователно не достига плода при нива, които могат да представляват опасност за развитието [63]. Сериозно изследване на основната литература допълнително показва, че има добре установени данни за пренатална, перинатална и постнатална алуминиева невротоксичност [65-71], дори и при много ниски дози алуминий. Например Gonda *et al.* [72] са показали, че родителското излагане по време на гестационните дни от 7 до 15 на до 2.5, 5 и 10 мг/кг/дневно от алуминиев лактат води до намалено представяне и продължителна латентност при реакциите у малките плъхове. Данните за потенциална алуминиева токсичност през ранната фаза на живота следователно са по-сериозно установени от предполагаемите от някои изследователи [3, 13, 15].

И накрая, трябва да е доста ясно, че парентерално приеманият алуминий дава много повече сходни черти с излагането на ваксини от приеманият чрез храната алуминий. В този контекст е важно да се посочи, че за разлика от хранителния алуминий, от който само около 0,25% се абсорбират в системната циркулация [73], алуминият от ваксините може да се абсорбира при почти 100% ефикасност [74]. Също така е важно да се отбележи, че йонния алуминий няма да има същите токсикокинетични свойства, както алуминият, свързан към антиген. Докато йонния алуминий може да се изкара през бъбреците, размерите на повечето състави от антигенен алуминий (24-83 kDa [59, 75, 76]) са по-големи от молекулното тегло на гломерула (около 18 kDa [12]), което е вероятно да изключи възможността за ефикасно изкарване на тези съставки. Всъщност ефективното изкарване би премахнало основната причина, поради която подсилващите съставки се използват. Поради всички тези причини извличеният от ваксина алуминий има много по-голям потенциал за причиняване на неврологично увреждане от този, получен чрез храна, дори и при ефективна ренална функция. В допълнение алуминият, използван в подсилващите въздействието вещества, може да получи достъп до CNS както е показано от Redhead *et al.* [77], който показва, че интраперитонеалната инжекция на ваксини с адсорбиран алуминий при мишките причинява транзитно повишаване на нивата на алуминий в мозъчните тъкани, което достига своя пик около втория и третия ден след инжектирането.

## **АЛУМИНИЕВА ТОКСИКОКИНЕТИКА: РАЗВИВАЩИЯТ СЕ МОЗЪК КАТО ОТТОЧНА ЯМА ЗА АЛУМИНИЯ В АДЮВАНТИТЕ?**

Експериментите от Levy *et al.* [78], при които антигелата са били противопоставени на имуноген, подготвен от алуминий и говежди серум албумин (BSA), дават основания да се смята, че алуминият самостоятелно може да действа като антиген. Тези резултати повдигат въпроси относно възможността ваксинирането с алуминиеви адюванти да води до увеличаване на податливостта на отделното лице на последващо излагане на алуминий. С оглед на широката наличност на биосъставките на алуминий (храна, вода, козметика, фармацевтични средства [16]), тези въпроси налагат по-нататъшно изследване. Съществуващите данни, които са налични относно фармакокинетиката на алуминиевите адюванти, предполагат, че тези съставки могат да достигнат до системна циркулация и да прекосят кръвната бариера на мозъка. Flarend *et al.* [79] оценява абсорбирането на алуминий при възрастни женски зайци след вътрешномускулна инжекция на двете форми на <sup>26</sup>Al съставки, алуминиев хидроксид и алуминиев фосфат. Резултатите са показали, че и двете се абсорбират светкавично, появявайки се в кръвта до един час след инжектирането [79]. Нивата на кръв на алуминия остават повдигнати за 28 дни след инжектирането в двата случая и последващият тъканен анализ разкрива повишени нива на алуминий в бъбреците, далака, черния дроб, сърцето, лимфните възли и мозъка [79]. При изследването на Flarend *et al.* [79] нивото на алуминий в мозъка е било по-ниско в сравнение с другите органи, обаче изследването от Yumoto *et al.* [80] посочва, че тази форма на тъканна дистрибуция може да е зависима от възрастта. След еднократна подкожна инжекция на <sup>26</sup>Al през гестационен ден 15 тези изследователи са показали, че 0,2% от <sup>26</sup>Al инжектиран в бременен плъх е бил трансплацентно трансфериран към фетуса. Трябва да се отбележи, че количеството алуминий във феталния мозък е било 30% по-високо от това в черния дроб, докато в майките нивата на алуминий в мозъка са били само 1% от нивата, открити в черния дроб [80]. Възможността феталният мозък да действа като отточна яма за алуминия може да е притеснителна, тъй като при определени обстоятелства ваксинирането на бременни жени с редица подсилени с алуминий ваксини (тетанус, хепатит А и В, менингококови и пневмококови инфекции се препоръчва [3, 81]) при текущите насоки за имунизация на САЩ [82].

## **НЕБЛАГОПРИЯТНИ ЕФЕКТИ СВЪРЗАНИ С АЛУМИНИЕВИТЕ АДЮВАНТИ**

Наскоро описан синдром, наименован макрофагичен миофасит (MMF) е специфично прикачен към алуминиевите адюванти в реципиентите на ваксини против хепатит А и В и тетанус токсид (Td) [83]. За MMF пациентите е открито, че страдат от дифузна артриталгия, хронична умора, мускулна слабост и в някои случаи от множествена склероза [83]. Мускулните биопсии показват разширено инфилтриране от грунолоподобни периодични киселинно позитивни на реагент на Schiff макрофаги и лимфоцити и незабележимо увреждане на мускулните фибри [2, 7, 83-85]. Докато повечето MMF пациенти изглежда имат нормален брой бели кръвни телца, лабораторният анализ е показал данни за увеличено възпаление и наличие на серумни антигелата. Първото е указано от значителното увеличение в нивата на антагониста на рецептора на възпалителни цитокини интерлевкин (IL)-1 и IL-6 [2]. Електронната микроскопия и микроаналитичния анализ са показали, че появата на MMF наранявания се дължи на дългосрочното въздействие на алуминиевите адюванти на мястото на инжекциите и конкомитантните

текущи локални имунни реакции [8, 83]. Алуминият е доказан като въздействащ на мястото на инжекцията от няколко месеца до 8 години след ваксинирането [83, 85]. ММФ нараняванията впоследствие са възпроизведени при плъхове с инжектирането на алуминиеви адюванти. [86].

