

**ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ЯАМ  
ХАЛДВАРТ ӨВЧИН СУДЛАЛЫН ҮНДЭСНИЙ ТӨВ**

**КОВИД-19 ВАКЦИНЖУУЛАЛТ БОЛОН ХАЛДВАРЫН  
ДАРААХ SARS-CoV-2 ВИРУСИЙГ СААРМАГЖУУЛАХ  
ИДЭВХИЙН СУДАЛГАА**

**Төсөлт ажлын тайлан  
2021-2023**

**Улаанбаатар хот  
2023 он**

## ТӨСЛИЙН КАРТ

**Төслийн нэр:** “КОВИД-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа”

**Төсөл гүйцэтгэх хугацаа:** 2021.12-2022.12

**Төслийн захиалагч:** Эрүүл Мэндийн Яам

**Төслийн гүйцэтгэгч байгууллага:** Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв

**Төслийн санхүүжүүлэгч:** Эрүүл Мэндийн Яам

**Төслийн нийт зардал:** 512,030,000.00 төгрөг

**Төслийн удирдагч (Нэр, мэргэжил, эрдмийн зэрэг цол, харъяалагдах байгууллага):**

Г.Цогзолмаа- Био-анагаах судлаач, АУ-ы доктор, Эрдэм шинжилгээ, сургалтын албаны эрдэм шинжилгээ, төсөл хариуцсан мэргэжилтэн, ХӨСҮТ

**Төслийн зөвлөх (Нэр, эрдмийн зэрэг цол, харъяалагдах байгууллага):**

П.Нямдаваа- Анагаахын шинжлэх ухааны доктор, Академич, Монголын анагаах ухааны академи

Б.Дармаа- АУ-ы доктор, дэд профессор, Вирус судлалын лабораторийн зөвлөх, ХӨСҮТ

**Төслийн багийн гишүүд (Нэр, эрдмийн зэрэг цол, харъяалагдах байгууллага):**

Б.Пүрэвбат- ХУ-ы магистр, Судалгааны багийн гишүүн, ХӨСҮТ

Ц.Билэгтсайхан- АУ-ы доктор, дэд профессор, Ерөнхий захирал, ХӨСҮТ

Б.Наранцэцэг- Клиник химийн лабораторийн техникч, ХӨСҮТ

Ц.Даариймаа- ХӨТСА-ны сувилагч, ХӨСҮТ

Ц.Наранзул- АУ-ы доктор, Вирус судлалын лабораторийн эрхлэгч, ХӨСҮТ

Н.Баясгалан- АУ-ы магистр, Вирус судлалын лабораторийн эмч, ХӨСҮТ

С.Анхбаяр- АУ-ы бакалавр, Вирус судлалын лабораторийн судлаач, ХӨСҮТ

Ч.Хишигмөнх- АУ-ы магистр, Вирус судлалын лабораторийн судлаач, ХӨСҮТ

Б.Цэрэндулам- Вирус судлалын лабораторийн техникч, ХӨСҮТ

Б.Сарангуа- АУ-ы магистр, Иммунологийн лабораторийн эрхлэгч, ХӨСҮТ

Э.Алтансүх- АУ-ы магистр, Иммунологийн лабораторийн эмч, ХӨСҮТ

Э.Пүрэвжаргал- АУ-ы магистр, Иммунологийн лабораторийн эмч, ХӨСҮТ

Д.Баярболд, АУ-ы магистр, ЭМЯ

С.Энхболд, АУ-ы магистр, ЭМЯ

Ж.Байгалмаа, АУ-ы магистр, Халдварт өвчний тандалт, сэргийлэлт эрхэлсэн дэд захирал, ХӨСҮТ

Д.Баярсайхан- БС-ы доктор, Гадаад харилцаа, стратеги төлөвлөлт эрхэлсэн дэд захирал, ХӨСҮТ

Ц.Чинбаяр, АУ-ы магистр, Клиник эрхэлсэн дэд захирал, ХӨСҮТ

Л.Баттөр, АУ-ы доктор, дэд профессор

Ж.Баярсайхан, АУ-ы магистр, Хүний нөөцийн албаны дарга, ХӨСҮТ

Э.Оюунчимэг, АУ-ы доктор, Эрдэм шинжилгээ, судалгааны албаны дарга, ХӨСҮТ

Б.Бумдэлгэр, АУ-ы доктор, Нэгдсэн лабораторийн албаны дарга, ХӨСҮТ

## ГАРЧИГ

Товч хураангуй.....	3
Хүснэгтийн жагсаалт.....	7
Зургийн жагсаалт.....	8
Товчилсон үгийн жагсаалт.....	10
УДИРТГАЛ .....	12
Судалгааны ажлын үндэслэл, шаардлага .....	12
Судалгааны ажлын зорилго .....	13
Судалгааны ажлын зорилт .....	13
Судалгааны ажлын шинэлэг болон дэвшилтэт тал.....	14
Судалгааны ажлын ач холбогдол .....	14
Судалгааны ажлыг хэлэлцүүлсэн байдал .....	14
Төслийн үр дүнг хэлэлцүүлсэн эрдэм шинжилгээний өгүүлэл.....	15
Нэгдүгээр бүлэг. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ .....	17
1.1 SARS-CoV-2 вирусийн бүтэц .....	17
1.1.1 SARS-CoV-2 вирусийн геном.....	18
1.1.2 SARS-CoV-2-ын бүтцийн бус уураг, тэдгээрийн үүрэг .....	18
1.1.3 SARS-CoV-2-ын бүтцийн уураг, тэдгээрийн үүрэг .....	19
1.2 SARS-CoV-2 вирусийн хувилбарууд .....	24
1.2.1 Альфа (B.1.1.7) хувилбар .....	26
1.2.2 Дельта (B.1.617.2) хувилбар.....	27
1.2.3. Омикрон (B.1.1.529) хувилбар .....	29
1.3 SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг хэрэглэж буй вакцины төрөл.....	33
1.3.1 мРНХ вакцин .....	33
1.3.2 Аденовирус вектор вакцин .....	34
1.3.3 Идэвхгүйжүүлсэн вирусийн вакцин .....	36
2.1 Судалгааны хамрах хүрээ, сорьц цуглуулалт.....	38
2.2 Судалгааны сорьц цуглуулсан арга зүй.....	41
3.3. Судалгааны сорьц шинжилсэн арга аргачлал .....	44
Гуравдугаар бүлэг. СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮН .....	46
3.1 Монгол улсад КОВИД-19 халдвар анх илэрсэн тохиолдлуудын халдварын дараах SARS-CoV-2 IgG, IgM болон SARS-CoV-2 вирусийн титрийн динамик.....	46
3.2. КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, вакцинд бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт	

эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшинг харьцуулан судалсан дүн .....	52
3.2.1 Нийт эсрэгбиеийн түвшин.....	54
3.2.2 S-RBD эсрэгбиеийн түвшин.....	55
3.2.3 Саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин.....	57
3.3 КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг үүссэн нийт эсрэгбие, S-RBD уургийн эсрэг IgG, N уургийн эсрэг IgG эсрэгбиеийн түвшинг харьцуулан судалсан дүн .....	62
3.3.1 SARS-CoV-2 N болон S1 RBD уургийн IgG (нийт эсрэгбие).....	64
3.3.2 SARS-CoV-2 S-RBD-ийн эсрэг IgG (S-RBD эсрэгбие) .....	67
3.3.3 SARS-CoV-2 вирусийн N уургийн эсрэг IgG.....	69
4.5. SARS-CoV-2 вирусийн S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувийг тодорхойлох .....	74
СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ХЭЛЦЭМЖ .....	77
НОМ ЗҮЙ.....	87
ХАВСРАЛТ А .....	95
ХАВСРАЛТ Б .....	100

## ХУРААНГУЙ

**Үндэслэл:** SARS-CoV-2 вирусээр үүсгэгдсэн КОВИД-19 халдвар дэлхий нийтэд цар тахлын хэмжээнд тархаж, нийгмийн эрүүл мэндэд ноцтой аюул учруулж буй тул өвчнөөс урьдчилан сэргийлэх, өвчний хүндрэл, нас баралтыг бууруулахын тулд дэлхийн улс орнууд КОВИД-19 халдварын эсрэг вакцинжуулалтын хөтөлбөрийг эхлүүсэн. Монгол улс 2021 оны 2 дугаар сарын 23-ний өдөр КОВИД-19 халдварын эсрэг вакцинжуулалтыг эхлүүлсэн бөгөөд Вероцелл (BBIBP), АстраЗенека (ChAdOx1n-CoV-19), Спутник V (Gam-COVID-Vac), Пфайзер (BNT162b2) гэсэн 4 төрлийн вакциныг хэрэглэсэн. 2023 оны 3 дугаар сарын байдлаар нийт хүн амын 89.6% буюу 2,284,136 хүн вакцины I тун, 85.7% буюу 2,185,597 хүн вакцины II тунд хамрагдсан байна.

Иймээс Монгол улсын хүн амд КОВИД-19 өвчний хүндрэлийг тооцох бодит цаг хугацааны мэдээллийг хуримтлуулах, КОВИД-19-ийн эсрэг вакцинжуулалт болон халдварын дараах дархлааны хамгаалах идэвхийг саармагжуулах эсрэг биеийн түвшинг тодорхойлох шаардлагатай байна.

**Материал арга зүй:** Судалгаанд КОВИД-19 халдварын эсрэг 4 төрлийн вакцин (BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2)-ы бүрэн тунд хамрагдсан бүлэг тус бүрт 50 оролцогч; вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн (КОВИД-19) бүлэгт 50 оролцогч; 4 төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн (BBIBP+КОВИД-19, ChAdOx1n-CoV-19+КОВИД-19, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19, BNT162b2+КОВИД-19) бүлэг тус бүрт 50 оролцогч; 4 төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн (BBIBP+КОВИД-19 бүлэгт 26, ChAdOx1n-CoV-19+КОВИД-19 бүлэгт 23, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлэгт 20, BNT162b2+КОВИД-19 бүлэгт 24) бүлгүүдэд 93 оролцогч; вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртөн эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн (хөнгөн болон хүнд-хүндэвтэр) 32 оролцогчийг таниулсан зөвшөөрлийн үндсэн дээр хамруулав.

КОВИД-19 халдварт өртөн эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн үйлчлүүлэгчийн сорьцонд SARS-CoV-2 IgG болон IgM, вирусийн ачаалал (Сt утга)-ыг цаг хугацаа болон эмнэлзүйн шинж тэмдэг (хөнгөн ба хүнд-хүндэвтэр)-ээр харьцуулан; вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө эсвэл дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдэд нийт эсрэгбие, SARS-CoV-2 S-RBD уургийн эсрэг IgG (S-RBD эсрэгбие), SARS-CoV-2 N уургийн эсрэг IgG, саармагжуулагч эсрэгбие, S-ACE2

холболтын саатуулагчийн хувийг тодорхойлон бүлэг хооронд харьцуулав. Вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдасны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын халдварын дараах эмнэлзүйн шинж тэмдэг болон эмчилгээ хийгдсэн байдлыг судлав.

**Үр дүн:** КОВИД-19 халдварын анхны тохиолдлуудын эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлж буй хөнгөн, хүнд-хүндэвтэр эмнэлзүйн шинж тэмдэг бүхий 32 өвчтний 45 хоног дагасан судалгаагаар амьсгалын дээд зам дахь вирусийн ачаалал халдварын эхний 7 хоногт харьцангуй тогтвортой байснаа 2 дахь долоо хоногоос аажим буурч, 4 дэх долоо хоногт нийт өвчтнүүдийн 90%-д нь илрэхээ больсон. Вирусийн ачаалал хүнд-хүндэвтэр эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй өвчтнүүдэд үл ялиг илүү тодорхойлогдсон ба халдварын эхний 7 хоногт бх-ПГУ-ын шинжилгээгээр Ct утга нь хүнд-хүндэвтэр бүлэгт 19 (14-29), хөнгөн бүлэгт 25 (15-33) байв. КОВИД-19 халдварын эхэн үед SARS-CoV-2 IgG үүсч, таньц нь огцом өсч цаашид тогтворжих хандлагатай байсан бол SARS-CoV-2 IgM нь халдварын 2 дахь долоо хоногоос үүсч, таньц нь аажим өсөөд, цаашид буурч байв. SARS-CoV-2 вирусийн ачаалал буурах тусам SARS-CoV-2 IgG эсрэгбиеийн таньц нь нэмэгдэж байгаа хөдлөл зүй тодорхой ажиглагдлаа. Хөнгөн бүлгийн өвчтний дундаж нас нь 36 (20-54), хүнд-хүндэвтэр бүлгийн өвчтний дундаж нас нь 54 (21-91) байв.

Вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие болон саармагжуулах эсрэгбиеийн түвшинг харьцуулан судлахад эсрэгбиеийн түвшин вакцинд хамрагдаагүй Ковид-19 халдварт өртсөн бүлэгт хамгийн бага, вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө Ковид-19 халдварт өртсөн бүлгүүдэд хамгийн өндөр тодорхойлогдсон.

Вакцины төрлөөр нь харьцуулахад нийт эсрэгбиеийн түвшин BBIBP вакцины бүрэн тунтай болон бүрэн тунд хамрагдахын өмнө Ковид-19 халдварт өртсөн бүлгүүдэд бага, ChAdOx1nCoV-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 вакцинуудын бүрэн тунтай, бүрэн тунд хамрагдахын өмнө Ковид-19 халдварт өртсөн бүлгүүдэд ойролцоо үүссэн байлаа. S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин нь BNT162b2 вакцины бүрэн тунтай болон бүрэн тун хийлгэхийн өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэгт хамгийн өндөр, BBIBP вакцины бүрэн тунтай болон бүрэн тунгийн өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэгт хамгийн бага, ChAdOx1n-CoV-19 болон Gam-Covid-Vac вакцины бүрэн

тунтай болон вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдэд ойролцоо үүссэн байв.

Вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн, 4 төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн 250 оролцогчийг халдварын дараах эмнэлзүйн шинж тэмдгээр авч үзвэл 61 (24.4%) нь шинж тэмдэггүй, 119 (47.6%) нь хөнгөн, 55 (22%) нь хүндэвтэр, 15 (6%) нь хүнд шинж тэмдэгтэй байлаа. Эдгээр оролцогчдын 89 (35.6%) нь эмнэлэгт хэвтэн, 161 (64.4%) эмчийн хяналтанд гэрээр эмчлүүлсэн байв. Эмнэлзүйн хүндэвтэр шинж тэмдэгтэй 55 оролцогчийн 21 (38.19%) нь вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн оролцогчид байв. Вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбие, S-RBD-ийн эсрэгбие, N уургийн эсрэгбиеийн түвшинг харьцуулан судлахад нийт эсрэгбиеийн түвшин КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэгт 4 төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшнээс өндөр тогтсон байгаа боловч нийт эсрэгбиеийн эерэг үзүүлэлтээрээ BNT162b2 бүлэг хамгийн өндөр (100%), дараа нь Gam-Covid-Vac бүлэг (94%), ChAdOx1nCoV-19 бүлэг (90%), BBIBP бүлэг (78%), Ковид-19 халдварт өртсөн бүлэг (60%) байна. S-RBD эсрэгбие нь КОВИД-19 халдварт өртсөн, BBIBP вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдэд хамгийн бага, BNT162b2 вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлэгт хамгийн өндөр, ChAdOx1n-CoV-19 болон Gam-Covid-Vac вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдэд ойролцоо үүссэн байлаа. N уургийн эсрэгбие нь вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн, BBIBP вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүд үүссэн ба BNT162b2, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-Covid-Vac вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдэд үүсээгүй байв. Вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа Ковид-19 халдвар авсан бүлгүүдэд нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, N уургийн эсрэгбиеийн түвшин вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийнхээс өндөр тогтсон байлаа..

КОВИД-19 халдварын эсрэг вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын шингэрүүлээгүй дээж болон  $1:10^1$ ,  $1:10^2$ ,  $1:10^3$ ,  $1:10^4$ ,  $1:10^5$  шингэрүүлсэн дээжинд S-ACE2 холболтын саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувийг тодорхойлов. BBIBP, ChAdOx1nCoV-19, Gam-Covid-Vac, бүлгүүдийн S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь нь



вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувиас шингэрүүлээгүй дээжинд өндөр байсан бол BNT162b2 бүлгийн S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь нь мэдэгдэхүйц өндөр байлаа. ChAdOx1n-Cov-19, BNT162b2 вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн S-ACE2 холболтын саатуулагчийн хувь ChAdOx1n-Cov-19, BNT162b2 бүлгүүдийн S-ACE2 холболтын саатуулагчийн хувиас 1:102 болон 1:103 шингэрүүлэлтийн үед, BBIBP, Gam-Covid-Vac вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн S-ACE2 холболтын саатуулагчийн хувь BBIBP, Gam-Covid-Vac бүлгийн S-ACE2 холболтын саатуулагчийн хувиас мэдэгдэхүйц нэмэгдсэн байв.

### **Дүгнэлт**

1. Ковид-19 халдварт өртсөн оролцогчдийн вирусийн ачаалал хүнд-хүндэвтэр эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй оролцогчдод илүү илрэлтэй байсан ба 4 дэх долоо хоногоос вирусийн ачаалал 90%-д нь илэрсэнгүй. SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг үүсч буй өвөрмөц эсрэгбие IgG халдварын дараах эхний долоо хоногт илэрч, огцом өсч цаашид тогтворжсон бол IgM эхний долоо хоногт илэрч, аажим өсөөд буурч байна. IgG-ийн түвшин IgM-ийн түвшнээс өндөр байгаа бөгөөд вирусийн ачаалалтай урвуу хамааралтай байна.
2. Вероцелл (BBIBP), АстраЗенека (ChAdOx1n-Cov-19), Спутник V (Gam-Cov-Vac), Пфайзер (BNT162b2) бүрэн тунд хамрагдсан оролцогчдын дархлааны хариу урвал өрнүүлэх түвшин дан КОВИД-19 халдварт өртсөн оролцогчдын дархлааны хариу урвал өрнүүлэх түвшнээс өндөр байна. Вакцины бүрэн тунгийн өмнө эсвэл дараа КОВИД-19 халдварын өртсөн бүлгийн дархлаа тогтоц нэмэгдэж байна. Дан КОВИД-19 халдварт өртсөн оролцогчдын халдварын эмнэлзүйн шинж тэмдгийн илрэл нь вакцины бүрэн тунгийн дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн оролцогчдын халдварын эмнэлзүйн шинж тэмдгийн илрэлээс илүү байна.
3. Вакцины бүрэн тунтай оролцогчдын S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувийг дан КОВИД-19 халдвар өртсөн бүлгийнхтэй харьцуулахад S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь нь өндөр байна.

## ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ

Хүснэгт 1 SARS-CoV-2 вирусийн хувилбаруудын нэршил, гол мутациуд .....	25
Хүснэгт 2 SARS-CoV-2 вирусийн титэм уураг дээрх зарим мутациуд тэдгээрийн фенотип нөлөө .....	32
Хүснэгт 3 Вакцинуудын мэдээлэл .....	37
Хүснэгт 4 КОВИД-19 халдварт өртөн эмнэлэгт хэмвтэн эмчлүүлсэн үйлчлүүлэгчийн ерөнхий мэдээлэл .....	46
Хүснэгт 5 КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинтай, вакцины өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын мэдээлэл .....	53
Хүснэгт 6 КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинтай, вакцины өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн эсрэгбиеийн түвшин .....	54
Хүснэгт 7 КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинтай, вакцины дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын мэдээлэл .....	63
Хүснэгт 8 КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын эмнэлзүйн шинж тэмдэг болон эмчилгээ хийлгэсэн байдал .....	64
Хүснэгт 9 КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинтай, вакцины дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, N уургийн эсрэг эсрэгбиеийн түвшин .....	65
Хүснэгт 10 КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинтай, вакцины дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын захын венийн цусанд үүссэн S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь .....	74

## ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ

<b>Зураг 1.</b> SARS-CoV-2 вирусийн бүтэц.....	17
<b>Зураг 2</b> Титэм уургийн биосинтез болон эсийн доторх зөөвөрлөлт.....	22
<b>Зураг 3</b> Нэгдлийн өмнө болон дараах титэм уургийн бүтцүүд. ....	24
<b>Зураг 4.</b> В.1.1.7 болон В.1.617.2 хувилбарын гол амин хүчлийн мутациудын биологийн шинж чанар.....	29
<b>Зураг 5</b> Омикрон хувилбарын гол амин хүчлийн мутациудын биологийн шинж чанар.....	31
<b>Зураг 6</b> мРНХ вакцины конфигураци а. Пфайзер (BioNTech-Pfizer) болон Модерна (Moderna) вакцин дахь мРНХ вакцины бүдүүвч.....	34
<b>Зураг 7</b> Аденовирус вектор вакцинуудын зарчим. ....	35
<b>Зураг 8</b> SARS-CoV-2 халдвартай өвчтний эмнэл зүйн шинж тэмдгийн нас болон эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн ор хоногийн хамраарал.....	47
<b>Зураг 9</b> SARS-CoV-2 халдвартай өвчтний амьсгалын дээд замын вирусийн ачаалал болон цусан дахь эсрэгбие (IgM ба IgG)-ийн таньцын хөдлөлзүй. ....	48
<b>Зураг 10</b> SARS-CoV-2 халдвартай өвчтний амьсгалын дээд замын вирусийн ачаалал, цусан дахь эсрэгбиеийн таньцын хөдлөлзүй болон насны хамаарал. ....	49
<b>Зураг 11</b> Хөнгөн хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй тохиолдлуудын вирусийн ачаалал болон IgM, IgG эсрэгбиеийн таньцын хөдлөлзүй.....	50
<b>Зураг 12</b> Хүнд-хүндэвтэр хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй тохиолдлуудын вирусийн ачаалал болон IgM, IgG эсрэгбиеийн таньцын хөдлөлзүй.....	51
<b>Зураг 13</b> КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшин. ....	55
<b>Зураг 14</b> КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн S-RBD эсрэгбиеийн түвшин. ....	57
<b>Зураг 15</b> КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинтай болон вакцины өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин.....	59
<b>Зураг 16</b> Вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин. ....	60
<b>Зураг 17</b> Вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин. ....	61

<b>Зураг 18</b> Вакцины хоёр тунд хамрагдсан болон КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн нийт эсрэгбиеийн түвшин.....	66
<b>Зураг 19</b> Вакцины бүрэн тунд хамрагдсан болон вакцинд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшин. ....	67
<b>Зураг 20</b> Вакцины хоёр тунд хамрагдсан болон КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн SARS-CoV-2 S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин.....	68
<b>Зураг 21</b> Вакцины хоёр тунд хамрагдсан болон вакцинд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн SARS-CoV-2 S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин.....	69
<b>Зураг 22</b> Вакцины хоёр тунд хамрагдсан болон КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн SARS-CoV-2 N уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин. ....	70
<b>Зураг 23</b> Вакцины бүрэн тунд хамрагдсан болон вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн SARS-CoV-2 N уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин.....	71
<b>Зураг 24</b> КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараах нийт эсрэгбиеийн түвшин болон хүйсийн хамаарал.....	71
<b>Зураг 25</b> Вакцины хоёр тунгаар өдөөгдсөн нийт эсрэгбиеийн түвшин болон насны хамаарал. ....	73
<b>Зураг 26</b> Вакцины хоёр тунгаар өдөөгдсөн S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин болон насны хамаарал. ....	73
<b>Зураг 27</b> Вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсан болон вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь. ....	76

## ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ

### Монгол товчилсон үгийн жагсаалт

ЭМЯ	Эрүүл Мэндийн Яам
ДЭМБ	Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллага
ХӨСҮТ	Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв
БНХАУ	Бүгд Найрамдах Хятад Ард Улс
БНЭУ	Бүгд Найрамдах Энэтхэг Улс
АНУ	Америкийн Нэгдсэн Улс
РНХ	Рибонуклейн хүчил
Бх-ПГУ	Бодит хугацааны-Полимеразын Гинжин Урвал
ФХЭБУ	Фермент холбоот эсрэгбиеийн урвал

### Англи товчилсон үгийн жагсаалт

SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
ACE2	Angiotensin Converting Enzyme2
IFN	Interferon
CD4+	Cluster of Differentiation 4
CD8+	Cluster of Differentiation 8
IgG	Immunoglobulin G
IgM	immunoglobulin M
NAb	Neutralizing antibody
Ct	Cycle threshold
UTRs	Untranslated region
NSP	Nonstructural protein
E	Envelope protein
M	Membrane protein
N	Nucleocapsid protein
S	Spike protein
FP	Fusion peptide
TMD	Transmembrane domain
RdRp	RNA-dependent RNA polymerase
RNA	Ribonucleic acid
NTD	N-terminal domain

CT	Cytoplasmic tail
RBD	Receptor binding domain
RBM	Receptor binding motif
HR	heptad repeat
ORF	Open reading frame
VLP	Viral like particle
ER	Endoplasmic reticulum
ERGIC	Endoplasmic reticulum Golgi intermediate compartment
TGN	Trans-Golgi network
SD	Sub domain
TMPRSS	Transmembrane protease serine
HAO	Human airway lung organoid
mAb	monoclonal antibody
RNP	Ribonucleoprotein
mRNA	messenger Ribonucleic acid
MHC	Major Histocompatibility Complex
FDA	Food Drug Administration
EAU	Emergency Use Authorization
RT-PCR	Real Time-Polymerase Chain Reaction
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
MNA	Microneutralization assay

## УДИРТГАЛ

### Судалгааны ажлын үндэслэл, шаардлага

КОВИД-19 халдварт өвчний анхны тохиолдол БНХАУ-ын Хубэй мужийн Ухань хотод 2019 оны 12 дугаар сарын сүүлээр бүртгэгдэж, маш хурдацтайгаар дэлхий нийтийг хамран тархсан бөгөөд 2020 оны 3 дугаар сарын 11-нд Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллага (ДЭМБ)-аас тухайн халдварыг “цар тахал” хэмээн зарласан. Энэхүү өвчнийг үүсгэгч нь халдварт өвчин үүсгэгч нэгэн төрлийн коронавирус болохыг тогтоож, хүн төрөлхтөнд халдвар үүсгэсэн 7 дахь коронавирус буюу SARS-CoV-2 вирус гэж бүртгэсэн.

SARS-CoV-2 вирус нь *Coronaviridae* бүл, *Coronavirinae* дэд бүл, Бетакоронавирус (betaCoV)-ийн төрөлд багтдаг 29 мянган нуклеотидын урттай, эерэг мэдрэмжтэй дан утаслаг PHX (+ssRNA) агуулсан геном бүхий 100-160 нм радиустай бөмбөлөг хэлбэрийн вирус юм [1]. SARS-CoV-2 вирус нь бөмбөлөг хэлбэрийн гадаргуу дээрх сэртэнт бүтэцтэй титэм буюу S уургаараа эсийн гадаргуу дахь ангиотензин хувиргагч энзим 2 (Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) рецептортой холбогдон хүний биед халдварладаг байна [2].

SARS-CoV-2 вирус нь бусад коронавирусуудээс илүү хурдан халдварлуулан тархах чадвартай бөгөөд хурдан хугацаанд мутаци өөрчлөлтөнд орж, олон мутаци бүхий шинэ хувилбаруудыг үүсгэн тархаж байна. Дэлхийн хэмжээнд 2023 оны 9 дүгээр сарын 14-ний байдлаар 770,563,467 тохиолдол бүртгэгдэж, 6,957,216 сая хүн нас барсан байна. Монгол улсад 2020 оны 11 сард дотооддоо халдвар авсан анхны тохиолдол илэрснээс хойш тасралтгүйгээр тархсаар 2023 оны 6 дугаар сарын 5-ны байдлаар нэг сая гаруй тохиолдол батлагдаж, 2000 гаруй нас баралт бүртгэгдээд байна.

Дэлхийн улс орнууд энэхүү өвчний талаарх судалгаа шинжилгээний ажлыг эрчимтэй өрнүүлж, цар тахалтай хэрхэн тэмцэх талаар олон талт арга хэмжээ боловсруулан ажиллаж байгаа бөгөөд халдвараас урьдчилан сэргийлэх, өвчний хүндрэл, нас баралтыг бууруулах гол арга нь бусад халдварт өвчний адил вакцинжуулалт болохыг тодорхойлж, КОВИД-19 халдварын эсрэг вакцинуудыг титэм уургийн мэдээллийн рибонуклейн хүчил (mPHX)-ийг ашиглах, вирусийг идэвхгүйжүүлэх, аденовирусийн векторт угсрах зэрэг технологиудаар маш хурдан хугацаанд амжилттай боловсруулж, уг халдварыг үүсгэгч вирус (SARS-CoV-2)-ийг тодорхойлсноос хойш нэг жилийн дотор хэд хэдэн вакцин үйлдвэрлэгчид зах зээлд нийлүүлэх зөвшөөрөл авсан.

Дэлхий нийтээр эдгээр вакцинуудыг ашиглан вакцинжуулалтын хөтөлбөрийг үе шаттайгаар хэрэгжүүлж байгаа боловч SARS-CoV-2 вирус нь анхаарал татахуйц төрлийн хувилбар (variant of concern, VOC) үүсгэн тархаж, зарим төрлийн хувилбар нь вирусийн халдварлах чадварыг нэмэгдүүлж, вакцинжуулалт болон халдварын дараах эсрэгбиеийн саармагжуулах урвалын идэвхийг сулруулдаг болохыг зарим судалгаанд дурдаад байна [10-12]. Тухайлбал, Альфа хувилбар анх Англи улсад, Дельта хувилбар Энэтхэг улсад бүртгэгдсэнээс хойш дэлхийн ихэнх улс орнуудад маш хурдацтай тархсан ба халдварын тархалт, өвчний эмнэлзүйн хүндрэлийг нэмэгдүүлж, monoclonal /нэг удмын/ эсрэгбиеийн эмчилгээ болон вакцины дараах эсрэгбиеийн саармагжуулалтын нөлөөг багасгаж байгааг судалгаагаар тогтоогоод байна [13, 14].

Монгол улсад 2021 оны 2 дугаар сарын 23-ний өдөр вакцинжуулалтын хөтөлбөр эхэлсэн. 2023оны 3-р сарын 17-ны байдлаар нийт хүн амын 89.6% буюу 2,284,136 хүн вакцины I тун, 85.7% буюу 2,185,597 хүн вакцины II тунд хамрагдсан байдалтай байна [9].

Иймээс Монгол улсын хүн амд КОВИД-19 өвчний хүндрэлийг тооцох бодит цаг хугацааны мэдээллийг хуримтлуулах, КОВИД-19-ийн эсрэг вакцинжуулалт болон халдварын дараах дархлааны хамгаалах идэвхийг дэлхий нийтэд "Алтан стандарт" болгон ашиглаж буй эсрэгбиеийн саармагжуулах урвалаар тодорхойлж, уг шинжилгээний аргыг нутагшуулан хэрэглээ болгох бодит шаардлага тулгараад байна.

#### **Судалгааны ажлын зорилго**

Монгол улсад дэгдэлт үүсгэж байгаа SARS-CoV-2 вирусийн хоруу чанар, вакцинаар үүсгэгдсэн дархлаа тогтоц, халдварын болон вакцины дараах ийлдсээр саармагжиж буй эсэхийг тодорхойлох

#### **Судалгааны ажлын зорилт**

1. Монгол улсад илэрсэн КОВИД-19 анхны тохиолдлуудын халдварын дараах SARS-CoV-2 IgG, IgM эсрэгбиеийг тодорхойлж бх-ПГУ-аар хамар залгиурын арчдаст SARS-CoV-2 вирус илрэхгүй болох хугацаа, түүний эмнэлзүйн хамаарал зэргийг харьцуулан судлах,
2. КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунгийн дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн, КОВИД-19 халдваргүй вакцины бүрэн тун авсан



бүлгүүдэд дархлаа тогтоц (нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, N уургийн эсрэг эсрэгбие)-ыг харьцуулан судлах,

3. КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунтай болон вакцины бүрэн тунгийн дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдэд SARS-CoV-2 вирусийн S-ACE2 холболтын саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувийг тодорхойлох.

### **Судалгааны ажлын шинэлэг болон дэвшилтэт тал**

Эсийн өсгөвөрт саармагжуулагч эсрэгбие тодорхойлох шинжилгээ нь халдварын эсрэг үүссэн эсрэгбиеийн үр нөлөөг үнэлэх “Алтан стандарт” хэвээр байна. Дэлхий нийтэд уг шинжилгээг вирусийн халдварын дараах болон вакцины дараах дархлааны хамгаалах идэвхийг үнэлэх, дархан ийлдсийн эмчилгээ болон вакцин хөгжүүлэх ажлын үнэлгээний бүх үе шатанд өргөн ашиглаж байна. Энэхүү судалгаа нь цаашид Монгол улсад КОВИД-19-ийн эсрэг вакцин хөгжүүлэх ажилд суурь судалгаа болох юм.

### **Судалгааны ажлын ач холбогдол**

КОВИД-19 халдварын эсрэг хэрэглэсэн вакцины дараах дархлаа тогтоц буюу эсрэгбие нь Монгол улсын хүн амын дунд өвчлөл үүсгэн тархаж буй SARS-CoV-2 вирусийн хувилбаруудыг саармагжуулж байгаа эсэхийг тогтоож, вакцины сонголтыг зөв хийх, давтан вакцинжуулалтын шийдвэр гаргахад туслах ач холбогдолтой.

### **Судалгааны ажлыг хэлэлцүүлсэн байдал**

1. Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв (ХӨСҮТ)-ийн Эрдмийн зөвлөлийн 2021 оны 10 дугаар сарын 08-ны өдрийн 02 (1) тоот хурлаар судалгааны арга, аргачлалыг хэлэлцүүлэн батлуулсан.
2. ЭМЯ-ны Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2021 оны 11 дүгээр сарын 09-ний өдрийн хурлаар хэлэлцүүлэн судалгааг эхлүүлэх зөвшөөрөл авсан (№261 тогтоолыг А хавсралтанд хавсаргав).
3. ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөлийн 2022 оны 09 дүгээр сарын 21-ний өдрийн хурлаар судалгааны ажлын явцын үр дүнг хэлэлцүүлсэн.
4. ХӨСҮТ-ийн удирдлагуудад 2023 оны 02 дугаар сарын 08-ны өдөр судалгааны ажлын үр дүнг тайлагнасан.

5. ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөлийн 2023 оны 05 дүгээр сарын 12-ны өдрийн хурлаар судалгааны ажлын эцсийн тайланг хэлэлцүүлсэн.
6. ЭМЯ-ны АУЁЗХХ-ны 2024 оны 01 дүгээр сарын 22-ны өдрийн хурлаар судалгааны эцсийн тайланг хэлэлцүүлж судалгааг хаах зөвшөөрөл авсан (24/002 тогтоолыг хавсаргав).

#### **Төслийн үр дүнг хэлэлцүүлсэн эрдэм шинжилгээний өгүүлэл**

1. Enkhbold Sereejav, Ankhbayar Sandagdorj, Purevbat Bazarjav, Sarangua Ganbold, Altansukh Enkhtuvshin, Naranzul Tsedenbal, Bayasgalan Namuuntsetseg, Khishigmunkh Chimedregzen, Darmaa Badarch, Dashpagma Otgonbayar, Bayarzaya Artbazar, Oyunsuren Enebish, Erdembileg Tsevegmid, Huricha Baigude, Uyanga Batzorig, Bumdelger Batmunkh, Baigalmaa Jantsansengee, Chinbayar Tserendorj, Bayarsaikhan Dorjderem, Bilegtsaikhan Tsolmon, Tsogzolmaa Ganbold. Antibody responses to mRNA versus non-mRNA COVID vaccines among the Mongolian population. *IJID Regions* 8 (2023) 1-8. (IF:12)
2. Ankhbayar Sandagdorj, Naranzul Tsedenbal, Bayasgalan Namuuntsetseg, Khishigmunkh Chimedregzen, Gantooj Baatar, Darmaa Badarch, Purevbat Bazarjav, Enkhsaikhan Lkhagvasuren, Nyamdavaa Pagvajav, Oyunsuren Enebish, Erdembileg Tsevegmid, Enkhbold Sereejav, Bumdelger Batmunkh, Bilegtsaikhan Tsolmon, Tsogzolmaa Ganbold. Correlation of Clinical Finding with Innate Immunity Against SARS-CoV-2 and Nucleic Acid Expression of SARS-CoV-2 Among Patients in Mongolia. *Infect Dis Diag Treat* 7:210 (IF:3.02)
3. Г.Цогзолмаа, Ц.Билэгтсайхан, Б.Пүрэвбат, Б.Сарангуа, Э.Алтансүх нар. КОВИД-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа. *Коронавируст халдвар (КОВИД-19) судалгааны эмхэтгэл 2021, №1 134-136.*
4. Г.Цогзолмаа, Ц.Билэгтсайхан, Б.Пүрэвбат, Б.Сарангуа, Э.Алтансүх нар. КОВИД-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа. *Коронавируст халдвар (КОВИД-19) судалгааны эмхэтгэл 2022, №2 118-121.*
5. Б.Пүрэвбат, Э.Цэенхорлоо, Б.Наранцэцэг, Ц.Даариймаа, Л.Шижир, Г.Сарангуа, Э.Алтансүх, Э.Пүрэвжаргал, А.Баярзаяа, Б.Сайханхүү, Б.Бумдэлгэр, О.Дашпагма, Ж.Байгалмаа, Ц.Чинбаяр, Д.Баярсайхан, Ц.Билэгтсайхан, Г.Цогзолмаа. КОВИД-19 халдвараар үүссэн дархлаа

тогтцыг вакцинжуулалтын дараах болон вакцины өмнө халдварт өртсөн гибрид дархлаа тогтоцтой харьцуулан судалсан дүн. Эм зүйн сэтгүүл 2022, №4 (75) 204-212.

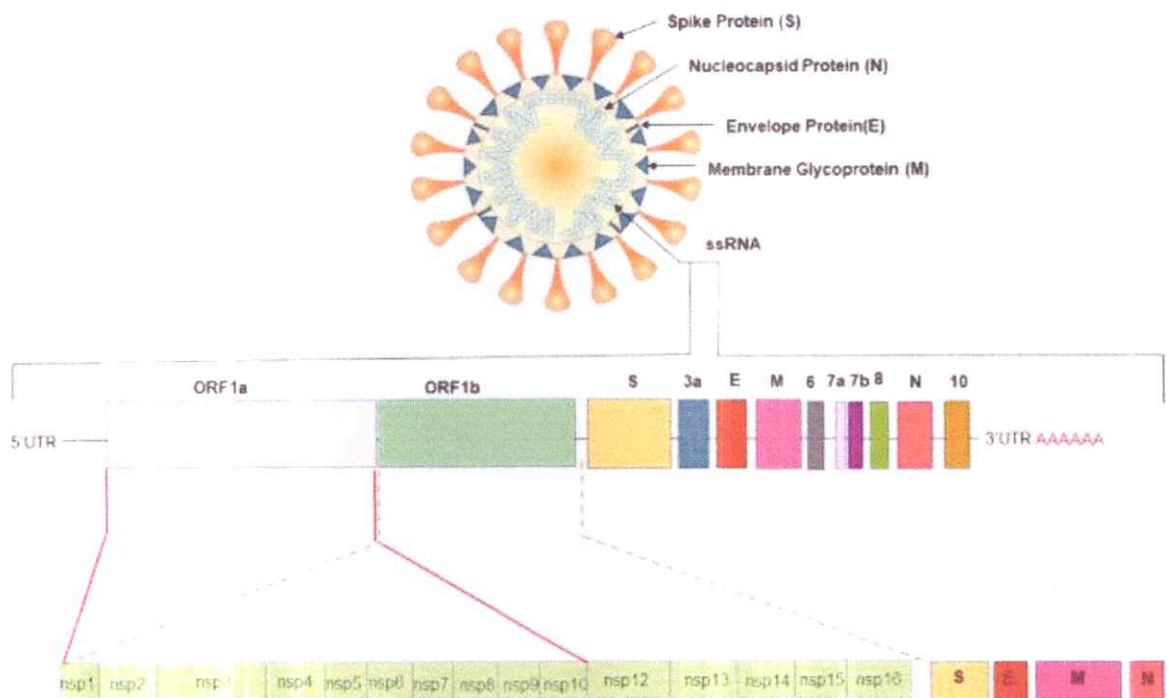
6. Б.Пүрэвбат, Л.Шижир, Б.Наранцэцэг, Ц.Даариймаа, Г.Сарангуа, Э.Алтансүх, Э.Пүрэвжаргал, Г.Энхтуяа, Т.Болорцэцэг, А.Баярзаяа, Б.Сайханхүү, Б.Бумдэлгэр, О.Дашпагма, Ж.Байгалмаа, Ц.Чинбаяр, Д.Баярсайхан, Ц.Билэгтсайхан, Г.Цогзолмаа. КОВИД-19 вакцины дараах дархлаа тогтцыг вакцины төрөл болон нас, хүйсийн хамаарлаар судалсан дүн. Эрүүл мэндийн лаборатори 2023, №18 5-10
7. Б.Пүрэвбат, С.Анхбаяр, Б.Наранцэцэг, Ц.Даариймаа, Г.Сарангуа, Э.Алтансүх, Э.Пүрэвжаргал, Н.Мөнхчимэг, Т.Болорцэцэг, Ц.Наранзул, Н.Баясгалан, Ч.Хишигмөнх, О.Дашпагам, Ж.Нямсүрэн, Ж.Даваалхам, Ж.Баярсайхан, Б.Бумдэлгэр, Э.Оюунчимэг, Ж.Байгалмаа, Д.Баярсайхан, Ц.Чинбаяр, О.Батбаяр, П.Нямдаваа, Б.Дармаа, Б.Мөнхбат, Ж.Оюунбилэг, А.Шийрэвнямба, Ж.Өлзийссайхан, С.Энхболд, Э.Оюунсүрэн, А.Баярзаяа, Ц.Билэгтсайхан, Г.Цогзолмаа. КОВИД-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа. Халдварт өвчин судлалын монголын сэтгүүл 2023, №03 (110) 22/44

## Нэгдүгээр бүлэг. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ

### 1.1 SARS-CoV-2 вирусийн бүтэц

Coronaviridae бүлийн Coronavirinae дэд бүлд Альфакоронавирус, Бетакоронавирус, Гаммакоронавирус, Дельтакоронавирус гэсэн дөрвөн төрлийн коронавирус багтдаг бөгөөд SARS-CoV-2 вирус нь Бетакоронавирусийн төрөлд хамаарагддаг. SARS-CoV-2 вирусийн геном нь 29 мянган нуклеотидын урттай, бусад РНХ-ийн вирусээс том, нэмэх гинжит, дан утаслаг зөв эргэлттэй, эерэг мэдрэмжтэй рибонуклейн хүчлээс тогтох бөгөөд 14 нээлттэй уншигдах хүрээ (Open reading frame, ORF), 29 уураг кодолдог вирус юм.

