

Aktuálne poznatky o hliníku v úlohe vakcínového adjuvantu

©2011-2012 Mgr. Peter Tuhársky
Iniciatíva pre uvedenie si rizík očkovania, o.z.
rizikaockovania.sk

Upozornenie: Tento informatívny materiál je vyjadrením názoru autora a nesmie sa považovať za lekárske odporúčanie. Rozhodnutia týkajúce sa zdravia konzultujte so svojim lekárom.

Abstrakt

Hliník sa používa ako vakcínový adjuvant už 80 rokov. Napriek tomu, chýbajú základné bezpečnostné informácie týkajúce sa tohto typu použitia u detí. Pri hodnotení toxicity musíme brať do úvahy nielen akútnu a chronickú toxicitu, o ktorých máme stále len obmedzené informácie, ale aj úplne ignorovanú synergickú toxicitu – potencovanie ostatnými neurotoxicými zložkami a environmentálnymi vplyvmi, a napokon excitotoxicitu. Podstatná skupina problémov súvisí priamo s atribútmi a mechanizmami pôsobenia hliníku na imunitný systém, ktoré sa až v ostatných rokoch dočkali aspoň čiastočného vysvetlenia. Hliník senzitivuje nielen voči adsorbovaným antigénom, ale aj iným molekulám v blízkosti, čo môže mať ďalekosiahle následky. Podľa najnovších zistení, účinok spočíva v deštrukcii buniek hostiteľa a uvoľnení zvyškov DNA, čím je výrazne dráždená Th2 zložka imunity. Nahradenie hliníka vo výrobe súčasných typoch vakcín inými adjuvantmi je nákladné a preto málo pravdepodobné. Východiskom pre zníženie epozície je preskúmanie všetkých možností prevencie a liečby predmetných ochorení a prehodnotenie efektívnosti a opodstatnenosti jednotlivých vakcín.

1. História

História používania hliníka ako adjuvantu sa odvíja od začiatku 20. storočia. Vo vývoji boli vakcíny proti záškrtu, tetanu a čiernemu kašľu. Tieto ochorenia sú tzv. toxínom-sprostredkované: samotné baktérie nie sú obzvlášť škodlivé, ale produkujú mimoriadne silné toxíny, ktoré spôsobujú ťažký priebeh ochorenia. Vývoj vakcín sa preto sústredil na úlohu, zabezpečiť imunitu voči bakteriálnym toxínom - očkovaný človek by sa síce mohol nakaziť baktériou (aj šíriť nákazu), ale teoreticky by nemal dostať ťažké formy ochorenia. Aj z týchto dôvodov sú tieto vakcíny mimo debatu o tzv. kolektívnej imunite - propagovanej, no zatiaľ vedecky

nepreukázanej hypotéze, že zaočkovanie väčšiny obyvateľstva bráni šíreniu ochorenia a chráni aj neočkovaných.

Výroba týchto vakcín prebieha dodnes nasledovným alebo veľmi podobným spôsobom: baktérie sa pestujú vo veľkých fermentačných nádobách, potom sú zabité a ich toxíny sú oslabené formaldehydom - čo je paradox, pretože formaldehyd sám osebe je karcinogén a neurotoxín. Oslabený toxín sa nazýva toxoid a je aktívnou zložkou vakcíny. Po filtrácii a ďalších krokoch je vakcína pripravená na použitie. Prvá toxoidová vakcína proti záškrtu sa začala obmedzene používať v roku 1913.^[1]

Tento výrobný postup sa samozrejme nezaobišiel bez problémov. Baktérie sa neriadia nejakými výrobnými normami, množstvo vyprodukovaného toxínu sa medzi jednotlivými výrobnými sériami líšilo a v niektorých prípadoch bola preto jeho neutralizácia nedokonalá. Zvyšovať dávku formaldehydu nebolo vhodným riešením. Lenže ak sa do vakcíny dostal aktívny toxín, hoci aj v minimálnych dávkach, spôsoboval vážne nežiaduce účinky. Navyše, k vyvolaniu imunitnej odpovede boli potrebné značné dávky toxoidu, ktorý tiež nie je neškodný.

Riešenie prišlo v roku 1926 s objavom, že hliník podstatne zosilňuje imunitnú odpoveď.^[2] Bolo možné použiť podstatne menšie dávky toxoidu, čím sa podstatne zlacnila a zrýchlila výroba a mierne zlepšila aj bezpečnosť vakcíny. Vakcíny už bolo možné vyrábať v masovom meradle pre potreby plošných očkovacích programov, ktoré boli spustené v 30.-40. rokoch. Hliník sa rýchlo začal rutinne používať ako adjuvant (zosilňovač účinku) a adsorbent (nosič antigénu).

Tento "veľký úspech" však bol zatienený niekoľkými skutočnosťami:

- Bezpečnosť hliníka nebola preskúmaná. Považoval sa za v podstate neškodnú látku, hoci dôkazy nehovorili v jeho prospech.

- Nebol známy mechanizmus účinku. Nikto nevedel, ako vlastne funguje, ale panovala všeobecná spokojnosť nad jeho výsledkami.
- Zabudlo sa na mimomedicínske faktory, ktoré zabezpečili ústup infekčných ochorení dávno pred masovým zavedením očkovania. Zasluby sa potom neprávom pripísali očkovaniu.^[3-8]
- Ignorovali sa publikované teoretické^[9-30] i praktické^[31-51] informácie o možnostiach účinnej liečby týchto ochorení a dodnes sú v podstate neznáme.

2. Problémy toxicity

2.1. Akútna toxicita

Prvé správy o rizikosti hliníka boli k dispozícii už v roku 1911, avšak už vtedy sa bežne používal v potravinárstve, takže sa im nevenovala pozornosť.^[186] Postupom desaťročí sa zistilo, že zlúčeniny hliníka poškodzujú nervovú sústavu, kosti a reprodukčné schopnosti. Je preto neuveriteľné, že u týchto dnes už známych jedovatých látok dodnes neboli stanovené bezpečnostné hranice, a ešte neuveriteľnejšie, že sa napriek absencii noriem plošne používajú u malých detí! Viaceré výskumné tímy sa pokúsili aspoň odhadnúť bezpečnostné hranice u dospelých ľudí, žiadny výskum však zatiaľ neobjasnil vplyv hliníka na vyvíjajúci sa mozog dieťaťa.

V roku 1989 bol vykonaný 6-týždňový experiment na myšiach, ktoré boli sledované na viditeľné známky toxicity. Skupina ktorá dostala veľkú dávku hliníka, bola výrazne menej aktívna a strácala srst'. Výsledkom experimentu, po úprave faktorom opatrnosti pre ľudí (3) a faktorom individuálnej odchýlky (10), bol odhad, že potravinová dávka s minimálnym rizikom (MRL) je pre ľudí 2mg/kg hmotnosti denne. Keďže potravinový hliník sa vstrebáva len z nepatrnej časti (0,01-0,3%), po úprave pre potreby injekčného použitia dostávame teoretickú hodnotu 2-60µg/kg, avšak vzhľadom k výsledkom experimentu by sa zrejme nemala považovať za "minimálne riziko".^{[52-53][185-186][229]}

Ďalšia štúdia v tom roku preukázala, že u potkaních mláďat sú neurotoxické už dávky hliníka 2,5mg/kg vo forme laktátu.^{[197][186]}

V roku 1996 prehodnocovala Americká akadémia pediatrie údaje o bezpečnosti hliníka v súvislosti s otravami hliníkom v roztokoch infúznej výživy. Konštatovala, že chýbajú presné bezpečnostné údaje, a po vyhodnotení publikovaných informácií odhadla, že dávka 100µg/l plazmy je už toxická a že hranica toxicity sa pravdepodobne nachádza ešte nižšie.^[54] Európska lieková agentúra (EMA) upresňuje, že podľa štúdie u dospelých dialyzovaných pacientov (Sjögren, 1992), už hladina 59µg/l spôsobuje poruchy mozgovej činnosti

a 100µg/l je toxická pre kosti (osteomalácia).^[257-258] Keďže dojčatá majú typicky 0,3-0,5l plazmy, môžeme skonštatovať, že ak dojčatá koluje v plazme 18-30µg hliníka, môžeme už hovoriť o otrave, pričom hranica bude zrejme ešte nižšie, lebo údaj ešte nebol korigovaný podľa vyššej citlivosti detí.

V roku 1998 Federálny úrad pre lieky a potraviny v USA (FDA) prikázal výrobcovi infúzných roztokov, aby v príbalovom letáku zverejnili varovanie, že môžu byť toxické, pretože u ľudí s nedostatočnou funkciou obličiek sa toxicita objavuje už pri dennej dávke nad 4-5µg/kg hmotnosti.^[55-57]

Treba pritom brať na zreteľ, že dojčatá celkovo nemajú ešte plne rozvinutú činnosť obličiek. Najhoršie sú na tom predčasne narodené deti s hmotnosťou pod 1850g; podľa štúdie z roku 1997, hliník z intravenózne vyživy im môže spôsobiť neurologické poškodenia, ktoré sa prejavujú zaostávaním v mentálnom vývoji, vyhodnotenom vo veku 18 mesiacov. Bežná výživa (19±8µg/l) mala v štúdiu riziko poškodenia až 39%, výživa so zníženým obsahom hliníka (3±1µg/l) 17%. Výskumníci odhadujú, že každý deň bežnej intravenózne vyživy znamená zníženie BMDI o 1 bod. K výskumu ich priviedlo úmrtie predčasne narodeného dieťaťa na otravu hliníkom z infúznej výživy.^[183] Smrteľná hladina hliníka v mozgu predstavuje len 3-10 násobok hladiny považovanej za bežnú.^[185]

Na základe takýchto výskumov, FDA v roku 2010 vydala reguláciu, podľa ktorej infúzne roztoky môžu obsahovať maximálne 25µg hliníka na liter^[58] (predtým viacerí výrobcovia prekročovali aj takto vysokú hranicu).^[254] Z pohľadu vyššie uvedeného, ani takáto dávka sa nedá považovať za plošne bezpečnú.^[58]

Logicky vyvstáva otázka, ako sú na tom vakcíny. Európsky liekopis stanovuje len pohodlnú hranicu 1,25mg pre hliník v úlohe adsorbentu v jednej dávke vakcíny.^{[234][257]} FDA odporúča neprekračovať 850µg hliníka v adjuvantoch na jednu dávku vakcíny,^[237] ale toto obmedzenie je dané požiadavkami na účinnosť, nie bezpečnosť. Nikto dodnes nestanovil obmedzenia pre celkový obsah hliníka vo vakcíne, a nikto nepozná hranicu bezpečnosti u dojčiat,^[186] ale je zrejme, že bezpečnosť alebo toxicita hliníka bude závisieť nielen od jeho dávky, ale aj od farmako/toxikokinetiky (parametrov aktivity po vstupe do tela).

Pokiaľ ide o dávku, takmer každá neživá vakcína potrebuje určité množstvo hliníka ako adjuvant. Ak sa vakcíny skombinujú do jednej, obsah hliníka sa sčítava. Napríklad najpoužívanejšia detská vakcína Infanrix Hexa, ktorá kombinuje 6 rôznych vakcín v jednej, má deklarovaný obsah hliníka až 820µg (hydroxid hlinitý 0,95mg + fosforečnan hlinitý 1,45mg). Podáva sa súbežne s vakcínou Prevenar 13, ktorá pridáva ďalších 125µg,^[235] alebo Synflorix, ktorá ho obsahuje až 500µg,^[236] takže celkovo dostane dojča do svalu najmenej 945-1320µg hliníka v jeden deň.

Prečo "najmenej"? Pretože výrobca deklaruje len ten hliník, ktorý do vakcíny zámerne pridal (ako adjuvant alebo adsorbent). Podľa niektorých odhadov však vakcína obsahuje ešte viacej hliníka vo forme kontaminácií z výrobných surovín, ktorý sa nesleduje a neuvádza. Kým chemické formy deklarovaného hliníka sú známe (hydroxid hlinitý, fosforečnan hlinitý a kamenec draselno-hlinitý), chemická forma kontaminácií už taká známa nie je. Z toho vyplýva, že pri vakcínach nielenže nepoznáme presnú dávku hliníka, ale nepoznáme ani chemickú formu jeho podstatnej časti, a preto nemáme ani presné informácie o jeho farmako/toxikokinetike.

Farmako/toxikokinetika je však veľmi dôležitá. Nekritickí zástancovia očkovania často používajú argument "veď aj dojčenské mlieko obsahuje také dávky hliníka ako vakcíny", je to však hrubá demagogia: ide o prakticky neporovnateľné veci, pretože biodostupnosť hliníka z potravín je 300-10000× nižšia (v závislosti od formy hliníka a mnohých fyziologických faktorov). Je o to znepokojujúcejšie, že aj v mlieku je dávka považovaná za privysokú!^[193] Pokiaľ ide o dojčené deti, ich príjem hliníka z mliečka je len 2µg denne, čo sa s dávkou z vakcíny takmer nedá porovnávať.^[261]

Už vieme, že zo svalu sa drvivá väčšina hliníka dostane do krvného obehu.^{[186][198][257]} Podstatná je pritom otázka, ako rýchlo sa to deje, pretože ak by sa to dialo pomaly, tak by bola táto dávka hliníka značne rozložená v čase a telo by malo viac priestoru včas sa ho zbaviť, takže hladina by sa nemusela podstatne zvýšiť. Ak by sa však dostal do obehu rýchlo, hladina by sa podstatne zvýšila a akútne presiahla hranicu bezpečnosti.

Žiaľ, odpoveď zatiaľ presne nepoznáme. Výskumy sú doposiaľ veľmi obmedzené, ale už je zrejmé, že toxicita, rýchlosť vstrebania a aj eliminovania (vylúčenia) sa líši podľa jednotlivých chemických foriem,^{[52-53][186][207]} takže neznalosť presného zloženia kontaminujúceho hliníka situáciu značne komplikuje. Pokiaľ ide o deklarovaný hliník, ten je síce vo forme zle rozpustných solí, ale zistilo sa, že v prostredí organizmu sú aj tieto absorbované, líšia sa len odhady rýchlosti tohto procesu. Z dostupných štúdií sa môžeme domnievať, že hliník takmer okamžite začne prechádzať do krvného obehu, pričom už prvý deň po očkovaní sa dostane do obehu viac než polovica a ostatok v priebehu dní až týždňov, pričom približne mesiac je hladina zvýšená. Malé zvyškové množstvo ostáva dlhodobo (až niekoľko rokov) v mieste vpichu a provokuje imunitný systém, čo zrejme súvisí s autoimunitou a excitotoxicitou (viz. ďalej).^{[186][192][202][209][211][219-222]}

Rýchle vstrebávanie z miesta vpichu zvykne byť spochybňované na základe štúdie Flarend *et al* (1997) na dvoch dospelých králičích samiciach,^[237] lenže je tu mnoho problémov. Formy hliníka v štúdiu boli síce

obdobné ako vakcínové adjuvanty, ale bez adsorbovaných antigénov, čo, ako uvidíme, môže mať závažné dopady na rýchlosť eliminácie a hladinu v plazme. Voľba dospelých jedincov bola nevhodná, pretože farmakokinetika hliníka je u detí je odlišná než u dospelých. Voľba pohlavia experimentálnych zvierat bola chybná, pretože autizmus, ktorého jednou z príčin by mohla byť toxicita hliníka, postihuje 4× častejšie chlapcov než dievčatá, a tento zatiaľ neobjasnený fakt môže teoreticky súvisieť aj s odlišnosťami v spracovaní hliníka.^{[255][259][272]} Voľba králikov ako laboratórny model bola tiež nevhodná, pretože králiky majú veľmi vysokú autonómnú syntézu vitamínu C (až 226mg/kg/deň), takže disponujú relatívne 20× vyššou dávkou než ľudské deti (či už dojčené matkami s úrovňou príjmu podľa ODD, alebo kŕmené náhradnou výživou podľa ODD), a až 260× vyššou než dospelí ľudia s príjmom na úrovni ODD.^[238] Vitamín C má pritom ochranný vplyv voči toxicite hliníka,^[239-246] zrejme kvôli ochrane buniek pred peroxidáciou lipidov,^[239-252] a dokonca uľahčuje jeho vylúčovanie,^[253] čo opäť sťažuje aplikáciu výsledkov štúdie u ľudí. Flarend meral hladinu hliníka v krvi a podľa nej usudzuje, že za 28 dní trvania experimentu sa vstrebalo len 17% vo forme hydroxidu a 51% vo forme fosforečnanu a močom bolo vylúčených 6% a 22% v uvedenom poradí, ale v čase ukončenia experimentu hladina stále neklesala, čiže hliník sa stále ešte uvoľňoval z miesta vpichu. Hladina v krvi celkovo nevytvára o množstve vstrebaného hliníka, pretože nevieme, aká časť sa stihla uložiť v tkanivách tela, vrátane mozgu. Navyše, údaje jedného králika sa kvôli odlišnej forme hliníka líšili až 3-násobne oproti druhému, čo značne sponchybňuje akékoľvek zovšeobecňovanie nameraných údajov. Štúdia bola založená na tom, že časťou podaného hliníka bol izotop ²⁶Al, avšak nevieme, či sa tento izotop správa v organizme rovnako ako bežný hliník, inými slovami, či jeho koncentrácia v krvi a/alebo tkanivách verne kopírovala koncentráciu väčšinového základného hliníka. Štúdia o tomto neposkytuje žiadny dôkaz. Existujú pritom prípady, kedy sa izotopy správajú v organizme odlišne, napríklad v prípade jódu a štítnej žľazy. Celkovo môžeme skonštatovať, že takto stavaná štúdia na dvoch dospelých králičích samiciach neposkytuje relevantné údaje o farmakokinetike hliníka u detí.