Алуминиевите адюванти са изключително потентни стимулатори на имунната система и тяхното специфично действие е изместване на имунната реакция към Th2 профил. В това отношение д-р Джерарди, който за пръв път е описал ММФ, е отбелязал: „Приемливо е, че упоритото системно имунно активиране, което не престава, представлява патофизиологична основа за хроничния синдром на умора, свързан с макрофаговия миофасит, което е подобно на случващото се при пациенти с постинфекциозна хронична умора и възможен идиопатичен хроничен синдром на умора” [8]. Симптомите на ММФ са подобни на тези на GWS, мултисистемно разстройство, което е свързано с множество ваксини, давани за кратък период от време (таблица 3 [6, 8]). Както и при аутизъм, пациентите с ММФ и GWS също показват Th2 преобладаемост и значителен рисков фактор при причиняването на този синдром може да е алуминиевото хидроксидно подсилващо въздействието средство от ваксината против антракс. Инжекциите на алуминиев хидроксид при нива, сравними с тези, давани на ветераните от войната в Персийския залив, са доказани като предизвикващи важно моторно невронно дегенериране, както и затруднения при моторната функция и намаляване на капацитета на пространствената памет при младите CD-1 мъжки мишки [43, 44].

От още по-голямо притеснение е, че постоянното Th 2 стимулиране поради повторно даване на подсилени с алуминий ваксини, може да има задълбочени дългосрочни неблагоприятни ефекти върху развитието на имунната система при децата. Новороденото бебе има неразвита имунна система, която има ограничена функция [87] и изисква серия от предизвикателства, които да я приведат в пълен капацитет. Преди въвеждането на задължителните ваксини тези предизвикателства са били в голямата си част под формата на релативно безобидни детски заболявания като заушка и морбили. Ваксините, целящи стимулиране на защитата от антитела чрез хуморална имунна система (Th2), разположена в костния мозък, заобикалят клетъчната имунна система (Th1) в мукозните повърхности (респираторен и стомашно-чревен тракт), оставяйки последните без предизвикателство по време на критичния период на развитието. Тъй като предшествениците на Th1 няма да се различават в Th1 клетките при отсъствието на Th1 цитокини [88] (поради хронична симулация на Th2 път), крайният резултат от удълженото преместване към Th2 може да е перманентно увреден клетъчен (Th1) имунитет. Сякаш по ирония Th1 имунитет е доста по-ефикасен при изчистването на вирусни патогени от Th2 имунитета [6, 88, 89], което допълнително повдига въпроса за общата ефикасност на подсилените с алуминий ваксини при борбата с вирусни инфекции. Видимо е, че подобен механизъм, чрез който остър, субакутен или хроничен стрес селективно потиска клетъчния (Th1) имунитет, но подсилва хуморалния (Th2) имунитет, се счита като отговорен за възникването и/или хода на много инфекциозни, автоимунни/възпалителни, алергични и неопластични заболявания [89]. Например изследване указва, че чрез причиняването на Th2 изместване стрес хормоните могат да увеличат податливостта към остри респираторни инфекции, причинени от грипни вируси и да подобрят прогреса на заболяването в позитивните с човешки синдром на придобита имунна недостатъчност (HIV) индивиди [89]. Освен това острият акутен стрес, свързан с високите нива на адреналин, води до хистаминово освобождаване от Th2 тип имунни клетки (мастоцити), което може да стартира нова или да изостри съществуващи

алергични реакции [89]. И накрая, високи нива на хистамин са наблюдавани в различни ракови тъкани, предполагайки, че зависимо от стрес хормоните усилване на Th2 реакциите може да увеличи податливостта към туморигенеза [89]. Взети заедно, тези наблюдения потенциално обясняват защо естествено придобитият имунитет срещу честите детски заболявания може да защити срещу определени агресивни типове тумори при хората [90], астма и други алергии [91, 92], както и невродегенеративни разстройства като болестта на Паркинсон [93].

Въпреки че повечето автоимунни заболявания са Th1-свързани, други като лупус синдромите (таблица 4), се смекчават от Th2 цитокини IL-10 [89] и IL-4 [95]. Счита се, че засилващите ваксината вещества могат да стартират автоимунност чрез страничен ефект като активират дормантни автореактивни Т-клетки в предразположените индивиди [96]. Трябва да се отбележи, че репертоарът на неблагоприятни реакции и синдроми, свързани с подсилени с алуминий ваксини (таблица 4), изглежда подхожда на спектъра на заболявания, произтичащи от имунната дисфункция [5, 6]. В допълнение фатални случаи са докладвани сред лица, които са били ваксинирани с ваксина срещу антракс. Те включват смърт от внезапен сърдечен пристъп, инфаркт на миокардата с полиартритис нодоза, апластична анемия, CNS лимфома и самоубийство [59]. Тъй като ваксината срещу антракс съдържа по-висока доза алуминий от повечето други подсилвани от алуминий ваксини (0.6 мг/доза срещу 0.5 мг/доза Engerix-B [59, 94]), комбинирани с друго потентно подсилващо вещество и Th2 стимулант – скуален [6], потенциалът за синергични неблагоприятни действия от тези две подсилващи вещества при хората не може да се отхвърли.

