

ПРИЛОЖЕНИЕ НА АЛУМИНИЯ ВЪВ ВАКСИНИТЕ

Категория „Презентация“, възрастова група 8. – 10. клас

Станислав Милчев, 9. клас¹
Ръководител: Петя Вълкова

Профилирана природо-математическа гимназия „Гео Милев“ – Стара Загора

Резюме. Успоредно с нарастването на бионаличността на метала алуминий се наблюдава повсеместно увеличаване на алуминиевата експозиция върху човека, произлизаща най-вече от ваксинацията. Алуминиевите соли във ваксините играят ролята на адюванти – вещества, стимулиращи имунния отговор и подобряващи ефикасността на ваксината. През 1926 г. е открит първият алуминиев адювант от Александър Глени. Благодарение на свойството на алуминиевите соли да адсорбират антигени посредством слаби взаимодействия, запазвайки характеристиките им, се обуславя широката им употреба във фармацията. Методите на действие на алуминиевите адюванти включват – ефект на депото, профагоцитен ефект и NLRP 3 инфламозома ефект. Открита е корелация между случаите на аутизъм и т.нар. Синдром на войната в Персийския залив и наличието на алуминиеви адюванти във ваксините. СЗО издава положителна оценка за прилагането на алуминиеви адюванти във ваксините, отчитайки преимуществото на ползите от тях в борбата за опазване на общественото здраве.

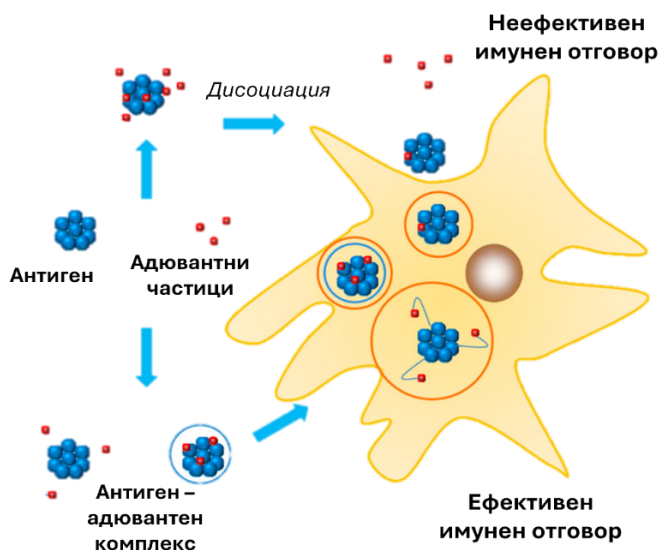
Ключови думи: алуминиеви адюванти; ваксини; „ефект на депото“, аутизъм, „синдром на войната в Персийския залив“

Живеем в „алуминиева епоха“ – бионаличността на метала е нараснала драстично през последния век, усвоили сме (почти) химичните и биологичните му свойства, превърнал се е в неизменна част от нашия бит и ежедневието. Успоредно с това, алуминиевата експозиция върху човека е нараснала повсеместно. По-голямата част от нея произхожда от околната среда, но и от различни видове медицински процедури и най-вече ваксинацията.

1. Роля на алуминия във ваксините

Алуминиевите соли във ваксините играят ролята на *адюванти* – специфични вещества от различен произход, които стимулират по-бързото задействане на антигенно специфичния имунен отговор, като по този начин увеличават

ефикасността на компонента във ваксината (фиг. 1). Първият алуминиев адювант, въведен през 1926 г., е стипцата (Glenny et al., 1926). Към днешна дата тя не влиза в активна употреба, тъй като приготвянето ѝ води до силно разнородни продукти (Danielsson & Eriksson, 2021). Понастоящем алуминиевите адюванти влизат в състава на ваксини с мъртви или инактивирани патогени – хепатит А и Б, TETADIF, пневмококи, антракс и др. (Djurisic et al., 2018).



