

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 615.371:615.06(045)

**Єлисеєва І.В., Бабич Є.М., Білозерський В.І., Ждамарова Л.А., Колпак С.А.**

### **НЕГАТИВНІ ЕФЕКТИ, ІНДУКОВАНІ АД'ЮВАНТАМИ ВАКЦИН**

Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України», м. Харків

*Оглядова стаття присвячена сучасному погляду на механізми ад'ювантності і ефекти ад'ювантів вакцин на здоров'я людини, в досліджах in vitro і на тваринних моделях. Охарактеризований синдром ASIA, до якого віднесені синдром Війни у Морській Затоці (GWS), синдром макрофагального міофасцииту (MMF), силіконозис і післявакцинальні феномени. Розглянуті інші патологічні стани, котрі пов'язують з можливою дією ад'ювантів, а саме: Sick Building Syndrome (SBS), синдром Sjogren's (SjS), неврологічні дефіцити подібні до хвороби Альцгеймера, розлади спектру аутизму. За результатами експериментів простежені етапи біоперсистенції і транслокації наночастинок алюмінію у організмі. Показано переваги найстаріших та найпоширеніших ад'ювантів – солей алюмінію, та їх недоліки як імуномодуляторів. Огляд негативних ефектів ад'ювантів алюмінію викликає побоювання щодо широкого їх використання у складі вакцин.*

Ключові слова: вакцини, ад'юванти, солі алюмінію, механізм дії, негативні ефекти, синдром ASIA.

Розвиток і розповсюдження нових вакцинальних та глобальних імунізаційних протоколів спричинили підйом палких дебатів про безпечність ад'ювантів та їх імунітет-підсилюючий ефект у вакцинах [1]. Ад'юванти покращують адаптивну імунну відповідь на вакцинний антиген шляхом модуляції природженого імунітету або полегшення транспорту і презентації антигену. Історія ад'ювантів починається з 1926 року, коли Alexander Glenny з колегами вперше повідомив про те, що анатоксин, преципітований на галуні (солі алюмінію), індукував сильнішу продукцію антитіл при введенні мурчакам у порівнянні з самостійною дією розчинного анатоксину. З того часу у науковому світі був запроваджений пошук альтернативних засобів, і фармацевтичними компаніями на основі імунологічних і хімічних іновацій були розроблені декілька нових ад'ювантів: MF59 – мікроемульсія «масло у воді», основана на сквалені і поверхнево-активних речовинах Tween 80 і Span 85, монофосфорилліпід А, бактеріальні АДФ-рибозильовані екзотоксини, холерний токсин, імуностимуляторний комплекс (ISCOM), поліелектроліти, поліоксидоній, тощо [2].

Солі алюмінію – ад'юванти вибору. Для інфекцій, яких можна запобігнути шляхом індукції сироваткових антитіл, ад'юванти алюмінію – алюмінію гідроксид, алюмінію фосфат, алюміній-преципітовані ад'юванти – залишаються ад'ювантами вибору завдяки їх треку безпеки, низькій ціні і ад'ювантності з різними антигенами [2, 3, 4]. Вони застосовуються у багатьох вакцинах, призначених як для дітей, так і дорослих, а саме: у дитячих вакцинах типу DTP (комбінації Дифтерія–Правець–Кашлюк), Pediarix (комбінована DTP–HBV–Polio), Pentacel (комбінована DTP–Haemophilus influenzae B (HIB)–Polio), у вакцинах HAV, HBV, HPV, H1B, пневмококових. сибіреяз-

веній вакцині, тощо.

Проте алюміній-вміщуючі ад'юванти є поганими індукторами клітинного імунітету і не є оптимальними для вакцин, де для захисту потрібен потужний клітинно-опосередкований імунітет і Th1 (Т-хелпери 1) відповіді через активацію Т-кіллерів [5]. Ад'юванти алюмінію викликають потужну Th2-імунну відповідь: Т-хелпери 2 (Th2) активують В-лімфоцити, сприяючи розвитку гуморальної імунної відповіді; продукують інтерлейкіни 4, 5, 13 шляхом підвищення обох популяцій специфічних і неспецифічних антитіло-секретуючих клітин селезінки і рівня CD19+CD27+ клітин. Також вони пригнічують секрецію Th1 поляризуючого цитокіну та IL-12 дендритними клітинами (DC) [6]. Величина гуморальних відповідей, також як і здатність адсорбувати білкові антигени, проявлені різними формулами алюміній-вміщуючих ад'ювантів, значно відрізняється [7].

### **Негативна дія вакцинних ад'ювантів на здоров'я людини**

Загальноновизнаним впродовж десятиріч застосуванням ад'ювантів алюмінію був погляд на ці нанокристалічні агломерат-формуєчі речовини, як на інертні і тому нешкідливі. Проте на сьогоднішній день накопичилось багато результатів епідеміологічних, експериментальних, гістологічних досліджень, котрі свідчать про прямі токсичні ефекти ад'ювантів алюмінію на нервову систему. Було навіть продемонстровано, що алюміній діє на ЦНС на кожному рівні, включаючи зміни у генній експресії [8]. Вчені вважають, що, при певних умовах, ряд ад'ювантів призводить в дію негативні ефекти або діють як тригер у розвитку аутоімунних захворювань [2, 9, 10].

В останні роки декілька патологічних станів: синдром Війни у Морській Затоці (GWS), синдром макрофагального міофасцииту (MMF), силі-

конозис і післявакцинальні феномени визнано пов'язаними з попередньою дією ад'ювантів [1, 11, 12]. У 2011 році Shoefeld і Agmon-Levin було запропоновано об'єднати вказані стани під загальною назвою синдрому ASIA (Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome Induced by Adjuvants), аутоімунний (аутозапальний) синдром, викликаний ад'ювантами, який характеризується як неспецифічними, так і специфічними проявами аутоімунного захворювання [13]. Показано, що 9 з 10 головних симптомів представлені у всіх вказаних станах. Аутоімунні реакції, як частину синдрому ASIA, відносять, зокрема, до алюміній-індукованої нейротоксичності [14].

Багато ветеранів війни у Персидській затоці 1990-1991 років західної армії були уражені мульти-системним розладом, іменованим як Синдром Війни у Морській Затоці. Для уражених були характерні неврологічні дефіцити, включаючи різні когнітивні дисфункції й захворювання мотонейронів, цілком подібні до класичного аміотрофічного латерального склерозу, виключаючи вік початку захворювання [15]. Головним фактором ризику для вказаного синдрому вважають множинну вакцинацію, виконану за короткий час у зоні Персидської затоки. Військова вакцина проти сибірської язви, котру призначали у режимі 6-разового введення, має за ад'ювант гідроксид алюмінію і, можливо, сквален, інший Th-2 ад'ювант [6, 15].