Ďalšou komplikáciou dostupných poznatkov je, že farmakokinetika hliníka, ktorý je vo vakcína použítý ako adsorbent, je úplne odlišná od bežných chemických foriem, pretože veľkosť typických antigénovo-hliníkových molekúl (24-83kDa)^{[122-137][199-200]} presahuje filtračný prah obličiek (~18kDa). Takýto hliník teda nemôže byť odfiltrovaný obličkami a je preto teoreticky schopný dosiahnuť vyššie hladiny a mnohonásobne dlhšie trvajúcu toxicitu.^{[186][199]} V podstate ide čiastočne o zámer pri výrobe vakcín, pretože hliník ako

adsorbent má zabrániť rýchlemu biologickému odbúraníu antigénov. Súvisí tento fenomén s šokujúcim prípadom dievčaťa, ktoré utrpelo reumatickú artritídu do 24 hodín po očkovaní HPV vakcínou a ktorému o 2 roky neskôr zistili rekombinovanú (génovým inžinierstvom vyrobenú) DNA vírusu HPV v krvi? Totožná kontaminujúca rDNA bola podľa Sanevax preukázaná vo všetkých 13-tich testovaných vzorkách rôznych sérií vakcín. Je nejasné, či samotná povaha rDNA zabránila jej likvidácii v krvi, alebo to zapríčinil práve hliníkový adsorbent. Je otvorenou, nepreskúmanou otázkou, koľkým obetiam chronických následkov očkovania by sa preukázal v krvi niektorý "nezničiteľný" antigén pochádzajúci z vakcín.^[232]

V roku 2007 bol vykonaný experiment, ktorý prispel novými znepokojivými náhľadmi k debate o bezpečnosti hliníka. Myšiam boli podané dávky adjuvantov ekvivalentné antraxovej vakcíne: $2 \times 50 \mu\text{g}/\text{kg}$. Išlo teda o niekoľkonásobne nižšiu dávku ako dostávajú deti v rámci plošného očkovania. V rámci 6-mesačného sledovania a testovania, očkované myši boli podstatne bojzlivejšie, mali horšie pamäťové testy a o polovicu menšiu výdrž a svalovú silu oproti neočkovaným myšiam. Po usmrtení boli myši podrobené pitve; očkovaná skupina mala odumretých až 35% nervových buniek a v mozgu i mieche prítomné nervové bunky v rozklade. Experiment bol zopakovaný v roku 2009, avšak už so 6-timi dávkami vakcín. Ak porovnáme výsledky s pokusmi s potravinovým hliníkom z roku 1989, je zrejme, že injekčný hliník má omnoho závažnejšie dopady než potravinový, a to aj po započítaní pomeru biodostupnosti. Záver autorov bol nasledovný: "Sústavné používanie hliníkových pomocných látok v rôznych vakcínach (napr. hep. A a B, záškrt, tetanus, čierny kašeľ atď.) pre širokú verejnosť môže mať ešte oveľa ďalekosiahlejšie zdravotné následky. Kým sa podrobne nepreukáže bezpečnosť vakcín v rozsiahlych kontrolovaných dlhodobých štúdiách so zvláštnym zreteľom na nervový systém, môžu byť mnohé zo zaočkovaných osôb ohrozené. Otázkou, ktorá vyžaduje naliehavú pozornosť je, či ochrana pred obávanými chorobami zaváži viac než riziko, ktoré vyplýva zo samotnej toxicity vakcín."^{[100][211]}

2.2. Kumulatívna a chronická toxicita

Ďalšou komplikáciou je, že keď sa hliník dostane do krvného obehu, neostáva tam nečinne kolovať, ale rýchlo sa viaže na telesné nosiče, predovšetkým na transferín,^{[52][59]} a zapája sa do procesov v tele, ktoré naruša, zrejme kvôli tendencii nahrádzať v nich železo. Napokon sa ukladá v tkanivách tela - jeho cieľom sú kosti, pľúca, svaly, pečeň a mozog; prekonáva hematoencefalickú bariéru, pravdepodobne vďaka väzbe na transferín, a vďaka schopnosti narušiť ju. HE bariéra je navyše u malých detí nedovyvinutá a aj niektoré ďalšie

zložky vakcín ešte zvyšujú jej priepustnosť. Výskumy naznačujú, že u plodov počas tehotenstva a u malých detí sa hliník ukladá v mozgu v omnoho vyššej miere, než v staršom veku, kedy už prevláda skôr ukladanie v iných tkanivách tela. Mozog je na toxicitu hliníka najcitlivejší, hliník vstupuje do mozgových buniek, kde sa hromadí.^{[185-186][196][207][208][230-231]} Z krátkodobého hľadiska, u myši hladina hliníka v mozgu kulminovala na 2.-3. deň po očkovaní.^[184] Tieto poznatky majú závažné dôsledky nielen pre očkovanie detí, ale aj tehotných mamičiek; jednotlivé formy hliníka majú pritom vzhľadom na plod veľmi rôznu toxicitu.^{[186][226-228]}

Preto aj keby sa objavili presnejšie informácie o náraste hladiny v plazme po očkovaní, priniesli by len časť odpovede na otázku toxicity; to, že sa hliník vytratil z plazmy ešte nemusí znamenať, že prestal byť toxický alebo že sa ho telo zbavilo. Mohlo sa skôr stať to, že sa len sa od akútnej (okamžitej) toxicity presunul k chronickej (dlhodobej), skrátka že sa niekde uložil; bola by potrebná veľmi dobre navrhnutá štúdia, ktorá by brala do úvahy tieto možnosti. Bolo by tiež potrebné identifikovať citlivé subpopulácie, ktoré môžu byť ohrozené aj o niekoľko rádov nižšími dávkami, než bežná populácia, a nájsť spôsob, ako identifikovať deti k nim patriace, a to ešte pred očkovaním.

Zvýšená záťaž organizmu hliníkom môže zvyšovať náchylnosť na bakteriálnu sepsu.^[176] Hliník v tkanivách tela sa môže zúčastňovať degeneratívnych ochorení, napríklad je podozrivý z účasti na vzniku Alzheimerovej^{[60][181][187-188][194][100][211][213]} a Parkinsonovej choroby, amyotropnej laterálnej sklerózy, roztrúsenej sklerózy,^{[186][214]} syndrómu Zálivu, autizmu^{[186][215-217]} a epilepsie.^{[186][100][211]} Potkany, vystavené dlhodobým dávkam hliníka v prepočte ekvivalentným mestskej západnej strave, mali zníženú koncentráciu, zníženú výkonnosť priestorovej pamäte, zmeny v správaní (zmätenosť, repetitívne správanie) a mierne príznaky demencie.^{[186][194-195]} Podobné výsledky boli pozorované aj pri injekčnom podávaní ekvivalentom očkovaniu.^{[100][211]} U ľudí je známy dialýzový encefalopatický syndróm, kde hromadenie hliníka v mozgu (z dialyzačného roztoku) vedie až k demencii a k úmrtiu.^{[186][218]}

Baktérie absorbujúce železo používajú transportné systémy, ktoré môžu omylom absorbovať hliník alebo iné kovy. Týmto spôsobom sa môže zmeniť ich aktivita, virulencia a imunogénnosť. Hliník v tráviacej sústave je z tohto dôvodu podozrivý ako spolufaktor Crohnovej choroby; týmto je ilustrovaná nepredvídateľnosť vplyvu hliníka na baktérie, osídľujúce rôzne iné časti tela.^[177]

Ako vidno, je ťažké odhadnúť možné dopady hliníka v ľudskom tele.^[186] Je preto dôležité, koľko hliníka sa do tela dostáva z iných zdrojov, pretože tomu by mala byť prispôbená aj bezpečnostná hranica pre vakcíny - mala by už počítať s ostatnými zdrojmi. Aj

tak však vakcíny predstavujú najväčší zdroj hliníka v prvom roku života.^[59] Ide o zdroj atypický, lebo kým ostatné (potravinové) zdroje hliníka sú skôr dlhodobého charakteru a pomerne stabilne rozložené, v ambulancii dostáva dieťa nárazovo v jednom okamihu veľkú dávku hliníka z viacerých vakcín.

Je iróniou, že po zisteniach o toxicite hliníka úrady nariadili, aby sa prestal používať v hrncoch a príborsoch. Injekčný hliník takúto pozornosť a reakciu nevyvolal.

2.3. Synergická toxicita

Doposiaľ sme sa venovali len toxicite hliníka ako takého. Hliník je však len jednou zo zložiek vakcín, preto by sme mali niečo vedieť aj o vzájomnom nepriaznivom spolupôsobení zložiek na telo, čiže o synergickej toxicite.

Hliník patrí medzi neurotoxíny (látky poškodzujúce nervový systém) a preto je dosť znepokojivý fakt, že neurotoxíny sa zvyknú vzájomne potencovať (zvyšovať svoj účinok). Napríklad ak podáte potkanom dávku olova, ktorá zabije 1% z nich, a len 1/20 dávky ortute, ktorá sama osebe zabije 1% z nich, tak takáto kombinácia je 100% smrteľná.^[61] Haley *in vitro* preukázal, že 500nM dávka hydroxidu hlinitého a 50nM dávka thimerosalu, ktoré samé osebe ešte nespôsobujú signifikantné odumieranie neurónov do 6h, podané súbežne zabijú až 60% neurónov.^[259] Aj iné neurotoxíny sa potencujú^{[62-66][148][186]} a treba si uvedomiť, že samotná vakcína obsahuje viacero neurotoxínov: popri hliníku aj formaldehyd, ortuť (thimerosal; aj vo vakcínach z ktorých bol "odstránený" môže byť ešte stále vo zvyškových množstvách), a samotné toxoidy záškrtu, tetanu a čierneho kašľa sú do istej miery neurotoxické. Vakcína môže obsahovať aj malé množstvá nechcených kontaminantov ako sú olovo a kadmium. Viaceré z uvedených zložiek, ako aj niektoré ďalšie pomocné chemikálie (napr. polysorbát 80), otvárajú hematoencefalickú bariéru a umožňujú ľahší prienik toxínov do mozgu.

Ako teda pôsobí tento "neurotoxický koktejl" na dieťa, ktorého mozog je v krehkom štádiu prudkého vývoja? To presne nevieme a môžeme sa len domnievať, pretože touto otázkou sa výskumy nezaoberajú. Na zložky vakcín sa výskum zvykne pozeráť izolovane, akoby pôsobili na telo každá zvlášť. Avšak hliník i ortuť zasahujú niektoré biochemické procesy, ktorých narušenie súvisí s autizmom. Ak dôjde k poškodeniu, nemusí byť zreteľné a môže sa prejaviť až v určitej fáze vývoja, kedy sa má prejaviť tá-ktorá schopnosť, ktorú hliník poškodil. K objasneniu dopadov hliníka rozhodne neprispieva kontroverzné používanie adjuvantných zmesí alebo iných vakcín v úlohe placebo pri klinických skúškach vakcín. Placebo by malo byť neaktívne, bez účinkov, avšak hliník spôsobuje väčšinu nežiadu-

cich účinkov vakcín, čiže nespĺňa definíciu placebo a takéto skúšky zrejme trpia efektom maskovania.^{[186][260]}

Ako vidíme, problém je komplikovaný.^[186] Ba dokonca ešte komplikovanejší, pretože aj viaceré environmentálne faktory potencujú účinky neurotoxínov: pri najmenšom niektoré antibiotiká^[67] (vrátane neomycínu),^[259] polychlórované bifenyly,^[68] fajčenie,^[69] a predovšetkým fluór,^{[70][268]} ktorý aj v minimálnych dávkach formuje s hliníkom mimoriadne toxické fluórohlinité komplexy. Na toxicitu má vplyv aj dedičnosť a pohlavie; testosterón napríklad zhoršuje toxicitu ortute.^[259]

2.4. Excitotoxicita

Doteraz sme sa venovali iba priamej toxicite, ktorá vyplýva z chemického pôsobenia zlúčenín hliníka na zraniteľné tkanivá, najmä mozog. Takýto pohľad by však bol veľmi neúplný. Najnovšie výskumy odhaľujú celkom nový a nepreskúmaný svet neuro-endokrinných interakcií; nervový a imunitný systém nie sú izolované sústavy, práve naopak, sú v neustálej vzájomnej komunikácii napr. prostredníctvom cytokínov. Nežiaduce zásahy do periférneho imunitného systému zasahujú zároveň nervový systém. Experimentálne boli týmto spôsobom napríklad vyvolané sklony ku kŕčom/ epilepsii, stavy úzkosti, zápalové reakcie v mozgu apod. Vieme vôbec, čo spôsobuje očkovanie?^{[256][262-51]}

Jedným z najzávažnejších mechanizmov poškodenia mozgu prostredníctvom stimulácie imunitného systému je excitotoxicita. Prirodzená infekcia vyvoláva za normálnych okolností len krátkodobú aktiváciu imunitného systému. Po jej zvládnutí sa imunitný systém rýchlo upokojí, aby sa predišlo poškodzovaniu organizmu. Každá aktivácia imunitného systému totiž znamená aj aktiváciu mikrogliového imunitného systému mozgu, ktorý v záujme likvidácie útočníkov produkuje agresívne chemikálie - cytokíny, chemokíny, komplementy a iné, ktoré do istej miery poškodzujú aj mozog samotný. Rýchle utlmenie imunitnej reakcie je dôležité, aby sa minimalizovalo poškodenie a mozog sa mohol čím skôr zregenerovať.

Hliník vyvoláva dlhodobú aktiváciu imunitného systému (niekoľko týždňov), u niektorých ľudí dokonca až trvalú. Mikroglie a astrocyty sústavne chrlia svoje "chemické zbrane" proti útočníkom, ktorých niet (to len hliník presvedčil imunitný systém, že prebieha infekcia), takže mozog je pod "priateľskou paľbou". Takéto dlhodobé poškodzovanie môže viesť až k demencii a je jedným z možných mechanizmov vzniku autizmu. Chronickú aktiváciu imunitného systému môžu vyvolať aj živé vakcíny, v prípade, ak vyústia v chronickú infekciu.^{[186][192][202][209][211][219-222]}

Aj excitotoxicita má mnoho spolufaktorov. Zhoršuje ju prítomnosť neurotoxínov, najmä ortute, nedostatok antioxidantov, ktorý môže mať mnoho príčin, napríklad stravu chudobnú na vitamíny ("civilizovanú"),

stres, nedávnu alebo práve prebiehajúcu infekciu (aj miernu), znečistenie prostredia, glutamát v strave a iné.^{[71-72][211]} Ukazuje sa, že ak už má byť dieťa očkované, je mimoriadne dôležité, aby bolo úplne zdravé!

Samotný hliník sa do excitotoxicity zapája nielen prostredníctvom dráždenia imunitného systému, ale aj priamo – je to súčasť jeho neurotoxického pôsobenia.

3. Problémy mechanizmu účinku

Ďalšia skupina problémov vyplýva zo samotnej aktivity hliníka, z mechanizmu jeho účinku.