Фигура 1. Схема на действието на алуминиевите адюванти (Wang & Xu, 2020)

2. Кратка история на адювантите

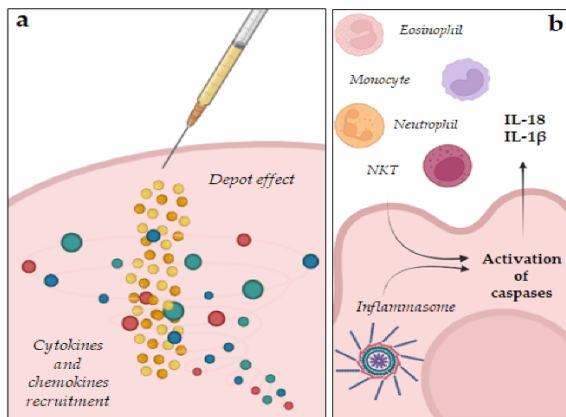
Изпробвайки своята нова ваксина срещу дифтерия на коне, през 1913 г. френският ветеринар Гастон Рамон прави изненадващо откритие – на мястото на имунизацията някои от животните развиват абсцес и показват по-стабилен имунен отговор. Опитвайки се да докаже теорията си, Рамон започва да добавя към ваксините си всевъзможни вещества, сред които хлебни трохи, галета, желатин, глицерин, вазелин, картофено нишесте, формалдехид и други (Chirraux, 2024). Поредицата от експерименти доказва следното – някои вещества имат свойството да „задържат“ антигените, като постепенно ги отлагат в кръвообращението – механизъм, познат като „ефект на депото“. В крайна сметка „безумните“ на пръв прочит опити на Гастон Рамон подтикват Александър Глени да извърши своята пионерска работа и да открие алуминиевия адювант през 1926 г.

3. Физико-химични свойства на алуминия и получаване

Свойството на алуминиевите соли да адсорбират антигени на повърхност посредством електростатични сили, хидрофобни взаимодействия и сили на Ван дер Ваалс, запазвайки техните физични и химични характеристики, обуславя широката им употреба във фармацията, като цяло (HogenEsch et al., 2018). Алуминиевият хидроксиден гел е леко кристален, във вид на наночастици, аморфен с минерална структура и има повърхностна площ от 500 m²/g. Приготвя се чрез смесване на алуминиева сол (AlCl₃ или KAl(SO₄)₂·12H₂O) и алкална основа и дехидратиране на получената суспензия при хидротермални условия. При физиологично рН (~7,4) постига минималната си разтворимост, като образува силно концентрирани отлагания (кълъстери), бавно навлизащи в кръвообращението.

4. Метод на действие на адювантите

„Ефект на депото“ е най-ранната теория за действие на алуминиевите адюванти – нея са опитвали да докажат както Гастон Рамон, така и Александър Глени. За момента тя е широко приета, а до миналото десетилетие се е считала за „догма“. Поради своята ниска биоразградимост и ниска пропускливост за клетъчните мембрани алуминиевите частици се натрупват на мястото, където е приложена ваксината. Това би привлякло антиген-представлящи клетки (дендритни клетки, макрофаги, В-лимфоцити) на „инфектираното място“, за да ги фагоцитират заедно с адсорбираните антигени (Danielsson & Eriksson, 2021). Постепенното освобождаване на адюванта в организма удължава продължителността на имунния отговор и следователно повишава ефикасността на ваксината (фиг. 2).



Фигура 2. Методи на действие на алуминиеви адюванти – „ефект на депото“ и NLRP 3 инфламозома (Brai et al., 2023)

Профагоцитен ефект: по индиректен начин алуминиевите соли насърчават активирането и диференциацията на антиген-представящите клетки в лимфните възли и далака – Т-клетки и В-клетки. Стимулира се секрецията на интерлевкини – специфична група цитокини, които стимулират възпалението (Lan et al., 2024).

NLRP 3 инфламозома: все още не напълно изяснен, NLRP3 инфламозома механизмът обяснява до голяма степен страничните случаи, съобщавани при ваксиниране с алуминиев адювант. NLRP3 представлява сигнален клетъчен рецептор. Известно е, че попадането на алуминиеви частици у човека води до освобождаването на сигнални молекули – пикочна киселина, топлин-шокови протеини и фрагменти ДНК, които задействат NLRP3. Стимулира се специфичен вид клетъчна смърт, при която се отделят мощни индуктори на възпаление – интерлевкини, интерферони и др. (Lan et al., 2024; Marrack et al., 2009).