Про макрофагальний міофасцит (MMF) вперше було повідомлено у 1998 році, і причина його залишалася незрозумілою до 2001 року. Французька агенція AFSSAPS здійснила рекомендоване ВООЗ епідеміологічне дослідження, спрямоване на підтвердження можливого зв'язку поміж ушкодженням при фокальному макрофагальному міофасциті (або попередньою імунізацією вакцинами, що містять алюміній) і системними симптомами [6]. У Франції ідентифікували понад 200 встановлених випадків, ізольовані випадки були зареєстровані у інших країнах. Повідомлюється також про понад 20 випадків MMF у дітей, в т.ч. молодших 3-річного віку [16]. Різниця поміж широким застосуванням гідроксид алюмінію-вміщуючих вакцин і дуже обмеженою кількістю зареєстрованих випадків MMF може пояснюватися спостереженнями, котрі дають підстави вважати, що вакцинація може запускати MMF у взагалі чутливих осіб, зі специфічним генетичним фоном, що несуть Human Leukocyte Antigen-DRB1\*01 [17, 18].

Системними симптомами MMF є відстрочена дифузна міалгія, артрити, виражена астения, м'язова слабкість, хронічна втомлюваність і лихоманка. Для таких пацієнтів, зазвичай, дорослих середнього віку, характерний міалгічний енцефаломієліт і когнітивні дисфункції, не пов'язані з біллю, втому, депресією або тривалістю захворювання [6, 17, 18, 19, 20, 21]. Стереотипна когнітивна дисфункція є нагадуванням про когнітивні дефіцити, описані у робітників ливарських

цехів, котрі зазнають інгаляторного впливу часточок алюмінію [17, 22]. Репрезентативні риси MMF-асоційованої когнітивної дисфункції (МАКД) включають: дисекзек'юторний синдром (виконавчі функції, включаючи увагу, трудові навички і планування), порушення зорової пам'яті та згасання слуху лівого вуха у дихотонічному слуховому тесті. Довгострокове спостереження за підгрупою пацієнтів з 3 або 4 комплексними нейропсихологічними оцінками підтвердило стабільність МАКД з часом, всупереч помітним коливанням [20].

Макрофагальний міофасцит характеризується локально-стереотипним та імунологічно активним ушкодженням м'язів у місці внутрішньом'язової імунізації внаслідок персистенції гідроксиду алюмінію у макрофагах. Час, минулий від останньої імунізації гідроксид алюмінію-вміщуючою вакциною до м'язової біопсії, за різними даними, коливається від 3 місяців до 12 років [18, 19, 20]. Електронна мікроскопія, мікроаналітичні дослідження, експерименти на тваринах і епідеміологічні дослідження продемонстрували, що ушкодження відбуваються в осіб, вакцинованих вказаними препаратами завдяки багаторічній персистенції ад'юванту у місці ін'єкції [6]. В пацієнтів з MMF у 6,7 разів частіше виявлялися патологічні потенціали збудження, що свідчать про демієлінізацію ЦНС [19]. Єдиним відомим циркулюючим біомаркером MMF є селективний підйом MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) [17].

Подібний до MMF синдром був зареєстрований у близько половини пацієнтів у Центрі контролю захворювань та в Оксфордських критеріях під назвою синдрому хронічної втомленості. У третини пацієнтів розвивалося аутоімунне захворювання, таке як множинний склероз, у більшості виявлялися ледь помітні ознаки хронічної імунової стимуляції, що складали фенотип ризику розвитку ревматичної поліміалгії або ревматоїдного артриту (HLADRB1\*01 група) [6]. Макрофагальний міофасцит і синдром хронічної втомлюваності є важкими станами втрати працездатності, і класичні терапевтичні підходи зазвичай є незадовільними [10, 21].

Існує думка, що до синдрому ASIA, «Shoefeld's синдрому», може бути включений і синдром хвороби мешканців будівлі (Sick Building Syndrome – SBS), відомий з 1990-х, оскільки він характеризується подібним комплексом ознак та симптомів і, вірогідно, тими самими імунологічними механізмами, котрі підтримують загальний знаменник. SBS, головним чином, проявляється алергоподібними симптомами, котрі не мають ясної причини, і включає подразнення носу, очей і слизових оболонок, сухість шкіри, а також респіраторні симптоми і загальні симптоми втомлюваності, сонливість, головний біль і лихоманку [22].

Повідомлено про декілька випадків синдрому Sjogren's (SjS), внаслідок уведення вакцини або

внаслідок впливу силікону, – хронічного системного аутоімунного запального захворювання, характеризуваного поліендокринною недостатністю [9].

Статистичні дослідження зв'язку поміж розладами спектру аутизму продемонстрували кореляцію поміж зростаючим рівнем цієї патології і загальним використанням ад'ювантів алюмінію у вакцинах для дітей у декількох країнах Заходу. Кореляція виявилася дозозалежною і задовольняла 8 з 9 критеріїв Хілла для причинності [23].

Вважається, що у людей похилого віку дія алюмінію може вести до розвитку неврологічних дефіцитів подібних до хвороби Альцгеймера і пов'язаних з цим захворюванням та з варіантом аміотрофічного латерального склероз/паркінсондеменція комплексом уродженців Гуама, що підтверджується у досліджах *in vitro* [24, 25, 26, 27, 28] та на тваринних моделях при ін'єкції ад'ювантів алюмінію [14, 15, 17, 23, 25, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35].

В науковій літературі можна знайти й іншу позицію, котра характеризує дані про негативні ефекти вакцин, як широко відомі антивакцинні домисли, а саме: «вакцинація супроводжується побічними ефектами, котрі перевищують ускладнення відповідних інфекцій по частоті і важкості, і вакцини представляють жажливий конгломерат токсичних субстанцій, котрі протиприродно уводяться дітям». Прихильники цього погляду, ігноруючи результати численних сучасних досліджень, на основі інших літературних даних роблять заключення про відсутність реальної токсичності (включаючи нейротоксичність), канцерогенності, алергенності і аутопатогенності фенолу, формальдегіду, гідроксиду алюмінію, Твіну-80, сквалену (MF59) і етилртуту у концентраціях, знайдених у вакцинах національного календаря щеплень [36].