Коронавируст халдварыг үүсгэгч SARS-CoV-2 нь нуклеокапсид уураг (nucleocapsid protein, N), мембран уураг (Membrane protein, M), титэм гликопротеин (Spike glycoprotein, S), бүрхүүл уураг (Envelope protein, E) гэсэн 4 бүтцийн уураг болон 16 бүтцийн бус уураг (Non-Structural proteins, Nsp1-16), нэмэлт 9 уургаас тогтдог бөгөөд нуклеокапсид уураг нь геномын гаднах капсидыг үүсгэдэг бол геном нь мембран уураг, титэм гликопротеин уураг, бүрхүүл уураг гэсэн 3 бүтцийн уургаас тогтох бөгөөд тэдгээрээр холбогдсон дугтуй хэлбэрийн бүрхүүлийг үүсгэдэг (Зураг 1) [27].



**Зураг 1.** SARS-CoV-2 вирусийн бүтэц

Тайлбар: Титэм уураг (S), Нуклеокапсид уураг (N), Мембран уураг (M), Бүрхүүл уураг (E).

### 1.1.1 SARS-CoV-2 вирусийн геном

SARS-CoV-2 вирусийн геномын дараалал 29811 нуклейн хүчил (29.9 кб)-ээс тогтдог. 5'-төгсгөлдөө капсжсан, 3'-төгсгөлдөө поли-ацетилжуулсан сүүл агуулсан бүтэцтэй [28]. 5' болон 3' төгсгөл нь хуулбарлагддаггүй бүс (Untranslated regions, UTRs)-ээр хүрээлэгддэг. 5'UTRs төгсгөл нь ойролцоогоор 2 полипротеины (pp1a, pp1ab) хагас давхцыг агуулах ба вирусийн уураг задлах эсгэгийн тусламжтай энэхүү вирусийн репликаци болон транскрипцийн голлох уургууд болох 16 бүтцийн бус уураг хэлбэрждэг. Дөрвөн нээлттэй уншигдах хүрээний 3'UTRs төгсгөлөөс вирусийн бүтцийн уургууд болох нуклеокапсидын N уураг, мембраны M уураг, титэм гликопротеин S уураг болон бүрхүүлийн E уургийн дараалал кодлогддог.

Бүтцийн уургууд нь вирусийн вирион эзэн эс рүү зөөвөрлөгдөх, үржиж олшрох зэрэг голлох үүргийг тус тусдаа гүйцэтгэдэг. Вирус эзэн эс рүү нэвтрэхэд зохицуулгын үүрэг гүйцэтгэдэг хэд хэдэн нэмэлт уургийн генийн дараалал нь бүтцийн уургуудын дарааллын завсраар (ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF9c, ORF10) кодлогдон оршино.

### 1.1.2 SARS-CoV-2-ын бүтцийн бус уураг, тэдгээрийн үүрэг

Nsp1 нь рибонуклейн хүчил (PHX) үүсгэх болон репликацийн процесст оролцдог. Мөн вирусийн амьдралын циклд дархлаанаас зугтах болон олшруулалтыг саатуулах зэрэг чухал үүрэг гүйцэтгэдэг [29, 30]. Nsp2 нь эзэн эсийн амьд үлдэх дохиоллын замыг зохицуулдаг. Nsp3 нь транскрипцид орсон уургуудыг салгадаг гэж таамагладаг. Nsp3 дархлаанаас зугтах хэд хэдэн механизм илэрдэг бөгөөд тэдгээр нь интерферон (Interferon, IFN)-ы үйлдвэрлэлийг саатуулдаг [31,32]. Nsp4 трансмембран домэйн 2 (Transmembrane domain 2, TD2)-ыг агуулдаг бөгөөд эндоплазмын торлог (Endoplasmic reticulum, ER)-ын мембраныг өөрчилдөг. Nsp5 нь репликацийн явцад полипротеин (polyprotein, pp)-ы процесст оролцдог. Бусад Nsp-уудтай адилхан хэд хэдэн дархлаанаас зугтах механизмуудтай [33]. Nsp 6 нь урьдчилан таамагласнаар трансмембран домэйн юм. Nsp7 ба Nsp8 нь рибонуклейн хүчил (PHX)-ийн темплате-праймер болон Nsp12-ийн хослолыг эрс нэмэгдүүлдэг. Nsp9 нь PHX болон уургийг холбох функцын үүрэг гүйцэтгэдэг. Nsp10 нь вирусийн мPHX-ийн метиляцид чухал үүрэгтэй. Nsp12 нь PHX хамааралтай PHX полимераз (RNA-dependent RNA polymerase, RdRp)-ыг агуулдаг бөгөөд энэ нь коронавирусийн

репликаци/транскрипцийн чухал бүрэлдэхүүн хэсэг юм. Nsp13 нь АТФ болон цайр холбох домэйнтай холбогддог бөгөөд репликаци болон транскрипцийн професст оролцдог. Nsp14 нь экзорибонуклеазын домэйныг засварлах үүрэгтэй. Nsp15 нь Mn(2+)-т хамааралтай эндорибонуклеазыг идэвхжүүлдэг. Nsp16 нь 2'-О-рибоз метилтрансфераза юм [34]. Нэгэн судалгаанд хостын хамгаалалтыг дарангуйлахын тулд залгах, хуулбарлах болон уургийн солилцоонд зарим Nsp-ууд нөлөөлдөг тухай дурьдсан байдаг.

SARS-CoV-2 вирусийн халдварын үед Nsp16 нь мРНХ-ийн холболтыг дарангуйлахын тулд мРНХ-ийг таньдаг РНХ-ийн U1 болон U2 домэйнуудтай холбогддог. Nsp1 нь мРНХ-ийн хуулбарлалтанд саад болохын тулд рибосомын нэвтрэх сувагт мРНХ дэх 18 S рибосомын РНХ-тэй холбогддог. Nsp8 болон Nsp9 эсийн мембран дахь уургийн солилцоог тасалдуулахын тулд дохио таних хэсгийн 7SL РНХ-тэй холбогддог байна [35].

### 1.1.3 SARS-CoV-2-ын бүтцийн уураг, тэдгээрийн үүрэг

**Титэм (S) уураг:** Титэм уураг нь 180-200 кДа жинтэй, 1273 амин хүчлийн үлдэгдлүүдээс тогтох бөгөөд тэдгээр амин хүчлүүд нь N-терминал домэйн руу чиглэсэн дохионы полипептид (1-13 амин хүчлийн үлдэгдэл)-ийн урт гинжин хэлхээ болон S1 (14-685 үлдэгдлүүд), S2 (686-1273 үлдэгдлүүд) дэд нэгжид тус тус агуулагддаг [36, 37]. S1 дэд нэгж нь N-терминал домэйн (N-terminal domain, NTD, 14-305 амин хүчлийн үлдэгдэл) болон рецепторт холбох домэйн (Receptor binding domain, RBD, 319-541 амин хүчлийн үлдэгдэл)-ыг агуулдаг. S2 дэд нэгж нь нэвчигч пептид (Fusion peptide, FP, 788-806 амин хүчлийн үлдэгдэл), heptapeptide repeat sequence 1 (HR 1, 912-984 амин хүчлийн үлдэгдэл), heptapeptide repeat sequence 2 (HR 2, 1163-1213 амин хүчлийн үлдэгдэл), трансмембран домэйн (Transmembrane domain, TM, 1213-1237 амин хүчлийн үлдэгдэл) болон цитоплазмын сүүл (Cytoplasmic tail, CT, 1213-1237 амин хүчлийн үлдэгдэл)-ээс тус тус бүрдэнэ. Титэм уураг нь рецепторт холбох домэйноороо эзэн эсийн ангиотензин хувиргагч энзим 2 рецептер (Angiotensin converting enzyme 2, ACE 2)-той холбогдон, вирусийг эзэн эс рүү нэвчин ороход чухал үүрэг гүйцэтгэдэг [38].

**Бүрхүүл (E) уураг:** E уураг нь 8-12 кДа молекул жинтэй SARS-CoV-2 вирусийн бүтцийн уургуудаас хамгийн жижиг уураг бөгөөд N терминал домэйн, гидрофобик домэйн, C терминал (51) гинжээс бүрдэх 76-109 амин хүчлийн хооронд хэлбэлздэг. Коронавирус нь эзэн эсэд нэвтэрсний дараа E уураг нь

вирусийн задрал болон вирусийн геномын ялгаралтыг зохицуулдаг. Мөн E уураг нь эндоплазмын торлог болон Гольдж биеийн мембранд байрласнаараа вирусийн холболт, угсралтанд оролцдог болохыг тогтоосон [39]. E уураг нь вирус үүсч хэлбэржих, вирусийн эмгэг нөлөө болон вирус үржиж олшроход чухал үүрэг гүйцэтгэдэг.

**Нуклеокапсид (N) уураг:** N уураг нь коронавирусийн чухал бүтцийн уургуудын нэг бөгөөд нээлттэй уншигдах хүрээ 9 (Open reading frame 9, ORF-9) дээр кодлогддог 419 амин хүчлийн үлдэгдлээс тогтоно. Мөн N төгсгөлийн домэйн, PHX холбох домэйн, C терминал домэйн гэсэн гурван домэйныг агуулдаг. N уураг нь зөвхөн уургийн нуклеокапсидыг үүсгэж, коронавирусийн PHX-тэй холбогддог анхдагч функц юм. N уураг нь вирусийн геномтой холбоотой процессуудад оролцдог ч тэр нь вирусийн PHX-г репликацилах болон вирус эзэн эс рүү халдварлахад хариу урвал үзүүлэх зэрэг чухал үүрэг гүйцэтгэдэг. N уургийн байрладаг эндоплазмын торлогт холбох болон угсрах функцуудыг зөөвөрлөдөг. Цаашлаад зарим коронавирусуудын хувьд N уургийн илэрхийлэл нь вирустэй төстэй тоосонцруудыг нэмэгдүүлдэг болохыг харуулсан [40].

**Мембран (M) уураг:** M уураг нь коронавирусийн үндсэн дөрвөн бүтцийн уургийн хамгийн түгээмэл тохиолддог уураг юм. M уураг нь 25-30 кДа молекул жинтэй, 222 амин хүчлийн үлдэгдлээс бүрдэх бөгөөд богино урттай N терминал домэинтэй, гурван трансмембран домэйн (Transmembrane domain, TMD1-TMD3)-ыг агуулдаг [41]. Мөн M уураг нь M уургийн бусад молекулуудтай болон бүтцийн уургууд болох титэм уураг, бүрхүүл уураг, нуклеокапсид уурагтай уураг-уургийн харилцан үйлчлэлээр тогтвортой холбогдсоноор SARS-CoV-ийн дотоод вирустэй төстэй бөөмөнцөр (Viral like particle, VLP)-ийн цөм үүсгэдэг бөгөөд коронавирусийн вирионы угсралтыг зохион байгуулдаг [42].

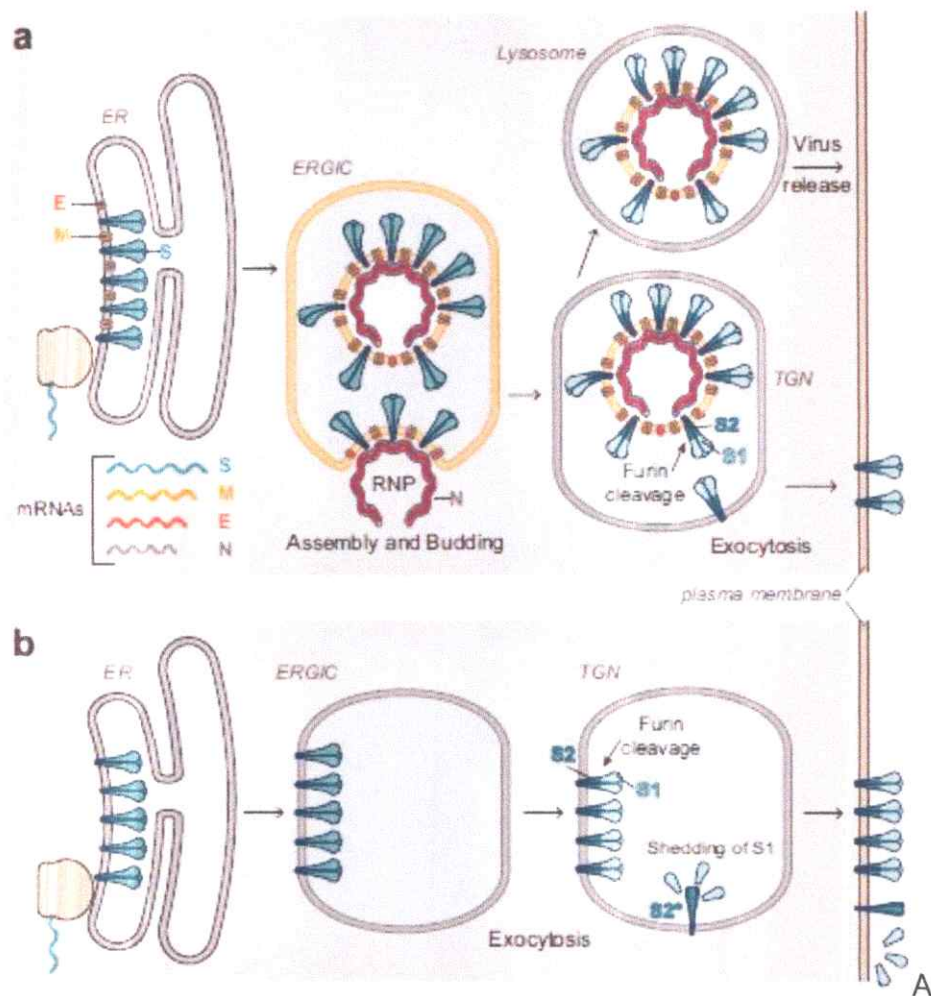
### **Титэм уургийн гол шинж чанар, биосинтез**

Эсэд SARS-CoV-2 вирус халдварлах үед титэм уураг нь вирусийн дэд геномын mPHX-ийн аль нэгнээс нийлэгжиж, N-терминалын дохионы дарааллыг ашиглан эндоплазмын торлог (Endoplasmic reticulum, ER)-ын люмен (lumen)-д хуулбарлагдан зөөвөрлөгддөг бөгөөд нийт 1273 амин хүчлүүдээс тогтсон 1-13 хүртэлх үлдэгдлээс бүрддэг [43]. Дохионы дараалал нь эндоплазмын торлогийн мембранд холбогдсон пептидазийн дохиогоор таслагдаж, титэм уургийн N-терминалын төгсгөлд үүсгэдэг. Хуулбарлагдан цуглуулсны дараа C-терминалын

мембраны зангуугаар дамжин эндоплазмын торлогийн мембранд холбогдсон уураг нь үлдэж, тример болон ER-Golgi завсарын хэсэг (ERGIC) рүү шилжиж ERGIC люменд вирусийг нахиалуулах замаар угсардаг (Зураг 2a) [44]. Экзоцитозийн үед вирусийн хэсгүүд нь транс-Гольджи сүлжээ (trans-Golgi network)-нд титэм уургийг протеза фуринээр мембранд холбогдсон S2 дэд нэгж болон алслагдсан олон суурьт хуваагдлын шинж чанартай S1 дэд нэгж болгон хуваадаг [45]. Эдгээр дэд нэгжүүд нь ковалент бус холбоогоор тримерт холбогдон үлдэх бөгөөд вирус нь лизосомын үүргээ алдсан экзотиз лизосомоор дамжин нуугдсан байх боломжтой [46].

Вирусийг эсийн дотор зөөвөрлөх үед S-ийн бүрэлдэхүүнд дэх N болон O-глюколизийн асар их өөрчлөлтүүдтэй тулгардаг. Титэм уураг нь тусгаарласан уураг хэлбэрээр нийлэгждэг бөгөөд (мРНХ болон аденовирус вектор вакцинууд түүнчлэн рекомбинат дэд нэгжийн вакцинуудын үйлдвэрлэл) биосинтезийн зам нь маш төстэй байна (Зураг 2). Гэсэн хэдий ч S тримерийн тогтворжилт, глюколизжуулалтын хэв маяг нь бөөмийн угсралтын үед бусад вирусийн бүрэлдэхүүнүүдтэй харилцан үйлчлэлцэхгүйгээр өөрчлөгдөж болно. Түүнчлэн S1 нь транс-Гольджи сүлжээ (Trans-Golgi Network, TGN)-нд фуринээр хуваагдсаны дараа рекомбинантаар үйлдвэрлэгдсэн титэм уургаас салдаг бөгөөд S2 нь устгах мутаци байхгүй хуваагдлын хэсэгт нэгдлийн дараах конформаци руу хувирдаг [47].





**Зураг 2** Титэм уургийн биосинтез болон эсийн доторх зөөвөрлөлт.

Тайлбар: а. Халдвар авсан эсүүд: Вирусийн уургийн бүтцийн сабгеномын мРНХ нь Эндоплазмын торлог (S, М болон S)-той холбогдон эсвэл цитоплазм (N)-д зөөвөрлөгддөг. Мөн ERGIC-д вирусийг цуглуулдаг. Вирусийн хэсгүүд нь транс-Гольджи сүлжээ (Trans Golgi Network, TGN)-ээр дамжуулагдан зөөвөрлөгддөг бөгөөд лизосооор дамжин эсүүдээс ялгардаг. Зөөвөрлөлтийн үед титэм уургийг транс Гольджи сүлжээнд протеаз фуринээр эсүүдээс S1, S2 болгон хуваагддаг. Вирионд нэгдээгүй титэм уургийн зарим молекулууд ER-ийн идэвхтэй байлгах дохиог оролцуулахгүйгээр плазмын мембран руу зөөвөрлөгддөг. б. Зөөвөрлөгдсөн эсүүд: Титэм уургийн биосинтез нь бусад вирусийн уургуудтай харилцан үйлчлэлцэхгүйгээр явагдана. Халдварлагдсан эсэд S1 болон S2 протеолитикээр хуваах нь транс Гольджи сүлжээтэй төстэй боловч тогтворжуулагч мутацигүй зарим S1 болон S2-ийн хувилбар хуваагдаж S2\* бүтэц үүсэж магадгүй. Эндоплазмын торлог; Эндоплазмын торлог Гольджийн завсарын хэсэг (Endoplasmic reticulum Golgi intermediate compartment, ERGIC); Транс-Гольджи сүлжээ (Trans-Golgi Network, TGN); Рибонуклеопротейн (Ribonucleoprotein, RNP); Титэм (Spike, S); Мембран (Membrane, M); Дугтуй (Envelope, E); Нуклеопротейн (Nucleoprotein, N).