Фатални резултати са докладвани и след приемането на педиатрични подсилени с алуминий хексавалентни ваксини, една от които (Hexavac) впоследствие е изтеглена от употреба, явно поради лошата ѝ ефективност [97]. Zinka *et al.* [98] докладва шест случая на внезапна смърт на бебета, която се е появила в рамките на 48 часа след ваксиниране с хексавалентни ваксини. Постмортен анализът на шест деца на възраст от 4 до 17 месеца (пет от които са били ваксинирани с Hexavac и едно с Infanrix Hexa) разкриват аномални патологични заключения, основно касаещи нервната система [98]. Общите патологични аномални ситуации включват остра конгестия, дефектен ВВВ, инфилтриране на лептоменингса от макрофагата и лимфоцитите, периваскуларно лимфоцитно инфилтриране, дифузно инфилтриране на моста, мезенцефалона и кортекса от Т-лимфоцити, микролия в хипокампуса и моста и в един случай некроза в церебелума [98]. Увеличената серумна триптаза в клетките и броя еозинофилни гранулоцити също са сметнати за указващи за развитие на анафилактична реакция след ваксинацията [98]. Както е показано на таблица 4 анафилаксията изглежда е общ страничен ефект, свързан с ваксините, подсилвани с алуминий. Според Zinka *et al.* [98] е имало 13-кратно увеличение в детската смъртност след въвеждането на хексавалентните ваксини в имунизационната практика [97]. Въпреки че няма заключително доказателство за това, че тези смъртни случаи са директно предизвикани от ваксиниране, авторите са сметнали, че е било „важно да се информират ваксинаращите лекари и педиатри, както и родителите за такива възможни фатални усложнения след прилагането на хексавалентните ваксини” [98]. И накрая невропатологичните заключения от Zinka *et al.* [98] са в съответствие с невротоксичните свойства на алуминиевите засилващи влиянието вещества. Например както е показано от нашата група и от други, алуминият е ВВВ невротоксин [54, 99], който

има склонност да активира мозъчна микролия и да увеличава производството на възпалителни цитокини, при което подбужда и/или изостря възпалението и екзитотоксичността в мозъка [31, 43, 44, 100-104].

Перманентното активиране на реакции при възпаление на мозъка отдавна е разпознато като фактор в етиологията на много невродегенеративни заболявания [105] включително болестта на Алцхаймер [106, 107], аутизъм [31, 108-110], множествена склероза [30] и диализна деменция [111]. Видимо е, че всички заболявания преди това са свързани с експозицията на алуминий [12, 21, 28, 30, 31, 107, 111]. Алуминият подпомага възпалителните реакции в мозъка чрез множество механизми като например активирането на микролия [31, 44, 100, 101, 107, 112] и възбуждането на възпалителна генна експресия [107].

**Таблица 4. Engerix-B и BioThrax (ваксина от антракс) общи неблагоприятни ефекти [59, 94]**

<b>Кръвни и лимфни системни разстройства</b>	Идиопатична тромбоцитопения
<b>Разстройства на имунната система</b>	Анафилаксия и/или общи хиперсензитивни реакции, възпалителен артрит/артралгия, треска и дерматологични реакции като напр. еритема, системна лупусна еритематозия
<b>Разстройства на нервната система</b>	Енцефалит, множествена склероза, синдром на Джулиян-Баре, напречен миелит, лицева парализа, конвулсии, синкопия
<b>Разстройства на очите</b>	Визуални смущения
<b>Разстройства на сърцето</b>	Кардиална аритмия
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални разстройства</b>	Астма
<b>Кожни и подкожно-тъканни разстройства</b>	Ангиоедема, еритема
<b>Мускулноскелетни и съединително-тъканни разстройства</b>	Артрит, миалгия, мускулна слабост

По отношение на последното алуминият в наномоларни до ниско микромоларни концентрации увеличава специфичното невровъзпаление и проапоптоличните сигнални каскади, което е учудващо подобно на наблюдаваното състояние на мозъка при болестта на Алцхаймер [104], чрез стимулиране на експресията от набор от промотери, пораждани от стрес в култура от основни мозъчни клетки от човек [113-115]. Например от 8 стимулирани гена, регулирани в култура от човешки неврони при 100 nM алуминий, 7 са показали форми на експресия, подобни на тези, наблюдавани в болестта на Алцхаймер, включително хипоксивен фактор (HIF)-1 и нуклеарен фактор (NF)-κB-реагентен амиолоид β-протеинов прекурсор (AβPP), IL-1β прекурсор, NF-κB подзвена, цитозолна фосфолипаза A<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>), циклооксигеназа (COX)-2 и DAXX, регулаторен протеин, известен като пораждащ апоптоза и спиращ транскрипцията [114]. Както HIF-1, така и NF-κβ са регулирани при болестта на Алцхаймер, където те захранват про-възпалителен цикъл, който води до по-нататъшно изостряне на оксидиращ стрес и възпаление, стигащи до невронална смърт [105, 116]. Взети заедно тези резултати подчертават потенциала от

физиологично релевантни нива на алуминий за стимулиране на генотоксичните механизми, характерни за процесите на невродегенеративни заболявания [115].

## **ЗАКЛЮЧЕНИЯ**

Алуминият в различни форми може да е токсичен за нервната система. Широко разпространеното присъствие в човешката среда може да е основание за редица CNS разстройства. Продължителната употреба на алуминиеви засилващи въздействието вещества в различни ваксини за деца, както и за широката общественост може да е от значително притеснение. По-конкретно алуминият, представен в тази форма, носи риск за автоимунност, дългосрочно възпаление на мозъка и свързани неврологични усложнения и може следователно да има задълбочени и разширени неблагоприятни последици за здравето. Широко приеманото мнение за безопасността на алуминиевите адюванти не изглежда да е добре установено в научната литература и тази липса може да доведе до погрешни заключения по отношение на важноста на тези съставки в етиологиите на много общи неврологични заболявания. Освен това продължителната употреба на съдържащи алуминий безвредни вещества в клинични изследвания на ваксини може да доведе до подценяване на истинската степен на неблагоприятните резултати, свързани с ваксините с алуминиеви адюванти. По наше мнение изчерпателна оценка на общото влияние на алуминия върху човешкото здраве е задължителна. Такава оценка трябва да включва изследвания, предвидени да определят краткосрочните и дългосрочни влияния на давания в храните алуминий както и потенциалните влияния при различни възрастови групи от експозицията на алуминиевите адюванти самостоятелно и в комбинация с други потенциално токсични съставки на ваксините (напр. формалдехид, формалин, живак, феноксиетанол, фенол, натриев борат, полисорбат 80, глутаралдехид). В последния случай докато не се покаже изчерпателно безопасността на ваксината чрез контролирани независими дългосрочни изследвания, които разглеждат влиянието върху нервната система в детайли, много от тези, които вече са ваксинирани, както и тези които понастоящем приемат инжекции, могат да са подложени на риск от здравословни усложнения, които превишават потенциалните ползи, които профилактиката с ваксини може да даде. Въпросът с безопасността на ваксините, подсилвани с алуминий, е особено важен в светлината на законодателните разпоредби, които могат да направят задължителни режимите на ваксиниране за населението (напр. Закона за развитие на ваксини и лекарства за биологична защита и пандемия от 2005 г.). Дали рискът от защита от болест е по-силен от риска от токсичност от профилактичния агент е въпрос, който изисква по-сериозно разглеждане от досегашното.