### Механізми дії ад'ювантів

Головними субстанціями, пов'язаними з ASIA, вважають гідроксид алюмінію, сквален, силікон, мінеральне масло, а також тетраметилпентадекан, пристан та інфекційні компоненти, котрі можуть мати ад'ювантний ефект. Встановлено, що названі речовини індують аутоімунітет як у людей, так і на тваринних моделях [11, 12].

Як свідчить неспівпадіння у ідентичних близнюків і відносно недавньої ідентифікації розділеного епітопу при ревматоїдному артриті, очевидно, що при прориві толерантності і розвитку ад'ювант-індукованого аутоімунітету задіяні і генетичні фактори, і фактори оточуючого середовища [12]. Ключову роль у прояві вакцин-пов'язаних захворювань грає генетична схильність, що також підтверджується рідкістю цих феноменів. Індивідуальна чутливість може впливати як на біоперсистенцію галуону, так і на його дифузію з місць ін'єкцій [17].

MMF розкрив несподівано тривалу біоперсистенцію галуону в імунних клітинах у можливо

сприйнятливих осіб, руйнуючи попереднє фундаментальне неправильне уявлення про його біорозташування. Погано біодеградуєчі вкриті алюмінієм часточки, уведені у м'язи, відразу фагоцитуються в них, потрапляють у дренажні лімфовузли, і надалі можуть розповсюджуватися серед фагоцитарних клітин по всьому тілу та повільно акумулюватися у мозку. Це наполегливо наводить на думку, що тривала біоперсистенція ад'юванту у фагоцитарних клітинах є необхідною умовою для повільної мозкової транслокації та затриманої нейротоксичності [33].

Солі алюмінію індують реакцію природженого імунітету у місці вакцинації [37]. Імунопотенція відбувається через наступні послідовні кроки: утворення депо і утримка антигену у місці ін'єкції, запалення і рекрутинг антиген-презентуючих клітин, ефективно поглинання часточок антигену, адсорбованих алюмінієм, антиген-презентуючими клітинами завдяки їх корпускулярній природі та оптимальному розміру (<10  $\mu\text{m}$ ), созрівання дендритних клітин, стимуляція імунокомпетентних клітин через активацію комплекта, індукція еозинофілії, активація макрофагів і Т-клітинна диференціація [4]. Галун індуює запальні сигнали, котрі послідовно підсилюють продукцію антитіл [2, 7, 11, 37].

Ад'юванти алюмінію активують дендритні клітини, моноцити і макрофаги з підсиленою експресією молекул адгезії CD54 і CD58 і ко-стимулюючих молекул CD40 і CD86, вирішальних у Т-клітинній активації; індують хемокіни CCL2, CCL3, CCL4 і CXCL8, котрі опосередковують рекрутинг клітин запалення у місці вакцинації і стимулюють ключові цитокіни у відповіді природженого імунітету [29, 38].

Функціонально ад'юванти діють прямо або непрямо на антиген-презентуючі клітини, і сприймаються як ті, що мають молекулярні паттерни двох типів: асоційовані як з інвазією патогену, патоген-асоційовані молекулярні паттерни (PAMPs), так і з ендогенним клітинним пошкодженням, пошкодження-асоційовані молекулярні паттерни (DAMPs), таким чином ініціюючи сенсорні шляхи і шляхи відповіді. Ад'юванти PAMP-типу є лігандами спеціальних імунних рецепторів, іменованих Toll-подібними рецепторами (TLRs), експресованих на мембранах лейкоцитів, і можуть прямо діяти на DC, впливаючи на силу, потужність, швидкість, тривалість, уклін, широту і межі адаптивного імунітету. Ад'юванти DAMP-типу сигналізують через прозапальні шляхи і стимулюють імунну клітинну інфільтрацію, презентацію антигену і созрівання ефекторних клітин. Цей клас ад'ювантів включає мінеральні солі, масляні емульсії, наночасточки і поліелектроліти і утворюють колоїди і молекулярні агрегати, комплексні, гетерогенні структури [39].

Ад'юванти алюмінію активують NLRP3 або NALP3 інфламасоми, індуюючи caspase-1 (інтерлейкін-1 ковертуючий фермент) і прозапальні цитокіни інтерлейкін (IL)-1 $\beta$  і IL-18 природженими

клітинами [11, 29, 37, 38]. Активація NLRP3 ад'ювантами алюмінію відбувається множинними механізмами, такими як травма і розрив фаголізосом, генерація реактивних видів кисню, включаючи витікання K(+), і через вивільнення з ушкоджених тканин молекул, котрі утворюють пошкодження-асоційовані молекулярні паттерни (DAMP), такі як сечова кислота і АТФ [29, 38].

Вважають також, що роль NALP3 і інфламасом у клітинному шляху, індукованому галуном, залишається суперечливою [40]. Мало відомо про клітини-мішені, рецептори і сигнальні шляхи, пов'язані з галуном [27]. Механізми, через які ад'юванти алюмінію стимулюють імунні відповіді, вчені і дотепер одноставно визнають незрозумілими [2, 3, 37, 7, 17, 29, 30, 24, 38, 31, 25, 26].

Процес адсорбції антигенів є залежним від фізико-хімічних характеристик і антигенів, і ад'ювантів алюмінію. Найбільшою рушійною силою поверхневої адсорбції модельних протеїнів на різних типах ад'ювантів алюмінію є електростатичні взаємодії. Молекулярна вага білкових антигенів, хлорид натрія, фосфатний буфер, денатуруючі агенти, заряд, розмір часточок алюмінію значно змінюють їх адсорбційну здатність [4].

#### **Дія ад'ювантів алюмінію на різні типи клітин у дослідженнях *in vitro***

Показано, що ізольовані макрофаги, стимульовані гідроксидом алюмінію, містять великі персистентні внутрішньоклітинні кристалічні включення. Макрофаги, навантажені гідроксидом алюмінію, виявили потенційну здатність індукувати відповіді МНС-II-рестрикованої антиген-специфічної пам'яті. Це дає підстави вважати, що антиген-презентуючі макрофаги відіграють ключову роль у реакції на вакцини з гідроксидом алюмінію, що може бути важливим у створенні відповідей пам'яті і довготривалого післявакцинального захисту [28].

Дослідження *in vitro* показали також, що ад'юванти алюмінію підсилюють антигенну акумуляцію у 100 разів, а презентацію антигену дендритними клітинами у 10 разів, встановлено зменшення деградації протеїну у DC після обробки ад'ювантом при порівнянні з розчинним протеїном окремо [24].