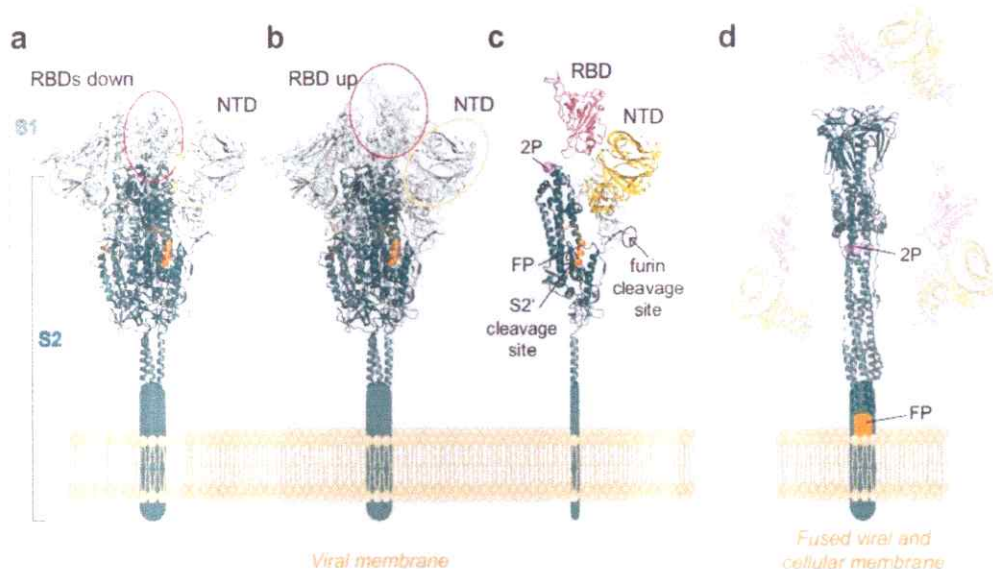
## Титэм уургийн бүтцийн онцлог

Титэм уургийн мономер бүр нь S1 дэх N-терминал домэйн (N-terminal domain, NTD) болон рецептор холбогч домэйн (Receptor binding domain, RBD)-ыг агуулсан хэд хэдэн бүтцийн элементүүдээс бүрддэг бөгөөд S1 нь анхны S тример дэх S2 хэсэгт саад болдог (Зураг 3 а-с). Рецептор холбогч домэйн нь дээд болон доод гэсэн байрлалын хооронд хэлбэлзэх бөгөөд эсийн ангиотензин хувиргагч энзим 2 рецептор (Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)-той зөвхөн рецептор холбогч домэйн дээд байрлалд гарч ирсэн үедээ харилцан үйлчлэлцэх боломжтой [49, 50]. S тример нь гүйцэд боловсорсон үедээ мета тогтворжилттой бөгөөд S2 нь вирус нэвтрэх үед эсийн мембран болон вирусийн нэвчилтийг удирдан өдөөж конформацийн өөрчлөлтөнд ороход бэлэн болсон байдаг [51]. Өдөөгч нь рецептор холбогч домэйныг ангиотензин хувиргагч энзим 2 рецептортой холбож, S2' гэж нэрлэгдэх хэсэгт эсийн протеазийн протеолитик задрал (S1 болон S2-ийн фурины хуваагдлаас гадна)-аас бүрддэг бөгөөд үүний үр дүнд элементийн богино дарааллыг устгаж, S2-ийн N-төгсгөлийн пептидүүдийн нэгдлийг илрүүлэхэд үүсдэг (Зураг 3с) [51-53]. Эдгээр өөрчлөлтүүдийн үр дүнд S1 дэд нэгж тримерээс салдаг бөгөөд ингэхдээ S2-ийг нэгдлийн өмнөх конформацийн хязгаарлалтаас чөлөөлж, нэгдлийн дараах сунасан бүтэц рүү хувиргадаг (Зураг 3d) [53-55].

Үсний хавчааран бүтэц үүсэхэд ялгарах энерги нь мембраны зангууны C-төгсгөлд зэрэгцэн байрлах пептидүүдийн нэгдэл болон вирус эсийн мембраныг хайлуулан (Membrane fusion, MF) нэвтрэх үеийн хөдөлгөгч хүч болдог [51]. S тример өөр өөр конформаци үүсгэх чадамжтай учир түүнийг вакцинд хэрэглэхэд асуудал үүсгэж болзошгүй, яагаад гэвэл хүчтэй саармагжуулагч эсрэгбиеийг үүсгэхэд шаардлагатай байдаг унаган бүтэц нь уламжлалт вакцинуудын үйлдвэрлэлийн үед эсвэл генетикийн вакцинуудыг хийлгэсний дараа хэрэглэгчийн эсүүдээс ялгарах уураг нь саад болж магадгүй.

Иймээс зарим үйлдвэрлэгчид титэм уургийн бүтцийн хувиралтуудаас урьдчилан сэргийлэх зорилгоор тогтворжуулагч мутациудыг үйлдвэрлэлд нэвтрүүлж байна. Нэгдлийн өмнөх хэлбэрийн хоёр альфа спиралийн хооронд байрлах S2 дэд нэгжид агуулагдах пролины хоёр тогтворжуулагч мутаци (K986P, V987P) нь нэгдлийн дараа нэг урт альфа спираль руу шилжих фузоген хувиралтаас сэргийлдэг бөгөөд S1 болон S2 дэд нэгжийн хоорондох фурины

хуваагдлыг арилгадаг мутациуд нь S1 дэд нэгжийг алдагдахаас сэргийлж, нэгдлийн өмнөх тримерийг хадгалж үлддэг (Зураг 3 с, d) [47].



**Зураг 3** Нэгдлийн өмнө болон дараах титэм уургийн бүтцүүд.

Тайлбар: а. Доод байрлал дахь рецептор холбогч домэйн (Receptor binding domain, RBD)-уудтай титэм уургийг нэгдүүлэхийн өмнөх тример. б. Дээд байрлал дахь рецептор холбогч домэйн (Receptor binding domain, RBD)-той титэм уургийг нэгдүүлэхийн өмнөх тример. с. Рецептор холбогч домэйн (Receptor binding domain, RBD)-той титэм уургийг нэгдүүлэхийн өмнөх S уургийн мономер /улаан өнгө/, N-терминал домэйн (N-terminal domain, NTD), дагалдагч бүтцийн хэсгүүд /алтлаг өнгө/, хоёр тогтворжуулагч пролин /ягаан өнгө/, нэгдүүлэгч пептид (Fusion peptide, FP)-үүд /улбар шар өнгө/ d. S2 дэд нэгжийн бүтцийг нэгдүүлсний дараах тример, гурван хэсэг болон салсан S1 дэд нэгж /цайвар өнгө/

## 1.2 SARS-CoV-2 вирусийн хувилбарууд

Вирусийн хувилбарууд нь вирусийн репликацийн явцад түүний генийн дараалалд орлуулалт (substitution), усталт (deletion), нэмэлт (addition) зэрэг өөрчлөлтүүд орсноор үүссэн мутацийн үр дүнд бий болдог. Зарим мутациуд, ялангуяа титэм (S) уурагт гарч ирдэг мутациуд вирусыг эс рүү нэвтрэн ороход тусалж, эсрэгбиеэс үр дүнтэйгээр хамгаалдаг. Титэм (S) уургийн рецептор-холбогч домэйн (Receptor-Binding Domain -RBD)-д гарч ирдэг мутациуд нь вакцинжуулалт ба эсрэгбиеийн саармагжуулалтанд ач холбогдолтой байхад N-терминал домэйн (N-terminal Domain-NTD)-д гарч ирдэг мутациуд нь эсрэгбиеийн саармагжуулалтыг бууруулах магадлалтай байна [2]. Иймд мутациуд нь геномын аль бүсэд үүсэх болон хувилбарууд нь ямар мутациудыг агуулж байгаагаасаа шалтгаалаад халдварлах чадвар, халдвар дамжуулалт, өвчний хүндрэл, эмчилгээний үр дүнд нөлөөлөх юм.

КОВИД-19 халдварыг үүсгэгч SARS-CoV-2 вирус анхны шинж чанараа өөрчлөн мутацит хувиралд орж дэлхий нийтээр тархсаар, нэлээд хэдэн хувилбарууд бүртгэгдээд байна (Хүснэгт 1). Эдгээр хувилбаруудыг нийгмийн эрүүл мэндэд үзүүлж буй хор нөлөө, өвчний хүндрэл, үхэлд хүргэх байдал, халдварлах хурд, оношлогоо, эмчилгээ, дархлаажуулалтанд нөлөөлөх байдал зэргээр нь ерөнхийд нь хяналтанд байгаа хувилбар (Variant under Monitoring-VUM), сонирхол татаж буй хувилбар (Variants of interest -VOI), анхаарал татаж буй хувилбар (Variants of concern -VOC) гэсэн бүлэгт ангилан, тандан судалж байна.

Хүснэгт 1 SARS-CoV-2 вирусийн хувилбаруудын нэршил, гол мутациуд

ДЭМБ-ын тэмдэглэгээ	Панго удмын нэршил	Анх илэрсэн		Анхаарал татаж буй гол мутациуд		Хувилбарын ангилал, бүртгэсэн хугацаа	
		Хугацаа	Улс, хот				
Альфа	B.1.1.7	2020.09	Их Британи	Δ69-70, deletion N501Y*, P681H	Δ144, D614G,	VOC:2020.12.29	
Бета	B.1.351	2020.10	Өмнөд Африк	K417N*, N501Y*, D614G	E484K*, D614G	VOC:2020.12.29	
Гамма	P.1 /B.1.1.28.1/	2021.01	Бразил	E484K*, D614G, H655Y	N501Y*,	VOC:2020.12.29	
Дельта	B.1.617.2	2020.10	Энэтхэг	L452R*, D614G, T478K	T478K*, P681R,	VOC:2021.06.15	
Омикрон	B.1.1.529	2021.11.11 2021.11.14	Востон Өмнөд Африк	Δ69-70, K417N*, N501Y*, H655Y, P681H	Δ144, T478K*, D614G,	VOC:2021.11.26	
Эта	B.1.525	2020.12	Их Британи Нигер	E484K*, Q677H Δ69-70	F888L,	VOI:2021.02.26	VUM:2021.09.21
Иота	B.1.526	2020.11	АНУ Нью Йорк	E484K*, S477N		VOI:2021.02.26	
Каппа	B.1.617.1	2020.12	Энэтхэг	L452R*, P681R	E484Q*,	VOI:2021.05.07	VUM:2021.09.21
Лямбда	C.37	2020.08	Перу	L452Q*, D614G,	F490S*,	VOI:2021.06.14	VUM:
Мю	B.1.621 B.1.621.1	2021.01	Колумб	R346K*, N501Y* D614G	E484K*,	VOI:2021.08.31	VUM:2021.09.21
Зета	P.2	2020	Бразил Рио Де Жанейро	E484K*, D614G		VOI:2021.02.26	VUM:2021.09.21
Эпсилон	B.1.427	2020.07	АНУ, Калифорн	S13I, L452R*, D614G	W152C,	VOI:2021.02.26	VUM:2021.09.21
	B.1.429					VOI:2021.06.29	VUM:2021.09.21
Тета	P.3	2021.02	Филиппин	E484K*, D614G, P681H	N501Y*,	VOI:2021.06.01	VUM: 2021.07

Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллага болон Европын өвчнөөс урьдчилан сэргийлэх, хяналтын төв нь анхаарал татахуйц хувилбарыг вирусийн хоруу чанарыг нэмэгдүүлэх, халдвар дамжуулалтыг ихэсгэх, өвчний хүндрэл үүсгэх,

халдвар болон вакцинаар үүсгэгдсэн эсрэгбиеийн саармагжуулалтыг бууруулах, эмчилгээ болон вакцины үр нөлөөг бууруулах зэрэг шинж чанаруудаар нь тодорхойлж, Альфа (В.1.1.7), Бетта (В.1.351), Гамма (Р.1), Дельта (В.1.617.2), Омикрон (В.1.1.529) хувилбаруудыг хамааруулдаг. Анхаарал татахуйц хувилбарууд D614G гэдэг нэг өвөрмөц мутацийг хуулдаг бөгөөд олон судалгаанд энэхүү мутацитай вирусүүд нь энэ мутацигүй вирусүүдээс илүү хурдан тархдаг болохыг харуулсан [63].

### **1.2.1 Альфа (В.1.1.7) хувилбар**

Альфа (В.1.1.7) хувилбар нь анх Англи улсад 2020 оны 12 дугаар сард бүртгэгдэж, түүнийг SARS-CoV-2 вирусийн нэгэн шинэ хувилбар гэж мэдээлсэн [56, 57]. Альфа (В.1.1.7) хувилбар нь эрүүл мэндийн тусламж, үйлчилгээний ачаалал, нас баралтын түвшин, хэвтэн эмчлүүлэгчдийн тоо болон халдварын тархалт зэргийг нэмэгдүүлсэн ба [58, 59] өмнө мэдэгдэж буй бусад удамтай харьцуулахад хамар залгиурын вирусийн ачааллыг 56%-аар нэмэгдүүлж, илүү хурдан халдварыг дамжуулж байсан [60]. В.1.1.7 хувилбартай холбоотой нас баралтын эрсдэл нь өмнө илэрсэн бусад удмуудтай харьцуулахад ойролцоогоор 35%-аар нэмэгдсэн гэсэн тооцоолол байгаа нь өвчлөлийн хүндрэлийг харуулж байна [61]. В.1.1.7 хувилбар 23 мутацитай бөгөөд 14 нь синоним бус, 6 нь синоним, 3 нь делеци байна. N501Y, P681H болон H69/V70del нь вирусийн биологийн шинж чанарт нөлөөлдөг хамгийн чухал мутациуд юм (Зураг 4).

**N501Y мутаци:** N501Y мутаци нь амин хүчлийн аспарагин (N)-ийг тирозин (Y)-оор солиход үүсдэг. Энэ мутаци нь титэм уургийн рецептор холбох домэйн дээр байрладаг тул вирус нэвтрэхэд хүний ангиотензин хувиргагч энзим 2 (Angiotensin Converting Enzyme 2, ACE2)-той холбогдох чадварыг нэмэгдүүлдэг болохыг харуулж байна. SARS-CoV-2-ын ACE2-той холбогдолт нэмэгдсэнээр халдварлалт болон халдварын дамжуулалт нэмэгдэж байгааг Голубчик нарын ретроспектив судалгаагаар нотлогдсон бөгөөд N501Y мутаци нь альфа хувилбарт бусад мутациудаас гурав дахин их байдаг байна. (Хүснэгт 2.2), [62, 63].

**P681H мутаци:** P681H мутаци нь амин хүчлийн 682-685 зэргэлдээ байрлалд, титэм уургийн S1/S2 фурины задралын хэсэгт тодорхойлогдсон. S1/S2-ийн фурины задралын хэсэгт вирусийг амьсгалын хучуур эдийн эсүүдэд нэвтрэх болон халдвар дамжуулах чадварыг дэмждэг бөгөөд түүнийг

трансмембраны серины протеаз (Transmembrane serine protease, TMPRSS)-оор өдөөснөөр халдварлах чадварыг нэмэгдүүлдэг (Хүснэгт 2.2), [64, 65].

**H69/V70del:** H69/V70del нь хоёр амин хүчил (H 69 Валин 70)-ийн алдагдлаар тодорхойлогдоно. Энэ мутаци нь Европт SARS-CoV-2 вирусийн хамгийн багадаа зургаан удамд титэм уургийн амин-төгсгөлийн домэйд давтагдан илэрсэн. Дэлхий даяар делецийн 6000 гаруй дараалал байдаг бөгөөд рецептор холбогч домэйны амин хүчлүүдийн орлуулалт N501Y, N493K болон Y453F мутациудтай хосолсон байдлаар тохиолддог. H69/V70del нь N-терминал домэйны утаслагийг конформацийн өөрчлөлтөнд оруулж, улмаар вирусийн халдварлах чадварыг нэмэгдүүлнэ (Зураг 2.4) [66].

### 1.2.2 Дельта (B.1.617.2) хувилбар

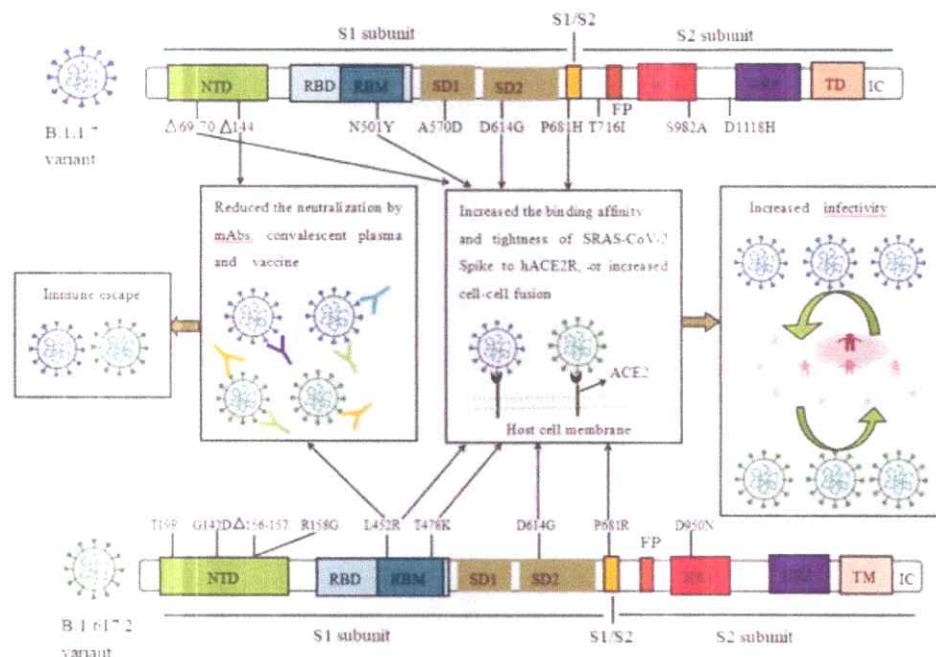
Энэ хувилбар нь 2020 оны 12 дугаар сард анх Энэтхэг улсад илэрсэн. Дельта хувилбар нь геном болон бүтцийн шинжилгээгээр нийт 13 мутациас бүрддэг бөгөөд үүний 9 (T19R, G142D, FR156-157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N) нь титэм уургийн мутациуд юм. Эдгээр мутациуд нь дархлаанаас зугтах болон халдварыг дамжуулах чадварыг нэмэгдүүлдэг [68]. L452R, T478K болон P681R мутациуд нь дельта хувилбарын гол мутациуд юм (Зураг 4).

**L452R мутаци:** L452R мутаци нь ангиотензин хувиргагч энзим 2 рецептортой холбогдох үлдэгдлүүдийг агуулсан рецептор холбогч домейны рецептор холбогч мотив (Receptor binding motif, RBM)-ийн бүсэд байрладаг [69-71]. SARS-CoV-2 вирусийн титэм уургийн шинжилгээгээр L452 үлдэгдэл нь ангиотензин хувиргагч энзим 2 рецептортой шууд холбогддоггүй болох нь тогтоогдсон [72]. Гэсэн хэдий ч L452 үлдэгдэл нь титэм уургийн рецептор холбогч домэйны гадаргуу дээр F490 болон L492-ын хамт гидрофобик завсарт байрладаг учир түүний рецептортой харилцан үйлчлэхийг дэмжигч бүтцийн өөрчлөлтийг үүсгэж, ингэснээр ангиотензин хувиргагч энзим 2 рецептор болон титэм уургийн хоорондох харилцан үйлчлэлийг тогтворжуулж, халдварлах чадварыг нэмэгдүүлдэг (Зураг 4) [69, 73]. L452R мутацийг агуулсан тогтвортой псевдовирусийн эзэн эсэд нэвтрэх үр нөлөөг зөвхөн D614G-тэй харьцуулан үзэхэд 293T эсэд 6.7-22.5 дахин, хүний уушигны органоид (Human airway lung organoids, HAOs)-уудад 5.8-14.7 дахин их байгаа нь ажиглагдсан (293T эс ба хүний уушигны органоид нь ангиотензин хувиргагч энзим 2 рецепторыг тогтвортой илэрхийлж чаддаг) [69]. Үүнээс үзэхэд L452R мутаци нь титэм уургийг

эзэн эсийн рецептор (ангиотензин хувиргагч энзим 2)-той холбогдох ач холбогдлыг нэмэгдүүлдэг болохыг харуулж байна. L452R мутацийг агуулдаг жинхэнэ SARS-CoV-2 вирусийн хувилбарууд нь эмчилгээний болон вакцинаар үүсгэгдсэн ийлдэс, моноклонт эсрэгбиеийн мэдрэмтгий байдлыг бууруулдаг байна (Хүснэгт 2), [74].