## **ПРИЗНАНИЯ**

Настоящият труд е подкрепен от Фондация „Катлин Фокс”, Фондация „Двоскин Фемили” и Фондация „Лотус”.

## **РЕФЕРЕНЦИИ**

[1] Exley, C.; Siesjo, P.; Eriksson, H. The immunobiology of aluminium adjuvants: how do they really work? *Trends Immunol.* **2010**, *31*(3), 103-109.

- [2] Eickhoff, T.C.; Myers, M. Workshop summary. Aluminum in vaccines. *Vaccine*. **2002**, *20 Suppl 3*, S1-4.
- [3] Offit, R.A.; Jew, R.K. Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? *Pediatrics*. **2003**, *112(6 Pt 1)*, 1394-1397.
- [4] Cribbs, D.H.; Ghochilcyan, A.; Vasilevko, V.; Tran, M.; Petrushina, I.; Sadzikava, N.; Babikyan, D.; Kessler, P.; Kieber-Emmons, T.; Cotman, C.W.; Agadjanyan, M.G. Adjuvant-dependent modulation of Th1 and Th2 responses to immunization with beta-amyloid. *Int Immunol*. **2003**, *15(4)*, 505-514.
- [5] Shoenfeld, Y.; Agmon-Levin, N. 'ASIA' - Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. **2011**, *36(1)*, 4-8.
- [6] Israeli, E.; Agmon-Levin, N.; Blank, M.; Shoenfeld, Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus*. **2009**, *18(13)*, 1217-1225.
- [7] Exley, C.; Swarbrick, L.; Gherardi, R.K.; Authier, F.J. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses*. **2009**, *72(2)*, 135-139.
- [8] Gherardi, R.K. [Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome]. *Rev Neurol (Paris)*. **2003**, *159(2)*, 162-164.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2010 Child & Adolescent Immunization Schedules for persons aged 0-6 years, 7-18 years, and "catch-up schedule" and Past Childhood Immunization Schedules. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/child-schedule.htm> (Прегледано на 2 септември 2010 г.).
- [10] Здравен департамент на Великобритания. Имунизация срещу инфекциозни заболявания - "Зелената книга", Част 1 Принципи, практики и процедури, Глава 11: Имунизационен график. **2007**.  
[http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_079917](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_079917) (Прегледано на 19 август 2010 г.).
- [11] Tomljenovic, L. Aluminum and Alzheimer's disease: after a century of controversy, is there a plausible link? *J Alzheimers Dis*. **2011**, *23(4)*, 567-598.
- [12] Exley, C. Aluminium and Medicine. In *Molecular and Supramolecular Bioinorganic Chemistry: Applications in Medical Sciences*. Merce, A.L.R.; Felcman, J.; Recio, M.A.L., Eds.; Nova Biomedical Books: New York. **2009**, pp. 45-68.
- [13] Eldred, B.E.; Dean, A.J.; McGuire, T.M.; Nash, A.L. Vaccine components and constituents: responding to consumer concerns. *Med J Aust*. **2006**, *184(4)*, 170-175.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guide to Vaccine Contraindications and Precautions. <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vacadmin/downloads/contraindications-guide-508.pdf> (Прегледано на 22 ноември 2010 г.).
- [15] Jefferson, T.; Rudin, M.; Di Pietrantonj, C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. *Lancet Infect Dis*. **2004**, *4(2)*, 84-90.
- [16] Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR) Toxicological profile for aluminum. Atlanta, GA, 2008, pp.1-357. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.html> (Прегледано на 20 юли 2010 г.).
- [17] Gies, W.J. Some objections to the use of alum baking-powder. *JAMA*. **1911**, *57(10)*, 816-821.
- [18] Walton, J.R. A longitudinal study of rats chronically exposed to aluminum at human dietary levels. *Neurosci Lett*. **2007**, *412(1)*, 29-33.
- [19] Walton, J.R. Functional impairment in aged rats chronically exposed to human range dietary aluminum equivalents. *Neurotoxicology*. **2009**, *30(2)*, 182-193.