На моделі *in vitro* для дослідження механізму індукції ад'ювантами алюмінію фагоцитуючої антиген-презентуючої клітини у запальну клітину показано, що культивування людських клітин моноцитів лінії THP-1 з ад'ювантом алюмінію призводить до зменшення клітинної проліферації, пригнічення протеолітичного ферменту фаголізосом і активності катепсину L. Пригнічення відбувалося при концентрації ад'юванту у декілька разів нижчій, чим знайдено у місці ін'єкції вакцини, що містила ад'ювант алюмінію [26].

Вперше продемонстровано, що обробка U-937 клітинної лінії моноцитів людини ад'ювантом алюмінію здатна викликати запальний стан і активацію протеолітичного каскаду. Фактично, клі-

тини, оброблені Imject Alum, дозо-залежно підвищували рівні декількох цитокинів і протеїназ, вказуючи на те, що медіатори моноцитів можуть бути можливими біомаркерами захворювань, пов'язаних з алюмінієм [41].

Запропонований неочікуваний механізм, пояснюючий, як кристалічна структура ад'ювантів алюмінію взаємодіє з імунною системою, і як мембрани плазми дендритних клітин можуть поводитися як генеральний рецептор для щільних структур. Незалежний від інфламасомних та мембранних протеїнів, галун з істотною силою зв'язує мембранні ліпіди плазми дендритних клітин. Результуючий сортуючий ліпід активує оборотну фагоцитарну відповідь, котра веде до поглинання антигену. Такі активовані дендритні клітини, без подальшої асоціації з галуном, показують високу афінність і стійке зв'язування з CD4(+) Т-клітинами через адгезивні молекули ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) і LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen-1). Відповіді дендритних клітин галун запускає шляхом ушкодження мембранних ліпідних структур [27].

#### **Наслідки ін'єкцій ад'ювантів алюмінію на тваринних моделях**

Безпечність ад'ювантів алюмінію визначається у великій мірі тим, чи залишається речовина локалізованою у місці ін'єкції або дифундує і акумулює у віддалених органах.

При вакцинації на тваринних моделях описано характерні властивості м'язових інфільтрованих макрофагів, які спостерігалися і у гістологічних реакціях у людей із діагнозом макрофагальний міофасцит [28].

Моделлю для розуміння локальних реакцій на алюміній-вміщуючі вакцини стали гістопатологічні дослідження змін у місці внутрішньом'язової ін'єкції адсорбованого на алюмінії правцевого анатоксину (Alum-ТТ), чистого правцевого анатоксину (ТТ) або ад'юванту алюмінію (Alum alone) у мишей, зроблені через 20 тижнів після разового введення. Спостерігалось помітне ушкодження м'язових волокон і інфільтрація нейтрофілів навкруги залишків алюмінію, і іноді, після ін'єкції Alum-ТТ, утворилися декілька мікроабсцесів. Декілька зрілих гранульом галуни знайдено у групі Alum-ТТ, тоді як у групі Alum alone була невелика кількість незрілих гранульом галуни. Група ТТ показала лише легке ушкодження м'язових волокон і гостре запалення у ранній стадії. У групі Alum-ТТ була добре розвинута лімфоїдна тканина, і гранульоматозні ушкодження видимі навіть через 20 тижнів після ін'єкції; однак ці зміни до того часу вже зменшились у групі Alum alone [35].

Імунні відповіді у м'язах мишей на алюміній-вміщуючі ад'юванти проявилися у потужному підсиленні продукції хемокінів і швидкому рекрутингу клітин CD11b(+). Нейтрофіли реагували раніше за всіх і були численнішим типом клітин, далі – моноцити і еозинофіли, пізніше – дендри-

тні клітини і макрофаги. Всі рекрутовані типи клітин поглинали ад'ювант і антиген (флуоресцентні форми антигену овалбуміну), щоб транспортувати їх до дренажних лімфовузлів. Знайдено антиген-позитивні нейтрофіли і моноцити в межах часів від моменту ін'єкції, пізніше слідували В-клітини і дендритні клітини. [31]. Флуоресцентний замінник алюмінію, поглинутий клітинами моноцитарної лінії у тканинах, потрапляв до селезінки і повільно акумулювався у мозку [32].

При дослідженні персистенції алюмінію при внутрішньом'язовому введенні CD-1 мишам галуно, галун-вміщуючої вакцини і ад'ювантів галуно, помічених нанодіамантами, оцінювались час персистенції у місці ін'єкції, транслокація галуно з місця ін'єкції до лімфоїдних органів, поведінка дорослих CD-1 мишей після внутрішньом'язової ін'єкції галуно (400µgAl/kg). Вперше показано вражаюче сповільнену системну транслокацію часточок ад'юванту. Одночасно спостерігалася помітно сповільнена транслокація галуно до дренажних лімфовузлів здебільшого до 270 дня. Переміщення до селезінки було затримано таким же чином (найбільша кількість часточок до 270 дня). Показано ранню мозкову транслокацію до 45 дня після підшкірної ін'єкції 200µgAl/kg [34].

Дослідження потенційних поведінкових фенотипів та ушкоджень центральної нервової системи з використанням підшкірних ін'єкцій гідроксиду алюмінію новонародженим CD-1 мишам у дозах, відповідних діючим календарям щеплень у країнах Скандинавії та США, одержали релевантні свідчення про пошкодження ЦНС у ранньому післянатальному періоді [23].

У безпорідних самців CD-1 мишей виявився значно підвищений апоптоз моторних нейронів і збільшення реактивних астроцитів і мікрогліальної проліферації у спинному мозку і корі. Барвник Моріна виявив присутність алюмінію у цитоплазмі моторних нейронів, у деяких нейронах був також позитивний тест на присутність гіперфосфорилуваного жовто-коричневого протеїну, патологічної ознаки різних неврологічних захворювань, включаючи хворобу Альцгеймера і лобно-височну деменцію. Поведінковий аналіз мишей, котрим ввели шість доз алюмінію гідрохлориду, виявив значні ушкодження моторних функцій і зменшення здатності просторової пам'яті [15].

Встановлено, що біоперсистентні часточки, вкриті галуном флуоресцентні нанопібрили, при введенні у м'язи мишей захоплюються клітинами моноцитарної лінії і потім відносяться до віддалених органів, дренажуючись через лімфатичні вузли і кров, вірогідно через грудну протоку, з відстроеною і кумулятивною транслокацією до мікрогліальних клітин мозку. Проникнення алюмінію до мозку, при нормальних умовах, трапляється у надзвичайно низьких рівнях, що можливо пояснює значну толерантність галуно всупереч його високому нейротоксичному потенціалу [17].