3.1. Selektívna stimulácia

Prácu imunitného systému vykonávajú najmä dve jeho zložky: bunková a humorálna. Môžeme si ich označiť Th1 a Th2. Tieto zložky fungujú do značnej miery vo vzájomnom protiklade - aktivácia jednej znamená útlm druhej. Táto dynamická forma rovnováhy pripomína hojdačku. Zvyčajne pri ochorení najprv nastupuje bunková imunita (Th1), ktorá zvláda väčšinu infekcií (i nádorových buniek), a až v druhej fáze sa zapája Th2, ktorá k uzdravovaniu prispieva produkciou protilátok. Po narodení je imunitný systém silne náchylný reagovať skôr v rovine Th2 a v prvých dvoch rokoch života hľadá svoju rovnováhu smerom k Th1. Na rozvinutie Th1 potrebuje správne podnety, preto sa dieťa zoznamuje s okolitým prostredím a mikróbami (všetko ochutnáva), čím trénuje imunitný systém k správnej reakcii a rovnováhe, ktorá ostáva po celý zvyšok života. *Neustále dlhodobé dráždenie Th2 imunity, aké spôsobujú hliníkové adjuvanty, prekážajú dieťaťu v rozvinutí Th1 imunity*; o.i. preto, lebo Th1 cytokíny, od ktorých závisí diferenciácia Th1 buniek, sa netvoria v situácii vybudenej Th2 imunity.^{[186][223-224]}^[233] Tento nepriaznivý účinok hliníka je vo vakcínach zosilnený fenoxyetanolom, ktorý patrí medzi inhibítory bunkovej imunity.

Pomerne dávno je známy fakt, že hliník spôsobuje produkciu protilátok typu IgG a IgE,^{[90][173-175][181]} ktoré sa spájajú s alergiami. Hovorí sa, že hliník "senzitivizuje" (vyvoláva citlivosť voči antigénom), čo je v podstate rovnaký pojem, ako "alergizuje". Fakt, že hliník je silný alergén, je známy už dávno.^{[73][181]} Na zvieratách sa ovalbumínové experimentálne modely astmy nezoabídu bez hliníkového adjuvantu.^[166]

Hliník dráždi selektívne predovšetkým imunitu typu Th2, ktorá je zodpovedná za produkciu protilátok.^{[74][90]}^{[170-172][175][192]} Provokácia Th2 však vedie k zosilňovaniu alergických a atopických sklonov. Tieto skutočnosti sú o hliníku dobre známe^{[75-89][166-169][186][223-224]} a sú v súlade s bežnou praxou, kde sa po očkovaní niekedy pozoruje zhoršovanie ekzémov a alergií. Navyše, neprirodzené (injekčné) vpravenie antigénov do tela, ktorým sa obchádzajú prirodzené signálne a bariérne systavy Th1

imunity, principiálne neučí imunitný systém správnej reakcii, ale skôr anafylaxii, čo je prirodzená reakcia tela na prítomnosť cudzorodej bielkoviny v tkanive tela. Fakt, že injekčne vpravená bielkovina vyvoláva anafylaxiu, je známy už 100 rokov.

Posilňovanie Th2 vedie k oslabovaniu Th1,^{[90-91][162]}^[266] zrejme aj preto sa v čase po očkovaní pozoruje zvýšená náchylnosť k infekciám, čo najmä (avšak nielen) v rozvojových krajinách môže viesť až k zvýšeniu detskej úmrtnosti. Svoj podiel viny má zrejme aj vakcínou vyvolaný chronický zápal, ktorý dlhodobo zvyšuje hladinu zápalových cytokínov, ako aj imuno-modulačný vplyv toxoidu čierneho kašľa.^{[162-163][182]}

Je len náhoda, že práve súčasná generácia detí, ktorá dostala počas svojho najdôležitejšieho vývojového štádia veľké, možno až toxické dávky hliníka, je tak veľmi zraniteľná voči bežným infekciám, a zároveň tak nebývale náchylná na alergie a atopické ochorenia?

Hliník môže vyvolať nežiaduce imunitné reakcie, napríklad eozinofíliu, granulomatózne reakcie, makrofágovú myofascitídu (MMF), ktorá môže súvisieť práve s vyprovokovanou reakciou Th2 ktorá sa nevie vypnúť, pravdepodobne kvôli dlhodobej prítomnosti hliníka v mieste vpichu, a ktorej tretina prípadov vyústi v chronické autoimúnne ochorenie ako napr. roztrúsenú sklerózu.^{[166][168][95][173][178-181][190-192][202][209-210][256]}

V tejto súvislosti je pozoruhodné, že klasická masívna Th2 reakcia, vyprovokovaná hliníkovými adjuvantmi, sa môže prevážiť do polarizácie Th1 (pozorovanej u niektorých autoimúnnych ochorení), ak sú prítomné niektoré typické zložky provokujúce Th1, akými sú napríklad lipopolysacharidy, alebo rekombinantné proteíny chrípkového vírusu, čo oboje patrí medzi aktívne zložky viacerých vakcín. Keďže vakcíny obsahujú aj množstvo rozličných kontaminantov, ako sú fragmenty zvieracích či ľudských tkanív, baktérií, vírusov apod., výsledné imunitné dopady vakcíny sa môžu líšiť podľa jednotlivých výrobných dávok vakcíny.^{[267][269-271]}

V súčasnosti je síce evidovaných len málo prípadov MMF, to však môže vyplývať z relatívnej novosti pojmu, ako aj z podobnosti s inými diagnózami, napríklad roztrúsenou sklerózou a chronickým únavovým syndrómom - chronickou únavou trpí až 93% chorých na MMF a až 53% spĺňa diagnostické kritériá chronického únavového syndrómu, a vzhľadom k veľkému podielu depresí a úzkosti u pacientov s MMF,^[256] časť pravdepodobne mylne skončí s niektorou psychiatrickou diagnózou. Vysoký výskyt porúch pozornosti u chorých na MMF vzbudzuje závažné otázky z pohľadu rastúceho počtu detí trpiacich na takéto poruchy.

Rozsiahlosť skupiny porúch spôsobených adjuvantmi a ich vzájomná podobnosť a prelínanie viedli k názoru, že ide viac-menej o variácie jedného autoimúnneho zápalového syndrómu - ASIA.^{[191][267]}

Očkovanie je teda celkom odlišný proces oproti prirodzenej infekcii a aj výsledky sú odlišné. Prirodzená infekcia vedie k posilneniu bunkovej imunity (Th1) a k produkcii širokej palety protilátok - najmä IgA, IgM, IgG. Hliník provokuje predovšetkým tvorbu IgG a IgE a bunkovú imunitu skôr oslabuje. Protilátky po očkovaní majú obmedzené trvanie (len niekoľko rokov) kým prirodzená imunita zvykne byť doživotná. Protilátky z očkovania nie sú zárukou odolnosti voči ochoreniu a sú nižšej kvality (napríklad pôsobia proti užšiemu spektru variácií antigénov než prirodzené protilátky po prekonaní ochorenia).

Hliník je použiteľným adjuvantom len pri chorobách, kde uzdravovanie závisí predovšetkým od produkcie protilátok. Pri chorobách, kde je potrebná najmä aktivácia bunkovej imunity, je neefektívny.^[174] Paradoxne, práve Th1 imunita, potláčaná očkovaním, je omnoho efektívnejšia voči vírusovým infekciám.^{[186][190][224-225]}

3.2. Všeobecná imunogenita

V roku 2003 prišli výskumníci na zaujímavosť - na to, aby hliník spôsobil imunitnú odozvu, vôbec nemusí byť na príslušný antigén adsorbovaný (viazaný), stačí, keď sa nachádza v blízkosti antigénu.^[92] Inými slovami, hliník už samotnou svojou prítomnosťou dokáže vyvolať imunitnú odozvu voči molekulám v jeho blízkosti. Toto zistenie má viacero závažných dôsledkov.

V mieste vpichu vakcíny sa nachádza množstvo molekúl ktoré sú telu vlastné. Za normálnych okolností proti nim imunitný systém neútočí, ale ak by na ne zaútočil omylom (napríklad pod tlakom hliníka), znamenalo by to vznik autoimúneho ochorenia. Mnoho vedeckých publikácií svedčí o tom, že v zriedkavých prípadoch očkovanie skutočne spôsobuje autoimúne ochorenia, napríklad rôzne neuritídy (zápaly nervov) vrátane Guillain-Barré syndrómu, ktorý sa prejavuje postupným ochrnutím rôzneho stupňa. Publikované sú aj reumatické problémy a roztrúsená skleróza v súvislosti s očkovaním. Mechanizmy týchto poškodení sú málo preskúmané.

Ak má injekčná ampulka gumené veko, uvoľňuje sa z neho latex. Táto miniatúrna dávka latexu stačí na to, aby bol človek injekciou alergizovaný voči latexu.^[93]

Možno sa zároveň práve pozeráme na jeden z mechanizmov vzniku *potravínových alergií*, ktoré zhodou okolností zaznamenali prudký nárast v čase rozširovania očkovacích programov. Viaceré vedecké publikácie^[94-97] ako aj patenty^[98] svedčia o tom, že vo vakcínach sa môžu nachádzať najrôznejšie rastlinné oleje. Ich presné zloženie však výrobca nemusí zverejňovať, ba dokonca ich môže utajovať v rámci obchodného tajomstva. Je logické podozrenie, že neprirodený vstup (injekcia) spolu s hliníkom by mohli spôsobiť neprirodenú (anafylaktickú) imunitnú odozvu aj voči týmto rastlinným bielkovinám. Ba čo viac, musíme

počítať s podobnou možnosťou aj u živočíšnych bielkovín, ktoré sa do vakcín dostávajú ako zvyšky divotvorných výrobných médií alebo zámerne, napríklad hovädzi albumín, želatína apod.

Napokon treba spomenúť náhodné kontaminácie vakcín, ktoré by týmto mechanizmom mohli teoreticky znamenať alergizáciu očkovaného človeka voči nepredvídateľným veciam.

3.3. Mediátor: naša vlastná DNA

Poznanie o aktivite hliníka, doteraz len veľmi obmedzené, sa dočkalo svojho najväčšieho nárastu v prvom desaťročí 21. storočia. Zistilo sa, že hliník zvyšuje pohlcovanie antigénu antigén-prezentujúcimi bunkami, dráždi predovšetkým Th2 C4 T-bunky, núti B-bunky k vyplaveniu vápnika v prípade stimulácie cez MHC II, že jeho aktivity sa zúčastňuje kyselina močová, a mnoho ďalších čiastkových informácií.^{[99][101-111] [175][166] [168][95][178-180][186][189]}

Najväčší príspevok k mozaike poznania hliníka ako adjuvantu však priniesol najnovší výskum, publikovaný v roku 2011. Zistil, že hliník pôsobí na imunitný systém prostredníctvom našej vlastnej DNA!^[112] Tento objav vyvolal vo vedeckej obci moment veľkého prekvapenia.

Mechanizmus je približne takýto: hliník v mieste vpichu zabíja naše bunky. Robí to zrejme dosť "drsným" spôsobom, pretože zo zabitých buniek sa pritom uvoľňujú fragmenty našej DNA (toto by sa pri prirodzenej bunkovej smrti nemalo diať). Imunitný systém to spozoruje a spúšťa reakciu, ktorá vedie k vytvoreniu protilátok; odozva B-buniek vedie k produkcii IgG1, odozva pomocných T-buniek typu 2 (Th2) vedie k produkcii IgE prostredníctvom mechanizmu závislého na Irf-3. Podstatnú úlohu zrejme zohrávajú zápalové dendritické bunky (najúčinnnejšie antigén-prezentujúce imunitné bunky).

Zjednodušene povedané, potulné franforce DNA sú pre imunitný systém neprijateľné a pôsobia ako červené súkno na býka. Takáto situácia jednoducho nemá nastávať a je znakom, že sa v danej oblasti deje niečo veľmi zlé. Imunitný systém hľadá vinníka, ktorý tú spúšť spôsobil, a objaví antigény, ktoré tam vakcína dopravila spolu s hliníkom. Začne proti nim produkovať protilátky.

Dôsledky týchto zistení sú opäť znepokojivé, a to nielen z pohľadu "kanibalistickej" povahy vakcín. Dá sa predpokladať, že kusy DNA, ktoré do tela unikajú zo zabitých buniek, môžu byť poškodené. Už desaťročia je známe, že bunky dokážu voľnú DNA prijať a použiť.^[255] Lenže použitie poškodenej DNA môže viesť k nepredvídaným dôsledkom, napríklad k poruchám aktivity buniek, k jej zániku, alebo aj k zvrhnutiu bunky v rakovinovú. Ak by sa toto stalo, tak v najnevhodnejšej chvíli, kedy je imunita Th1 potlačená na úkor

prudkej reakcie Th2, vyprovokovanej hliníkom. Okrem toho, niektoré vakcíny sa pestujú na nádorových bunkách a obdobný prenos onkogénnych faktorov prostredníctvom voľnej DNA z rakovinových buniek už bol experimentálne preukázaný. O tom, či vakcíny spôsobujú rakovinu, však chýbajú informácie, pretože karcinogenita vakcín sa netestuje.

Autori výskumu považujú provokáciu imunitného systému prostredníctvom DNA za možný zdroj imunitných porúch, a citujú u zvierat chronickú polyartritídu a smrteľnú anémiu, spôsobené uniknutou DNA.^{[160][136]}

V záveroch hodnotia, že tento a ďalší výskum pomôže pochopiť mechanizmus účinku hliníkových adjuvantov, čo sa zide pri vývoji nových. V tomto vzletnom závere však vnímavý čitateľ nájde niekoľko problémov: čiže, nevieme, ako funguje hliník, ale chceme ho niečím nahradiť? Ale ak nevieme, ako funguje, ako ho chceme nahradiť? A keď už budeme vedieť, ako funguje, tak ho nahradíme niečím, čomu znovu nebudeme rozumieť? Tieto absurdity napospol vyplývajú z toho, že na začiatku nasadenia hliníka niekto zanedbal výskum, a že 80 rokov to autority tolerovali.

Vidíme tu zároveň definitívnu odpoveď na tvrdenia o údajnej neškodnosti hliníka. Ako môže byť hliník neškodný, keď samotný jeho mechanizmus účinku spočíva v zabíjaní našich buniek?

4. Rozsah problému

Tieto informácie sú v celkovom obraze znepokojivé. Hliník nie je taký neškodný ako sa ľahkovážne predpokladalo v čase jeho zavedenia do plošného používania. Preto je dôležitá otázka, či sa hliníku môžeme vyhnúť. Odpoveď je nepriaznivá – je to najpoužívanejší adjuvant v ľudských vakcínach, a až na niektoré výnimky, používa sa v prakticky všetkých vakcínach, od toxoidových cez inaktivované až po konjugované, a iné.^[181]

Živé vakcíny hliník neobsahujú, pretože majú aj bez neho dostatočnú imunogénnosť. Majú však svoj vlastný okruh problémov. Napríklad BCG vakcína, ktorá do detského organizmu natrvalo zanesie živé mykobaktérie, sa podáva už na 4. deň po narodení, v čase, keď je imunitný systém naklonený smerom k Th2. Na boj s mykobaktériami však organizmus potrebuje silnú Th1 reakciu.^[162] Očkovanie prichádza úplne nevhod z pohľadu prirodzeného vývoja, čo ja aj príčinou väčšiny komplikácií tejto vakcíny, podanej v tomto veku (u starších detí je výskyt vážnych komplikácií už podstatne nižší). Po niekoľkých týždňoch, keď už organizmus dočíta a rozvinie Th1 reakciu a začne infekciu zvládať, dostane presne opačnú ranu - vakcíny s veľkým obsahom hliníka, ktoré potlačia Th1 imunitu.^[162] U niektorých detí sú dôsledkom bežné infekcie, u iných sa vakcínová tuberkulózná infekcia vymkne spod kontroly, takže sa nielen obnoví hnisanie ranky, ale mykobaktérie napadnú aj lymfatické uzliny, v naj-

horšom prípade aj kosti alebo iné orgány. Všetky tieto komplikácie znamenajú prerušenie akéhokoľvek ďalšieho očkovania a závažnú antibiotickú liečbu, často v spolupráci s chirurgickým odstránením zničených uzlín.

Z dlhodobého pohľadu, dá sa predpokladať, že takéto "umelé tsunami" raz v jednom (Th1), raz v druhom smere (Th2) nemusia mať práve najpriaznivejší vplyv na rozvoj prirodzenej imunity.^[233] Bolo by príliš odvážne predpokladať, že to má na imunitu ochromujúci vplyv? Súvisia tieto mechanizmy so znepokojivo chabým zdravím dnešnej generácie detí?