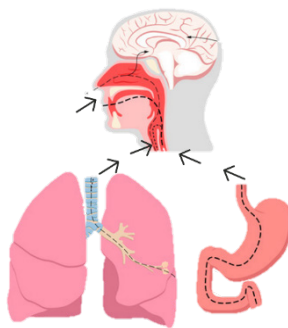
5. Наблюдавани странични реакции и корелиращи заболявания

Още от средата на миналия век съществуват опасения за безопасността на адювантите, като цяло. Една от основните тревоги е, че излагането на алуминий е довело до случаи на аутизъм при деца. Проучване, публикувано в *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* (Mold et al., 2018), установява наличието на алуминиеви наночастици в мозъчната тъкан на пациенти, диагностицирани с аутизъм. Това потвърдило теорията, че адювантът има тенденция да се натрупва в специфични области на мозъка. По-нататъшни изследвания не потвърдили корелация между нивата на алуминий в мозъчната тъкан и диагнозата аутизъм. Но едно е ясно – всичко зависи от генетичния и здравния статус на пациента. Хора с бъбречни заболявания например имат по-голяма тенденция да натрупат алуминий вътреклетъчно (фиг. 3), което евентуално би довело до развитието на невродегенеративни заболявания като Алцхаймер (Bryliński et al., 2023).

6. Интересен случай: Синдром на войната в Персийския залив

Синдромът на войната в Персийския залив е една от най-големите медицински мистерии. Терминът се използва за категоризиране на поредица симптоми от неизвестен произход на ветерани от Персийската война от 1991 г. Те включват миопатии, когнитивни нарушения, чревни проблеми, обща отпадналост, които добиват хроничен статус. По-рано считаните за основни причини, като нападение с боен отровен газ, отравяне с пестициди и органофосфати, са били изключени при обстойно преглеждане на обстоятелствата и следите са били насочени към антраксните ваксини, приложени на войниците месец по-рано. Колумбийският университет провежда експеримент с мишки, ваксинирани с антраксна ваксина, а след това проследява когнитивните, поведенателните и двигателните способности на индивидите в продължение на

6 месеца (Petrik et al., 2009). Резултатите показват постепенна дегенерация, а имунохистохимията – алуминиеви наночастици в мозъчни клетки. Макар че към днешна дата тази хипотеза е отхвърлена от официалните власти, научните открития предполагат роля на алуминиевите адюванти да отключат някои неврологични проблеми.



Фигура 3. „Пътят“ на алуминия в човешкото тяло и място на натрупване (Bryliński et al., 2023)

7. Бъдещето на адювантите и заключение

Към настоящия момент, алуминиевите адюванти са единствените неорганични имунологични адюванти, които се използват в съвременните профилактични ваксини (Angelova, 2019). В резултат на разразилата се полемика относно наличието на вероятна причинно-следствена връзка между наличието на алуминиеви соли във ваксините и увеличаването на броя на случаите на аутизъм в държавите, които ги използват най-много, на 27 юли 2012 г. Световната здравна организация издава положителна оценка на съотношението между рисковете и ползите за наличието на съдържащи алуминий адюванти (World Health Organization, 2012), но независимо от това през 2017 г. въпросът отново е поставен пред Европейския парламент.² Необходимостта от все по-ефикасни и най-вече безопасни профилактични ваксини остава водещ мотив за разработването на нови адювантни системи в борбата за спасяване на човешки животи и опазване на общественото здраве.

БЕЛЕЖКИ

1. Трета награда в категория „Презентация“, възрастова група 8. – 10. клас и специална награда „Задълбочен изследовател“
2. Предложение за резолюция относно ваксините, които съдържат алуминиеви соли – https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/B-8-2017-0105_BG.html

ЛИТЕРАТУРА

Ангелова, Н. А. (2019). *Получаване и охарактеризиране на наноструктурирани желязо (III)-съдържащи хидроксифосфати като потенциални ваксинални адюванти* [Автореферат, СУ „Св.Климент Охридски“, Факултет по химия и фармация]. <http://unilib-dspace.nasledstvo.bg/xmlui/handle/nls/31120>.