Встановлено, що у мишей ад'юванти алюмінію спричиняють клітинну смерть і відповідне вивільнення ДНК клітини хазяїна, котре діє як пошкодження-асоційований молекулярний патерн (DAMP), потужний ендogenous імуностимулюючий сигнал, опосередковуючий ад'ювантну активність галуно [29, 30]. З одного боку, ДНК хазяїна викликає первинні В-клітинні реакції, включаючи продукцію IgG1, через фактор 3 відповіді інтерферону(Irf3)-незалежні механізми. З іншого боку, ДНК хазяїна також стимулює «канонічні» Т-хелперні типу 2 (Th2) реакції, пов'язані з переключенням IgE ізотипу і периферійними ефекторними реакціями, через Irf3-залежні механізми [30].

У мишей, 6-разово імунізованих галуном, були індуквані потужні запальні відповіді – підвищення Gr1(+)/CD11b(+) клітин у селезінці, рівнів TNF-альфа, багатофункціонального прозапального цитокіну, синтезованого переважно моноцитами і макрофагами, та IL-10, збільшення кількості плямистих некротичних фокусів при гістологічному дослідженні печінки, що дає підстави вважати, що істотні терапевтичні ефекти, які спостерігалися у хронічних пацієнтів з гепатитом В, імунізованих лише галуном, можуть бути приписані запальним відповідям [40].

У відсутність ад'юванту алюмінію антигени поглиналися дендритними клітинами (DC) лімфатичного вузла-резидента, котрий набуває розчинного антигену через аферентні лімфатичні судини, тоді як після ін'єкції галуно, антиген був поглинутий, оброблений і презентований моноцитами запалення, котрі мігрували з очеревини, таким чином перетворюючись на запальні DC, котрі індуквали персистентні Th2 відповіді. Підсилюючі ефекти галуно на клітинний і гуморальний імунітет були повністю усунені, коли CD11c(+) моноцити і DC були умовно вичерпані при імунізації. DC-керовані відповіді були усунені у MyD88-дефіцитних мишей і після обробки сечовою кислотою, маючи на увазі індукцію сечової кислоти. Ці дані дають підстави вважати, що ад'ювант галуно є імуногенними шляхом використання «природного ад'юванту», запальних дендритних клітин через індукцію ендogenous сигналу загрози сечової кислоти [25].

Біоперсистенція галуно може бути пов'язана з його лізосом-дестабілізуючою дією, котра вірогідно обумовлена прямим кристалічно-вимушеним проривом фаголізосомальних мембран. Макрофаги, які безперервно приймають чужорідні часточки у свій цитозоль, ймовірно повторюватимуть, з мінливою міжособистісною ефективністю, спеціалізовану форму аутофагії (ксенофагії) до тих пір, поки вони розміщують чужорідні речовини. Успішне розділення часточок у подвійних мембранних аутофагосомах і подальше злиття з відновленими та реокисленими лізосомами буде піддавати галун лізосомальному кислому рН, єдиному фактору, котрий може солюбілізувати часточки галуно.

Мозкова транслокація часточок галуни пов'язана з механізмом Троянського коня, описаним раніше для інфекційних часточок (HIV, HCV), котрі підкоряються цитокіну CCL2 (C-C motif ligand 2 або MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1), сигналізуючи великому запальному моноцитарному хемоатрактанту [33].

Таким чином, огляд негативних ефектів ад'ювантів алюмінію викликає побоювання щодо широкого їх використання у складі вакцин і для застосування в якості загальних імунних стимуляторів [8]. Можливо, майбутні ад'юванти, займаючи певні передбачувані рецептори, будуть використані для обходу TLR-сигналізуючого шляху, щоб уникнути загальних побічних ефектів ад'ювант-активованих TLRs, таких як локальне запалення і загальне нездужання через імунну відповідь на антиген усього організму [5].

Відносна нестача ресурсів і фондів для розвитку ад'ювантів лише підтримує монополію галуни. Щоб дати серйозний виклик верховенству ад'ювантів алюмінію, новий ад'ювант має подолати багато великих перешкод, забезпечувати потужне підсилення дії вакцини з максимумом толерантності і безпечності, бути не менш простим, стерпним, мати мінімальну ціну, що є серйозним викликом для багатьох претендентів у ад'юванти [3].