Vzťahy jednotlivých vakcín sú teda komplikované, napriek tomu sa vakcíny testujú prevažne len samostatne, bez ohľadu na nálož ostatných vakcín, s ktorými sa dieťa musí vysporiadať naraz alebo postupne.

5. Možnosti náhrady

5.1. Olejové adjuvanty

Problematickosť hliníka samozrejme vedie k otázke, či ho nie je možné nahradiť nejakým iným adjuvantom. Vývoj adjuvantov samozrejme napreduje, čoho súčasťou je aj snaha výskumníkov o pochopenie mechanizmov v pozadí hliníka. Existuje mnoho experimentálnych adjuvantov,^[181] ale výskum je najďalej v prípade olejových adjuvantov na báze minerálnych alebo biologických (najmä rastlinných) olejov, ktoré boli principiálne vymyslené Freudom už pred 50 rokmi. Aj tu sa však história zopakovala - nasadili sa bez dôkladného pochopenia mechanizmu ich účinku.^{[95][113-114][150][170]}

Olejové adjuvanty vyvolávajú silnú imunitnú odozvu, ale nie sú bez rizika. Experimenty na zvieratách preukázali, že dokážu vyvolať viaceré autoimúnne ochorenia, najmä reumatické (artritídu), neurologické (alergickú encefalomyelitídu, obdobu roztrúsenej sklerózy), alergickú aspermatogézu (spôsobujúcu neplodnosť) a alergickú neuritídu (zápal nervov), a to aj bez akéhokoľvek antigénu.^{[115-121][158]} Samozrejme, výsledky zvieracích pokusov sa nedajú priamo aplikovať na ľudí, a väčšina týchto nežiaducich účinkov sa u ľudí zatiaľ nepreukázala. Sú však mementom o nutnej obozretnosti. U ľudí je zatiaľ podozrenie na schopnosť olejových adjuvantov vyvolať lupus.^[119] Vplyv vakcín na plodnosť sa neskúma.

Príkladom kontroverzie je skvalén. Zdá sa, že imunitný systém ho toleruje len v tráviacej sústave, nervovej sústave a kĺboch, a ako prekurzor steroidov. Ak sa objaví v inej časti tela, najmä pod kožou, vyvoláva mohutnú imunitnú odozvu (vďaka čomu je uznávaný ako výkonný adjuvant). Lenže ak imunitný systém omylom vyvinie silnú imunitnú odozvu voči skvalénu, tak nastane poškodzovanie práve tých častí tela, kde je prirodzene prítomný, čiže kĺbov a nervov (a

to je vlastne aj základ niektorých vyššie uvedených nežiaducich účinkov u zvierat). Z tohto dôvodu je skvalén podozrivý z vyvolania syndrómu Zálivu, pretože postihnutí veteráni majú autoprotilátky proti skvalénu, čo by mohlo súvisieť s istou výrobnou sériou antraxovej vakcíny, ktorú boli dostali. Táto vakcína obsahovala tak hliník ako aj skvalén, čiže kombináciu adjuvantov silno dráždiacich Th2 imunitu. Mimochoďom, syndróm zálivu je podobný makrofágovej myofascitíde a jeden z jeho dvoch klastrov je klinicky totožný s amyotropnou laterálnou sklerózou.^{[150-155][192][198][211]}

Podozrenie na skvalén bolo neskôr spochybňované v rovine použitých laboratórných metód, a na základe zistenia, že aj zdraví dospelí ľudia majú protilátky proti skvalénu, hoci len v malých titroch. Avšak negatívna štúdia hodnotila len malé vzorky subjektov.^[157]

Ďalšia, "definitívna" štúdia (Phillips, 2009)^[156] má zase metodologické problémy: hodnotila iba vzorky od členov armády v službe, kde samozrejme chýbali tí, ktorí museli odísť zo služby kvôli ťažkým príznakom syndrómu Zálivu. Vyraďené boli aj osoby, ktoré hlásili zlú reakciu na očkovanie(!) a ďalej 144 osôb, ktoré hlásili niektoré z dlhého zoznamu ochorení. Za "chorých" boli označení tí, ktorí hlásili únavu a aspoň 3 ďalšie symptómy zo zoznamu s 38 položkami, a za zdravých tí, ktorí nehlásili žiadny. Lenže únava je len jeden z možných príznakov syndrómu, takže vyčlenení boli aj tí, ktorí mali iné príznaky syndrómu. O slabšej reprezentatívnosti kritérií svedčí aj fakt, že vo výsledku zaradili iba 7,4% ako "chorých", kým iné štúdie uvádzali 25-30%. Navyše, zoznam možných príznakov bol širší než v pôvodných štúdiách (38 vs 22 príznakov), takže postihnutí syndrómom v báze "chorých" osôb boli možno zriadení osobami chorými z iných príčin. Ďalšie skupiny osôb boli vyraďené, pretože neboli "ani zdravé, ani choré", alebo mali "nedostatok séra" pre vyhodnotenie. Ak dáme bokom kritériá autorov, tak zo 171 osôb, ktoré boli v Zálive, 91 malo protilátky (52%) kým zo 404 osôb, ktoré neboli, ich malo 161 (40%). Pôvodnou hypotézou v starších štúdiách bolo, že vojaci ochoreli kvôli antraxovej vakcíne, Phillips *et al* však vôbec neskúmali otázku, či osoby, ktoré dostali antraxovú vakcínu, majú vyššiu pravdepodobnosť alebo hladinu skvalénových protilátok oproti osobám, ktoré vakcínu nedostali.

Táto štúdia bola teda mimoriadne zdeformovaná a jej výsledky nemôžeme brať za smerodajné. Antraxová vakcína obsahujúca skvalén stále patrí na zoznam podozrivých. Kuriózne je, že autori rôznych štúdií sa nevedia zhodnúť ani na tom, či je skvalén silný alebo slabý adjuvant, možno preto, že je silný pri injekčnom podaní, ale slabý pri slizničnom.^{[156-157][159][164]}

Olejové adjuvanty sa v súčasnosti používajú ako patentované zmesi pod viacerými obchodnými názvami: AF03 (Sanofi-Pasteur), AS03 (GSK), MF59 (Novartis). Zvyčajne obsahujú aj polysorbát 80. Nachá-

dajú sa napríklad v niektorých chrípkových vakcínach, najmä tzv. pandemických, kde 4-násobne znižujú potrebné množstvo antigénov, čo umožňuje rýchlejšiu výrobu, a AS03 sa nachádza aj vo vakcíne proti ľudskému papilomavírusu (HPV). Štúdia síce nepreukázala zvýšené protilátky proti skvalénu u ľudí očkovaných chrípkovou vakcínou s obsahom MF59, ale zahŕňala len 50 subjektov.^[157]

Princíp činnosti je stále v rovine dohadov, jednou z teórií je, že v mieste injekcie makrofágy (imunitné bunky) pohltnú adjuvant spolu s antigénmi a presúvajú sa do lymfatických uzlín, pričom ich pohltený adjuvant postupne zabije; po apoptóze uvoľnia do lymfatickej uzliny pohltené antigény (spolu s adjuvantom), ktoré sú vzápätí pohltené uzlinovými dendritickými bunkami, ktoré spustia proces produkcie protilátok.^[170]

Za znepokojivé môžeme považovať zistenie, že kombinácia 2-3 adjuvantov, alebo opakovaná expozícia niektorému z nich, dokáže prelomiť geneticky dané bariéry organizmu voči autoimunitě. Dopady masívnych a opakovaných detských očkovaní v tomto smere dosiaľ neboli preskúmané.^[267]

Olejové adjuvanty sa považujú za značne reaktogénne a chýbajú rozsiahle zaslepené placebo kontrolované dlhodobé štúdie pre zistenie vplyvu starých i nových adjuvantov na zdravie.

5.2. Bude hliník nahradený?

Pozrime sa na príklad z nedávnej minulosti: v prípade thimerosalu (soli etyl-ortute) bolo odstránenie jednoduché - bol skrátka nahradený iným konzervantom (2-fenoxyetanol), alebo úplne vypustený, keďže jednodávkové balenia vakcín konzerváciu nevyžadujú. Pri hliníku je situácia omnoho zložitejšia, pretože je základnou zložkou vakcíny - bez neho vakcína nefunguje. Hoci výskum nových adjuvantov prebieha, možnosti náhrady sú zatiaľ len teoretické. Ak by skutočne malo dôjsť k nahradeniu hliníka iným adjuvantom, vyžadovalo by to rozsiahly výskum, ktorý by mal byť zároveň na ďaleko vyššej úrovni než v prípade hliníka, aby sa história "bľaženej" nevedomosti v nejakej podobe znovu nezopakovala. Museli by sa vyvinúť nové technológie výroby vakcín a prejsť registračnými procedúrami.

Všetky tieto kroky by vyžadovali mnohomiliardové investície a najmenej 10 rokov času. Žiadna akciová spoločnosť sa do takéhoto nákladného a riskantného podniku nepustí bez vážnych dôvodov, zotrvanie v zabehnutých postupoch je neporovnateľne jednoduchšie a prináša istý zisk. Jedným z príkladov je vakcína proti rubeole, kde dávno existuje technológia výroby bez použitia tkanív potratených ľudských plodov, vyvinutá japonskými výskumníkmi a dokonca masovo používaná pri výrobe vakcíny Takahashi. Možnosť zmeny technológie je teda dobre preskúmaná, napriek

tomu ostatní výrobcovia zotrúvajú pri starej neetickej technológii. Môžeme teda očakávať, že by sa do takejto zmeny pustili u vakcín, kde by museli financovať výskum a vývoj?

K takémuto kroku by bol potrebný silný tlak zo strany dozorujúcich úradov veľkých krajín a WHO, ktorý žiaľ nemôžeme očakávať, nakoľko majú s výrobcami dobré vzťahy a v súčasnosti prezentujú skôr snahu obhajovať *status quo* za každú cenu.^[212]

Keby aj došlo k vyvinutiu vhodného nehlinikového adjuvantu a jeho nasadeniu do vakcín, nadšené očkovanie takýmito vakcínami by nemuselo byť hneď dobrý nápad - zdokumentovanie závažných nežiaducich účinkov môže trvať viac než desaťročie.^[149]

5.3. Všeobecné problémy senzitivácie

Aj keby bol hliník nahradený iným, dokonca bezpečnejším adjuvantom, existujú niektoré principiálne problémy, ktoré bude obtiažne vyriešiť (ak je to vôbec možné). Ako upozornila Hoffmanová,^[147] už tým, že hliník vyvoláva imunitnú odozvu voči vakcínovým antigénom, môže teoreticky dochádzať ku krížovej senzitivácii voči niektorým potravinovým bielkovinám s rovnakou molekulovou hmotnosťou. Napríklad molekulovú hmotnosť 50kDa majú nielen antigény pre *Haemophilus Influenzae B* (HiB), záškrť, tetanus a *neisseria meningitidis*, ale aj arašid, mandľa, sója a kešu. Vakcína HiB obsahuje aj ďalšie frekventované molekulové hmotnosti totožné s potravinami: 20 a 43kDa (arašid), 37kDa (mandľa) a 49kDa (mango). Okrem toho ako nosný proteín využíva proteín záškrty alebo *n. meningitidis*, a podáva sa bežne s vakcínou proti tetanu; všetky majú 50kDa.^[122-146] Najmä vakcína HiB je označovaná za podozrivú z vyvolania potravinových alergií; možno práve skrížená senzitivácia je jedným z mechanizmov.

Okrem toho, antigén vakcíny proti hepatitíde B má 24 a 48kDa.^[200] Je zaujímavé, že pri chronickom únavovom syndróme resp. fibromyalgii sa preukázali protilátky proti antigénu s 48kDa,^[201] a že táto vakcína je podozrivá zo spojitosti s týmito postihnutiami.^{[203-206][209]}

Pertussis vakcína obsahuje antigén o.i. voči FHA; FA2 má 22kDa.^[273-274]

Mechanizmus *molekulárne mimikry* je ďalším vážnym problémom. Niektoré vakcínové antigény sú si podobné s molekulami telu vlastnými, takže hrozí, že imunitný systém napadne vlastné tkanivá. Napríklad povrchové bielkoviny vírusu hepatitídy B sú podobné myelínu, bielkovine použitej v izolačnom obale neurónov, a vakcína je silne podozrivá z vyvolania demyelinujúcich ochorení, ako napríklad roztrúsená skleróza. Samotné prekonanie hepatitídy B (zriedkavého, prevažne sexuálne a krvou prenosného ochorenia) dokáže vo výnimočných prípadoch spôsobiť takýto problém.^{[165][119]}

Tabuľka: Porovnanie molekulovej hmotnosti antigénov vo vakcínach a potravinách

antigén	molekulová hmotnosť [kDa]									
	50	49	48	43	37	27	22	20	16,5	16
HiB	x	x		x	x			x		x
arašid	x			x				x		x
záškrť*	x					x				
mandľa	x				x					
sója	x								x	
tetanus	x									
kešu	x									
n.men.*	x									
mango		x								
Hep.B			x							
pertus.							x			

*používa sa aj ako nosný proteín v niektorých HiB vakcínach

6. Záver

Uviedli sme si viaceré známe mechanizmy, ktorými môže hliník samostatne alebo s inými toxínmi poškodzovať nervový systém. Tieto poznatky sú o to závažnejšie, že poruchy správania, pozornosti, učenia sú v súčasnosti už epidemického charakteru, tak ako aj závažné vývojové poruchy, akou je napríklad autizmus, ktorého výskyt za ostatných 30 rokov vzrástol 100-násobne. Dnešná generácia detí trpí v nebývalej miere poruchami imunity rôzneho druhu, od výraznej prevalencie alergií, a to aj voči základným potravinám, cez imúnne deficiencie, až po autoimúnne ochorenia, ako napríklad detská cukrovka. Akou mierou k týmto vážnym problémom prispieva hliník? V súčasnosti sa môžeme len domnievať; oficiálne je verejnosť autoritami ubezpečovaná o tom, že hliník nepredstavuje žiadny problém a je úplne bezpečný.

Je nástojčivo potrebný poctivý výskum všetkých uvedených aspektov, ktorý výrobcovia i propagátori očkovania už 80 rokov dlhujú celej svetovej populácii. Výskum, ktorý by nevykonávali subjekty s ťažkými konfliktami záujmov, so silnými motívmi obhájiť *status quo*, ako sú výrobcovia vakcín a úrady zodpovedné za očkovaciu politiku, ako aj osoby s nimi finančne späté. Žiaľ, oblasť očkovania je konfliktmi záujmov tak prerastená, že takéhoto výskumu sa v blízkej budúcnosti pravdepodobne nedočkáme.

Okolnosti nedávajú nádej, že by v dohľadnej dobe došlo k odstráneniu hliníkových adjuvantov. Navyše, niektoré riziká, najmä jednostranná stimulácia imunity, skrížené reakcie a molekulárne mimikry, sa môžu

týkať aj iných adjuvantov. Jediným priamočiarým spôsobom, ako znížiť riziko hliníka (i iných adjuvantov), je odstrániť nadbytočné vakcíny.

Ziadať by sa preskúmať všetky (aj málo známe) možnosti prevencie a liečby predmetných ochorení. Napríklad sú prakticky ignorované možnosti výrazného zmiernenia priebehu čierneho kašľa pomocou vitamínu C, potvrdené aj kontrolovanými štúdiami. Informácie svedčia o podobných možnostiach liečby aj pre záškrt a tetanus.^[3-51]

Podrobné vyhodnotenie epidemiologických informácií by malo priniesť objektívne informácie o tom, ktoré vakcíny plnia a ktoré neplnia predpokladané ciele. Nefunkčné očkovacie programy by mali byť zrušené, a nie ešte posilňované, ako je v súčasnosti trendom. Niektoré vakcíny by sa z plošného očkovania mohli vyradiť prakticky ihneď, pretože ich prínos je od začiatku diskutabilný alebo až pochybný (napr. hepatitída B plošne u dojčiat).

Čiastočnou alternatívou, ako zmierniť nárazovú dávku hliníka, je rozdeliť očkovanie na menšie skupiny vakcín alebo jednotlivé vakcíny, avšak takýto postup má aj negatíva - znamená predĺženie stavu excitotoxicity a neprirodzeného výchýlenia imunitnej rovnováhy.