**T478K мутаци:** B.1.617 удмын дельта /B.1.617.2/ хувилбарыг бусад хоёр (B.1.617.1 болон B.1.617.3) хувилбартай харьцуулахад E484Q мутацигүй боловч өвөрмөц T478K мутацитай [68]. Титэм уургийн бүтцийн *silico* молекулын динамикийн судалгаагаар T478K мутаци нь цэнэггүй аминхүчил (треонин)-ийг нэг эерэг цэнэг (лизин)-ээр орлуулсан орлуулалттай тул уургийн гадаргуугийн электростатикийг мэдэгдэхүйц өөрчилж, титэм уургийн стерик саадыг нэмэгдүүлдэг болохыг таамагласан. Эдгээр хүчин зүйлүүд нь рецептор холбогч домэйныг ангиотензин хувиргагч энзим 2 рецептортой холбогдох чадвар болон вирус эзэн эс рүү довтлох чадварыг нэмэгдүүлдэг [75]. Үүний нэгэн адил *in vitro* эсийн өсгөвөрлөлтийн судалгаагаар T478K мутацитай дельта хувилбар нь бага түвшинтэй эсрэгбиеийн орчинд хоёрдогч мутацид илүү өртөх магадлалтай бөгөөд эзэн эсрэгбиеийн дархлаажуулалтыг бүтэлгүйтэхэд хүргэдэг нь тогтоогджээ (Хүснэгт 2), [76].

**P681R мутаци:** B.1.617 удмын титэм уургийн P681R мутаци нь өвөрмөц бөгөөд VOC-д шинээр бүртгэгдсэн. P681R мутаци нь фурины задралын хэсэгт байрладаг бөгөөд эзэн эсэд нэвтрэх гол хэсэг болдог [65]. P681R мутаци нь вирусийн репликацийн динамик байдалд нөлөөлж, B.1.617 удмын хувилбаруудыг тодорхойлох боломжтой болохыг хэд хэдэн шинжилгээгээр тогтоосон [77-79]. Псевдовируст баригдсан P681R мутаци нь S2 дэд нэгжийн түвшинг нэмэгдүүлдэг бөгөөд D614G/P681R мутацийн S2 дэд нэгжийн түвшин нь D614G мутацийн S2 дэд нэгжийн түвшнээс өндөр болохыг харуулсан. *In vitro* эсийн өсгөврийн туршилтаар D614G/P681R мутантаар халдварлагдсан эсийн өсгөврийн хөвөгч синтицийн хэмжээ нь D614G мутантаар халдварлагдсан эсийн өсгөврийн хөвөгч синтицийн хэмжээнээс хамаагүй том болохыг илрүүлсэн [80]. Нэмж дурдахад псевдовирусыг саармагжуулах шинжилгээгээр рецептор холбогч домэйны эсрэг гурван моноклонт эсрэгбие нь D614G/P681R мутацитай псевдовирусийн эсрэг саармагжуулах идэвхжлийг 1.5 дахин (1.2~2.65) бууруулдаг болохыг харуулсан.



**Зураг 4.** B.1.1.7 болон B.1.1.2 хувилбарын гол амин хүчлийн мутациудын биологийн шинж чанар.

Тайлбар: Мутациуд (HV69-70del, N501Y, D614G, P681H/R, L452R, T478K)-ын SARS-CoV-2 вирусийн титэм уургийг hACE2 рецептортой холбогдох болон түүний холбогдох хамаарлыг нэмэгдүүлэх эсвэл эсийн мембраны нэвчилтийг нэмэгдүүлэх, үүний үр дүнд B.1.1.7 болон B.1.1.2 хувилбарын халдварлах чадварыг нэмэгдүүлдэг. 144del ба L452R мутаци нь B.1.1.7 болон B.1.1.2 хувилбарын эсрэг mAbs, эмчилгээний плазм болон вакцин хийлгэсний дараах ийлдсийг саармагжуулах үйл явцад тэсвэртэй болгосон. Пептидийн нэгдэл (Fusion peptide, FP), HR1-heptad repeat 1, HR2-heptad repeat 2, IC-эсийн доторх домэйн, N-терминал домэйн (N-terminal domain, NTD), Рецептор холбогч домэйн (Receptor binding domain, RBD), Рецептор холбогч мотив (Receptor binding motif, RBM), Дэд домэйн-1 (Sub domain, SD1), Дэд домэйн-2 (Sub domain, SD-2), трансмембран домэйн (Transmembrane domain, TM).

### 1.2.3. Омикрон (B.1.1.529) хувилбар

Омикрон (B.1.1.529) хувилбар нь 2021 оны 11 дүгээр сарын 11-нд Востанд, 11 дүгээр сарын 14-нд Өмнөд Африкт анх илэрч, ДЭМБ-аас анхаарал татаж буй 5 дахь хувилбар хэмээн тодорхойлон, Омикрон гэж нэрлэсэн [15]. Омикрон хувилбар нь одоогийн байдлаар BA.1 (B.1.1.529.1), BA.2 (B.1.1.529.2), BA.3 (B.1.1.529.3), BA.4 (B.1.1.529.4), BA.5 (B.1.1.529.5) гэсэн дэд хувилбаруудыг үүсгээд байна.

Омикрон хувилбар нь анхаарал татаж буй бусад 4 хувилбар (альфа, бета, гамма, дельта)-аа бодоход илүү олон, өөрөөр хэлбэл геномд хуримтлагдсан 50 гаруй мутацитай (Зураг 5). Эдгээрээс дор хаяж 30 мутаци нь титэм уураг дотроо агуулагддаг бөгөөд энэ нь дэлхийн олон улс орнуудад тархсан дельта



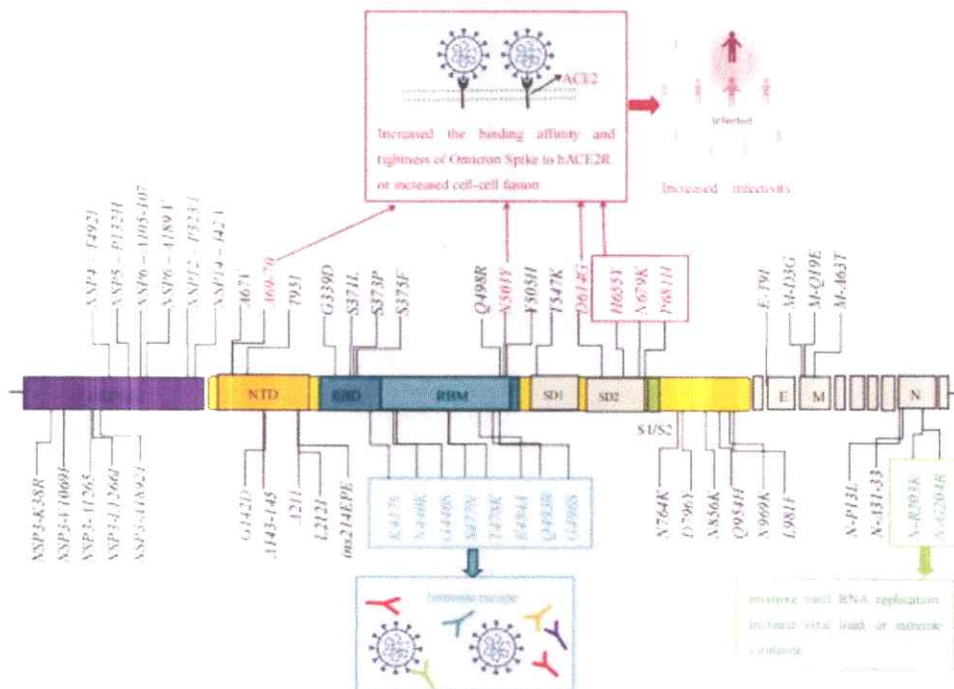
хувилбарынхаас 2 дахин их юм [14]. Омикрон хувилбарын амин хүчлийн мутациуд нь Титэм (S), Бүрхүүл (E), Мембран (M), Нуклеокапсид (N) гэсэн 4 төрлийн бүтцийн уураг, (NSP<sub>s</sub>, NSP3, NSP4, NSP5, NSP6, NSP12, NSP1) гэсэн бүтцийн бус уургуудад өргөн тархсан.

Омикрон хувилбарын мутациудын барагцаагаар 15 нь саармагжуулах эсрэгбие (NAbs)-ийн гол бай болох титэм уургийн рецептор холбогч домэйн (RBD)-д байрладаг ба энэ нь бусад анхаарал татаж буй хувилбарууд (Дельтагийн L452R, T478K; Бетагийн K417N, E484K, N501Y; Гаммагийн K417T, E484K, N501Y; Альфагийн N501Y нь рецептор холбогч домэинд байна)-аас илүү бөгөөд вирусийг ангиотензин хувиргагч энзим 2 (ACE2)-той холбогдоход нь чухал үүрэг гүйцэтгэдэг. Омикрон хувилбарын титэм уурагт бусад анхаарал татаж буй хувилбар (Альфа, Бета, Гамма, Дельфа) ба сонирхол татаж буй хувилбар (Каппа, Зета, Лямбда, Мю)-уудад урьдчилан олдсон (Альфагийн Δ69-70, P681H, N501Y, D614G, delY144; Бетагийн K417N, N501Y, D614G; Гаммагийн H655Y, N501Y; Дельтагийн T478K, D614G ) чухал мутациуд байна.

Омикрон хувилбар нь “Q498R-N501Y” давхар мутацийг тээж яваа нь цаашид вирусийн рецептор холбогч домэйн (RBD)-оороо ACE2-той холбогдох чадвар нь улам сайжирч болох юм [29]. Мөн титэм уургийн фурын хуваагдлын хэсгийн ойролцоо “H655Y+N679K+P681H” гэсэн гурвалсан мутаци олдсон нь фурын протеазаар дамжуулаад S1/S2 хуваагдлыг хурдасгах ба вирусийн нэвчин орох чадварыг нэмэгдүүлж, ингэснээр вирусийн халдварлах ба репликацийн чадварыг нэмэгдүүлэх юм [30,31]. Омикрон хувилбарт “K417N+E484K+N501Y” мутаци байгаа нь дархлаанаас зайлсхийх чадварыг илүү болгох юм [37].

Омикрон хувилбар зөвхөн титэм уурагтаа олон мутацитай төдийгүй нээлттэй унших хүрээ 1ab (ORF1ab), бүрхүүл протейн (M), цөмийн бүрхүүл протейн (E), нуклеокапсид протейн (N)-доо (NSP3-K38R, V1069I, Δ1265, L1266I, A1892T, NSP4-T492I, NSP5-P132H, NSP6-Δ105-107, A189 V, NSP12-P323 L, NSP14-142 V, E-T9I, M-D3G, Q19E, A63T, N-P13L, Δ31-33, R203K, G204R) мутациудтай. Бүтцийн бус уургууд болох NSPs, тухайлбал NSP12 ба NSP14 нь вирусийн транскрип ба репликацид зайлшгүй шаардлагатай. NSP12 дээрх P323 L мутаци нь вирусийн генийн репликацийн оновчлолыг бууруулдаг [40, 41], NSP6 дээрх Δ105-107 мутаци нь төрөлхийн дархлааны хариу үйлдэл ба T эсийн дархлаажилтанд нөлөөлдөг [42], N уураг дээрх R203K/G204R мутаци нь вирусийн хоруу чанарыг нэмэгдүүлдэг зэрэг үйлдлүүдийг үзүүлдэг [43].

Судалгаануудаар Омикрон хувилбар түүний биологийн шинж чанарт нөлөөлдөг олон мутацийг тээвэрлэж буй учир урьд нь мэдэгдэж байсан зэрлэг омог болон бусад 4 хувилбаруудтай харьцуулахад илүү дархлаанаас зайлсхийх, халдварлах чадвар өндөртэй болох нь харагдаж байна.



**Зураг 5** Омикрон хувилбарын гол амин хүчлийн мутациудын биологийн шинж чанар.

Тайлбар: E, бүрхүүл; M, мембран; N, нуклеокапсид уургууд; NTD, N-терминал домэйн; ORF, нээлттэй уншигдах хүрээ; RBD, рецептор холбогч домэйн, RBM, рецептор холбогч мотив, S1/S2 Фурины хуваагдлын хэсэг, SD1, дэд домэйн 1; SD2, дэд домэйн 2)

Хүснэгт 2 SARS-CoV-2 вирусийн титэм уураг дээрх зарим мутациуд тэдгээрийн фенотип нөлөө

Гол мутаци	Эрсдэл	Фенотип нөлөө	Хувилбар
452R	Халдварлалт	S уураг-ACE2 рецепторын харилцан үйлчлэлийг тогтворжуулснаар халдварлалтыг ихэсгэх боломжтой ба хэд хэдэн хувилбарт илэрдэг [18].	Дельта, Иота, Эпсилон,
	Эсрэгбиеэс зайлсхийх	Моноклон эсрэгбие (mAbs) болон эдгэрсэн өвчтний ийлдсээр эмчлэх эмчилгээний үр нөлөөг бууруулдаг [19].	Каппа
E484K	Халдварлалт	ACE2 рецепторт холбогдох чадварыг ихэсгэдэг. Энэ нь K417N мутацитай холбоотой байх боломжтой бөгөөд вирусийн рецептор холбох домэйн (RBD) болон ACE2 рецепторт холбогдох гол хэсгийн шилжилт; in vitro судалгаанд S:E484K, S:N501Y, S:S477N мутациг өөрчлөлтүүд ACE2 рецептортой холбогдох чадамж өндөр байсан [20, 21].	Альфа, Бета, Гамма, Эта, Иота
	Эсрэгбиеэс зайлсхийх	E484K нь SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулдаг моноклон эсрэгбиеэс зайлсхийх мутаци E484K, K417N, N501Y (B.1.351 ба P.1-н) хослол нь дан N501Y мутацид өөрчлөлтөөс илүү бүтцийн өөрчлөлт үүсгэдэг [22, 23].	
N501Y	Халдварлалт	ACE2 рецептортой холбогдох чадвар нэмэгдсэн; in vitro S:E484K, S:N501Y, S:S477N мутациг өөрчлөлтүүд ACE-2 рецептортой холбогдох чадамж өндөр байсан [20, 21, 24].	Альфа, Бета, Гамма, Омикрон
	Эсрэгбиеэс зайлсхийх	SARS-CoV-2 тархалтын хүрээнд N501Y мутациг сайт ихээр шилжин хадгалагдаж байна. Шилжилтийн нарийн шалтгаан нь тодорхойгүй байна. In vitro судалгаагаар эсрэгбиеийн хариу урвалаас зайлсхийж байна [24].	
K417N	Эсрэгбиеэс зайлсхийх	Эсрэгбиед танигдахаас зайлсхийх мутациудын нэг. E484K, K417N, ба N501Y (B.1.351 болон P.1-хувилбарт) хослол нь дан N501Y мутациас илүү бүтцийн өөрчлөлт үзүүлдэг [11, 20, 23].	Бета, Дельта, Гамма, Омикрон
P681H/R	Халдварлалт	S1/S2 холболтын цэгт байрлан халдварлалт болон мембран нэвчилтийг ихэсгэдэг. S уураг дээрх P681H болон P681R мутациг өөрчлөлтүүд нь халдварлах болон эмгэг төрүүлэх чадварыг нэмэгдүүлдэг [25,26].	Альфа, Дельта, Каппа, Омикрон
H69/V70del	Халдварлалт	N-төгсгөлт домэйны утаслагыг илрүүлснээр конформацийн өөрчлөлтөнд орж халдварлах чадварыг нэмэгдүүлдэг [54].	Альфа, Эта, Омикрон

### 1.3 SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг хэрэглэж буй вакцины төрөл

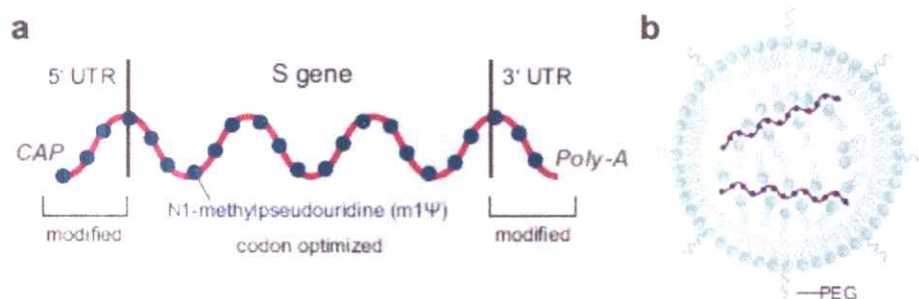
#### 1.3.1 мРНХ вакцин

Одоогоор өргөн хэрэглэгдэж байгаа Пфайзер болон Модерна вакцин нь технологийн хувьд маш төстэй. Эдгээр вакцинууд нь хангалттай урт титэм уургийг үр дүнтэйгээр экспресслэх кодон оновчтой дарааллыг агуулдаг бөгөөд биосинтезийн хувьд жинхэнэ дохионы дарааллыг ашигладаг (Зураг 2.6а), [71-74]. Энэ хоёр бүтцэд S2 дэд нэгжийн (K986P, V987P) тогтворжуулагч хоёр мутаци агуулагддаг бөгөөд тэдгээр нь S-ийн нэгдлийн өмнөх болон нэгдлийн дараах бүтэц нь конформацийн өөрчлөлтөнд орохоос сэргийлдэг [48,50].

Мэдээллийн рибонуклейн хүчил (мРНХ) вакцины үйлдвэрлэлийн процесс нь дезоксирибонуклейн хүчил (ДНХ) ач холбогдолтой РНХ полимераза промотор агуулсан плазмидийн ДНХ-д тохирох дарааллын клоныг оруулдаг. Бактерийн эсийг олшруулсны дараа плазмид ДНХ нь шугаман байрлалд ордог ба *in vitro* транскрипцийн өмнө РНХ рүү зөөдөг. 5' кап бүтцийг нэмэгдүүлэх нь үйлдвэрлэлийн процессын хамгийн чухал хэсэг бөгөөд үүнийг их хэмжээгээр үйлдвэрлэхэд тохиромжтой шинэ технологиор боловсронгуй болгож байна [85, 86]. *In vitro* транскрипцийн үед dsРНХ-ийг ялгах гэх мэт мРНХ-ийг цэвэршүүлэх хэд хэдэн үе шат байдаг бөгөөд энэ нь төрөлхийн дархлааны хариу урвал болон дагалдах урвалуудыг үүсгэхэд хүргэдэг [85, 87]. Хоёр мРНХ вакцинд хуулбарлалтыг үр дүнтэй болгох ба мРНХ-ийн тогтворжилтыг оновчтой байлгах 5' болон 3' хуулбарлагддаггүй дараалал байх бөгөөд бүх уридинууд нь төрөлхийн дархлааны хариу урвалыг бууруулах, РНХ-ийн тогтворжилтыг нэмэгдүүлэхийн тулд N1-метилпсевдоуридин (methypseudouridine-m1Ψ)-аар солигддог (Зураг 6а) [71, 82, 88, 89]. Үйлдвэрлэлийн процессын нарийвчилсан мэдээлэл нь ялгаатай байж болох ч РНХ-ийн дарааллын нарийн өөрчлөлтүүд нь мРНХ хоёр вакцины анхны РНХ-ийн харьцуулсан шинжилгээгээр саяхан батлагдсан.

Дамжуулалтын хувьд РНХ-ийн вакциныг зөөвөрлөх липид нанопартикал (Lipid nanoparticle, LNP)-уудыг тусгай липид бүхий комплекс хэлбэрээр бүтээдэг бөгөөд энэ нь эд эс дэх РНХ-ийн задралаас хамгаалаад зогсохгүй эсийн шингээлтийг хөнгөвчлөх, РНХ-ийн олшруулалтанд зориулж цитоплазмд ялгарах боломжийг олгодог (Зураг 6b) [90,91]. Липид нанопартикалын найрлагад ашигладаг бүрэлдэхүүн хэсгүүдэд фосфолипид, холестерол, тусгай катион (ионжуулагч) липид ба полиэтилен гликол липидүүд багтдаг. Эдгээр нь үйлдвэрлэлийн нарийн бөгөөд чухал үе шатанд оролцож эцсийн бүтээгдэхүүн

болох мРНХ вакциныг гаргаж авдаг [79]. Тусгайлан боловсруулсан болон сайжруулсан ионжуулагч липидүүдийг Модерна болон Пфайзер вакцинуудад (липидийг загварчилсан Н, SM-102 ба ALC-0315) ашигласан бөгөөд эдгээр нь нанопартикал дахь липидийн найрлагыг молийн харьцаатай РНХ-д дамжуулахад чухал үүрэг гүйцэтгэдэг [92].