### Література

- Esposito S. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): clues and pitfalls in the pediatric background / S. Esposito, E. Prada, M. V. Mastroliola [et al.] // *Immunol. Res.* – 2014. – Vol. 60 (2-3). – P. 366-375.
- Kool M. Alum adjuvant: some of the tricks of the oldest adjuvant / M. Kool, K. Fierens, B. N. Lambrecht // *J. Med. Microbiol.* – 2012. – Vol. 61. – P. 927-934.
- Petrovsky N. Carbohydrate-based immune adjuvants / N. Petrovsky, P. D. Cooper // *Expert Rev. Vaccines.* – 2011. – Vol. 10(4). – P. 523-537.
- Gupta R. K. Aluminum compounds as vaccine adjuvants / R. K. Gupta // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 1998. – Vol. 32(3). – P. 155-172.
- Israeli E. Adjuvants and autoimmunity / E. Israeli, N. Agmon-Levin, M. Blank, Y. Shoenfeld // *Lupus.* – 2009. – Vol. 18(13). – P. 1217-1225.
- Gherardi R. K. Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome / R. K. Gherardi // *Rev. Neurol. (Paris).* – 2003. – Vol. 159(2). – P. 162-164.
- Cain D. W. Disparate adjuvant properties among three formulations of "alum" / D. W. Cain, S. E. Sanders, M. M. Cunningham, G. Kelsoe // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 31(4). – P. 653-60.
- Shaw C. A. Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? / C. A. Shaw, D. Li, L. Tomljenovic // *Immunotherapy.* – 2014. – Vol. 6(10). – P. 1055-1071.
- Colafrancesco S. Sjögren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) / S. Colafrancesco, C. Perricone, R. Priori, G. Valesini, Y. Shoenfeld // *J. Autoimmun.* – 2014. – Vol. 51. – P. 10-16.
- Exley C. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome / C. Exley, L. Swarbrick, R. K. Gherardi, F. J. Authier // *Med. Hypotheses.* – 2009. – Vol. 72(2). – P. 135-139.
- Vera-Lastra O. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum / O. Vera-Lastra, G. Medina, P. Cruz-Dominguez Mdel [et al.] // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 9(4). – P. 361-373.
- Perricone, C. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects / C. Perricone, S. Colafrancesco, R. D. Mazar [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2013. – Vol. 47. – P. 1-16.
- Shoenfeld Y. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants / Y. Shoenfeld, N. Agmon-Levin // *J. Autoimmun.* – 2011. – Vol. 36(1). – P. 4-8.
- Shaw C. A. Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity / C. A. Shaw, L. Tomljenovic // *Immunol. Res.* – 2013. – Vol. 56(2-3). – P. 304-316.
- Shaw C. A. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration / C. A. Shaw, M. S. Petrik // *J. Inorg. Biochem.* – 2009. – Vol. 103(11). – P. 1555-1562.
- Rivas E. Macrophagic myofasciitis in childhood: a controversial entity / E. Rivas, M. Gómez-Arnáiz, J. R. Ricoy [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2005. – Vol. 33(5). – P. 350-356.
- Gherardi R. K. Biopersistence and systemic distribution of intramuscularly injected particles: what impact on long-term tolerability of alum adjuvants? / R. K. Gherardi, J. Cadusseau, F. J. Authier // *Bull. Acad. Natl. Med.* – 2014. – Vol. 198(1). – P. 37-48.
- Israeli E. Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease / E. Israeli, N. Agmon-Levin, M. Blank, Y. Shoenfeld // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 41(2). – P. 163-168.
- Ragunathan-Thangarajah N. Distinctive clinical features in arthralgic patients with and without aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis: an exploratory study / N. Ragunathan-Thangarajah, C. Le Beller, P. Boutouyrie [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2013. – Vol. 128. – P. 262-266.
- Passeri E. Long-term follow-up of cognitive dysfunction in patients with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis (MMF) / E. Passeri, C. Villa, M. Couette [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2011. – Vol. 105(11). – P. 1457-1463.
- Rigolet M. Clinical features in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis / M. Rigolet, J. Aouizerate, M. Couette [et al.] // *Front Neurol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 230.
- Israeli E. The sick building syndrome as a part of the autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants / E. Israeli, A. Pardo // *Mod. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 21(3). – P. 235-239.
- Shaw C. A. Administration of aluminium to neonatal mice in vaccine-relevant amounts is associated with adverse long term neurological outcomes / C. A. Shaw, Y. Li., L. Tomljenovic // *J. Inorg. Biochem.* – 2013. – Vol. 128. – P. 237-244.
- Ghimire T. R. Alum increases antigen uptake, reduces antigen degradation and sustains antigen presentation by DCs in vitro / T. R. Ghimire, R. A. Benson, P. Garside, J. M. Brewer // *Immunol. Lett.* – 2012. – Vol. 147(1-2). – P. 55-62.
- Kool M. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells / M. Kool, T. Soullie, M van Nimwegen [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 205(4). – P. 869-882.
- Ohlsson L. Aluminium based adjuvants and their effects on mitochondria and lysosomes of phagocytosing cells / L. Ohlsson, C. Exley, A. Darabi [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2013. – Vol. 128. – P. 229-236.
- Flach T. L. Alum interaction with dendritic cell membrane lipids is essential for its adjuvanticity / T. L. Flach, G. Ng, A. Hari [et al.] // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17(4). – P. 479-487.
- Rimaniol A. C. Aluminum hydroxide adjuvant induces macrophage differentiation towards a specialized antigen-presenting cell type / A. C. Rimaniol, G. Gras, F. Verdier [et al.] // *Vaccine.* – 2004. – Vol. 22(23-24). – P. 3127-3135.
- Oleszycka E. Immunomodulatory properties of the vaccine adjuvant alum / E. Oleszycka, E. C. Lavelle // *Curr. Opin. Immunol.* – 2014. – Vol. 28. – P. 1-5.
- Marichal T. DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity / T. Marichal, K. Ohata, D. Bedoret [et al.] // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17(8). – P. 996-1002.
- Calabro S. Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes / S. Calabro, M. Tortoli, B. C. [et al.] // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 29(9). – P. 1812-1823.
- Gherardi, R. K. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology / R. K. Gherardi, F. J. Authier // *Lupus.* – 2012. – Vol. 21(2). – P. 184-189.
- Gherardi R. K. Biopersistence and brain translocation of aluminum adjuvants of vaccines / R. K. Gherardi, H. Eidi, G. Crépeaux [et al.] // *Front Neurol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 4.
- Crépeaux G. Highly delayed systemic translocation of aluminum-based adjuvant in CD1 mice following intramuscular injections / G. Crépeaux, H. Eidi, M. O. David [et al.] // *J. Inorg. Biochem.* – 2015. – Vol. 152. – P. 199-205.
- Goto N. Histopathological studies of reactions in mice injected with aluminum-adsorbed tetanus toxoid / N. Goto, K. Akama // *Microbiol. Immunol.* – 1982. – Vol. 26(12). – P. 1121-1132.
- Mats A. N. Antivaccine misinformation about rate of adverse effects and toxicity of vaccines / A. N. Mats, A. V. Goldshtein // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 2010. – Vol. (2). – P. 111-118.
- Sprefaco R. The controversial relationship between NLRP3, alum, danger signals and the next-generation adjuvants / R. Sprefaco, P. Ricciardi-Castagnoli, A. Mortellaro // *Eur. J. Immunol.* – 2010. – Vol. 40(3). – P. 638-642.