7. Zdroje

- [1] von Behring E. Ueber ein neues diphtherieschutzmittel. *Dtsch Med Wschr.* 1913;39: 873–876.
- [2] Glenny AT, Pope CG, Waddington H, Wallace U. Immunological Notes: XVII–XXIV. *J Pathol Bacteriol.* 1926;29:31–40.
- [3] Armstrong GL, Conn LA, Pinner RW. Trends in infectious disease mortality in the United States during the 20th century. *JAMA.* 1999 Jan 6;281(1):61-6. PMID: 9892452.
- [4] Gerhard Buchwald. Očkování — obchod se strachem. ALTERNATIVA s.r.o., 2003. ISBN 8085993767.
- [5] McKeown T, Record RG. Reasons for the Decline of Mortality in England and Wales during the Nineteenth Century. *Population Studies* 1962 Nov;16(2):94-122.
- [6] McKeown T, Record RG, Turner RD. An interpretation of the decline of mortality in England and Wales during the twentieth century. *Popul Stud (Camb).* 1975 Nov;29(3):391-422. PMID:11630508.
- [7] McKinlay JB, McKinlay SM. The Questionable Contribution of Medical Measures to the Decline of Mortality in the United States in the Twentieth Century. *Milbank Mem Fund Q Health Soc.* 1977 Summer;55(3):405-28. PMID:413067.
- [8] ChildHealthSafety: Vaccines Did Not Save Us – 2 Centuries of Official Statistics. <http://childhealthsafety.wordpress.com/graphs/>
- [9] Sherrington CS. The Integrative Action of Nervous System, p. 303, 112. New York: Yale University Press 1906.
- [10] Woring P, Sala T. *Rev franç De Péd.* 1921;4:509.
- [11] Harde and Philippe. Observations on the antigenic action of a diphtheric mixture of toxin and vitamin C. *C R hebdomadaire des seances de l'Académie des sciences et belles-lettres.* 1934;199:738
- [12] Jungeblut CW, Zwemer RL. Inactivation of diphtheria toxin in vivo and in vitro by crystalline vitamin C (ascorbic acid). *Proc Soc Exper Biol Med.* 1935;32:1229-34.
- [13] Schwarz and Cislighi. Experimental study of the biological action of ascorbic acid. Neutralizing effect on diphtheric toxin. *Minerva Med.* 1935;11:202.
- [14] Grooten and Bezssonoff. Sensitivity of the bacillus of whooping-cough with respect to vitamin C and hydroquinol. *C R Soc Biol.* 1935;120(29).
- [15] Herbrand W. *Endocrinology.* 1935;16:236.
- [16] Gottlieb E. On vitamin C and diphtheric toxin. *Ugeskrift for Laeger.* 1936(9):181.
- [17] Hanzlik, Terada. Protective measures against diphtheric intoxication. *J Pharm Exp Therap.* 1936;56(3):269.
- [18] Grooten O, Bezssonoff N. Action de la vitamine C sur la toxine diphthérique, et sensibilité du bacille de la coqueluche vis-a-vis de l'hydroquinol et de la vitamine C. *Ann de l'Inst Pasteur.* 1936;56:413-26.
- [19] Dañow I. Preliminary Note on the Treatment of Herpes and Shingles With Vitamin C (Ascorbic Acid). *Annals of Dermatology and Syphiligraphy* 1936 7E Série;7(9).
- [20] Von Jerney, Gagy and Baranyai. The inhibiting action of ascorbic acid on diphtheric intoxication in the guinea-pig. *Dtsch Med Wschr.* 1936;54(2).
- [21] Kligler IJ. Inhibitive Effect of Vitamin C on Toxin Production by C. diphtheria. *Nature* 1936 Aug 15;138:291.
- [22] Kligler IJ et al. Effect of Ascorbic Acid on Toxin Production of C. Diphtheriae in Culture Media. *J Bacteriol. (London)* 1937;45:414-29.
- [23] Sigal A, King CG. The Influence of Vitamin C Deficiency upon the Resistance of Guinea Pigs to Diphtheria Toxin. *J Pharmacol Exp Therapeutics.* 1937;61:1-9.
- [24] Jungeblut CW. Inactivation of Tetanus Toxin by Crystalline Vitamin C (l-Ascorbic Acid). *The Journal of Immunology,* 1937;33(3):203-14.
- [25] Schulze E, Hecht V. Über die Wirkung der Ascorbinsäure zur Diphtherie-Formol-Toxoid und Tetanus Toxin. *Klinische Wochenschrift* 1937;16:1460-3.
- [26] Kligler IJ, Guggenheim K. The Influence of Vitamin C on the Growth of Anaerobes in the Presence of Air, with Special Reference to the Relative Significance of Eh and O(2) in the Growth of Anaerobes. *J Bacteriol.* 1938 Feb;35(2):141-56. PMID: 16560090. PMCID: PMC374434.
- [27] Bourne GH. Vitamin C and Immunity. *British Journal of Nutrition,* 1949 Dec;2(4):341-347.
- [28] Brooks VB, Curtis DR, Eccles JC. Mode of action of tetanus toxin. *Nature.* 1955 Jan 15;175(4446):120-1. PMID:13235820.
- [29] Kuribayashi K, Watanabe T, Miyasaki S. [Effect of vitamin C on bacterial toxins], [Article in Japanese] *Nippon Saikingaku Zasshi.* 1963 Mar;18:136-42. PMID:13927489.
- [30] Rino Rappuoli, Cesare Montecucco. Guidebook to protein toxins and their use in cell biology. Oxford University Press, 1997. ISBN 0198599544, 9780198599548.
- [31] Irwin Stone. The Healing Factor: Vitamin C Against Disease. Grosset and Dunlap, New York, 1972. ISBN 0-399-50764-7.
- [32] Otani T. Concerning the Vitamin C Therapy of Pertussis [Whooping Cough]. *Klinische Wochenschrift.* 1936 December 19;15(51):1884-5.
- [33] Ormerod MJ, Unkauf BM. Ascorbic Acid (Vitamin C) Treatment of Whooping Cough. *Can Med Assoc J.* 1937 August;37(2):134–136. PMCID: PMC1562195.
- [34] Ormerod MJ, Unkauf BM, White FD. A Further Report on the Ascorbic Acid Treatment of Whooping Cough. *Can Med Assoc J.* 1937 Sep;37(3):268–72. PMID:20320733. PMCID: PMC536087.
- [35] Plate A. Treatment of Whooping Cough with Vitamin C. *Kinderaerztliche Praxis (Leipzig).* 1937;8:70-1.
- [36] Gairdner D. Vitamin C in the treatment of whooping cough. *Br Med J.* 1938 Oct 8; 2:742-744. DOI:10.1136/bmj.2.4057.742. PMCID: PMC2210412.
- [37] Vermillion EL, Stafford GE. A Preliminary Report on the Use of Cevitamic Acid in the Treatment of Whooping Cough. *J Kan Med Soc.* 1938 Nov;XXXIX(11): 469, 479.

- [38] Sessa T. Vitamin Therapy of Whooping Cough. *Riforma Medica*. 1940;56:38-43.
- [39] Meier K. Vitamin C Treatment of Pertussis. *Annales de Pédiatrie (Paris)* 1945;164:50-3.
- [40] Pfeiffer L. [Ascorbic Acid Therapy of Whooping Cough]. *Helv Paediatr Acta*. 1947 Jan;2(1):106-12. PMID:20297401.
- [41] DeWit JC. Treatment of Whooping Cough with Vitamin C. *Kinderergeneeskunde*. 1949;17:367-74.
- [42] Klenner FR. The Treatment of Poliomyelitis and Other Virus Diseases with Vitamin C. *South Med Surg*. 1949 Jul;111(7):209-14. PMID:18147027.
- [43] Klenner FR. Observations on the dose and administration of ascorbic acid when employed beyond the range of a vitamin in human pathology. *J Appl Nutr*. 1971;23(3-4):61-88.
- [44] Dey PK. Efficacy of vitamin C in counteracting tetanus toxin toxicity. *Naturwissenschaften*. 1966 Jun;53(12):310. PMID:5986216.
- [45] Nitzesco I et al. Antitoxic Powers of Vitamin C. *Bulletin Academie de Médecin de Roumanie* 1938;3:781-2.
- [46] Klenner FR. The History of Lockjaw. *Tri-State Med J*. 1954 June.
- [47] Klenner FR. Recent Discoveries in the Treatment of Lockjaw with Vitamin C and Tolserol. *Tri-State Med J*. 1954 July;2(2):7-11.
- [48] Klenner FR. Significance of high daily intake of ascorbic acid in preventive medicine. *J Int Acad Prev Med*. 1974;1(1):45-69.
- [49] Jahan K, Ahmad K, Ali MA. Effect of ascorbic acid in the treatment of tetanus. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 1984 Jun;10(1):24-8. PMID:6466264.
- [50] Hemilä H, Koivula TT. Vitamin C for preventing and treating tetanus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD006665. PMID:18425960. DOI:10.1002/14651858.CD006665.pub2.
- [51] Lendon H. Smith, M.D. Clinical Guide to the Use of Vitamin C. Tacoma, WA: Life Sciences Press. 1991. ISBN 0-943685-13-3. Adaptované z publikácie: Vitamin C as a Fundamental Medicine: Abstracts of Dr. Frederick R. Klenner, M.D.'s Published and Unpublished Work. Tacoma, WA: Life Sciences Press. Prvý výťažok 1988. ISBN 0-943685-01-X. Reprint: 1991 E.T.Printing – 85615 McDaniel Rd. Milton-Freewater, OR 97862. ISBN 0-943685-13-3.
- [52] Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J, Kacew S, Lindsay J, Mahfouz AM, Rondeau V. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2007;10 Suppl 1:1-269. PMID:18085482. PMID: PMC2782734.
- [53] Golub MS, Donald JM, Gershwin ME, Keen CL. Effects of aluminum ingestion on spontaneous motor activity of mice. *Neurotoxicol Teratol*. 1989 May-Jun;11(3):231-5. PMID:2755419.
- [54] Aluminum toxicity in infants and children. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. *Pediatrics*. 1996 Mar;97(3):413-6. PMID: 8604282.
- [55] Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition--FDA. Proposed rule. *Fed Regist*. 1998 Jan 5;63(2):176-85. PMID: 10176836.
- [56] Klein GL, Leichtner AM, Heyman MB. Aluminum in large and small volume parenterals used in total parenteral nutrition: response to the Food and Drug Administration notice of proposed rule by the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998 Oct;27(4):457-60. PMID: 9779979.
- [57] Human drugs: Total parenteral nutrition; aluminum in large and small volume parenterals; labeling requirements; effective date delay. *Fed Regist*. 2001 Jan 26;18(66). Rules - Food and Drug Administration. Id. vLex: VLEX-22954392. 21 CFR 201.323. [Docket No. 90N-0056]. RIN 0910-AA74
- [58] Code of Federal Regulations, Title 21, Volume 4, Revised as of April 1, 2010. Cite: 21CFR201.323. Title 21--Food and drugs. Chapter I--Food and Drugs Administration. Department of Health and Human Services. Subchapter C--Drugs: General. Part 201 -- Labeling.
- [59] Keith LS, Jones DE, Chou CH. Aluminum toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. *Vaccine*. 2002 May 31;20 Suppl 3:S13-7. PMID: 12184359.
- [60] Strunecká A, Patocka J. [Reassessment of the role of aluminum in the development of Alzheimer's disease]. *Cesk Fysiol*. 1999 Feb;48(1):9-15. PMID: 10377600.
- [61] Schubert J, Riley EJ, Tyler SA. Combined effects in toxicology. A rapid systematic testing procedure: cadmium, mercury, and lead. *J Toxicol Environ Health*. 1978 Sep-Nov;4(5-6):763-76. PMID:731728.
- [62] Tabata M, Kumar Sarker A, Nyarko E. Enhanced conformational changes in DNA in the presence of mercury(II), cadmium(II) and lead(II) porphyrins. *J Inorg Biochem*. 2003 Feb 1;94(1-2):50-8. PMID: 12620673. DOI:10.1016/S0162-0134(02)00635-9
- [63] Traore A, Bonini M, Dano SD, Creppy EE. Synergistic effects of some metals contaminating mussels on the cytotoxicity of the marine toxin okadaic acid. *Arch Toxicol*. 1999 Aug;73(6):289-95. PMID: 10447554.
- [64] Sanchez DJ, Belles M, Albina ML, Sirvent JJ, Domingo JL. Nephrotoxicity of simultaneous exposure to mercury and uranium in comparison to individual effects of these metals in rats. *Biol Trace Elem Res*. 2001 Winter;84(1-3):139-54. PMID: 11817685.
- [65] Steevens JA, Benson WH. Toxicokinetic interactions and survival of *Hyalella azteca* exposed to binary mixtures of chlorpyrifos and methyl mercury. *Aquat Toxicol*. 2001 Feb;51(4):377-88. PMID: 11090897.
- [66] Hultberg B, Andersson A, Isaksson A. Interaction of metals and thiols in cell damage and glutathione distribution: potentiation of mercury toxicity by dithiothreitol. *Toxicology*. 2001 Jan 2;156(2-3):93-100. PMID:11164611.doi:10.1016/S0300-483X(00)00331-0
- [67] Crook TG, Freeman JJ. Reactions induced by the concurrent use of thimerosal and tetracycline. *Am J Optom Physiol Opt*. 1983 Sep;60(9):759-61. PMID:6681469.
- [68] Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B, Debes F, Murata K, Simonsen H, Ellefsen P, Budtz-Jørgensen E, Keiding N, White RF. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol*. 2001 Jul-Aug;23(4):305-17. PMID:11485834.
- [69] El-Safty IA, Shouman AE, Amin NE. Nephrotoxic effects of mercury exposure and smoking among egyptian workers in a fluorescent lamp factory. *Arch Med Res*. 2003 Jan-Feb;34(1):50-5. PMID:12604375.
- [70] Strunecká A, Strunecký O, Patocka J. Fluoride plus aluminum: useful tools in laboratory investigations, but messengers of false information. *Physiol Res*. 2002;51(6):557-64. PMID:12511178.
- [71] Blaylock RL. The Danger of Excessive Vaccination During Brain Development: the case for a link to Autism Spectrum Disorders (ASD). *Medical Veritas* 2008;5:1727-41.
- [72] Blaylock RL, Strunecka A. Immune-glutamatergic dysfunction as a central mechanism of the autism spectrum disorders. *Curr Med Chem*. 2009;16(2):157-70. PMID:19149568.
- [73] Harrison WT. Effect of alum-precipitated ragweed pollen extract on guinea pigs. *Public Health Reports*. 1934;49:462-464.
- [74] Grun JL, Maurer PH. Different T helper cell subsets elicited in mice utilizing two different adjuvant vehicles: the role of endogenous interleukin 1 in proliferative responses. *Cell Immunol*. 1989 Jun;121(1):134-45. PMID: 2524278.
- [75] Andersson P. Antigen-induced bronchial anaphylaxis in actively sensitized guinea-pigs. Pattern of response in relation to immunization regimen. *Allergy*. 1980 Jan;35(1):65-71. PMID:7369497.
- [76] Vassilev TL. Aluminium phosphate but not calcium phosphate stimulates the specific IgE response in guinea pigs to tetanus toxoid. *Allergy*. 1978 Jun;33(3):155-9. PMID:707792.
- [77] Odelram H, Granström M, Hedenskog S, Duchén K, Björkstén B. Immunoglobulin E and G responses to pertussis toxin after booster immunization in relation to atopy, local reactions and aluminium content of the vaccines. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994 May;5(2):118-23. PMID:8087191.