- [20] Wills, M.R.; Savory, J. Water content of aluminum, dialysis dementia, and osteomalacia. *Environ Health Perspect.* **1985**, *63*, 141-147.
- [21] Flendrig, J.A.; Kruis, H.; Das, H.A. Aluminium intoxication: the cause of dialysis dementia ? *Proc Eur Dial Transplant Assoc.* **1976**, *13*, 355-368.
- [22] Altmann, P. In *Aluminium and Alzheimer's Disease: The science that describes the link*. Exley, C., Ed.; Elsevier Science: Amsterdam. **2001**, pp. 137.
- [23] D'Haese, P.C.; Couttenye, M.M.; De Broe, M.E. Diagnosis and treatment of aluminium bone disease. *Nephrol Dial Transplant.* **1996**, *11 Suppl 3*, 74-79.
- [24] Alfrey, A.C. Dialysis encephalopathy syndrome. *Annu Rev Med.* **1978**, *29*, 93-98.
- [25] Alfrey, A.C. Dialysis encephalopathy. *Kidney Int Suppl.* **1986**, *18*, S53-57.
- [26] Alfrey, A.C.; LeGendre, G.R.; Kaehny, W.D. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med.* **1976**, *294(4)*, 184-188.
- [27] Rozas, V.V.; Port, F.K.; Easterling, R.E. An outbreak of dialysis dementia due to aluminum in the dialysate. *J Dial* **1978**, *2(5-6)*, 459-470.
- [28] Exley, C. *Aluminium and Alzheimer's Disease: The science that describes the link*, 1<sup>st</sup> ed.; Elsevier Science: Amsterdam. **2001**.
- [29] Perl, D.P.; Moalem, S. Aluminum and Alzheimer's disease, a personal perspective after 25 years. *J Alzheimers Dis.* **2006**, *9(3 Suppl)*, 291-300.
- [30] Exley, C.; Mamutse, G.; Korchazhkina, O.; Pye, E.; Strekopytov, S.; Polwart, A.; Hawkins, C. Elevated urinary excretion of aluminium and iron in multiple sclerosis. *Mult Scler.* **2006**, *12(5)*, 533-540.
- [31] Blaylock, R.L.; Strunecka, A. Immune-glutamatergic dysfunction as a central mechanism of the autism spectrum disorders. *Curr Med Chem.* **2009**, *16(2)*, 157-170.
- [32] Bishop, N.J.; Morley, R.; Day, J.P.; Lucas, A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *N Engl J Med.* **1997**, *336(22)*, 1557-1561.
- [33] Pivnick, E.K.; Kerr, N.C.; Kaufman, R.A.; Jones, D.P.; Chesney, R.W. Rickets secondary to phosphate depletion. A sequela of antacid use in infancy. *Clin Pediatr (Phila).* **1995**, *34(2)*, 73-78.
- [34] Exley, C.; Esiri, M.M. Severe cerebral congophilic angiopathy coincident with increased brain aluminium in a resident of Camelford, Cornwall, UK. *J Neural Neurosurg Psychiatry.* **2006**, *77(7)*, 877-879.
- [35] Bowdler, N.C.; Beasley, D.S.; Fritze, E.C.; Goulette, A.M.; Hatton, J.D.; Hession, J.; Ostman, D.L.; Rugg, D.J.; Schmittiel, C.J. Behavioral effects of aluminum ingestion on animal and human subjects. *Pharmacol Biochem Behav.* **1979**, *10(4)*, 505-512.
- [36] Sinczuk-Walczak, H.; Szymczak, M.; Razniewska, G.; Matczak, W.; Szymczak, W. Effects of occupational exposure to aluminum on nervous system: clinical and electroencephalographic findings. *Int J Occup Med Environ Health.* **2003**, *16(4)*, 301-310.
- [37] Wisniewski, H.M.; Sturman, J.A.; Shek, J.W. Chronic model of neurofibrillary changes induced in mature rabbits by metallic aluminum. *Neurobiol Aging.* **1982**, *3(1)*, 11-22.
- [38] Klatzo, I.; Wisniewski, H.; Streicher, E. Experimental Production of Neurofibrillary Degeneration. I. Light Microscopic Observations. *J Neuropathol Exp Neural.* **1965**, *24*, 187-199.
- [39] McLachlan, D.R.C.; Dalton, A.J. Alterations in short-term retention, conditioned avoidance response acquisition and motivation following aluminum induced neurofibrillary degeneration. *Physiol Behav.* **1973**, *10(5)*, 925-933.
- [40] McLachlan, D.C. Experimental neurofibrillary degeneration and altered electrical activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **1973**, *35(6)*, 575-588.
- [41] Pendlebury, W. W.; Beal, M.F.; Kowall, N. W.; Solomon, P.R. Neuropathologic,



neurochemical and immunocytochemical characteristics of aluminum-induced neurofilamentous degeneration. *Neurotoxicology*. **1988**, 9(3), 503-510.

[42] Petit, T.L.; Biederman, G.B.; McMullen, P.A. Neurofibrillary degeneration, dendritic dying back, and learning-memory deficits after aluminum administration: implications for brain aging. *Exp Neural*. **1980**, 67(1), 152162.

[43] Petrik, M.S.; Wong, M.C.; Tabata, R.C.; Garry, R.F.; Shaw, C.A. Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice. *Neuromolecular Med*. **2007**, 9(1), 83-100.

[44] Shaw, C.A.; Petrik, M.S. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J Inorg Biochem*. **2009**, 103(11), 1555-1562.

[45] Walton, J.R.; Wang, M.X. APP expression, distribution and accumulation are altered by aluminum in a rodent model for Alzheimer's disease. *J Inorg Biochem*. **2009**, 103(11), 1548-1554.

[46] Golub, M.S.; Gershwin, M.X.; Donald, J.M.; Negri, S.; Keen, C.L. Maternal and developmental toxicity of chronic aluminum exposure in mice. *Fundam Appl Toxicol*. **1987**, 8(3), 346-357.

[47] Waly, M.; Olteanu, H.; Banerjee, I.L.; Choi, S.W.; Mason, J.B.; Parker, B.S.; Sukumar, S.; Shim, S.; Sharma, A.; Benzecry, J.M.; Power-Chamitsky, V.A.; Deth, R.C. Activation of methionine synthase by insulin-like growth factor-1 and dopamine: a target for neurodevelopmental toxins and thimerosal. *Mol Psychiatry*. **2004**, 9(4), 358-370.

[48] Villa, L.L.; Costa, R.L.; Petta, C.A.; Andrade, R.P.; Ault, K.A.; Giuliano, A.R.; Wheeler, C.M.; Koutsky, L.A.; Maim, C.; Lehtinen, M.; Skjeldestad, F.E.; Olsson, S.E.; Steinwall, M.; Brown, D.R.; Kurman, R.J.; Ronnett, B.M.; Staler, M.H.; Ferenczy, A.; Harper, D.M.; Tamms, G.M.; Yu, J.; Lupinacci, L.; Railkar, R.; Taddeo, F.J.; Jansen, K.U.; Esser, M.T.; Sings, H.L.; Saah, A.J.; Barr, E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) LI virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. **2005**, 6(5), 271-278.