38. Aimanianda V. Novel cellular and molecular mechanisms of induction of immune responses by aluminum adjuvants / V. Aimanianda, J. Haensler, S. Lacroix-Desmazes [et al.] // Trends Pharmacol. Sci. – 2009. – Vol. 30(6). – P. 287-295.
39. Powell B. S. Polyionic vaccine adjuvants: another look at aluminum salts and polyelectrolytes / B. S. Powell, A. K. Andrianov, P. C. Fusco // Clin. Exp. Vaccine Res. – 2015. – Vol. 4(1). – P. 23-45.
40. Wang X. Y. Responses to multiple injections with alum alone compared to injections with alum adsorbed to proteins in mice / X. Y. Wang, X. Yao, Y. M. Wan [et al.] // Immunol. Lett. – 2013. – Vol. 149(1-2). – P. 88-92.
41. Ligi D. Aluminum induced inflammatory and proteolytic alterations in human monocytic cell line / D. Ligi, M. Santi, L. Croce [et al.] // J. Inorg. Biochem. – 2015. – Vol. 152. – P. 190-198.
19. Ragunathan-Thangarajah N. Distinctive clinical features in arthralgic patients with and without aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis: an exploratory study / N. Ragunathan-Thangarajah, C. Le Beller, P. Boutouyrie [et al.] // J. Inorg. Biochem. – 2013. – Vol. 128. – P. 262-266.
20. Passeri E. Long-term follow-up of cognitive dysfunction in patients with aluminum hydroxide-induced macrophagic myofasciitis (MMF) / E. Passeri, C. Villa, M. Couette [et al.] // J. Inorg. Biochem. – 2011. – Vol. 105(11). – P. 1457-1463.
21. Rigolet M. Clinical features in patients with long-lasting macrophagic myofasciitis / M. Rigolet, J. Auouizerate, M. Couette [et al.] // Front Neurol. – 2014. – Vol. 5. – P. 230.
22. Israeli E. The sick building syndrome as a part of the autoimmune (auto-inflammatory) syndrome induced by adjuvants / E. Israeli, A. Pardo // Mod. Rheumatol. – 2011. – Vol. 21(3). – P. 235-239.
23. Shaw C. A. Administration of aluminium to neonatal mice in vaccine-relevant amounts is associated with adverse long term neurological outcomes / C. A. Shaw, Y. Li, L. Tomljenovic // J. Inorg. Biochem. – 2013. – Vol. 128. – P. 237-244.
24. Ghimire T. R. Alum increases antigen uptake, reduces antigen degradation and sustains antigen presentation by DCs in vitro / T. R. Ghimire, R. A. Benson, P. Garside, J. M. Brewer // Immunol. Lett. – 2012. – Vol. 147(1-2). – P. 55-62.
25. Kool M. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells / M. Kool, T. Soullié, M. van Nimwegen [et al.] // J. Exp. Med. – 2008. – Vol. 205(4). – P. 869-882.
26. Ohlsson L. Aluminium based adjuvants and their effects on mitochondria and lysosomes of phagocytosing cells / L. Ohlsson, C. Exley, A. Darabi [et al.] // J. Inorg. Biochem. – 2013. – Vol. 128. – P. 229-236.
27. Flach T. L. Alum interaction with dendritic cell membrane lipids is essential for its adjuvanticity / T. L. Flach, G. Ng, A. Hari [et al.] // Nat. Med. – 2011. – Vol. 17(4). – P. 479-487.
28. Rimaniol A. C. Aluminum hydroxide adjuvant induces macrophage differentiation towards a specialized antigen-presenting cell type / A. C. Rimaniol, G. Gras, F. Verdier [et al.] // Vaccine. – 2004. – Vol. 22(23-24). – P. 3127-3135.
29. Oleszycka E. Immunomodulatory properties of the vaccine adjuvant alum / E. Oleszycka, E. C. Lavelle // Curr. Opin. Immunol. – 2014. – Vol. 28. – P. 1-5.
30. Marichal T. DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity / T. Marichal, K. Ohata, D. Bedoret [et al.] // Nat. Med. – 2011. – Vol. 17(8). – P. 996-1002.
31. Calabro S. Vaccine adjuvants alum and MF59 induce rapid recruitment of neutrophils and monocytes that participate in antigen transport to draining lymph nodes / S. Calabro, M. Tortoli, B. C. [et al.] // Vaccine. – 2011. – Vol. 29(9). – P. 1812-1823.
32. Gherardi, R. K. Macrophagic myofasciitis: characterization and pathophysiology / R. K. Gherardi, F. J. Authier // Lupus. – 2012. – Vol. 21(2). – P. 184-189.
33. Gherardi R. K. Biopersistence and brain translocation of aluminum adjuvants of vaccines / R. K. Gherardi, H. Eidi, G. Crépeaux [et al.] // Front Neurol. – 2015. – Vol. 6. – P. 4.
34. Crépeaux G. Highly delayed systemic translocation of aluminum-based adjuvant in CD1 mice following intramuscular injections / G. Crépeaux, H. Eidi, M. O. David [et al.] // J. Inorg. Biochem. – 2015. – Vol. 152. – P. 199-205.
35. Goto N. Histopathological studies of reactions in mice injected with aluminum-adsorbed tetanus toxoid / N. Goto, K. Akama // Microbiol. Immunol. – 1982. – Vol. 26(12). – P. 1121-1132.
36. Mats A. N. Antivaccine misinformation about rate of adverse effects and toxicity of vaccines / A. N. Mats, A. V. Gol'dshtein // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. – 2010. – Vol. (2). – P. 111-118.
37. Spreafico R. The controversial relationship between NLRP3, alum, danger signals and the next-generation adjuvants / R. Spreafico, P. Ricciardi-Castagnoli, A. Mortellaro // Eur. J. Immunol. – 2010. – Vol. 40(3). – P. 638-642.

## References

1. Esposito S. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): clues and pitfalls in the pediatric background / S. Esposito, E. Prada, M. V. Mastroliia [et al.] // Immunol. Res. – 2014. – Vol. 60 (2-3). – P. 366-375.
2. Kool M. Alum adjuvant: some of the tricks of the oldest adjuvant / M. Kool, K. Fierens, B. N. Lambrecht // J. Med. Microbiol. – 2012. – Vol. 61. – P. 927-934.
3. Petrovsky N. Carbohydrate-based immune adjuvants / N. Petrovsky, P. D. Cooper // Expert Rev. Vaccines. – 2011. – Vol. 10(4). – P. 523-537.
4. Gupta R. K. Aluminum compounds as vaccine adjuvants / R. K. Gupta // Adv. Drug Deliv. Rev. – 1998. – Vol. 32(3). – P. 155-172.
5. Israeli E. Adjuvants and autoimmunity / E. Israeli, N. Agmon-Levin, M. Blank, Y. Shoenfeld // Lupus. – 2009. – Vol. 18(13). – P. 1217-1225.
6. Gherardi R. K. Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome / R. K. Gherardi // Rev. Neurol. (Paris). – 2003. – Vol. 159(2). – P. 162-164.
7. Cain D. W. Disparate adjuvant properties among three formulations of "alum" / D. W. Cain, S. E. Sanders, M. M. Cunningham, G. Kelsoe // Vaccine. – 2013. – Vol. 31(4). – P. 653-60.
8. Shaw C. A. Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? / C. A. Shaw, D. Li, L. Tomljenovic // Immunotherapy. – 2014. – Vol. 6(10). – P. 1055-1071.
9. Colafrancesco S. Sjögren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) / S. Colafrancesco, C. Perricone, R. Priori, G. Valesini, Y. Shoenfeld // J. Autoimmun. – 2014. – Vol. 51. – P. 10-16.
10. Exley C. A role for the body burden of aluminium in vaccine-associated macrophagic myofasciitis and chronic fatigue syndrome / C. Exley, L. Swarbnick, R. K. Gherardi, F. J. Authier // Med. Hypotheses. – 2009. – Vol. 72(2). – P. 135-139.
11. Vera-Lastra O. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum / O. Vera-Lastra, G. Medina, P. Cruz-Dominguez Mdel [et al.] // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 9(4). – P. 361-373.
12. Perricone, C. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects / C. Perricone, S. Colafrancesco, R. D. Mazar [et al.] // J. Autoimmun. – 2013. – Vol. 47. – P. 1-16.
13. Shoenfeld Y. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants / Y. Shoenfeld, N. Agmon-Levin // J. Autoimmun. – 2011. – Vol. 36(1). – P. 4-8.
14. Shaw C. A. Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity / C. A. Shaw, L. Tomljenovic // Immunol. Res. – 2013. – Vol. 56(2-3). – P. 304-316.
15. Shaw C. A. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration / C. A. Shaw, M. S. Petrik // J. Inorg. Biochem. – 2009. – Vol. 103(11). – P. 1555-1562.
16. Rivas E. Macrophagic myofasciitis in childhood: a controversial entity / E. Rivas, M. Gómez-Arnáiz, J. R. Ricoy [et al.] // Pediatr. Neurol. – 2005. – Vol. 33(5). – P. 350-356.
17. Gherardi R. K. Biopersistence and systemic distribution of intramuscularly injected particles: what impact on long-term tolerability of alum adjuvants? / R. K. Gherardi, J. Cadusseau, F. J. Authier // Bull. Acad. Natl. Med. – 2014. – Vol. 198(1). – P. 37-48.
18. Israeli E. Macrophagic myofasciitis a vaccine (alum) autoimmune-related disease / E. Israeli, N. Agmon-Levin, M. Blank, Y. Shoenfeld // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2011. – Vol. 41(2). – P. 163-168.