- [78] Terpstra GK, Raaijmakers JA, Kreukniet J. Comparison of vaccination of mice and rats with *Haemophilus influenzae* and *Bordetella pertussis* as models of atopy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1979 Mar-Apr;6(2):139-49. PMID:311260.
- [79] Rook GA, Stanford JL. Give us this day our daily germs. *Immunol Today*. 1998 Mar;19(3):113-6. PMID:9540269.
- [80] Taylor-Robinson AW. Multiple vaccination effects on atopy. *Allergy*. 1999 Apr;54(4):398-400. PMID: 10371102.
- [81] Hurwitz EL, Morgenstern H. Effects of diphtheria-tetanus-pertussis or tetanus vaccination on allergies and allergy-related respiratory symptoms among children and adolescents in the United States. *J Manipulative Physiol Ther*. 2000 Feb;23(2):81-90. PMID:10714532.
- [82] Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. *Thorax*. 1998 Nov;53(11):927-32. PMID:10193389. PMCID: PMC1745117.
- [83] Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, Crane J, Fergusson D, St George I, Wickens K, Beasley R. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology*. 1997 Nov;8(6):678-80. PMID:9345669.
- [84] Yoneyama H, Suzuki M, Fujii K, Odajima Y. [The effect of DPT and BCG vaccinations on atopic disorders]. *Arerugi*. 2000 Jul;49(7):585-92. PMID: 10944825.
- [85] Parronchi P, Brugnolo F, Sampognaro S, Maggi E. Genetic and environmental factors contributing to the onset of allergic disorders. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000 Jan;121(1):2-9. PMID:10686503.
- [86] Malkiel S, Hargis BJ. The use of adjuvants in sensitization of the mouse. *J Allergy*. 1959 Sep-Oct;30:387-93. PMID: 14420336.
- [87] Kind LS, Roesner L. Enhanced susceptibility of pertussis inoculated mice to pollen extract. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959 Apr;100(4):808-10. PMID: 13645726
- [88] Helm RM, Ermel RW, Frick OL. Nonmurine animal models of food allergy. *Environ Health Perspect*. 2003 Feb;111(2):239-44. PMID: 12573913. PMCID: PMC1241358.
- [89] Sakaguchi M, Nakayama T, Inouye S. Food allergy to gelatin in children with systemic immediate-type reactions, including anaphylaxis, to vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 1996 Dec;98(6 Pt 1):1058-61. PMID: 8977505.
- [90] Gupta RK. Aluminum compounds as vaccine adjuvants. *Adv Drug Deliv Rev*. 1998 Jul 6;32(3):155-172. PMID:10837642.
- [91] Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000 Jul;85(1):9-18; quiz 18, 21. PMID:10923599.
- [92] Yamanishi, R et al. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2003 Dec;49(6):409-13. PMID:14974731.
- [93] Primeau MN, Adkinson NF Jr, Hamilton RG. Natural rubber pharmaceutical vial closures release latex allergens that produce skin reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jun;107(6):958-62 PMID: 11398071.
- [94] Eghafona NO. Immune responses following cocktails of inactivated measles vaccine and *Arachis hypogaea* L. (groundnut) or *Cocos nucifera* L. (coconut) oils adjuvant. *Vaccine*. 1996 Dec;14(17-18):1703-6. PMID:9032902.
- [95] Straw BE, MacLachlan NJ, Corbett WT, Carter PB, Schey HM. Comparison of tissue reactions produced by *Haemophilus pleuropneumoniae* vaccines made with six different adjuvants in swine. *Can J Comp Med*. 1985 Apr;49(2):149-51. PMID:4016580. PMCID: PMC1236138.
- [96] Audibert F, Chedid L. [Increase of immune response by administration of metabolizable vegetable oil emulsions]. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D*. 1975 Apr 7;280(13):1629-32. PMID: 811378.
- [97] Esparza I, Kissel T. Parameters affecting the immunogenicity of microencapsulated tetanus toxoid. *Vaccine*. 1992;10(10):714-20. PMID:1523881.
- [98] Patenty EP1154792, USP5679356, EP1742656, PAN20080199491, WO1993021325, 5753234, 6720001
- [99] Mannhalter JW, Neychev HO, Zlabinger GJ, Ahmad R, Eibl MM. Modulation of the immune response by the non-toxic and non-pyrogenic adjuvant aluminum hydroxide: effect on antigen uptake and antigen presentation. *Clin Exp Immunol*. 1985 Jul;61(1):143-51. PMID: 3876178. PMCID: PMC1577243.
- [100] Petrik MS, Wong MC, Tabata RC, Garry RF, Shaw CA. Aluminum adjuvant linked to Gulf War illness induces motor neuron death in mice. *Neuromolecular Med*. 2007;9(1):83-100. PMID: 17114826.
- [101] Brewer JM, Conacher M, Satoskar A, Bluethmann H, Alexander J. In interleukin-4-deficient mice, alum not only generates T helper 1 responses equivalent to Freund's complete adjuvant, but continues to induce T helper 2 cytokine production. *Eur J Immunol*. 1996 Sep;26(9):2062-6. PMID: 8814247.
- [102] Schnare M, Barton GM, Holt AC, Takeda K, Akira S, Medzhitov R. Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. *Nat Immunol*. 2001 Oct;2(10):947-50. PMID: 11547333.
- [103] Gavin AL, Hoebe K, Duong B, Ota T, Martin C, Beutler B, Nemazee D. Adjuvant-enhanced antibody responses in the absence of toll-like receptor signaling. *Science*. 2006 Dec 22;314(5807):1936-8. PMID: 17185603. PMCID: PMC1868398.
- [104] Schmitz N, Kurrer M, Kopf M. The IL-1 receptor 1 is critical for Th2 cell type airway immune responses in a mild but not in a more severe asthma model. *Eur J Immunol*. 2003 Apr;33(4):991-1000. PMID: 12672065.
- [105] Pollock KG, Conacher M, Wei XQ, Alexander J, Brewer JM. Interleukin-18 plays a role in both the alum-induced T helper 2 response and the T helper 1 response induced by alum-adsorbed interleukin-12. *Immunology*. 2003 Feb;108(2):137-43. PMID: 12562321. PMCID: PMC1782874.
- [106] Jordan MB, Mills DM, Kappler J, Marrack P, Cambier JC. Promotion of B cell immune responses via an alum-induced myeloid cell population. *Science*. 2004 Jun 18;304(5678):1808-10. PMID: 15205534.
- [107] Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*. 2003 Oct 2;425(6957): 516-21. Epub 2003 Sep 7. PMID: 14520412.
- [108] Kool M, Soullié T, van Nimwegen M, Willart MA, Muskens F, Jung S, Hoogsteden HC, Hammad H, Lambrecht BN. Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *J Exp Med*. 2008 Apr 14;205(4):869-82. Epub 2008 Mar 24. PMID: 18362170. PMCID: PMC2292225.
- [109] Eisenbarth SC, Colegio OR, O'Connor W, Sutterwala FS, Flavell RA. Crucial role for the Nalp3 inflammasome in the immunostimulatory properties of aluminium adjuvants. *Nature*. 2008 Jun 19;453(7198): 1122-6. Epub 2008 May 21. PMID: 18496530.
- [110] Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, Fitzgerald KA, Latz E. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol*. 2008 Aug;9(8):847-56. Epub 2008 Jul 11. PMID:18604214. PMCID: PMC2834784.
- [111] Li H, Willingham SB, Ting JP, Re F. Cutting edge: inflammasome activation by alum and alum's adjuvant effect are mediated by NLRP3. *J Immunol*. 2008 Jul 1;181(1):17-21. PMID: 18566365. PMCID: PMC2587213.
- [112] Marichal T, Ohata K, Bedoret D, Mesnil C, Sabatel C, Kobiyama K, Lekeux P, Coban C, Akira S, Ishii KJ, Bureau F, Desmet CJ. DNA released from dying host cells mediates aluminum adjuvant activity. *Nat Med*. 2011 Jul 17. PMID: 21765404.
- [113] Straw BE, MacLachlan NJ, Corbett WT, Carter PB, Schey HM. Comparison of tissue reactions produced by *Haemophilus pleuropneumoniae* vaccines made with six different adjuvants in swine. *Can J Comp Med*. 1985 Apr;49(2):149-51. PMID:4016580. PMCID: PMC1236138.
- [114] Eghafona NO. Immune responses following cocktails of inactivated measles vaccine and *Arachis hypogaea* L. (groundnut) or *Cocos nucifera* L. (coconut) oils adjuvant. *Vaccine*. 1996 Dec;14(17-18):1703-6. PMID:9032902.

- [115] Gary Matsumoto, Vaccine A-The Covert Government Experiment That's Killing our Soldiers and Why GI's are Only the First Victims
- [116] Robert F. Garry, Ph.D., Professor. Statement for Hearing Record. The House Subcommittee on National Security, Veterans Affairs, and International Relations. January 24, 2002.
- [117] Carlson BC, Jansson AM, Larsson A, Bucht A, Lorentzen JC. The Endogenous Adjuvant Squalene Can Induce a Chronic T-Cell-Mediated Arthritis in Rats. *Am J Pathol.* 2000 Jun;156(6):2057-65. PMID: 10854227. PMCID: PMC1850095.
- [118] Holm BC, Lorentzen JC, Bucht A. Adjuvant oil induces waves of arthritogenic lymph node cells prior to arthritis onset. *Clin Exp Immunol.* 2004 July; 137(1): 59–64. PMID: 15196244. PMCID: PMC1809090.
- [119] Kuroda Y, Nacionales DC, Akaogi J, Reeves WH, Satoh M. Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine. *Biomed Pharmacother.* 2004 Jun;58(5):325-37. PMID: 15194169. DOI:10.1016/j.biopha.2004.04.009.
- [120] Whitehouse et al. Squalene is an auto toxicant inducing polyarthritis in rats and immunopathies in man. NHMRC, Monday Abstracts, Free Communication Crais. Aust H&MR Congress 2002.
- [121] Holmdahl R, Goldschmidt TJ, Kleinau S, Kvick C, Jonsson R. Arthritis induced in rats with adjuvant oil is a genetically restricted, alpha beta T-cell dependent autoimmune disease. *Immunology.* 1992 Jun;76(2):197-202. PMID: 1634244. PMCID: PMC1421552.
- [122] Granoff DM, Munson RS Jr. Prospects for prevention of Haemophilus influenzae type b disease by immunization. *J Infect Dis* 1986 Mar;153(3):448-61 PMID: 3485160 .
- [123] van Alphen L, Riemens T, Poolman J, Zanen HC. Characteristics of major outer membrane proteins of Haemophilus influenzae. *J Bacteriol.* 1983 Aug;155(2):878-85. PMID: 6603458. PMCID: PMC217763.
- [124] Munson RS Jr, Granoff DM. Purification and partial characterization of outer membrane proteins P5 and P6 from Haemophilus influenzae type b. *Infect Immun.* 1985 Sep;49(3):544-9. PMID: 2411657
- [125] Munson RS Jr, Shenep JL, Barenkamp SJ, Granoff DM. Purification and comparison of outer membrane protein P2 from Haemophilus influenzae type b isolates. *J Clin Invest.* 1983 Aug;72(2):677-84. PMID: 6603479. PMCID: PMC1129227.
- [126] Pichichero ME, Loeb M, Anderson, Smith DH. Do pili play a role in pathogenicity of Haemophilus influenzae type B? *Lancet.* 1982 Oct 30;2(8305):960-2. PMID: 6127463.
- [127] Hetherington SV, Patrick CC, Hansen EJ. Outer membrane protein binding sites of complement component 3 during opsonization of Haemophilus influenzae. *Infect Immun.* 1993 Dec;61(12):5157-63. PMID: 7693595. PMCID: PMC281296.
- [128] Coulton JW, Wan DT. The outer membrane of haemophilus influenzae type b: cell envelope associations of major proteins. *Can J Microbiol.* 1983 Feb;29(2):280-7. PMID: 6406024.
- [129] Barenkamp SJ, Munson RS Jr, Granoff DM. Subtyping isolates of Haemophilus influenzae type b by outer-membrane protein profiles. *J Infect Dis.* 1981 May;143(5):668-76. PMID: 6972422.
- [130] Yang Y, Thomas WR, Chong P, Loosmore SM, Klein MH. A 20-kilodalton N-terminal fragment of the D15 protein contains a protective epitope(s) against Haemophilus influenzae type a and type b. *Infect Immun.* 1998 Jul;66(7):3349-54. PMID: 9632604.
- [131] Iwamoto R, Senoh H, Okada Y, Uchida T, Mekada E. An antibody that inhibits the binding of diphtheria toxin to cells revealed the association of a 27-kDa membrane protein with the diphtheria toxin receptor. *J Biol Chem.* 1991 Oct 25;266(30):20463-9. PMID:1939101.
- [132] Battistini A, Curatola AM, Gallinari P, Rossi GB. Inhibition of protein synthesis by diphtheria toxin induces a peculiar pattern of synthesized protein species. *Exp Cell Res.* 1988 May;176(1):174-9. PMID: 3371422. DOI:10.1016/0014-4827(88)90131-0.
- [133] Kegel B, Bonifas U, Silberbach K, Kramer B, Weisser K. In vitro determination of specific toxicity in tetanus vaccines. *Dev Biol (Basel).* 2002;111:27-33. PMID: 12678222.
- [134] Mayorga C, Torres MJ, Corzo JL, Alvarez J, García JA, Rodríguez CA, Blanca M, Jurado A. Immediate allergy to tetanus toxoid vaccine: determination of immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to allergenic proteins. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003 Feb;90(2):238-43. PMID: 12602673.
- [135] Roberts M, Bacon A, Rappuoli R, Pizza M, Cropley I, Douce G, Dougan G, Marinaro M, McGhee J, Chatfield S. A mutant pertussis toxin molecule that lacks ADP-ribosyltransferase activity, PT-9K/129G, is an effective mucosal adjuvant for intranasally delivered proteins. *Infect Immun.* 1995 Jun;63(6):2100-8. PMID: 7768587. PMCID: PMC173272.
- [136] Kawane K, Ohtani M, Miwa K, Kizawa T, Kanbara Y, Yoshioka Y, Yoshikawa H, Nagata S. Chronic polyarthritis caused by mammalian DNA that escapes from degradation in macrophages. *Nature* 2006 Oct 26;443(7114): 998-1002. PMID: 17066036.
- [137] De Gaspari EN. Production and characterization of new monoclonal antibody against Neisseria meningitidis: study of the cross-reactivity with different bacterial genera. *Hybridoma* 2000 Dec;19(6):445-53 PMID: 11152396.
- [138] Pons L, Chery C, Romano A, Namour F, Artesani MC, Guéant JL. The 18 kDa peanut oleosin is a candidate allergen for IgE-mediated reactions to peanuts. *Allergy.* 2002;57 Suppl 72:88-93. PMID: 12144563. DOI:10.1034/j.1398-9995.57.s72.16.x.
- [139] Kleber-Janke T, Cramer R, Appenzeller U, Schlaak M, Becker WM. Selective cloning of peanut allergens, including profilin and 2S albumins, by phage display technology. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999 Aug;119(4):265-74. PMID: 10474031.
- [140] de Jong EC, Van Zijverden M, Spanhaak S, Koppelman SJ, Pellegrom H, Penninks AH. Identification and partial characterization of multiple major allergens in peanut proteins. *Clin Exp Allergy.* 1998 Jun;28(6): 743-51. PMID: 9677140.
- [141] Lewis SA, Grimshaw KE, Warner JO, Hourihane JO. The promiscuity of immunoglobulin E binding to peanut allergens, as determined by Western blotting, correlates with the severity of clinical symptoms. *Clin Exp Allergy* 2005 Jun;35(6):767-73. PMID:15969668.
- [142] Pasini G, Simonato B, Giannattasio M, Gemignani C, Curioni A. IgE binding to almond proteins in two CAP-FEIA-negative patients with allergic symptoms to almond as compared to three CAP-FEIA-false-positive subjects. *Allergy.* 2000 Oct;55(10):955-8. PMID: 11030377.
- [143] Lee SH, Benmoussa M, Sathe SK, Roux KH, Teuber SS, Hamaker BR. A 50 kDa maize gamma-zein has marked cross-reactivity with the almond major protein. *J Agric Food Chem.* 2005 Oct 5;53(20):7965-70. PMID: 16190657. DOI: 10.1021/jf0479618.
- [144] Database of Food Allergens in AgMoBiol – Common Allergenic Foods of Plant Origin – <http://ambl.lsc.pku.edu.cn/yjwy/Allergens2.htm> (April 4, 2006)
- [145] Wang F, Robotham JM, Teuber SS, Tawde P, Sathe SK, Roux KH. Ana o 1, a cashew (Anacardium occidentale) allergen of the vicilin seed storage protein family. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Jul;110(1):160-6. PMID: 12110836. DOI:10.1067/mai.2002.125208.
- [146] Frylinck L, Dubery IA. Protein kinase activities in ripening mango, Mangifera indica L., fruit tissue. III. Purification and characterisation of a calcium-regulated protein kinase. *Biochim Biophys Acta.* 1998 Sep 8;1387(1-2):342-54. PMID: 9748649 .
- [147] Hoffman R. Anaphylactic Children – Canaries in the Public Health Mine Shaft? <http://vran.org/health-risks/anaphylaxis-allergies-and-asthma/anaphylactic-children%E2%80%94canaries-in-the-public-health-mine-shaft/> Preklad: Anafylaktické deti – kanárik v zlatej bani verejného zdravotníctva? Iniciatíva pre uvedenie si rizík očkovania. http://rizikaockovania.sk/dok/vran/Anafylakticke_deti.pdf
- [148] Abou-Donia MB, Wilmarth KR, Jensen KF, Oehme FW, Kurt TL. Neurotoxicity resulting from exposure to pyridostigmine bromide, DEET, and permethrin: implications of Gulf War chemical exposures. *J Toxicol & Environ Health* 1996 May;48(1):35-56. PMID: 8637057.
- [149] Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of New Black Box Warnings and Withdrawals for Prescription Medications, *JAMA.* 2002 May 1;287(17):2215-20. PMID: 11980521.