[49] Harper, D.M.; Franco, E.L.; Wheeler, C.; Ferris, D.G.; Jenkins, D.; Schuind, A.; Zahaf, T.; Innis, B.; Naud, P.; De Carvalho, N.S.; Roteli-Martins, C.M.; Teixeira, J.; Blatter, M.M.; Korn, A.P.; Quint, W.; Dubin, G. Efficacy of a bivalent LI virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. **2004**, 364(9447), 1757-1765.

[50] Verstraeten, T.; Descamps, D.; David, M.P.; Zahaf, T.; Hardt, K.; Izurieta, P.; Dubin, G.; Breuer, T. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of ASO4 adjuvanted vaccines. *Vaccine*. **2008**, 26(51), 6630-6638.

[51] Garland, S.M.; Hernandez-Avila, M.; Wheeler, C.M.; Perez, G.; Harper, D.M.; Leodolter, S.; Tang, G.W.; Ferris, D.G.; Steben, M.; Bryan, J.; Taddeo, F.J.; Railkar, R.; Esser, M.T.; Sings, H.L.; Nelson, M.; Boslego, J.; Sattler, C.; Barr, E.; Koutsky, L.A. (FUTURE) I Investigators) Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. **2007**, 356(19), 1928-1943.

[52] Food and Drug Administration. Inside Clinical Trials: Testing Medical Products in People. Последно актуализирано май **2009**. <http://www.fda.gov/Drugs/ResearchForYou/Consumers/ucm143531.htm> (Прегледано на 4 април 2011 г.).

[53] Sanofi Pasteur MSD Limited. Revaxis: Summary of Product Characteristics. **2008**. <http://www.medicines.org.uk/emc/document.aspx?documentid=15259> (Прегледано на 17 ноевври 2010 г.).

[54] Zheng, W. Neurotoxicology of the brain barrier system: new implications. *J Toxicol Clin Toxicol*. **2001**, 39(7), 711-719.

[55] Blaylock, R.L. Excitotoxicity: a possible central mechanism in fluoride neurotoxicity. *Fluoride*.

**2004**, 37(4), 264-277.

[56] Food and Drug Administration (FDA) Department of Health and Human Services. Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition, amendment June **2003**, pp. 74.

<http://edocket.access.gpo.gov/cfr/2005/aprqrtr/pdf/21cfr201.323.pdf> (Прегледано на 23 август 2010 г.).

[57] Public Health Agency of Canada. Immunization Schedules for Infants and Children, source: Canadian Immunization Guide, Seventh Edition. **2006**. <http://www.phac-aspc.gc.ca/in/is-cv/> (Прегледано на 2 септември 2010 г.).

[58] Australian Government Department of Health and Aging National Immunisation Program (NIP) Schedule.

<http://immunise.health.gov.au/intemeffimmunise/publishing.nsf/Content/nips> 2 (Прегледано на 2 септември 2010 г.).

[59] Bioport Corp. Anthrax Vaccine Adsorbed (BiothraxIm), product monograph. **2002**, pp. 1-7. <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/05n-0040bkg0001.pdf> (Прегледано на 2 септември 2010 г.).

[60] Haddad, S.; Restieri, C.; Krishnan, K. Characterization of age-related changes in body weight and organ weights from birth to adolescence in humans. *J Toxicol Environ Health A*. **2001**, 64(6), 453-464.

[61] Golub, M.S.; Donald, J.M.; Gershwin, M.E.; Keen, C.L. Effects of aluminum ingestion on spontaneous motor activity of mice. *Neurotoxicol Teratol* **1989**, 11(3), 231-235.

[62] Domingo, J.L.; Gomez, M.; Basque, M.A.; Corbella, J. Lack of teratogenicity of aluminum hydroxide in mice. *Life Sci*. **1989**, 45(3), 243247.

[63] Domingo, J.L.; Gomez, M.; Colomina, M.T. Risks of aluminium exposure during pregnancy. *Contrib Sci*. **2000**, / (4), 479-487.

[64] Benett, R.W.; Persaud, T.N.; Moore, K.L. Experimental studies on the effects of aluminium on pregnancy and fetal development. *Anat Anz*. **1975**, 138, 365-378.

[65] Bemuzzi, V.; Desor, D.; Lehr, P.R. Developmental alternations in offspring of female rats orally intoxicated by aluminum chloride or lactate during gestation. *Teratology*. **1989**, 40(1), 21-27.

[66] Clayton, R.M.; Sedowofia, S.K.; Rankin, J.M.; Manning, A. Long-term effects of aluminium on the fetal mouse brain. *Life Sci*. **1992**, 51(25), 19211928.

[67] Rankin, J.; Sedowofia, K.; Clayton, R.; Manning, A. Behavioural effects of gestational exposure to aluminium. *Ann Ist Super Sanita*. **1993**, 29(1), 147152.

[68] Poulos, B.K.; Perazzolo, M.; Lee, V.M.; Rudelli, I.L.; Wisniewski, H.M.; Soifer, D. Oral aluminum administration during pregnancy and lactation produces gastric and renal lesions in rat mothers and delay in CNS development of their pups. *Mol Chem Neuropathol* **1996**, 29(1), 15-26.

[69] Alleva, E.; Rankin, J.; Santucci, D. Neurobehavioral alteration in rodents following developmental exposure to aluminum. *Toxicol Ind Health*. **1998**, 14(1-2), 209-221.

[70] Llansola, M.; Minana, M.D.; Montoliu, C.; Saez, R.; Corbalan, I.L.; Manzo, L.; Felipo, V. Prenatal Exposure to Aluminum Reduces Expression of Neuronal Nitric Oxide Synthase and of Soluble Guanylate Cyclase and Impairs Glutamatergic Neurotransmission in Rat Cerebellum. *J Neurochem*. **1999**, 73, 712-718.

[71] Wang, M.; Chen, J.T.; Ruan, D.Y.; Xu, Y.Z. The influence of developmental period of aluminum exposure on synaptic plasticity in the adult rat dentate gyrus *in vivo*. *Neuroscience*. **2002**, 113(2), 411-419.