**Зураг 6** мРНХ вакцины конфигураци а. Пфайзер (BioNTech-Pfizer) болон Модерна (Moderna) вакцин дахь мРНХ вакцины бүдүүвч

Тайлбар: а. Хуулбарлагддаггүй бүс (Untranslated region, UTR). б. мРНХ вакцины зөөвөрлөлтөнд ашиглагддаг липид нанопартикалын бүдүүвч. Полиэтиленгликол (PEG)

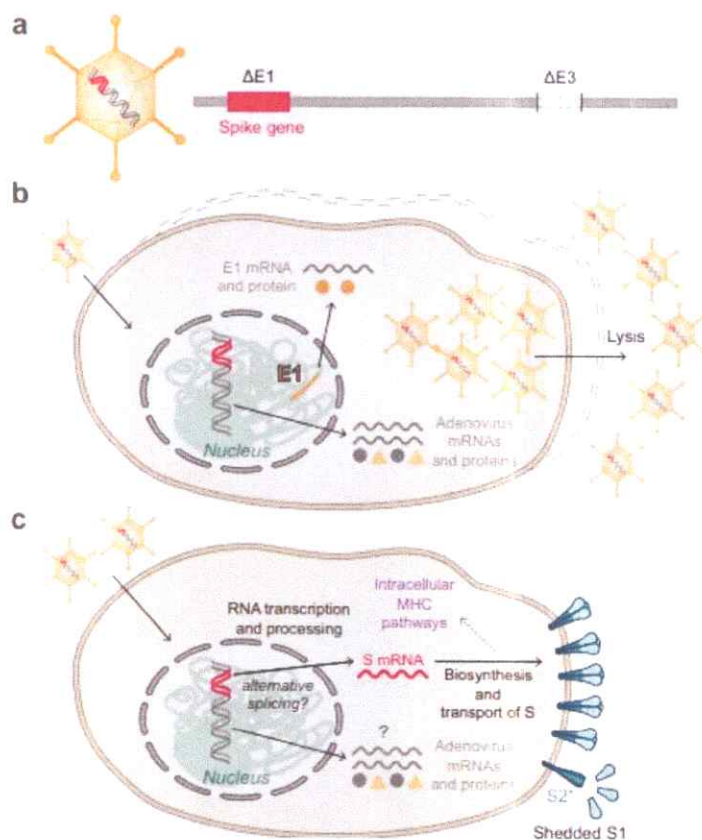
### 1.3.2 Аденовирус вектор вакцин

Аденовирус-вектор вакциныг мРНХ вакцинтай харьцуулахад хэд хэдэн нэмэлт нарийн төвөгтэй давхарга (хөхтөн амьтны эсийн өсгөврийн үйлдвэрлэл гэх мэт)-аас бүрддэг бөгөөд тэдгээр нь дархлааны урвал болон сөрөг нөлөөнд хүргэдэг. Өөрчлөлтүүдэд нь вектор болгон ашигласан аденовирус, векторын генетикийн өөрчлөлтүүд, вакцины үйлдвэрлэлд ашигласан эсийн шугам, цэвэршүүлэлтийн үйл явц болон титэм уургийг илэрхийлдэг генийн өвөрмөц загвар зэргийг багтаадаг (Хүснэгт 3).

Одоогоор CanSino Biological Inc (Бээжингийн биотехнологийн хүрээлэн), Janssen-Johnson and Johnson, Оксфорд-АстраЗенека болон Москвагийн Гамалеи хүрээлэнгийн үйлдвэрлэсэн дөрвөн төрлийн аденовирус-вектор вакциныг хэрэглэж байна. Эдгээр үйлдвэрлэгчид янз бүрийн аденовирусын уламжлалыг вектор болгон ашигладаг. Үүнд: CanSino-хүний аденовирус 5 [93], Janssen-Johnson and Johnson хүний аденовирус 26 [94-96], Оксфорд-АстраЗенека шинпанзе аденовирус Y25 [97-99], Москвагийн Гамалеи хүрээлэн нэгдүгээр тунд хүний аденовирус 26, хоёрдугаар тунд хүний аденовирус 5 [100, 101]-ыг тус тус ашигласан.

Одоогийн хэрэглэгдэж байгаа аденовирус-вакцины векторууд нь аденовирусын ДНХ дэх SARS-CoV-2 вирусийн титэм уургийн генийг

аденовирусийн генүүдийн аль нэгийг E1 генээр сольдог бөгөөд нэмэлтээр E3 генийг устгадаг [93, 94, 95, 97, 98, 102] [Зураг 7a]. E1 генийн алдагдлаар векторын олшруулах чадвар үгүй болдог. Тиймээс инженерчлэгдсэн хэсгийг вакцин болгон үйлдвэрлэхийн тулд хромосомын ДНХ-д E1 генийг агуулсан туслах эсийн шугамыг ашигладаг бөгөөд алга болсон функцийг хангаж, бүтцийн уургийн биосинтез, өөрчлөгдсөн геномын ДНХ-ийг олшруулах, эцэст нь эсийн доторх репликацийн чадваргүй вирусийн хэсгийг угсрах зэрэг боломжийг олгодог (Зураг 7b) [103]. Оксфорд-АстраЗенека, Гамалеи болон CanSino вакцинууд нь хүний анхдагч үр хөврөлийн бөөрний хучуур эсээс гаралтай HEK293 эсийн шугамыг, Janssen-Johnson and Johnson вакцин нь хүний үр хөврөлийн торлогын эснээс гаралтай PER.C6 эсийн шугамыг үйлдвэрлэлдээ ашигласан (Хүснэгт 3). мРНХ-ийн вакцинуудын нэгэн адил аденовирусийн вакцинууд нь хэрэглэгчийн эс дэх тодорхой мРНХ-ээс унаган титэм уургийг үйлдвэрлэх зорилготой байдаг. Гэсэн хэдий ч мРНХ-д хүрэх зам нь мРНХ-ийн вакцинуудаас илүү хэцүү байдаг учир аденовирусийн ДНХ нь бөөмөөр дамжин гардаг (хромосомын гадна хэвээр байна) тул РНХ-ийг транскрипцилах болон боловсруулах зэрэг эсийн нэмэлт процессуудыг шаарддаг (Зураг 2.7c).



Зураг 7 Аденовирус вектор вакцинуудын зарчим.

Тайлбар: а. Олшруулах чадваргүй аденовирус вектор бөөм болон түүний ДНХ-ийн бүдүүвч зураг. Е1 болон Е3: Аденовирусийн эрт үеийн ген 1 ба 3. в. Хромосомын нэгдсэн Е1 генээс Е1-ийг нөхөх үйлдвэрлэлийн эсийн шугамд вакцины хэсэг/тоосонцор үүсэх. Эсийн задралаар шинээр үүссэн вектор бөөм/тоосонцорыг ялгаруулах. с. Вакцин хийлгэгчдийн эс дэх титэм уургийн илэрхийлэл. Тогтворжуулагч мутаци үгүй үед S1 нь их болон бага хэмжээгээр ялгардаг бөгөөд S2 нь нэгдлийн дараах (S2\*) бүтэц рүү хувирдаг.

### **1.3.3 Идэвхгүйжүүлсэн вирусийн вакцин**

Хятадын Синофарм болон Синовак компаниудын үйлдвэрлэсэн идэвхгүйжүүлсэн вирусийн вакцинуудын үйлдвэрлэлд Vero эсэд вирусийг ургуулж, бетапропиолактон (Beta-propiolactone, BPL)-оор идэвхгүйжүүлсэн бөгөөд үүнийг бусад вирусийн эсрэг вакцинуудад ашигладаг, тухайлбал галзуу өвчний эсрэг вакцинд ашигласан байдаг. Синовак вакцины үйлдвэрлэлд вирусийг цэвэршүүлэх хэд хэдэн алхамууд багтдаг бөгөөд энэ нь анхдагч вирусийн уургуудыг агуулсан цэвэр вирусийн хэсгүүдээс бүрдсэн бүтээгдэхүүн байдаг. Харин Синофарм үйлдвэрийн вакцин нь SARS-CoV-2-ын CZ02 омгийг Африкийн ногоон сармагчны шугаман эсийн өсгөвөрт олшруулан, дулааны болон химийн аргаар идэвхгүйжүүлж, цэвэршүүлэн гарган авсан, хөнгөнцагааны гидроксид адьюванттай, найрлагадаа ямар нэгэн антибиотик болон хадгалах хугацаа уртасгагч агуулаагүй шингэн вакцин юм.

Хүснэгт 3 Вакцинуудын мэдээлэл

Төрөл	Үйлдвэрлэгч	Нэр	Тогтворжуулагч мутац	Вирусийн омог	Үйлдвэрлэлд хэрэглэсэн зукариот эсийн шугам	Тун
мРНХ	БиоЭнТеч-Пфайзер BioNTech-Pfizer (Герман, АНУ)	BNT162b2, Comirnaty	Байгаа (prolines)	Wuhan-Hu-1	Хэрэглээгүй	30мкг PHX (2x)
	Модерна Moderna-NIAID (АНУ)	mRNA-1273, COVID-19 Vaccine Moderna	Байгаа (prolines)	Wuhan-Hu-1	Хэрэглээгүй	100мкг PHX (2x)
	CureVac (Герман)	CVnCoV	Байгаа (prolines)	Wuhan-Hu-1	Хэрэглээгүй	12 PHX (2x)
Аденовектор	Оксфорддын Их Сургууль АстраЗенека- AstraZeneca (Англи, Швед, БНЭУ)	COVID-19 vaccine AstraZeneca, AZD1222, ChAdOx1-S, Vaxzeria; Covisheild	Байхгүй	Wuhan-Hu-1	HEK293	5X10 <sup>6</sup> Adenovirus vector particles (2x)
	CanSino Biological Inc., Beijing Institute of BioNTechnology (Хятад)	Ad5 nCoV, Conividecia	Байхгүй	Wuhan-Hu-1	HEK293	5X10 <sup>6</sup> Adenovirus vector particles (2x)
	Гемалеи- Gamaleya Судалгааны институт (Орос)	rAd26- S+rAd5-S, Gam-Covid- Vac, Sputnik V	Байхгүй	Wuhan-Hu-1	HEK293	10X10 <sup>10</sup> Adenovirus vector particles (2x)
	Janssen- Johnson and Johnson (NL/АНУ)	Ad26.COVS.2.S, COVID-19 Vaccine Janssen	Байгаа (prolines, фурины задралын хэсэгт)	Wuhan-Hu-1	PER.C6	5X10 <sup>10</sup> Adenovirus vector particles (1x)
Бүрэн идэвхгүйжүүлсэн вирус	Синофарм- Sinopharm, Beijing Institute of Biological Products Co (Хятад)	BBIBP-CoV, Sinopharm COVID-19 vaccine	Хэрэглээгүй	Wuhan-Hu-1-like HB02 омог	Веро	4мкг (2x)
	Синовак- Sinovac (Хятад)	Коронавак- CoronaVac	Хэрэглээгүй	Wuhan-Hu-1-like CN2 strain	Веро	3мкг (2x)
	Bharat BioNTech (Энэтхэг)	Covaxin, BBV152	Хэрэглээгүй	NIV2020- 770 (D614G)	Веро	6мкг (2x)
Дэд нэгж	Novavax (АНУ)	NVX-CoV2373	Байгаа (prolines, фурины задралын хэсэгт)	Wuhan-Hu-1	Sf9	5мкг (+50мкг нэмэлт) (2x)



## Хоёрдугаар бүлэг. СУДАЛГААНЫ АРГА ЗҮЙ

### 2.1 Судалгааны хамрах хүрээ, сорьц цуглуулалт

Судалгаанд Монгол улсад КОВИД-19 халдварт өвчин дэгдсэнээс хойш халдварт өртсөн тохиолдлуудын дунд тухайн халдварын эсрэг үүсч буй дархлаа, вирус биеэс бүрэн арилах хугацаа, эмнэлзүйн хамаарлыг судлахаар ХӨСҮТ-ийн эмчилгээний тасагт хэвтэн эмчлүүлж буй 32 (вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн) оролцогч; Коронавируст халдвар (КОВИД-19)-ын эсрэг вакцинжуулах хөтөлбөрт ашигласан Вероцелл (BBIBP), АстраЗенека (ChAdOx1nCov-19), Спутник V (Gam-Covid-Vac), Пфайзер (BNT162b2) гэсэн дөрвөн төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсан 200 сайн дурын оролцогчийг, вакцины бүрэн тунд хамрагдахаас өмнө КОВИД-19 халдвар (BBIBP+КОВИД-19, ChAdOx1nCov-19+КОВИД-19, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19, BNT162b2+КОВИД-19)-т өртсөн 93; вакцины бүрэн тунд хамрагдсанаас 4-6 сарын дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн 200 сайн дурын оролцогчийг, вакцинд огт хамрагдаагүй зөвхөн Коронавируст халдвар (КОВИД-19)-т өртсөн 50 сайн дурын оролцогчийг таниулсан зөвшөөрлийн үндсэн дээр хамруулав.

Вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртөн эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлж буй оролцогчдоос эмчлүүлээд эдгэрээд эмнэлгээс гарах хүртэлх хугацаанд хамар залгиурын арчдасыг 2-5 хоног тутамд, захын венийн судасны цусны сорьцыг 3-5 хоног тутамд цуглуулав.

Бусад оролцогчдын сорьцыг 2021 оны 11 дүгээр сарын 25-наас 2022 оны 1 дүгээр сарын 25-ны хооронд цуглуулсан ба Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв (ХӨСҮТ)-ийн дархлаажуулалтын цэг, Шангрила, Дүнжингарав, Мишээл экспо худалдааны төвүүдийн дархлаажуулалтын цэг, Хан-Уул дүүргийн Соёлын төв, Баянзүрх дүүргийн 18-р хорооны дархлаажуулалтын цэгээр үйлчлүүлэгчид болон Налайх дүүргийн СУ хоол, үйлдвэрлэлийн ажилчид, Төв аймгийн Алтанбулаг сумын Зэвсэгт хүчний 119-р анги, Офицеруудын ордон, Цэргийн дуу бүжгийн чуулга, Зэвсэгт хүчний 013, 150-р ангийн ажилтан, албан хаагчдыг хамруулав.

Сорьцыг 2020 оны 08 дугаар сарын 26-ны өдрийн Эрүүл Мэндийн яамны сайд, Зам тээврийн хөгжлийн яамны сайдын хамтарсан А/410, А/165 тоот “Халдвартай материал, оношлогооны сорьц биобэлдмэл тээвэрлэх журам”-ын дагуу тээвэрлэж, ХӨСҮТ-ийн лабораторид авчирсан болно.

Энэхүү судалгааны ажил нь Эрүүл мэндийн яамны санхүүжилтээр хийгдсэн бөгөөд санхүүжүүлэгч байгууллага ямар нэгэн ашиг сонирхол агуулаагүй болно.

### **Судалгаанд оролцогчдыг сонгосон байдал**

Судалгааны оролцогчдыг сонгохдоо Вероцелл (BBIBP), АстраЗенека (ChAdOx1nCov-19), Спутник V (Gam-Covid-Vac), Пфайзер (BNT162b2) дөрвөн төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө эсвэл дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинд огт хамрагдаагүй зөвхөн КОВИД-19 халдварт өртсөн сайн дурын оролцогчид, КОВИД-19 халдварт өртөн эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлж буй үйлчлүүлэгчдээс таниулсан зөвшөөрөл авч, судалгаанд хамруулах шалгуурыг хангасан оролцогчдыг сонгосон.

КОВИД-19 халдварт өртсөн оролцогчдыг сонгохдоо “Гэрэгэ систем”-д бүртгэгдсэн тухайн оролцогчийн бх-ПГУ-ын шинжилгээний хариуг үндэслэсэн болно.

### **Судалгаанд хамруулах шалгуур**

- 18-аас дээш настай байх;
- КОВИД-19 халдварын эсрэг нэг үйлдвэрийн вакцины бүрэн тун (2 тун)-д хамрагдсан байх;
- 2 дахь тунг хийлгэснээс хойш хамгийн багадаа 14-өөс дээш хоносон байх;
- Архаг хууч өвчин эмгэггүй байх;
- Асуумжийг өөрөө бөглөх чадвартай байх;
- Судалгаанд оролцохыг зөвшөөрч, таниулсан зөвшөөрлийн хуудсанд гарын үсэг зурсан байх;

### **Судалгаанаас хасах шалгуур**

- 18 нас хүрээгүй;
- КОВИД-19 халдварын эсрэг 2 өөр үйлдвэрийн вакцины 2 тунд хамрагдсан;
- КОВИД-19 халдварын эсрэг вакцины 2 дахь тунг хийлгээд 14 хоноогүй;
- Ямар нэгэн дархлаа дарангуйлах/зохицуулах эмчилгээ хийлгэдэг;
- Асуумжийг өөрөө бөглөх чадваргүй;
- Таниулсан зөвшөөрлийн хуудас дээр гарын үсэг зураагүй

## **Судалгааны ёс зүй**

Эрүүл мэндийн яамны Анагаах Ухааны Ёс Зүйн Хяналтын хорооны 2021 оны 11 дүгээр сарын 09-ний өдрийн хурлаар хэлэлцүүлэн судалгааг эхлүүлэх зөвшөөрөл авсан. Судалгаанд сайн дурын оролцогчдыг хамруулахдаа таниулсан зөвшөөрлийн хуудсыг танилцуулан гарын үсэг зурсны үндсэн дээр хамруулан, ерөнхий мэдээллийн асуумжийг бөглүүлэн авсан бөгөөд оролцогчдын мэдээллийг зөвхөн судалгааны зорилгоор ашигласан болно. Судалгаанд хамрагдсан нийт сайн дурын оролцогчдоос нэг удаа сорьц судалгааны цуглуулан авсан ба судалгааны явцад ёс зүйтэй холбоотой асуудал үүсээгүй болно..

## **Судалгааны бүлэгт оролцогчдыг хамруулсан байдал**

Бид энэхүү судалгаанд 9 бүлгээр, бүлэг тус бүр 50, нийт 450 оролцогч хамруулахаар төлөвлөж байсан боловч судалгаанд оролцогчдын асуумж, ажиглалт, сорьц цуглуулах явцад вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө эсвэл бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн оролцогчид байсан. Тиймээс бүрэн тунд хамрагдахын өмнө эсвэл бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн оролцогчдын дархлааны хариу урвал өрнүүлэх түвшин ялгаатай эсэхийг судлахаар судалгааны сайн дурын оролцогчдын тоог нэмж, нийт 575 оролцогчийг хамрууллаа.

## **Судалгааны бүлэг сонгосон байдал**

1. Вероцелл (BBIBP) вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлэг (BBIBP бүлэг, n=50).
2. АстраЗенека (ChAdOx1nCov-19) вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлэг (ChAdOx1nCov-19 бүлэг, n=50).
3. Спутник V (Gam-Covid-Vac) вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлэг (Gam-Covid-Vac бүлэг, n=50).
4. Пфайзер (BNT162b2) вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлэг (BNT162b2 бүлэг, n=50).
5. Дээрх дөрвөн төрлийн вакцинд огт хамрагдаагүй, зөвхөн КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэг (КОВИД-19 бүлэг, n=50). Вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртөн эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлж буй 32 оролцогч
6. Вероцелл (BBIBP) вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн (BBIBP+КОВИД-19 бүлэг, n=26), бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэг (BBIBP+КОВИД-19 бүлэг, n=50).

7. АстраЗенека (ChAdOx1nCov-19) вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн (ChAdOx1nCov-19+КОВИД-19 бүлэг, n=23), бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэг (ChAdOx1nCov-19+КОВИД-19 бүлэг, n=50).
8. Спутник V (Gam-Covid-Vac) вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн (Gam-Covid-Vac-19+КОВИД-19 бүлэг, n=20), бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэг (Gam-Covid-Vac-19+КОВИД-19 бүлэг, n=50).
9. Пфайзер (BNT162b2) вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн (BNT162b2+КОВИД-19 бүлэг, n=24), бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэг (BNT162b2+КОВИД-19 бүлэг, n=50).

### **Судалгаанд хамрагдсан оролцогчдоос таниулсан зөвшөөрөл авсан байдал**

Бид судалгаанд хамрагдсан оролцогчдод судалгааны ажлын зорилго болон түүнтэй холбоотой мэдээллийг агуулсан таниулсан зөвшөөрлийн хуудсыг танилцуулан гарын үсэг зуруулж, ерөнхий мэдээллийн асуумж (оролцогчийн хувийн мэдээлэл болон вакцины мэдээлэл, КОВИД-19 халдварт өртсөн эсэх, өртсөн бол огноо, эмнэлзүйн шинж тэмдэг, эмчилгээ хийгдсэн байдал гэх мэт)-ийг бөглүүлэн судалгаанд оролцох зөвшөөрөл авсан.

### **2.2 Судалгааны сорьц цуглуулсан арга зүй**

Судалгаанд оролцогчдоос хамар-залгиурын арчдас болон захын венийн судасны цусны сорьцыг цуглуулсан.