- [150] Kuroda Y, Nacionales DC, Akaogi J, Reeves WH, Satoh M. Autoimmunity induced by adjuvant hydrocarbon oil components of vaccine. *Biomed Pharmacother*. 2004 Jun;58(5):325-37. PMID: 15194169.
- [151] Unwin C, Blatchley N, Coker W, Ferry S, Hotopf M, Hull L, Ismail K, Palmer I, David A, Wessely S. Health of UK servicemen who served in Persian Gulf War. *Lancet*. 1999 Jan 16;353(9148):169-78. PMID: 9923871.
- [152] Asa PB, Cao Y, Garry RF. Antibodies to squalene in Gulf War syndrome. *Exp Mol Pathol*. 2000 Feb;68(1):55-64. PMID:10640454.
- [153] Asa PB, Wilson RB, Garry RF. Antibodies to squalene in recipients of anthrax vaccine. *Exp Mol Pathol*. 2002 Aug;73(1):19-27. PMID:12127050.
- [154] Schumm WR, Reppert EJ, Jurich AP, Bollman SR, Webb FJ, Castelo CS, Stever JC, Sanders D, Bonjour GN, Crow JR, Fink CJ, Lash JF, Brown BF, Hall CA, Owens BL, Krehbiel M, Deng LY, Kaufman M. Self-reported changes in subjective health and anthrax vaccination as reported by over 900 Persian Gulf War era veterans. *Psychol Rep*. 2002 Apr;90(2):639-53. PMID: 12061608.
- [155] Mahan CM, Kang HK, Dalager NA, Heller JM. Anthrax vaccination and self-reported symptoms, functional status, and medical conditions in the National Health Survey of Gulf War Era Veterans and Their Families. *Ann Epidemiol*. 2004 Feb;14(2):81-8. PMID:15018879.
- [156] Phillips CJ, Matyas GR, Hansen CJ, Alving CR, Smith TC, Ryan MA. Antibodies to squalene in US Navy Persian Gulf War veterans with chronic multisymptom illness. *Vaccine*. 2009 Jun 12;27(29):3921-6. Epub 2009 May 3. PMID:19379786.
- [157] Del Giudice G, Fragapane E, Bugarini R, Hora M, Henriksson T, Palla E, O'hagan D, Donnelly J, Rappuoli R, Podda A. Vaccines with the MF59 adjuvant do not stimulate antibody responses against squalene. *Clin Vaccine Immunol*. 2006 Sep;13(9):1010-3. PMID: 16960112. PMID: PMC1563566.
- [158] Matyas GR, Wassef NM, Rao M, Alving CR. Induction and detection of antibodies to squalene. *J Immunol Methods*. 2000 Nov 1;245(1-2):1-14. PMID: 11042279.
- [159] Lippi G, Targher G, Franchini M. Vaccination, squalene and anti-squalene antibodies: facts or fiction? *Eur J Intern Med*. 2010 Apr;21(2):70-3. Epub 2009 Dec 29. PMID:20206873.
- [160] Yoshida, H., Okabe, Y., Kawane, K., Fukuyama, H. & Nagata, S. Lethal anemia caused by interferon-beta produced in mouse embryos carrying undigested DNA. *Nat. Immunol*. 2005;6:49-56.
- [162] Claesson MH. Immunological Links to Nonspecific Effects of DTwP and BCG Vaccines on Infant Mortality. *J Trop Med*. 2011;2011:706304. Epub 2011 May 5. PMID:21760811. PMID: PMC3134263.
- [163] Aaby P, Jensen H, Gomes J, Fernandes M, Lisse IM. The introduction of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and child mortality in rural Guinea-Bissau: an observational study. *Int J Epidemiol*. 2004 Apr;33(2): 374-80. PMID: 15082643
- [164] Dobbelaer R. EU regulatory developments for new vaccine adjuvants. Scientific Institute of Public Health - Louis Pasteur, 2003. http://www.who.int/vaccine_research/about/2003_novel_adjuvants/en/05_dobbelaer.pdf
- [165] Girard M. Autoimmune hazards of hepatitis B vaccine. *Autoimmunity Reviews* 2005 Feb;4(2):96-100. PMID: 15722255. doi:10.1016/j.autrev.2004.10.002
- [166] Petrovsky N, Heinzel S, Honda Y, Lyons AB. New-Age Vaccine Adjuvants - Friend or Foe? Biopharm International. 2007 Aug 2. Advanstar Communications, Inc. <http://biopharminternational.findpharma.com/biopharm/article/articleDetail.jsp?id=444996>
- [167] Goto N, Kato H, Maeyama J, Eto K, Yoshihara S. Studies on the toxicities of aluminium hydroxide and calcium phosphate as immunological adjuvants for vaccines. *Vaccine*. 1993;11(9):914-8. PMID: 8212836.
- [168] Butler NR, Voyce MA, Burland WL, Hilton ML. Advantages of aluminium hydroxide adsorbed combined diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines for the immunization of infants. *Br Med J*. 1969 Mar 15;1(5645):663-6. PMID: 5774314. PMID: PMC1982696.
- [169] Audibert FM, Lise LD. Adjuvants: current status, clinical perspectives and future prospects. *Immunol Today*. 1993 Jun;14(6): 281-4. PMID: 8104409.
- [170] Dupuis M, Denis-Mize K, LaBarbara A, Peters W, Charo IF, McDonald DM, Ott G. Immunization with the adjuvant MF59 induces macrophage trafficking and apoptosis. *Eur J Immunol*. 2001 Oct;31(10):2910-8. PMID: 11592066.
- [171] Sokolovska A, Hem SL, HogenEsch H. Activation of dendritic cells and induction of CD4(+) T cell differentiation by aluminum-containing adjuvants. *Vaccine*. 2007 Jun 6;25(23):4575-85. Epub 2007 Apr 19. PMID: 17485153. DOI:10.1016/j.vaccine.2007.03.045.
- [172] HogenEsch H. Mechanisms of stimulation of the immune response by aluminum adjuvants. *Vaccine*. 2002 May 31;20 Suppl 3:S34-9. PMID: 12184362.
- [173] Gupta RK, Rost BE, Relyveld E, Siber GR. Adjuvant properties of aluminum and calcium compounds. *Pharm Biotechnol*. 1995;6:229-48. PMID: 7551219.
- [174] Gupta RK. Aluminum compounds as vaccine adjuvants. *Adv Drug Deliv Rev*. 1998 Jul 6;32(3):155-172. PMID: 10837642.
- [175] Ulanova M, Tarkowski A, Hahn-Zoric M, Hanson LA. The Common vaccine adjuvant aluminum hydroxide up-regulates accessory properties of human monocytes via an interleukin-4-dependent mechanism. *Infect Immun*. 2001 Feb;69(2):1151-9. PMID:11160013. PMID: PMC97997. DOI:10.1128/IAI.69.2.1151-1159.2001.
- [176] Davenport A, Davison AM, Will EJ, Newton KE, Toothill C. Aluminium mobilization following renal transplantation and the possible effect on susceptibility to bacterial sepsis. *Q J Med*. 1991 May;79(289):407-23. PMID: 1924676.
- [177] Perl DP, Fogarty U, Harpaz N, Sachar DB. Bacterial-metal interactions: the potential role of aluminum and other trace elements in the etiology of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 Nov;10(6):881-3. PMID: 15626906.
- [178] Bortolato J, Borducchi E, Rodriguez D, Keller AC, Faquim-Mauro E, Bortoluci KR, Mucida D, Gomes E, Christ A, Schnyder-Candrian S, Schnyder B, Ryffel B, Russo M. Toll-like receptor 4 agonists adsorbed to aluminium hydroxide adjuvant attenuate ovalbumin-specific allergic airway disease: role of MyD88 adaptor molecule and interleukin-12/interferon-gamma axis. *Clin Exp Allergy*. 2008 Oct;38(10):1668-79. Epub 2008 Jun 25. PMID:18631348.
- [179] Geurtsen J, Banus HA, Gremmer ER, Ferguson H, de la Fonteyne-Blanketstijn LJ, Vermeulen JP, Dormans JA, Tommassen J, van der Ley P, Mooi FR, Vandebriel RJ. Lipopolysaccharide analogs improve efficacy of acellular pertussis vaccine and reduce type I hypersensitivity in mice. *Clin Vaccine Immunol*. 2007 Jul;14(7):821-9. Epub 2007 May 9. PMID:17494641. PMID: PMC1951065.
- [180] Vandebriel RJ, Gremmer ER, Vermeulen JP, Hellwig SM, Dormans JA, Roholl PJ, Mooi FR. Lung pathology and immediate hypersensitivity in a mouse model after vaccination with pertussis vaccines and challenge with *Bordetella pertussis*. *Vaccine*. 2007 Mar 8;25(12):2346-60. Epub 2006 Dec 12. PMID:17224216.
- [181] Petrovsky N, Aguilar JC. Vaccine adjuvants: current state and future trends. *Immunol Cell Biol*. 2004 Oct;82(5):488-96. PMID: 15479434.
- [182] Miller NZ, Goldman GS. Infant mortality rates regressed against number of vaccine doses routinely given: Is there a biochemical or synergistic toxicity? *Hum Exp Toxicol*. 2011 May 4. PMID:21543527.
- [183] Bishop NJ, Morley R, Day JP, Lucas A. Aluminum neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *N Engl J Med*. 1997 May 29;336(22):1557-61. PMID: 9164811.
- [184] Redhead K, Quinlan GJ, Das RG, Gutteridge JM. Aluminium-adjuvanted vaccines transiently increase aluminium levels in murine brain tissue. *Pharmacol Toxicol*. 1992 Apr;70(4):278-80. PMID: 1608913
- [185] Ganrot PO. Metabolism and possible health effects of aluminum. *Environ Health Perspect*. 1986 Mar;65:363-441. PMID: 2940082. PMID: PMC1474689.

- [186] Tomljenovic L, Shaw CA. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? *Curr Med Chem*. 2011;18(17):2630-7. PMID: 21568886.
- [187] Tomljenovic L. Aluminum and Alzheimer's disease: after a century of controversy, is there a plausible link? *J Alzheimers Dis*. 2011;23(4):567-98. PMID: 21157018.
- [188] Exley C. The aluminium-amyloid cascade hypothesis and Alzheimer's disease. *Subcell Biochem*. 2005;38:225-34. PMID: 15709481.
- [189] Exley C, Siesjö P, Eriksson H. The immunobiology of aluminium adjuvants: how do they really work? *Trends Immunol*. 2010 Mar;31(3):103-9. Epub 2010 Feb 10. PMID: 20153253.
- [190] Israeli E, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus*. 2009 Nov;18(13):1217-25. PMID: 19880572.
- [191] Shoenfeld Y, Agmon-Levin N. 'ASIA' - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011 Feb;36(1):4-8. Epub 2010 Aug 13. PMID: 20708902.
- [192] Gherardi RK. [Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome]. *Rev Neurol (Paris)*. 2003 Feb;159(2):162-4. PMID: 12660567.
- [193] Burrell SA, Exley C. There is (still) too much aluminium in infant formulas. *BMC Pediatr*. 2010 Aug 31;10:63. PMID: 20807425. PMCID: PMC2939626.
- [194] Walton JR. A longitudinal study of rats chronically exposed to aluminum at human dietary levels. *Neurosci Lett*. 2007 Jan 22;412(1):29-33. Epub 2006 Dec 6. PMID: 17156917.
- [195] Walton JR. Functional impairment in aged rats chronically exposed to human range dietary aluminum equivalents. *Neurotoxicology*. 2009 Mar;30(2):182-93. Epub 2008 Dec 6. PMID: 19109991.
- [196] Agency for toxic substances and disease registry (ATSDR) Toxicology profile for aluminum. Atlanta, GA, 2008, pp.1-357. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=191&tid=34>
- [197] Gonda Z, Lehotzky K, Miklósi A. Neurotoxicity induced by prenatal aluminum exposure in rats. *Neurotoxicology*. 1996 Summer;17(2):459-69. PMID: 8856741.
- [198] Yokel RA, McNamara PJ. Aluminium toxicokinetics: an updated minireview. *Pharmacol Toxicol*. 2001 Apr;88(4):159-67. PMID: 11322172.
- [199] GlaxoSmithKline. Boostrix product monograph, Combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis (adsorbed) vaccine for boostervaccination. 2009 Oct 21. http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/Boostrix_PM_20091021_EN.pdf
- [200] Makidon PE, Bielinska AU, Nigavekar SS, Janczak KW, Knowlton J, Scott AJ, Mank N, Cao Z, Rathinavelu S, Beer MR, Wilkinson JE, Blanco LP, Landers JJ, Baker JR Jr. Pre-clinical evaluation of a novel nanoemulsion-based hepatitis B mucosal vaccine. *PLoS One*. 2008 Aug 13;3(8):e2954. PMID: 18698426. PMCID: PMC2496893
- [201] Nishikai M, Tomomatsu S, Hankins RW, Takagi S, Miyachi K, Kosaka S, Akiya K. Autoantibodies to a 68/48 kDa protein in chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia: a possible marker for hypersomnia and cognitive disorders. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Jul;40(7):806-10. PMID: 11477286
- [202] Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Belec L, Moretto P, Dreyfus PA, Pellissier JF, Chariot P, Authier FJ. Macrophagic myofasciitis lesions assess long-term persistence of vaccine-derived aluminium hydroxide in muscle. *Brain*. 2001 Sep;124(Pt 9):1821-31. PMID: 11522584.
- [203] Alleged link between hepatitis B vaccine and chronic fatigue syndrome. *CMAJ*. 1992 Jan 1;146(1):37-8. PMID: 1530818. PMCID: PMC1488229
- [204] O'Sullivan SJ. Alleged link between hepatitis B vaccine and chronic fatigue syndrome. *CMAJ*. 1992 Aug 15;147(4):399, 402. PMID: 1386777. PMCID: PMC1336231
- [205] McSherry J. Chronic fatigue syndrome. A fresh look at an old problem. *Can Fam Physician*. 1993 Feb;39:336-40. PMID: 8495124. PMCID: PMC2379748
- [206] Nancy AL, Shoenfeld Y. Chronic fatigue syndrome with autoantibodies--the result of an augmented adjuvant effect of hepatitis-B vaccine and silicone implant. *Autoimmun Rev*. 2008 Oct;8(1):52-5. Epub 2008 Aug 24. PMID: 18725327
- [207] Flarend RE, Hem SL, White JL, Elmore D, Suckow MA, Rudy AC, Dandashli EA. In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using 26Al. *Vaccine*. 1997 Aug-Sep;15(12-13):1314-8. PMID: 9302736.
- [208] Yumoto S, Nagai H, Matsuzaki H, Kobayashi T, Tada W, Ohki Y, Kakimi S, Kobayashi K. Transplacental passage of 26Al from pregnant rats to fetuses and 26Al transfer through maternal milk to suckling rats. *Nucl Instrum Methods Phys Res B*. 2000;172(1-4), 925-929. DOI: 10.1016/S0168-583X(00)00096-3.
- [209] Authier FJ, Cherin P, Creange A, Bonnotte B, Ferrer X, Abdelmoumni A, Ranoux D, Pelletier J, Figarella-Branger D, Granel B, Maissonobe T, Coquet M, Degos JD, Gherardi RK. Central nervous system disease in patients with macrophagic myofasciitis. *Brain*. 2001 May;124(Pt 5):974-83. PMID: 11335699.
- [210] Authier FJ, Sauvat S, Christov C, Chariot P, Raisbeck G, Poron MF, Yiu F, Gherardi R. AIOH3-adjuvanted vaccine-induced macrophagic myofasciitis in rats is influenced by the genetic background. *Neuromuscul Disord*. 2006 May;16(5):347-52. Epub 2006 Apr 17. PMID: 16616846.
- [211] Shaw CA, Petrik MS. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J Inorg Biochem*. 2009 Nov;103(11):1555-62. Epub 2009 Aug 20. PMID: 19740540. PMCID: PMC2819810.
- [212] Clements CJ, Griffiths E. The global impact of vaccines containing aluminium adjuvants. *Vaccine*. 2002 May 31;20 Suppl 3:S24-33. PMID: 12184361.
- [213] Lukiw WJ, Bazan NG. Neuroinflammatory signaling upregulation in Alzheimer's disease. *Neurochem Res*. 2000 Oct;25(9-10):1173-84. PMID: 11059791. DOI:10.1023/A:1007627725251.
- [214] 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 Oct;12(5):533-40. PMID: 17086897. DOI: 10.1177/1352458506071323
- [215] Cohly HH, Panja A. Immunological findings in autism. *Int Rev Neurobiol*. 2005;71:317-41. PMID: 16512356.
- [216] Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*. 2005 Jan;57(1):67-81. PMID: 15546155. DOI: 10.1002/ana.20315
- [217] Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW. Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry*. 2005 Dec;17(6):485-95. PMID: 16401547. DOI:10.1080/02646830500381930
- [218] Shirabe T, Irie K, Uchida M. Autopsy case of aluminum encephalopathy. *Neuropathology*. 2002 Sep;22(3):206-10. PMID: 12416561
- [219] Li XB, Zheng H, Zhang ZR, Li M, Huang ZY, Schluesener HJ, Li YY, Xu SQ. Glia activation induced by peripheral administration of aluminum oxide nanoparticles in rat brains. *Nanomedicine*. 2009 Dec;5(4):473-9. Epub 2009 Feb 13. PMID: 19523415. DOI:10.1016/j.nano.2009.01.013
- [220] Campbell A. Inflammation, neurodegenerative diseases, and environmental exposures. *Ann N Y Acad Sci*. 2004 Dec;1035:117-32. PMID: 15681804. DOI: 10.1196/annals.1332.008
- [221] Campbell A, Becaria A, Lahiri DK, Sharman K, Bondy SC. Chronic exposure to aluminum in drinking water increases inflammatory parameters selectively in the brain. *J Neurosci Res*. 2004 Feb 15;75(4):565-72. PMID: 14743440. DOI: 10.1002/jnr.10877.
- [222] Platt B, Fiddler G, Riedel G, Henderson Z. Aluminium toxicity in the rat brain: histochemical and immunocytochemical evidence. *Brain Res Bull*. 2001 May 15;55(2):257-67. PMID: 11470325. DOI:10.1016/S0361-9230(01)00511-1
- [223] Holt PG, Upham JW, Sly PD. Contemporaneous maturation of immunologic and respiratory functions during early childhood: implications for development of asthma prevention strategies. *J Allergy*