[72] Gonda, Z.; Lehotzky, K.; Miklosi, A. Neurotoxicity induced by prenatal aluminum exposure in rats. *Neurotoxicology*. **1996**, / 7(2), 459-469.

[73] Yokel, R.A.; Hicks, C.L.; Florence, R.L. Aluminum bioavailability from basic sodium

aluminum phosphate, an approved food additive emulsifying agent, incorporated in cheese. *Food Chem Toxicol* **2008**, 46(6), 2261-2266.

[74] Yokel, R.A.; McNamara, P.J. Aluminium toxicokinetics: an updated minireview. *Pharmacol Toxicol*. **2001**, 88(4), 159-167.

[75] GlaxoSmithKline. Boostrix product monograph, Combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis (adsorbed) vaccine for boostervaccination. Date of Approval: October 21, **2009**. [http://www.gsk.ca/english/docspdf/Boostrix\\_PM20091021\\_EN.pdf](http://www.gsk.ca/english/docspdf/Boostrix_PM20091021_EN.pdf) (Прегледано на 11 август 2010 г.).

[76] Makidon, P.E.; Bielinska, All.; Nigavekar, S.S.; Janczak, K.W.; Knowlton, J.; Scott, A.J.; Manic, N.; Cao, Z.; Rathinavelu, S.; Beer, M.R.; Wilkinson, J.E.; Blanco, L.P.; Landers, J.J.; Baker, J.R., Jr. Pre-clinical evaluation of a novel nanoemulsion-based hepatitis B mucosal vaccine. *PLoS One*. **2008**, 3(8), e2954.

[77] Redhead, K.; Quinlan, G.J.; Das, R.G.; Gutteridge, J.M. Aluminiumadjuvanted vaccines transiently increase aluminium levels in murine brain tissue. *Pharmacol Toxicol*. **1992**, 70(4), 278-280.

[78] Levy, R.; Shohat, L.; Solomon, B. Specificity of an anti-aluminium monoclonal antibody toward free and protein-bound aluminium. *J Inorg Biochem*. **1998**, 69(3), 159-163.

[79] Flarend, R.E.; Hem, S.L.; White, J.L.; Elmore, D.; Suckow, M.A.; Rudy, A.C.; Dandashli, E.A. *In vivo* absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using 26Al. *Vaccine*. **1997**, 15(12-13), 1314-1318.

[80] Yumoto, S.; Nagai, H.; Matsuzaki, H.; Kobayashi, T.; Tada, W.; Ohki, Y.; Kakimi, S.; Kobayashi, K. Transplacental passage of <sup>26</sup>Al from pregnant rats to fetuses and <sup>26</sup>Al transfer through maternal milk to suckling rats *Nucl Instrum Methods Phys Res B*. **2000**, / 72(1-4), 925-929.

[81] Wyeth Canada. Meningitec product monograph. Дата на последно одобрение **2007**, pp. 1-29. [http://www.wyeth.ca/en/products/Product%20Monographs%20PDFs/Meningitec\\_PM.pdf](http://www.wyeth.ca/en/products/Product%20Monographs%20PDFs/Meningitec_PM.pdf) (Прегледано на 2 септември 2010 г.).

[82] Центрове за контрол и превенция на заболяванията (CDC). Препоръчан график за имунизация на възрастни - САЩ, **2010**. <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5901-Immunization.pdf> (Прегледано на 15 септември 2010 г.).

[83] Authier, F.J.; Cherin, P.; Creange, A.; Bonnotte, B.; Ferrer, X.; Abdelmoumni, A.; Ranoux, D.; Pelletier, J.; Figarella-Branger, D.; Grand, B.; Maisonobe, T.; Coquet, M.; Degos, J.D.; Gherardi, R.K. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain*. **2001**, 124(Pt 5), 974-983.

[84] Gherardi, R.K.; Coquet, M.; Cherin, P.; Authier, F.J.; Laforet, P.; Belec, L.; Figarella-Branger, D.; Mussini, J.M.; Pellissier, J.F.; Fardeau, M. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. Groupe d'Etudes et Recherche sur les Maladies Musculaires Acquises et Dysimmunitaires (GERMMAD) de l'Association Francaise contre les Myopathies (AFM). *Lancet*. **1998**, 352(9125), 347-352.

[85] Gherardi, R.K.; Coquet, M.; Cherin, P.; Belec, L.; Moreno, P.; Dreyfus, P.A.; Pellissier, J.F.; Chariot, P.; Authier, F.J. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. **2001**, 124(Pt 9), 1821-1831.

[86] Authier, F.J.; Sauvat, S.; Christov, C.; Chariot, P.; Raisbeck, G.; Poron, M.F.; Yiou, F.; Gherardi, R. A10H3-adjuvanted vaccine-induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic background. *Neuromuscul Disord*. **2006**, 16(5), 347-352.

[87] Holt, R.G.; Upham, J.W.; Sly, P.D. Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy Clin Immunol*. **2005**, 116(1), 16-24.