#### **Хамар-залгиурын арчдас авах**

Сорьц авах үед ерөөнд байх хүний тоог хязгаарлаж зөвхөн үйлчлүүлэгчид тусламж үйлчилгээ үзүүлж байгаа эрүүл мэндийн ажилтныг байлцуулна. Шинжилгээ авах эрүүл мэндийн ажилтан нь хамгаалах хувцас хэрэгслийг бүрэн өмсч, амны хаалт, нүдний шил, нүүрний хаалт зүүнэ.

#### **Ажилбарт хэрэглэгдэх зүйлс:**

- Хамгаалах хувцас хэрэгсэл (шингэн үл нэвтрүүлэх материалаар хийгдсэн халад, шүүлтүүр бүхий N95 амны хаалт, нүдний шил эсвэл нүүрний хаалт, бээлий)
- 7-8 см урт уян болон хатуу иштэй ариун бамбар

- Вирус зөөвөрлөх стандарт орчин бүхий хуруу шил
- Сорьц тээвэрлэх зориулалтын сав
- Мөсөн элемент
- Сорьцын дагалдах хуудас
- Шилний харандаа
- Хуурай сальфетка
- Термометр
- Гар халдваржуулагч
- Аюулгүйн сав

### **Хамар-залгиурын арчдас авах явц:**

КОВИД-19 халдварт өртөн эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлж буй оролцогчоос хамар залгиурын арчдасны сорьцаг цуглуулахдаа үйлчлүүлсэгчийн толгойг бага зэрэг (45° өнцгөөр) гэдийлгэн суулгаж, бамбарыг хамрын хөндийн доод хэсгийг дагуулан зөөлөн тагнайтай параллелиар оруулж, салст бүрхүүлд зөөлөн шахаж эргүүлээд сугалж авна. Бамбарыг вирус тээвэрлэх стандарт орчин бүхий хуруу шилэнд хийж, бамбарын ишийг ховил хэсгээр болгоомжтой хугалж хаяад хуруу шилийг сайтар таглана. Хамрын хөндийд бамбарыг оруулах үед саад учирвал хүчлэхгүй, эргүүлэх хөдөлгөөнөөр саадыг давах эсхүл ажилбарыг зогсооно. Цуглуулсан сорьц тус бүрт лабораторийн дугаар өгч тэмдэглэгээ хийнэ.

Сорьцыг асгарахаас сэргийлэн биоакултай илгээмж, биобэлдмэл тээвэрлэх журмын дагуу гурвалсан баглааны зарчмыг баримтална. Сорьц цуглуулсан савны гадуур амыг нь битүүмжлэх боломж бүхий уутанд хийж, гадна талд нь “Биоакултай”, “Халдвартай” гэсэн тэмдэглэгээг хийнэ. Сорьцыг шингээгч цаас болон самбайгаар ороон жийрэглэж хоёрдогч саванд хийнэ. Хоёрдогч саванд хэд хэдэн сорьцыг хийж болно, ингэхдээ тус тусад нь шингээгч материалаар орооно. Уг сорьцоо тусгай пластик саванд хөдөлгөөнгүй байрлуулж, таглаад мөсөн элемент бүхий гуравдагч саванд сорьцыг босоо байрлуулна. Савны дотор +2-оос +8 хэмийн хүйтэн хэлхээг баримтлан хянах зорилгоор термометр байрлуулна. Сорьцын дагалдах хуудсыг зөв, гаргацтай бөглөж, сорьцын хамт лабораторит хүргэнэ.

## **Захын венийн судаснаас цусны сорьц авах**

Захын венийн судаснаас сорьц авахдаа нэг удаагийн 5 мл-ийн эзэлхүүнтэй вакумтейнер ашиглан, MNS:4621:2008 стандартын дагуу сорьцыг авсан. Захын венийн судаснаас сорьц авахдаа нэг удаагийн ариун хэрэгсэл ашиглаж, судалгаанд оролцогчдыг ямар нэгэн халдварт өртөх эрсдлээс бүрэн хамгаалж ажилласан.

### **Сорьц авах ажилбарт хэрэглэгдэх зүйлс:**

- 5мл-ийн эзэлхүүнтэй вакумтейнер
- Хатгалт хийх нэг удаагийн зүү
- Жинтүү буюу зөөлөвч дэр
- Ариутгасан дэвсгэр
- Чангалуур
- Нэг удаагийн бээлий
- 70%-ийн спирттэй ариутгасан хөвөн
- Цус тогтоох наалт
- Аюулгүйн хайрцаг

### **Сорьц авах ажилбарын явц:**

Сорьц авах ажилбарыг мэргэжлийн эмч эсвэл сувилагч гүйцэтгэнэ. Оролцогчийг сорьц авах ширээний ард суулган ямар зорилгоор ямар ажилбар хийх гэж буйгаа оролцогч бүрт тодорхой тайлбарлаж өгсний дараа хэрэглэгдэх нэг удаагийн эмнэлгийн жижиг хэрэгслүүдийг танилцуулж, шалгуулна. Оролцогчийн 1 гарыг жинтүү буюу зөөлөвч дэрэн дээр өөрт нь эвтэйхэн байдлаар байрлуулан гарыг нь атгуулж, хатгалт хийх хэсгээс дээш 2-3 см-ийн зайд чангалуурыг байрлуулна. Хатгалт хийх хэсгийг 70%-ийн спирттэй ариутгасан хөвөнгөөр цусны урсгалын дагуу арчин ариутгана. Нэг удаагийн зүүг задлан хатгах хэсгийн талбайд 45 градусын өнцөг үүсгэн судсанд хатгалт хийнэ. Хатгалт хийсэн зүүний үзүүрт цус орж ирмэгц зүүний эсрэг талын үзүүрийг вакумтейнерт бэхлэн байрлуулж, оролцогчийн гарын атгалтыг тавиулж, чангалуурыг аажим суллана. Вакумтейнерын хэмжээс хүртэл цус авч дуусмагц хатгалт хийсэн шархан дээр спирттэй хөвөн тавьж, зүүг авч, цус тогтоох наалтаар наан, 2-5 минут цус тогттол дарахыг оролцогчдод сануулна. Ажилбарт ашигласан нэг удаагийн хэрэгслүүдийг аюулгүйн хайрцагт хийж, Эрүүл мэндийн сайдын 2017 оны 12 дугаар сарын 12-ны өдрийн А/505 тоот “Эрүүл мэндийн байгууллагын

аюултай хог хаягдлыг ангилах, цуглуулах, хадгалах, боловсруулах, устгах” зааврын дагуу устгана. Цуглуулсан сорьц тус бүрт лабораторийн дугаар өгч тэмдэглэгээ хийнэ. Захын венийн судаснаас авсан сорьцыг центрифуг (TD5A, БНХАУ)-т байрлуулан 3000 эргэлт/минут хурдтайгаар 15 минут эргүүлэн ийлдсийг нь ялгана. Ялгасан ийлдсийг 1.5 мл-ийн эффендорфийн түбэнд савлаж -80°C-ийн гүн хөлдөөгчинд хадгална. Нийт цуглуулсан бүх сорьцыг зөвхөн судалгааны зорилгоор ашигласан болно.

Судалгаанд оролцогчдын мэдээллийг нууцлах үүднээс оролцогч тус бүрийн сорьцонд лабораторийн дугаар өгч кодолсон бөгөөд хувийн мэдээллийг судалгааны зорилгоор зөвхөн судалгааны багийн гишүүд ашигласан болно.

### **3.3. Судалгааны сорьц шинжилсэн арга аргачлал**

Судалгаанд хамрагдсан оролцогчдын хамар-залгиурын арчдас болон захын венийн судаснаас цуглуулсан сорьцод дараах арга зүйгээр бх-ПГУ (бодит хугацааны полимеразийн гинжин урвал)-ын, дархлаа тогтцын шинжилгээг ФХЭБУ (Фермент холбоот эсрэгбиеийн урвал) аргаар тус тус тодорхойлсон болно.

#### **Бх-ПГУ (Real time-Polymerase chain reaction, RT-PCR)-ын шинжилгээ**

- Seegene., Inc. Korea “STAPMag96 ProPrep C” оношлуур PHX ялгах оношлуурыг ашиглан “SEEPREP 32™” (Seegene Inc) бүрэн автомат машинаар оролцогчийн сорьцоос PHX-ийг ялгав.
- Seegene., Inc. Korea “Allplex™ SARS-CoV-2 Variants II assay” цомог оношуурыг ашиглан CFX96™ Real-time PCR System багжаар вирусийн ачаалалыг тодорхойлов.

#### **ФХЭБУ (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)-ын шинжилгээ**

- Wantai Bioparm компанийн “SARS-CoV-2 IgG”, “SARS-CoV-2 IgM” оношлуураар SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг үүсч буй IgG болон IgM -ийн түвшинг тодорхойлов.
- Proteintech. Inc компанийн “COVID-19 N and S1 RBD protein Human IgG kit” оношлуураар нийт эсрэгбиеийн түвшинг тодорхойлов.
- Proteintech. Inc компанийн “Anti-SARS-CoV-2 N protein Human IgG ELISA kit” оношлуураар N уургийн эсрэг эсрэгбиеийн түвшинг тодорхойлов.

- Proteintech. Inc компанийн "Anti-SARS-CoV-2 S-RBD protein Human IgG ELISA kit" оношлуураар S-RBD эсрэгбиеийн түвшинг тодорхойлов.
- RayBiotech Life Inc. Компанийн "RayBio® COVID-19 S-ACE2 Binding Assay Kit II" оношлуураар S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармажуулагч эсрэгбиеийг тодорхойлов.

Дээрх шинжилгээнүүдийн арга аргачлалыг хавсралт Б-д хавсаргав.

**Шинжилгээ хийхэд шаардлагатай нэмэлт материал:**

1. 450 нм-ийн шингээлтийг хэмждэг ELISA уншигч аппарат
2. Сэгсрэгч
3. 2  $\mu$ l-1 мл хүртэлх эзэлхүүнтэй пипеткийн хошуу
4. 1-10  $\mu$ l, 1-25 мл хүртлэх хэмжээст автомат пипетик
5. 100 мл болон 1000 мл-ийн багтаамжтай цилиндр
6. Шингээгч цаас
7. Нэрмэл эсвэл ионжуулсан ус
8. Дээж шингэрүүлэлт хийх тюрбүүд



## Гуравдугаар бүлэг. СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮН

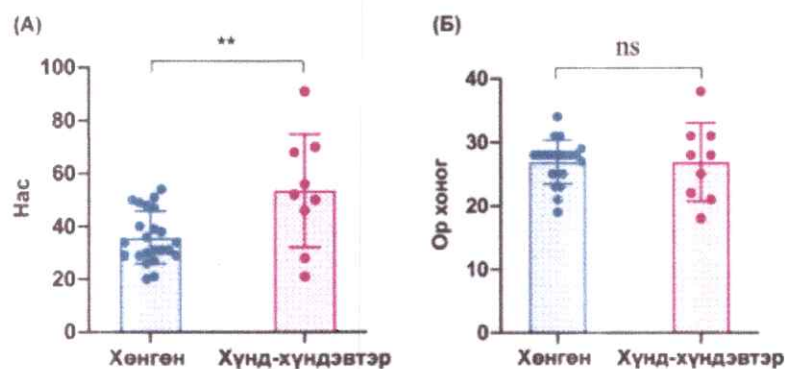
### 3.1 Монгол улсад КОВИД-19 халдвар анх илэрсэн тохиолдлуудын халдварын дараах SARS-CoV-2 IgG, IgM болон SARS-CoV-2 вирусийн титрийн динамик

Судалгаанд КОВИД-19 халдварт өртөж, ХӨСҮТ-ийн эмчилгээний тасагт хэвтэн эмчлүүлж буй 32 өвчтөнийг хамруулан, 45 хоногийн турш SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг дархлаа тогтоц, вирус биеэс бүрэн арилах хугацаа, түүний эмнэлзүйн хамаарал зэргийг харьцуулан судлав

Судалгаанд хамрагдсан 32 өвчтний 20 (62.5%) нь эрэгтэй, 12 (37.5%) нь эмэгтэй өвчтөн байв. Тэдний дундаж нас 41 (20-91) байсан ба 19-28 насны 6 (18.7%) өвчтөн, 29-38 насны 11 (34.4%) өвчтөн, 39-48 насны 5 (15,6%) өвчтөн, 49-58 насны 7 (21,9%) өвчтөн, 59-68 насны 1 (3.1%), 69-өөс дээш насны 2 (6.3%) өвчтөн байв. Эмнэлзүйн шинж тэмдгээр нь хөнгөн ба хүнд-хүндэвтэр гэж 2 бүлэгт хуваасан бөгөөд 23 (72%) өвчтөн нь хөнгөн эмнэлзүйн шинжтэй, үүний 16 (69.6%) нь эрэгтэй, 7 (30.4%) нь эмэгтэй; 9 (28%) өвчтөн нь хүнд-хүндэвтэр эмнэлзүйн шинжтэй, үүний 4 (44.4%) нь эрэгтэй, 5 (55.5%) нь эмэгтэй байв (Хүснэгт 4.1). Хөнгөн бүлгийн өвчтний дундаж нас нь 36 (20-54), хүнд-хүндэвтэр бүлгийн өвчтний дундаж нас нь 54 (21-91) байгаагаас үзэхэд эмнэлзүйн шинж тэмдгийн ялгаа насны байдлаас хамааралтай байж болох юм гэж үзэж байна (Зураг 8А). Мөн тухайн 2 бүлгийн өвчтнүүдийн өвчний явцыг эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн хугацаа буюу ор хоног, бүлгийн хамаарлаар нь харьцуулалт хийв (Зураг 8Б).

**Хүснэгт 4** КОВИД-19 халдварт өртөн эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн үйлчлүүлэгчийн ерөнхий мэдээлэл

Бүлэг	Насны ангилал						Дундаж нас	Хүйсийн ангилал	
	19-28	29-38	39-48	49-58	59-68	69+		Эрэгтэй	Эмэгтэй
<b>Хөнгөн</b> (n=23; 2%)	4(17.4%)	11(47.8%)	4(17.4%)	4(17.4%)	-	-	36(20-54)	16(69.6%)	7(30.4%)
<b>Хүнд-хүндэвтэр</b> (n=9; 28%)	2(22.2%)	-	1(11.1%)	3(33.4%)	1(11.1%)	2(22.2%)	54(21-91)	4(44.4%)	5(55.5%)
<b>Нийт</b> (n=32; 100%)	6(18.7%)	11(34.4%)	5(15.6%)	7(21.9%)	1(3.1%)	2(6.3%)	41(20-91)	20(62.5%)	12(37.5%)

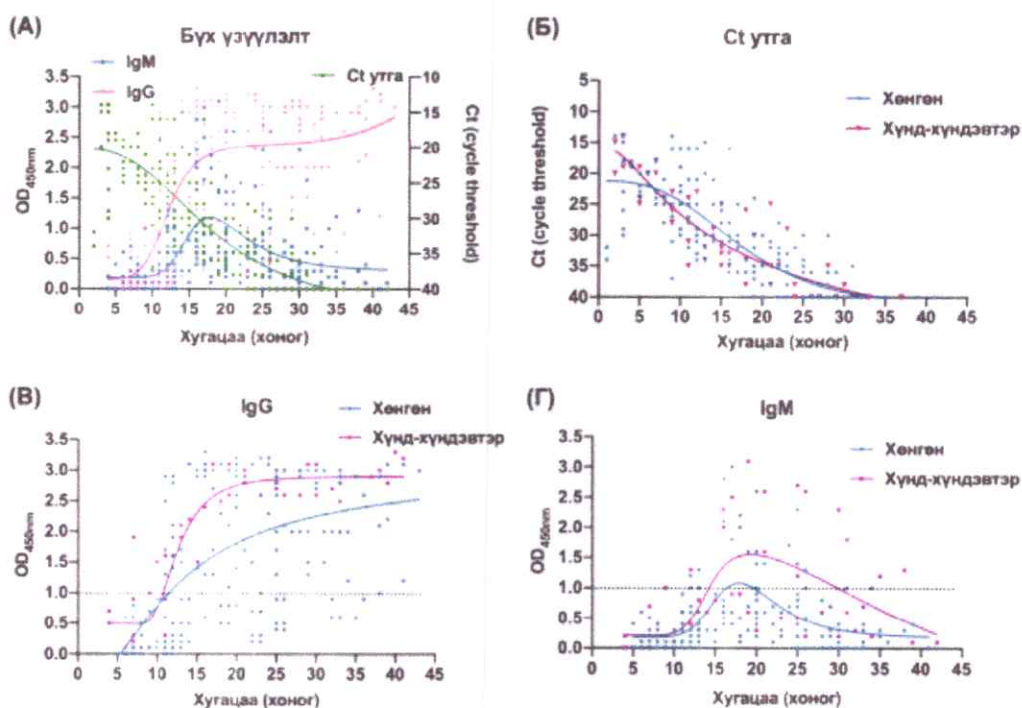


**Зураг 8** SARS-CoV-2 халдвартай өвчтний эмнэл зүйн шинж тэмдгийн нас болон эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн ор хоногийн хамраарал

Тайлбар: **(А)** Эмнэлзүйн шинж тэмдэг ба насны хамаарал. **(Б)** Эмнэлзүйн шинж тэмдэг ба эмнэлэгт эмчлүүлсэн хугацааны хамаарал.  $**P<0.01$

КОВИД-19 халдварын эмнэлзүй өндөр настай хүмүүст хүнд хэлбэрээр илэрч [16], нас баралтын эрсдэл нас ахих тусам нэмэгдэж байгааг судлаачид тогтоожээ [17]. Бидний судалгаагаар ч өндөр настай хүмүүст эмнэлзүйн хүнд хэлбэрийн шинж тэмдэг илэрч, өвчин хүндрэх, эдгэрэлтийн явц удаашрах хандлага ажиглагдлаа. Харин 2 бүлэгт эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн хугацааны хувьд тодорхой зөрүү гарсангүй (Зураг 8Б). Энэ нь өвчин эдгэрсэн гэж үзэх болон эмнэлгээс гаргах тухайн үеийн шалгуур үзүүлэлттэй хамааралтай байж болох юм.

Амьсгалын дээд замын SARS-CoV-2 вирусийн ачаалал, цусан дахь вирусийн эсрэг эсрэгбиеийн таньцыг тодорхойлох зорилгоор судалгаанд оролцогчдоос 2-5 хоногийн давтамжтай авсан хамар залгиурын арчдас, 3-5 хоног тутамд захын венийн судаснаас цуглуулсан цусны ийлдсийг шинжилж, Ct утга болон IgG, IgM эсрэгбиеийг тодорхойлон, эмнэлзүйн шинж тэмдгээр нь харьцуулсан судалгаа хийв (Зураг 9).



Зураг 9 SARS-CoV-2 халдвартай өвчтний амьсгалын дээд замын вирусийн ачаалал болон цусан дахь эсрэгбие (IgM ба IgG)-ийн таньцын хөдлөлзүй.

Тайлбар: (А) SARS-CoV-2 вирусийн ачаалал (Ct утга), эсрэгбие (IgM ба IgG) үүсэлтийн хөдлөл зүй /нийт оролцогчид/. (Б) SARS-CoV-2 вирусийн ачааллын хөдлөлзүй /эмнэлзүйн шинж тэмдгээр/. (В) IgG эсрэг бие үүсэлтийн хөдлөл зүй /эмнэлзүйн шинж тэмдгээр/. (Г) IgM эсрэг бие үүсэлтийн хөдлөл зүй /эмнэлзүйн шинж тэмдгээр/.

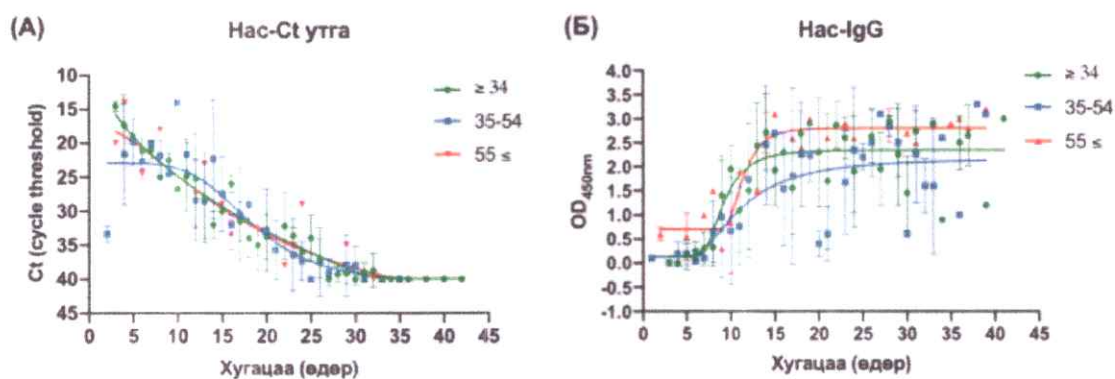
Судалгааны үр дүнгээс харахад халдвар авсан эхний 7 хоногт Бх-ПГУ-ын Ct утга нь хүнд-хүндэвтэр хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй бүлгийн өвчтөнд дунджаар 19 (14-29) байсан бол хөнгөн хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй бүлгийн өвчтөнд дунджаар 25 (15-33) байсан. Вирусийн ачаалал хүнд-хүндэвтэр хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй бүлгийн өвчтний амьсгалын дээд замд үл ялиг илүү тодорхойлогдож, халдварын эхний 7 хоногт харьцангуй тогтвортой байснаа хоёр дахь 7 хоногт Ct утга аажим буурч, дөрөв дэх 7 хоногт судалгаанд хамрагдсан өвчтнүүдийн 90%-д нь SARS-CoV-2 вирусийн PHX илрэхээ больсон.