### Реферат

НЕГАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ АДЪЮВАНТАМИ ВАКЦИН  
Елисеєва І.В., Бабич Е.М., Белозерский В.И., Ждамарова Л.А., Колпак С.А.

Ключевые слова: вакцины, адъюванты, соли алюминия, механизм действия, негативные эффекты, синдром ASIA.

Обзорная статья посвящена современному взгляду на механизмы адъювантности и эффекты адъювантов вакцин на здоровье человека, в опытах *in vitro* и на животных моделях. Охарактеризован синдром ASIA, к которому относятся синдром Войны в Морском Заливе (GWS), синдром макрофагального миофасцита (MMF), силиконозис и послевакцинальные феномены. Рассмотрены другие патологические состояния, которые связывают с возможным действием адъювантов, а именно: Sick Building Syndrome (SBS), синдром Sjogren's (SjS), неврологические дефициты подобные болезни Альцгеймера, расстройства спектра аутизма. По результатам экспериментов прослежены этапы биоперсистенции и транслокации наночастиц алюминия в организме. Показаны преимущества наиболее распространенных и старейших адъювантов – солей алюминия и их недостатки как иммуномодуляторов. Обзор негативных эффектов адъювантов алюминия вызывает опасения относительно широкого их использования в составе вакцин.

### Summary

NEGATIVE EFFECTS INDUCED BY VACCINE ADJUVANTS

Yelyseieva I. V., Babych Ye. M., Zhdamarova L. A., Belozerskiy V. I., Kolpak S. A.

Key words: vaccines, adjuvants, aluminium salts, mechanisms of action, negative effects, ASIA syndrome.

The review article is devoted to modern view on mechanisms of adjuvanticity and effects of vaccine adjuvants upon human health, *in vitro* experiments and laboratory animals models. The syndrome of ASIA which includes a Gulf War Syndrome (GWS), a syndrome of macrophagic myofasciitis (MMF), siliconosis, and post-vaccination phenomena are thoroughly described. Other pathological states associated with possible effect of adjuvants are also considered, they are Sick Building Syndrome (SBS), Sjogren's syndrome (SjS), neurological deficient condition resembling Alzheimer's disease, autism spectrum disorder. The results of the experiments enabled us to reveal the stages of biopersistence and translocation of aluminium nanoparticles in the body. Advantages of the most widespread and oldest adjuvants as aluminium salts as well as their shortcomings as immunomodulators are presented. Reviewing adverse reactions produced by adjuvants of aluminum causes concern about their wide use as a component of vaccines.

УДК: 616:34 – 008 – 053.2 – 092 – 085

**Кравченко Т.Ю., Копійка Г.К., Горностаєва Н.Ю., Лосєва К.О., Годлевська Т.Л.**

## **СИНДРОМ ПОДРАЗНЕНОГО КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ: ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТА НАПРЯМКИ ТЕРАПІЇ**

Одеський національний медичний університет

*В статті розглянуті етіопатогенетичні аспекти синдрому подразненого кишечника у дітей. Відповідно сучасній концепції, СПК розглядається як біопсихологічне захворювання, у розвитку якого важливу роль відіграє взаємозв'язок психологічних факторів, вегетативних дисфункцій з моторними та секреторними порушеннями різних відділів кишечника. Проаналізовані питання сучасної діагностики, клінічні прояви та підходи до терапії з урахуванням основних патогенетичних механізмів розвитку хвороби. При розробці лікувальних програм необхідно враховувати індивідуальність кожної дитини, поряд із диференційованим підходом до призначення лікарських препаратів відповідно до варіанту СПК, а також дотримуватись необхідних строків лікування, що дозволить досягти більш швидкого позитивного ефекту.*

Ключові слова: синдром подразненого кишечника, функціональна патологія кишечника, діти, біопсихологічне захворювання.

Актуальність функціональної патології кишечника (ФПК) у структурі гастроентерологічних захворювань визначається її достатньо високою розповсюдженістю у дитячому віці. Зростання кількості функціональних порушень пояснюється з одного боку збільшенням кількості факторів ризику у формуванні даної патології, з другого – розвитком медичних знань в галузі патогенетичних аспектів, а також застосуванням нових методів та алгоритмів діагностики і лікування на ранніх стадіях розвитку процесу [1,8,20].

Розповсюдженість ФПК дуже варіабельна та складає за різними джерелами від 9 до 48% [12].

Варіабельність епідеміологічних даних багато в чому залежить від соціального, економічного, культурного статусу країни. Більш часто по допомогу з приводу ФПК звертаються у розвинутих країнах, що пояснюється високим соціально – культурним рівнем населення, а також достатнім рівнем розвитку медицини. Також функціональна патологія може приховуватись під масками інших захворювань. Пацієнти, особливо у дебюті хвороби, часто звертаються за допомогою до непрофільних спеціалістів (хірурги, ендокринологи, гінекологи).

У структурі ФПК одне з провідних місць за-