- [88] Romagnani, S. Biology of human TH1 and TH2 cells. *J Clin Immunol.* **1995**, *15(3)*, 121-129.
- [89] Elenkov, I.S.; Chrousos, G.P. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab.* **1999**, *10(9)*, 359-368.
- [90] Wrensch, M.; Weinberg, A.; Wiencke, J.; Miike, R.; Sison, J.; Wiemels, J.; Barger, G.; DeLorenze, G.; Aldape, K.; Kelsey, K. History of chickenpox and shingles and prevalence of antibodies to varicella-zoster virus and three other herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol.* **2005**, *161*, 929-938.
- [91] Silverberg, J.I.; Norowitz, K.B.; Kleiman, E.; Durkin, H.G.; Smith-Norowitz, T.A. Varicella zoster virus (wild-type) infection, but not varicella vaccine, in late childhood is associated with delayed asthma onset, milder symptoms, and decreased atopy. *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* **2009**, *22*, 15-20.
- [92] Silverberg, J.I.; Norowitz, K.B.; Kleiman, E.; Silverberg, N.B.; Durkin, H.G.; Joks, R.; Smith-Norowitz, T.A. Association between varicella zoster virus infection and atopic dermatitis in early and late childhood: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* **2010**, *126*, 300-305.
- [93] Sasco, A.J.; Paffenbarger, R.S., Jr. Measles infection and Parkinson's disease. *Am J Epidemiol.* **1985**, *122(6)*, 1017-1031.
- [94] GlaxoSmithKline. Engerix-B product monograph. **2010**, pp. 1-14. [http://us.gsk.com/products/assets/us\\_engerixb.pdf](http://us.gsk.com/products/assets/us_engerixb.pdf) (Прегледано на 20 септември 2010 г.).
- [95] Schurmans, S.; Heusser, C.H.; Qin, H.Y.; Merino, J.; Brighthouse, G.; Lambert, P.H. *In vivo* effects of anti-IL-4 monoclonal antibody on neonatal induction of tolerance and on an associated autoimmune syndrome. *J Immunol.* **1990**, *145*, 2465-2473.
- [96] Fournie, G.J.; Mas, M.; Cautain, B.; Savignac, M.; Subra, J.F.; Pelletier, L.; Saoudi, A.; Lagrange, D.; Calise, M.; Druet, P. Induction of autoimmunity through bystander effects. Lessons from immunological disorders induced by heavy metals. *J Autoimmun.* **2001**, *16*, 319-326.
- [97] EMEA. Hexavac, scientific discussion. **2004**, pp. 1-33. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000298/WC500074582.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000298/WC500074582.pdf) (Прегледано на 12 октомври 2010 г.).
- [98] Zinka, B.; Rauch, E.; Buettner, A.; Rueff, F.; Penning, R. Unexplained cases of sudden infant death shortly after hexavalent vaccination. *Vaccine.* **2006**, *24(31-32)*, 5779-5780.
- [99] Banks, W.A.; Kastin, A.J. Aluminum-induced neurotoxicity: alterations in membrane function at the blood-brain barrier. *Neurosci Biobehav Rev.* **1989**, *13(1)*, 47-53.
- [100] Li, X.; Zheng, H.; Zhang, Z.; Li, M.; Huang, Z.; Schluesener, H.J.; Li, Y.; Xu, S. Glia activation induced by peripheral administration of aluminum oxide nanoparticles in rat brains. *Nanomed Nanotech Biol Med.* **2009**, *5(4)*, 473-479.
- [101] Campbell, A. Inflammation, neurodegenerative diseases, and environmental exposures. *Ann N Y Acad Sci.* **2004**, *1035*, 117-132.
- [102] Garrel, C.; Lafond, J.L.; Guiraud, P.; Faure, P.; Favier, A. Induction of production of nitric oxide in microglial cells by insoluble form of aluminium. *Ann N Y Acad Sci.* **1994**, *738*, 455-461.
- [103] Struys-Ponsar, C.; Guillard, O.; van den Bosch de Aguilar, P. Effects of aluminum exposure on glutamate metabolism: a possible explanation for its toxicity. *Exp Neurol.* **2000**, *163(1)*, 157-164.
- [104] Tsunoda, M.; Sharma, R.P. Modulation of tumor necrosis factor alpha expression in mouse brain after exposure to aluminum in drinking water. *Arch Toxicol.* **1999**, *73(8-9)*, 419-426.
- [105] Block, M.L.; Hong, J.S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: multiple triggers with a common mechanism. *Prog Neurobiol.* **2005**, *76(2)*, 77-98.
- [106] Lukiw, W.J.; Bazan, N.G. Neuroinflammatory signaling upregulation in Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* **2000**, *25(9-10)*, 1173-1184.

- [107] Campbell, A.; Becaria, A.; Lahiri, D.K.; Sharman, K.; Bondy, S.C. Chronic exposure to aluminum in drinking water increases inflammatory parameters selectively in the brain. *J Neurosci Res.* **2004**, *75(4)*, 565-572.
- [108] Cohly, H.H.; Panja, A. Immunological findings in autism. *Int Rev Neurobiol.* **2005**, *71*, 317-341.
- [109] Vargas, DI.; Nascimbene, C.; Krishnan, C.; Zimmerman, A.W.; Pardo, C.A. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol.* **2005**, *57(1)*, 67-81.
- [110] Pardo, CA.; Vargas, DI.; Zimmerman, A.W. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry.* **2005**, *17(6)*, 485-495.
- [111] Shirabe, T.; Irie, K.; Uchida, M. Autopsy case of aluminum encephalopathy. *Neuropathology.* **2002**, *22(3)*, 206-210.
- [112] Platt, B.; Fiddler, G.; Riedel, G.; Henderson, Z. Aluminium toxicity in the rat brain: histochemical and immunocytochemical evidence. *Brain Res Bull.* **2001**, *55(2)*, 257-267.
- [113] Alexandrov, P.N.; Zhao, Y.; Pogue, A.I.; Tarr, MA.; Kruck, T.P.; Percy, M.E.; Cui, J.G.; Lukiw, W.J. Synergistic effects of iron and aluminum on stress-related gene expression in primary human neural cells. *J Alzheimers Dis.* **2005**, *8(2)*, 117-127; discussion 209-115.
- [114] Lukiw, W.J.; Percy, MX.; Kruck, T.P. Nanomolar aluminum induces pro-inflammatory and pro-apoptotic gene expression in human brain cells in primary culture. *J Inorg Biochem.* **2005**, *99(9)*, 1895-1898.
- [115] Pogue, A.I.; Li, Y.Y.; Cui, J.G.; Zhao, Y.; Kruck, T.P.; Percy, MX.; Tarr, MA.; Lukiw, W.J. Characterization of an NF-kappaB-regulated, miRNA146a-mediated down-regulation of complement factor H (CFH) in metalsulfate-stressed human brain cells. *J Inorg Biochem.* **2009**, *103(11)*, 1591-1595.
- [116] Lukiw, W.J. In *Aluminium and Alzheimer's Disease: The science that describes the link* Exley, C., Ed.; Elsevier Science: Amsterdam. **2001**, pp. 147-169.