- Clin Immunol.* 2005 Jul;116(1):16-24; quiz 25. PMID: 15990766. DOI:10.1016/j.jaci.2005.04.017
- [224] Romagnani S. Biology of human TH1 and TH2 cells. *J Clin Immunol.* 1995 May;15(3):121-9. PMID: 7559914
- [225] Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 1999 Nov;10(9):359-368. PMID:10511695. DOI:10.1016/S1043-2760(99)00188-5
- [226] Domingo JL, Gómez M, Bosque MA, Corbella J. Lack of teratogenicity of aluminum hydroxide in mice. *Life Sci.* 1989;45(3):243-7. PMID: 2761341
- [227] Domingo JL, Gomez M, Colomina MT. Risks of aluminium exposure during pregnancy. *Contrib Sci.* 2000;1(4):479-487.
- [228] Benett RW, Persaud TV, Moore KL. Experimental studies on the effects of aluminum on pregnancy and fetal development. *Anat Anz.* 1975;138(5):365-78. PMID: 1217743
- [229] Yokel RA, Hicks CL, Florence RL. Aluminum bioavailability from basic sodium aluminum phosphate, an approved food additive emulsifying agent, incorporated in cheese. *Food Chem Toxicol.* 2008 Jun;46(6):2261-6. Epub 2008 Mar 10. PMID: 18436363. PMCID: PMC2449821. DOI:10.1016/j.fct.2008.03.004
- [230] Zheng W. Neurotoxicology of the brain barrier system: new implications. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2001;39(7):711-9. PMID: 11778669
- [231] Banks WA, Kastin AJ. Aluminum-induced neurotoxicity: alterations in membrane function at the blood-brain barrier. *Neurosci Biobehav Rev.* 1989 Spring;13(1):47-53. PMID: 2671833. DOI:10.1016/S0149-7634(89)80051-X
- [232] SANE Vax Inc. Discovers Potential Bio-hazard Contaminant in Merck's Gardasil™ HPV 4 Vaccine. Sane Vax Inc., 2011 Sep 5. <http://sanevax.org/sane-vax-inc-discovers-potential-bio-hazard-contaminant-in-merck%e2%80%99s-gardasil%e2%84%a2-hpv-4-vaccine/>
- [233] Krejsek J, Kopecký O, Jankovičová K. Aktivní imunizace BCG vakcínou a imunita proti mycobakterium tuberculosis. *Alergie* 2001(2).
- [234] Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Prehľad vakcín v povinnom očkovaní a popis ich pomocných látok. Stav k 18.4.2011. http://www.sukl.sk/buxus/docs/Bezpecnost_liekov/Zlozenie_vakcin_18_4_2011.pdf
- [235] Prevenar 13 : EPAR Product Information. Annex I. Summary of product characteristics. 28.7.2011 Wyeth Lederle Vaccines S.A. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf
- [236] Synflorix : EPAR - Product Information. Annex I. Summary of product characteristics. 16.8.2011 GlaxoSmithKline Biologicals S.A. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000973/WC500054346.pdf
- [237] Flarend RE, Hem SL, White JL, Elmore D, Suckow MA, Rudy AC, Dandashli EA. In vivo absorption of aluminium-containing vaccine adjuvants using 26Al. *Vaccine.* 1997 Aug-Sep;15(12-13):1314-8. PMID: 9302736
- [238] Belfield WO, Stone I. Megascorbic Prophylaxis and Megascorbic Therapy: A New Orthomolecular Modality in Veterinary Medicine. *J Int Acad Prev Med* 1975;2(3):10-26.
- [239] Roy AK, Dhir H, Sharma A. Modification of metal-induced micronuclei formation in mouse bone marrow erythrocytes by Phyllanthus fruit extract and ascorbic acid. *Toxicol Lett.* 1992 Aug;62(1):9-17. PMID: 1509511
- [240] Dhir H, Roy AK, Sharma A. Relative efficiency of Phyllanthus emblica fruit extract and ascorbic acid in modifying lead and aluminium-induced sister-chromatid exchanges in mouse bone marrow. *Environ Mol Mutagen.* 1993;21(3):229-36. PMID: 8462526
- [241] Yousef MI. Aluminium-induced changes in hemato-biochemical parameters, lipid peroxidation and enzyme activities of male rabbits: protective role of ascorbic acid. *Toxicology.* 2004 Jun 1;199(1):47-57. PMID: 15125998
- [242] Yousef MI, El-Morsy AM, Hassan MS. Aluminium-induced deterioration in reproductive performance and seminal plasma biochemistry of male rabbits: protective role of ascorbic acid. *Toxicology.* 2005 Nov 5;215(1-2):97-107. Epub 2005 Aug 10. PMID: 16098653
- [243] Yousef MI, Kamel KI, El-Guendi MI, El-Demerdash FM. An in vitro study on reproductive toxicity of aluminium chloride on rabbit sperm: the protective role of some antioxidants. *Toxicology.* 2007 Oct 8;239(3):213-23. Epub 2007 Jul 17. PMID: 17714845
- [244] Swain C, Chainy GB. In vitro stimulation of chick brain lipid peroxidation by aluminium, and effects of tiron, EDTA and some antioxidants. *Indian J Exp Biol.* 2000 Dec;38(12):1231-5. PMID: 11411045
- [245] Anane R, Creppy EE. Lipid peroxidation as pathway of aluminium cytotoxicity in human skin fibroblast cultures: prevention by superoxide dismutase+catalase and vitamins E and C. *Hum Exp Toxicol.* 2001 Sep;20(9):477-81. PMID: 11776410
- [246] Dominguez MC, Sole E, Goñi C, Ballabriga A. Effect of aluminum and lead salts on lipid peroxidation and cell survival in human skin fibroblasts. *Biol Trace Elem Res.* 1995 Jan-Mar;47(1-3):57-67. PMID: 7779576
- [247] Devi SR, Yamamoto Y, Matsumoto H. An intracellular mechanism of aluminum tolerance associated with high antioxidant status in cultured tobacco cells. *J Inorg Biochem.* 2003 Sep 15;97(1):59-68. PMID: 14507461
- [248] Dipiero N, Mondelli D, Paciolla C, Brunetti G, Dipiero S. Changes in the ascorbate system in the response of pumpkin (Cucurbita pepo L.) roots to aluminium stress. *J Plant Physiol.* 2005 May;162(5):529-36. PMID: 15940870
- [249] Sharma P, Dubey RS. Involvement of oxidative stress and role of antioxidative defense system in growing rice seedlings exposed to toxic concentrations of aluminum. *Plant Cell Rep.* 2007 Nov;26(11):2027-38. Epub 2007 Jul 26. PMID: 17653721
- [250] Albendea CD, Gómez-Trullén EM, Fuentes-Broto L, Miana-Mena FJ, Millán-Plano S, Reyes-Gonzales MC, Martínez-Ballarín E, García JJ. Melatonin reduces lipid and protein oxidative damage in synaptosomes due to aluminium. *J Trace Elem Med Biol.* 2007;21(4):261-8. Epub 2007 Jul 5. PMID: 17980817
- [251] Tani A, Inoue C, Tanaka Y, Yamamoto Y, Kondo H, Hiradate S, Kimbara K, Kawai F. The crucial role of mitochondrial regulation in adaptive aluminium resistance in *Rhodotorula glutinis*. *Microbiology.* 2008 Nov;154(Pt 11):3437-46. PMID: 18957597
- [252] Yin L, Wang S, Eltayeb AE, Uddin MI, Yamamoto Y, Tsuji W, Takeuchi Y, Tanaka K. Overexpression of dehydroascorbate reductase, but not monodehydroascorbate reductase, confers tolerance to aluminum stress in transgenic tobacco. *Planta.* 2010 Feb;231(3):609-21. Epub 2009 Dec 4. PMID: 19960204
- [253] Kruck TP, Cui JG, Percy ME, Lukiw WJ. Molecular shuttle chelation: the use of ascorbate, desferrioxamine and Feralex-G in combination to remove nuclear bound aluminum. *Cell Mol Neurobiol.* 2004 Jun;24(3):443-59. PMID: 15206824
- [254] Recknagel S, Brätter P, Chrissafidou A, Gramm HJ, Kotwas J, Rösick U. Parenteral aluminum loading in critical care medicine. Part I: Aluminum content of infusion solutions and solutions for parenteral nutrition. *Infusionsther Transfusionsmed.* 1994 Aug;21(4):266-73. PMID: 7950291
- [255] Ratajczak HV. Theoretical aspects of autism: causes—a review. *J Immunotoxicol.* 2011 Jan-Mar;8(1):68-79. PMID:21299355
- [256] Couette M, Boisse MF, Maison P, Brugieres P, Cesaro P, Chevalier X, Gherardi RK, Bachoud-Levi AC, Authier FJ. Long-term persistence of vaccine-derived aluminum hydroxide is associated with chronic cognitive dysfunction. *J Inorg Biochem.* 2009 Nov;103(11):1571-8. Epub 2009 Aug 20. PMID: 19748679
- [257] CHMP Safety Working Party's response to the PDCO regarding aluminium hydroxide contained in allergen products. 24 June 2010. EMA/CHMP/381064/2010. Human Medicines Development and Evaluation. European Medicines Agency.

- [258] Sjögren B, Elinder CG. Proposal of a dose-response relationship between aluminium welding fume exposure and effect on the central nervous system. *Med Lav*. 1992 Sep-Oct;83(5):484-8. PMID:1297062
- [259] Haley BE. Mercury toxicity: Genetic susceptibility and synergistic effects. *Med Veritas*. 2005;2:535-42. DOI:10.1588/medver.2005.02.00067
- [260] Exley C. Aluminium-based adjuvants should not be used as placebos in clinical trials. *Vaccine*. 2011 Nov 21;29(50):9289. Epub 2011 Aug 25. PMID: 21871940. DOI:10.1016/j.vaccine.2011.08.062
- [261] Dórea JG, Marques RC. Infants' exposure to aluminum from vaccines and breast milk during the first 6 months. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2010 Nov;20(7):598-601. Epub 2009 Dec 16. PMID: 20010978
- [262] Besedovsky HO, del Rey A. Brain cytokines as integrators of the immune–neuroendocrine network. 2008 Springer Science+Business Media, LLC.
- [263] Kirschman LT, Borysiewicz E, Fil D, Konat GW. Peripheral immune challenge with dsRNA enhances kainic acid-induced status epilepticus. *Metab Brain Dis*. 2011 Mar;26(1):91-3. Epub 2011 Feb 9. PMID: 21305346. DOI: 10.1007/s11011-011-9236-z
- [264] Konat GW, Lally BE, Toth AA, Salm AK. Peripheral immune challenge with viral mimic during early postnatal period robustly enhances anxiety-like behavior in young adult rats. *Metab Brain Dis*. 2011 Sep;26(3):237-40. Epub 2011 Jun 4. PMID: 21643765. DOI: 10.1007/s11011-011-9244-z
- [265] Layé S, Parnet P, Goujon E, Dantzer R. Peripheral administration of lipopolysaccharide induces the expression of cytokine transcripts in the brain and pituitary of mice. *Brain Res Mol Brain Res*. 1994 Nov;27(1):157-62. PMID: 7877446
- [266] Barnard A, Mahon BP, Watkins J, Redhead K, Mills KH. Th1/Th2 cell dichotomy in acquired immunity to Bordetella pertussis: variables in the in vivo priming and in vitro cytokine detection techniques affect the classification of T-cell subsets as Th1, Th2 or Th0. *Immunology*. 1996 March; 87(3): 372–380. PMCID: PMC1384104
- [267] Tomljenovic L, Shaw C. Mechanisms of aluminum adjuvant toxicity and autoimmunity in pediatric populations. *Lupus*. 2012;21(2):223-30. PMID: 22235057. DOI: 10.1177/0961203311430221
- [268] Strunecka A, Patocka J, Blaylock RL et al. Fluoride interactions: From molecules to disease. *Current Signal Transduction Therapy* 2007;2:190-213.
- [269] Krause PR. Use of MDCK Cells for Manufacture of Inactivated Influenza Vaccines: Introduction. FDA. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/slides/5-4188S1-1draft.PPT>
- [270] "Designer" Cells as Substrates for the Manufacture of Viral Vaccines. FDA. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3750b1_01.htm
- [271] Vorberg I, Raines A, Story B, Priola SA. Susceptibility of common fibroblast cell lines to transmissible spongiform encephalopathy agents. *J Inf Dis* 2004;189:431–9. PMID: 14745700.
- [272] Tomljenovic L, Shaw CA. Do aluminum vaccine adjuvants contribute to the rising prevalence of autism? *J Inorg Biochem*. 2011 Nov;105(11):1489-99. Epub 2011 Aug 23. PMID:22099159. DOI:10.1016/j.jinorgbio.2011.08.008
- [273] Goodwin MS, Weiss AA. Adenylate cyclase toxin is critical for colonization and pertussis toxin is critical for lethal infection by Bordetella pertussis in infant mice. *Infect Immun*. 1990 Oct; 58(10):3445–3447. PMID: 2401570. PMCID: PMC313675.
- [274] Li ZM, Brennan MJ, David JL, Carter PH, Cowell JL, Manclark CR. Comparison of type 2 and type 6 fimbriae of Bordetella pertussis by using agglutinating monoclonal antibodies. *Infect Immun*. 1988 Dec;56(12):3184-8. PMID: 2903125. PMCID: PMC259722