REFERENCES

- Angelova, N.A. (2019). *Preparation and characterization of nanostructured iron(III)-containing hydroxyphosphates as potential vaccine adjuvants* [Dissertation's Abstract, Sofia University „St. Kliment Ohridski“, Faculty of Chemistry and Pharmacy]. <http://unilib-dspace.nasledstvo.bg/xmlui/handle/nls/31120>. [In Bulgarian]
- Brai, A., Poggialini, F., Pasqualini, C., Trivisani, C. I., Vagaggini, C. & Dreassi, E. (2023). Progress towards Adjuvant Development: Focus on Antiviral Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9225. <https://doi.org/10.3390/ijms24119225>.
- Bryliński, Ł., Kostelecka, K., Woliński, F., Duda, P., Góra, J., Granat, M., Flieger, J., Teresiński, G., Buszewicz, G., Sitarz, R., & Baj, J. (2023). Aluminium in the Human Brain: Routes of Penetration, Toxicity, and Resulting Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(8), 7228. <https://doi.org/10.3390/ijms24087228>.
- Chippaux, J. P. (2024). *Gaston Ramon's Big Four. Toxins*, 16(1), 33. <https://doi.org/10.3390/toxins16010033>.
- Danielsson, R. & Eriksson, H. (2021). Aluminium adjuvants in vaccines – A way to modulate the immune response. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 115, 3 – 9. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.12.008>.
- Djurisic, S., Jakobsen, J. C., Petersen, S. B., Kenfelt, M., Klingenberg, S. L. & Gluud, C. (2018). Aluminium adjuvants used in vaccines. *The Cochrane database of systematic reviews*, (7), CD013086. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013086>.
- Glenny, A. T., Pope, C. G., Waddington, H. & U. Wallace, U. (1926). Immunological notes. XVII – XXIV. *The Journal of Pathology*

- and Bacteriology*, 29(1), 31 – 40. <https://doi.org/10.1002/path.1700290106>.
- HogenEsch, H., O'Hagan, D. T. & Fox, C. B. (2018). Optimizing the utilization of aluminum adjuvants in vaccines: you might just get what you want. *Vaccines*, 3, 51. <https://doi.org/10.1038/s41541-018-0089-x>.
- Lan, J., Feng, D., He, X., Zhang, Q. & Zhang, R. (2024). Basic Properties and Development Status of Aluminum Adjuvants Used for Vaccines. *Vaccines*, 12(10), 1187. <https://doi.org/10.3390/vaccines12101187>.
- Marrack, P., McKee, A. S. & Munks, M. W. (2009). Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nature reviews. Immunology*, 9(4), 287 – 293. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19247370/>.
- Mold, M., Umar, D., King, A. & Exley, C. (2018). Aluminium in brain tissue in autism. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 46, 76 – 82. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.11.012>.
- Petrik, M. S., Wong, M. C., Tabata, R. C., Garry, R. F. & Shaw, C. A. (2009). Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice. *NeuroMolecular*, 9(1), 83 – 100. <https://doi.org/10.1385/NMM:9:1:83>.
- Wang, Z.-B., & Xu, J. (2020). Better Adjuvants for Better Vaccines: Progress in Adjuvant Delivery Systems, Modifications, and Adjuvant–Antigen Codelivery. *Vaccines*, 8(1), 128. <https://doi.org/10.3390/vaccines8010128>.
- World Health Organization. (2012, June). *Global Advisory Committee on Vaccine Safety: Report*. WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/WER8730>.

APPLICATION OF ALUMINUM IN VACCINES

Abstract. In parallel with the increase in the bioavailability of aluminum, there has been a widespread increase in aluminum exposure in humans, primarily through vaccination. Aluminum salts in vaccines act as adjuvants - substances that enhance the immune response and improve vaccine efficacy. In 1926, the first aluminum-based was discovered by Alexander Glenny. Aluminum salts are widely used in pharmaceuticals due to their ability to adsorb antigens through weak interactions while preserving their structural integrity. The mechanisms of action of aluminum adjuvants include – “Depot effect”, “Pro-phagocytic effect” and “NLRP3 inflammasome”. A correlation has been found between cases of autism and “Gulf War Syndrome” and the presence of aluminum adjuvants in vaccines. The WHO issues a positive assessment of the use of aluminum adjuvants in vaccines, recognizing their benefits in the fight to protect public health.

Keywords: aluminum adjuvants; vaccines; “depot effect”; autism; “Gulf War syndrome”

✉ **Stanislav Milchev Milchev, 9th grade**

Secondary School of Mathematics and Natural Sciences “Geo Milev”

Stara Zagora, Bulgaria

E-mail: stanislavmilchev617@gmail.com

✉ **Supervisor: Petya Ivanova Valkova**

Head Teacher of Chemistry

Secondary School of Mathematics and Natural Sciences “Geo Milev”

Stara Zagora, Bulgaria