КОВИД-19 халдварын эхэн үед захын венийн судасны цусанд IgG эсрэгбие үүсч, таньц нь нэмэгдэж цаашид тогтворжих хандлагатай байсан бол халдварын хоёр дахь 7 хоногоос IgM эсрэгбие үүсч, цаашид таньц нь аажим буурч байв (Зураг 9А). Харин амьсгалын дээд замд SARS-CoV-2 вирусийн ачаалал буурах тусам эсрэгбиеийн таньц нэмэгдэж байгаа хөдлөлзүй тодорхой ажиглагдлаа. Вирусийн ачаалал болон эсрэгбие (IgG) хоорондоо хүчтэй урвуу хамааралтай байсан бөгөөд хамаарлын коэффициент ( $r$ ) нь 0.8951 (IC 95%, 0.8025 0.09456;

$p < 0.0001$ ) байв. Ct (Cycle threshold) утга нь эмнэлзүйн бүлгүүдэд онцын ялгаатай байсангүй (Зураг 4.2Б). 2 бүлгийн хооронд статистик зөрүү ажиглагдаагүй нь судалгаанд хамрагдсан хүнд-хүндэвтэр эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй өвчтний тоо цөөн байсантай холбоотой байж болох юм.

SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг IgG эсрэгбиеийн таньц хүнд-хүндэвтэр хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй өвчтөнд огцом өсч, цаашид тогтвортой өндөр таньцтай хэвээр байсан бол хөнгөн хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй өвчтөнд аажим өсөх хандлагатай байв (Зураг 9В). Харин IgM эсрэгбиеийн таньц хүнд-хүндэвтэр хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй өвчтөнд 2-3 дахь 7 хоногт өндөр байснаа буурсан бол хөнгөн хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй өвчтөнд 16-20 дахь хоногт таньц бага зэрэг нэмэгдсэн байна (Зураг 9Г). Хүнд-хүндэвтэр өвчтний IgM үүсэлтийг хөнгөн хэлбэрийн өвчтнийхтэй харьцуулахад статистикийн хувьд ялгаатай ( $p < 0.001$ ) байна. Харин 2 бүлгийн IgG нь 14-28 дахь хоногтоо ялгаатай ( $p < 0.05$ ) байсан бөгөөд эхний хоёр 7 хоног болон тав дахь 7 хоногоос хойш хоёр бүлгийн хооронд статистик ялгаа ажиглагдсангүй.

Мөн амьсгалын дээд замын вирусин ачаалал болон цусанд үүссэн эсрэгбиеийн таньцын хөдлөлзүй насны хамааралтай эсэхийг судаллаа. Зарим судалгаанд хамар залгиурын арчдас дахь Ct утга насны хамааралтай гарч байсан [17] боловч бидний судалгаагаар насны хамаарал төдийлөн ажиглагдсангүй, энэ нь манай судалгааны түүврийн хэмжээ цөөн байснаас шалтгаалсан байх магадлалтай юм (Зураг 10).

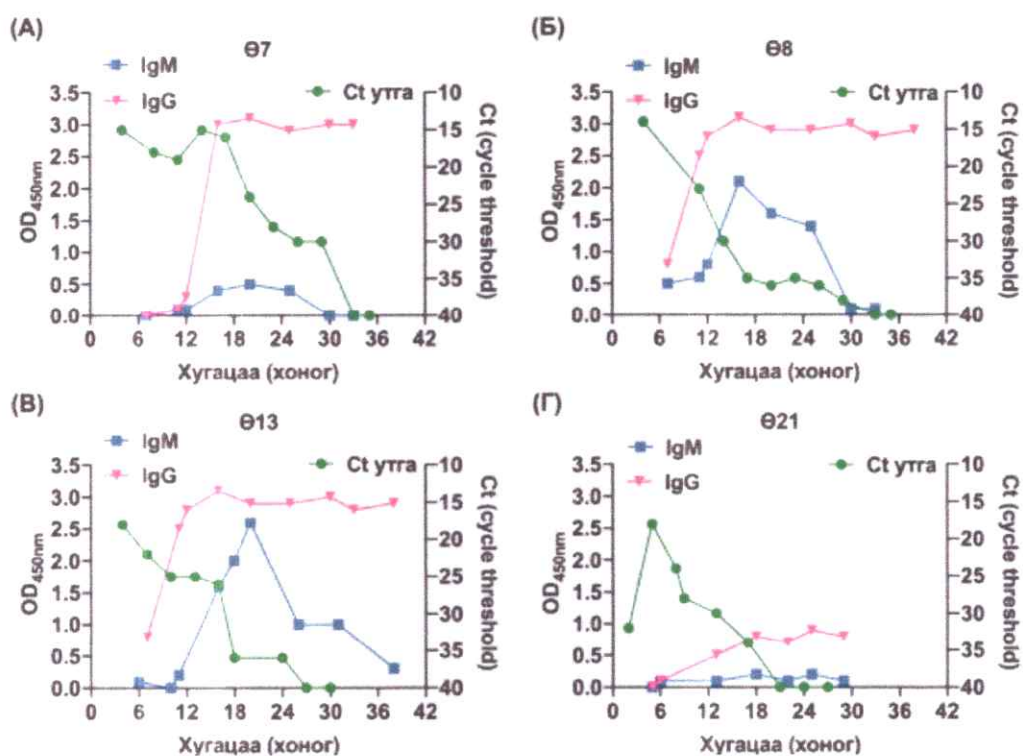


Зураг 10 SARS-CoV-2 халдвартай өвчтний амьсгалын дээд замын вирусийн ачаалал, цусан дахь эсрэгбиеийн таньцын хөдлөлзүй болон насны хамаарал.

Тайлбар: (А) Амьсгалын дээд замын вирусийн ачааллын хөдлөлзүй /насны бүлгээр/. (Б) Цусан дахь вирусийн эсрэг өвөрмөц эсрэгбие (IgG)-ийн таньцын хөдлөлзүй /насны бүлгээр/.

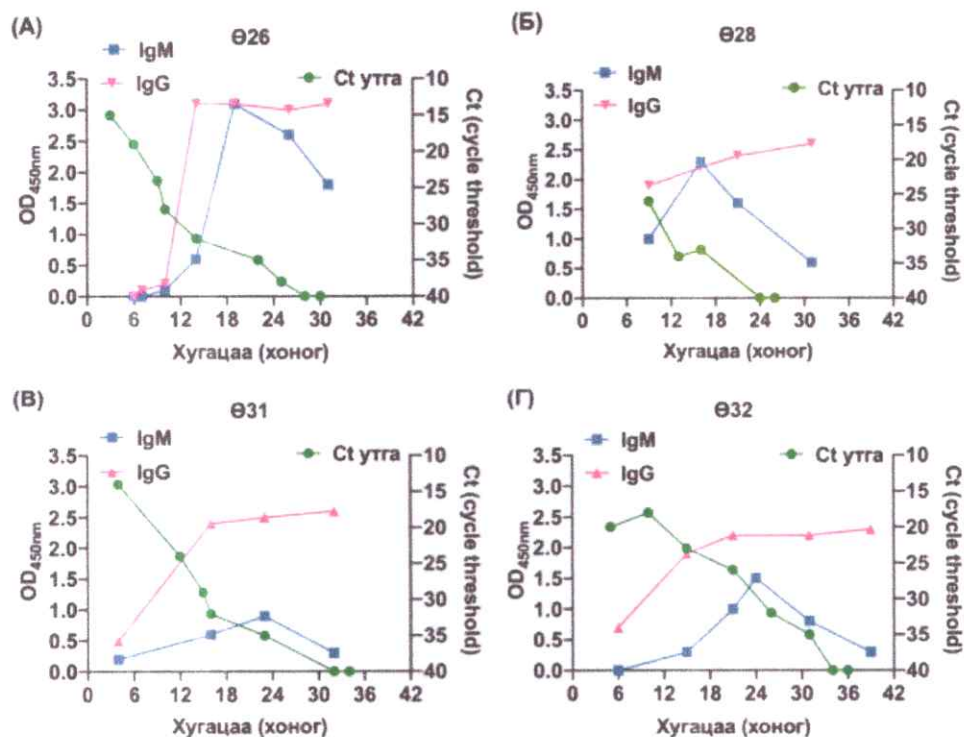
Судалгаанд хамрагдсан 32 өвчтний 30 (93.75%) өвчтөнд SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг эсрэгбие үүссэн (шинжилгээний цомгийн “эерэг” гэсэн босго шалгуур  $\geq 1$ -т хүрсэн) бол 2 (6.25%) өвчтөнд IgG эсрэгбиеийн таньц сул (босго шалгуурт хүрээгүй) байв. Шинж тэмдэггүй, эмнэлзүйн хөнгөн явцтай зарим тохиолдолд SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг өвөрмөц эсрэгбие үүсэлт сул байдаг байна. (Зураг 11Г).

Судалгаанд хамрагдсан бүх оролцогчдоос төлөөлөл болгон хөнгөн хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй 4, хүнд-хүндэвтэр хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй 4 өвчтөнг сонгон авч өвчний явц, шинжилгээний үр дүн, ажиглан амьсгалын дээд замын вирусийн ачаалал, цусан дахь эсрэгбиеийн таньцын хөдлөл зүйг харьцуулан судаллаа. Хөнгөн хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй тохиолдлуудын судалгааны үр дүнг зураг 11-т, хүнд-хүндэвтэр хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй тохиолдлуудын судалгааны үр дүнг зураг 12-т үзүүлэв.



**Зураг 11** Хөнгөн хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй тохиолдлуудын вирусийн ачаалал болон IgM, IgG эсрэгбиеийн таньцын хөдлөлзүй.

Тайлбар: (А) Өвчтөн 7. (Б) Өвчтөн 8. (В) Өвчтөн 13. (Г) Өвчтөн 21.



**Зураг 12** Хүнд-хүндэвтэр хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй тохиолдлуудын вирусийн ачаалал болон IgM, IgG эсрэгбиений таньцын хөдлөлзүй. тайлбар: (А) Өвчтөн 26. (Б) Өвчтөн 28. (В) Өвчтөн 31. (Г) Өвчтөн 32.

**Тохиолдол 1 (Өвчтөн 7)**

47 настай, эрэгтэй. КОВИД-19 халдварын хөнгөн хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй ч вирусийн РНХ 30 хоног илэрсэн байна. Вирусийн эсрэг IgG-ийн таньц халдварын 12 дахь хоногоос огцом өссөн, IgM-ийн таньц маш бага хэмжээтэйгээр тодорхойлогдоод даруй буурсан байдалтай харагдаж байгаа хэдий ч тухайн үр дүн оношлуурын “эерэг” гэсэн босго шалгуур ( $\geq 1$ )-т хүрээгүй байна (Зураг 11А).

**Тохиолдол 3 (Өвчтөн 13)**

34 настай, эмэгтэй. КОВИД-19 халдварын эмнэлзүйн явц хөнгөн. Вирусийн ачаалал 7 хоногийн турш идэвхтэй байсан бөгөөд 15 дахь хоногоос буурч, 27 дахь хоногоос вирус илрээгүй. Харин IgG эсрэгбие нь 6 дахь хоногоос эхэлж өссөн бол IgM нь арай хожуу үед илэрч, өсөөд аажмаар 21 дэх хоногоос буурсан байна (Зураг 11В).

**Тохиолдол 2 (Өвчтөн 28)**

47 настай, эмэгтэй. Хавсарсан эмгэггүй, өвчний явц хүнд хэлбэрээр илэрсэн. Шинж тэмдэг илэрснээс хойш 8 дахь хоногтоо шинжилгээ өгч вирус илэрсэн. Вирусийн ачаалал 12 дахь хоног дээрээ буурч, улмаар 35 дахь хоногоос арилсан. IgM ба IgG

өвчин илэрсэн эхний 7 хоногтоо тодорхойлогдсон бөгөөд IgM-ийн таньц 15 дахь хоногоос эхлэн буурч, IgG-ийн таньц аажим өсч, тогтворжсон (Зураг 12Б).

#### **Тохиолдол 4 (Өвчтөн 32)**

66 настай, эрэгтэй. Халдвар авснаас хойш ойролцоогоор 2 хоногийн дараа ханиалгах, сульдах, хоолонд дургүй болох шинж тэмдэг эхэлсэн. Хамар залгиурын арчдаст вирусийн PHX 31 хоногийн турш илрээд, аажим арилсан. Халдварын эхэн үед IgM илрээгүй, харин IgG эрт илэрсэн тохиолдол ажиглагдлаа (Зураг 12Г). Дашрамд хэлэхэд SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг дархлаа тогтцыг үнэлсэн зарим судалгаанд халдварын эхэн үед цусан дахь IgG-ийн түвшин IgM-тэй харьцуулахад өндөр байсныг дурьджээ [19].

### **3.2. КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, вакцинд бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшинг харьцуулан судалсан дүн**

SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг вакцинд хамрагдаагүй зөвхөн КОВИД-19 халдварт өртсөн (КОВИД-19), Вероцелл, АстраЗенека, Спутник V, Пфайзер гэсэн 4 төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсан (BBiBP, n=28; ChAdOx1nCov-19, n=25; Gam-Covid-Vac, n=21; BNT162b2, n=25), дээрх 4 төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдахаас 3-5 сарын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн (BBiBP+КОВИД-19, n=26; ChAdOx1nCov-19+КОВИД-19, n=23; Gam-Covid-Vac+КОВИД-19, n=20; BNT162b2+КОВИД-19, n=24) нийт 214 оролцогчийг судалгааны 9 бүлэгт хамруулан нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшинг харьцуулан судаллаа.

Нийт оролцогчийн 97 (45.3%) нь эрэгтэй, 117 (54.7%) нь эмэгтэй байсан ба насны хувьд 18-25 насны 34 (15.9%), 26-35 насны 43 (20.1%), 36-45 насны 57 (26.6%), 46-55 насны 43 (20.1%), 56-аас дээш насны 37 (17.3%) оролцогч байв. Бүлэг тус бүрийн оролцогчдыг хүйсээр нь авч үзвэл КОВИД-19 бүлгийн 22 оролцогчийн 10 (45.5%) нь эрэгтэй, 12 (54.5%) нь эмэгтэй, BBiBP бүлгийн 28 оролцогчийн 12 (42.9%) нь эрэгтэй, 16 (57.1%) нь эмэгтэй, BBiBP+КОВИД-19 бүлгийн 26 оролцогчийн 11 (42.3%) нь эрэгтэй, 15 (57.6%) нь эмэгтэй, ChAdOx1n-CoV-19 бүлгийн 25 оролцогчийн 14 (56%) нь эрэгтэй, 11 (44%) нь эмэгтэй, ChAdOx1n-CoV-19+КОВИД-19 бүлгийн 23 оролцогчийн 13 (56.5%) нь эрэгтэй, 10 (43.5%) нь эмэгтэй, Gam-COVID-Vac бүлгийн 21 оролцогчийн 9 (42.9%) нь

эрэгтэй, 12 (57.1%) нь эмэгтэй, Gam-COVID-Vac+КОВИД-19 бүлгийн 20 оролцогчийн 7 (35%) нь эрэгтэй, 13 (65%) нь эмэгтэй, BNT162b2 бүлгийн 25 оролцогчийн 11 (44%) нь эрэгтэй, 14 (56%) нь эмэгтэй, BNT162b2+КОВИД-19 бүлгийн 24 оролцогчийн 10 (41.7%) нь эрэгтэй, 14 (58.3%) нь эмэгтэй байв (Хүснэгт 4.2).

Судалгааны 9 бүлгийн нийт оролцогчдын захын венийн судаснаас цусны сорьц цуглуулан авч, нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшинг тодорхойлж, вакцинд огт хамрагдаагүй зөвхөн КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийг вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүд болон вакцины бүрэн тунд хамрагдахаас өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдтэй тус тус харьцуулан судалсан.

**Хүснэгт 5** КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинтай, вакцины өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын мэдээлэл

Бүлэг	Насны ангилал						Хүйсийн ангилал	
	19-28	29-38	39-48	49-58	59-68	69+	Эрэгтэй	Эмэгтэй
<b>КОВИД-19 (n=22)</b>	3(13.6%)	4(18.2%)	5(22.7%)	4(18.2%)	4(18.2%)	2(9.1%)	10(45.5%)	12(54.5%)
<b>ВВІВР (n=28)</b>	8(28.6%)	6(21.4%)	7(25.0%)	4(14.3%)	2(7.1%)	1(3.6%)	12(42.9%)	16(57.1%)
<b>ВВІВР+КОВИД-19 (n=26)</b>	4(15.5%)	5(19.2%)	6(23.1%)	5(19.2%)	3(11.5%)	3(11.5%)	11(42.3%)	15(57.6%)
<b>ChAdOx1nCoV-19 (n=25)</b>	6(24%)	7(28%)	8(32%)	4(16%)	-	-	14(56%)	11(44%)
<b>ChAdOx1nCoV-19 +КОВИД-19 (n=23)</b>	3(13.1%)	7(30.4%)	6(26.1%)	5(21.7%)	2(8.7%)	-	13(56.5%)	10(43.5%)
<b>Gam-Covid-Vac (n=21)</b>	2(9.4%)	4(19.1%)	3(14.3%)	4(19.1%)	5(23.8%)	3(14.3%)	9(42.9%)	12(57.1%)
<b>Gam-Covid-Vac +КОВИД-19 (n=20)</b>	2(10%)	3(15%)	5(25%)	6(30%)	2(10%)	2(10%)	7(35%)	13(65%)
<b>BNT162b2 (n=25)</b>	4(16%)	5(20%)	6(24%)	6(24%)	3(12%)	1(4%)	11(44%)	14(56%)
<b>BNT162b2 +КОВИД-19 (n=24)</b>	3(12.5%)	5(20.8%)	7(29.2%)	4(16.7%)	3(12.5%)	2(8.3%)	10(41.7%)	14(58.3%)
<b>Нийт (n=214)</b>	<b>35(16.4%)</b>	<b>46(21.5%)</b>	<b>53(24.8%)</b>	<b>42(19.6%)</b>	<b>24(11.2%)</b>	<b>14(6.5%)</b>	<b>97(45.3%)</b>	<b>117(54.7%)</b>



Хүснэгт 6 КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинтай, вакцины өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн эсрэгбиеийн түвшин

Д/Д	Бүлэг	Нийт эсрэгбиеийн түвшин [Unit/ml]	S-RBD эсрэгбиеийн түвшин [ng/ml]	Саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин [µg/ml]
1	BBiBP (n=28)	16.49±1.07	121.79±143.69	10.05±10.98
2	ChAdOx1nCoV-19 (n=25)	18.08±1.35	165.22±54.19	13.93±8.15
3	Gam-Covid-Vac (n=21)	18.32±3.90	187.88±45.08	14.89±8.95
4	BNT162b2 (n=25)	18.47±0.79	228.71±68.33	17.06±5.46
5	КОВИД-19 (n=22)	13.98±6.06	13.45±14.19	1.50±2.58
6	BBiBP+КОВИД-19 (n=26)	18.75±1.63	194.28±174.49	15.29±6.89
7	ChAdOx1nCoV-19 +КОВИД-19 (n=23)	20.82±0.51	317.14±122.53	21.52±6.70
8	Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 (n=20)	20.97±3.25	318.32±171.04	21.93±9.10
9	BNT162b2+КОВИД-19 (n=24)	21.07±1.83	400.0±130.84	25.35±7.27
	<b>Нийт (n=214)</b>	<b>18.55±2.13</b>	<b>216±116.44</b>	<b>15.72±7.12</b>

Тайлбар: Гурван төрлийн эсрэгбиеийн түвшин нь дундаж утга ± стандарт хазайлтаар илэрхийлэгдсэн.

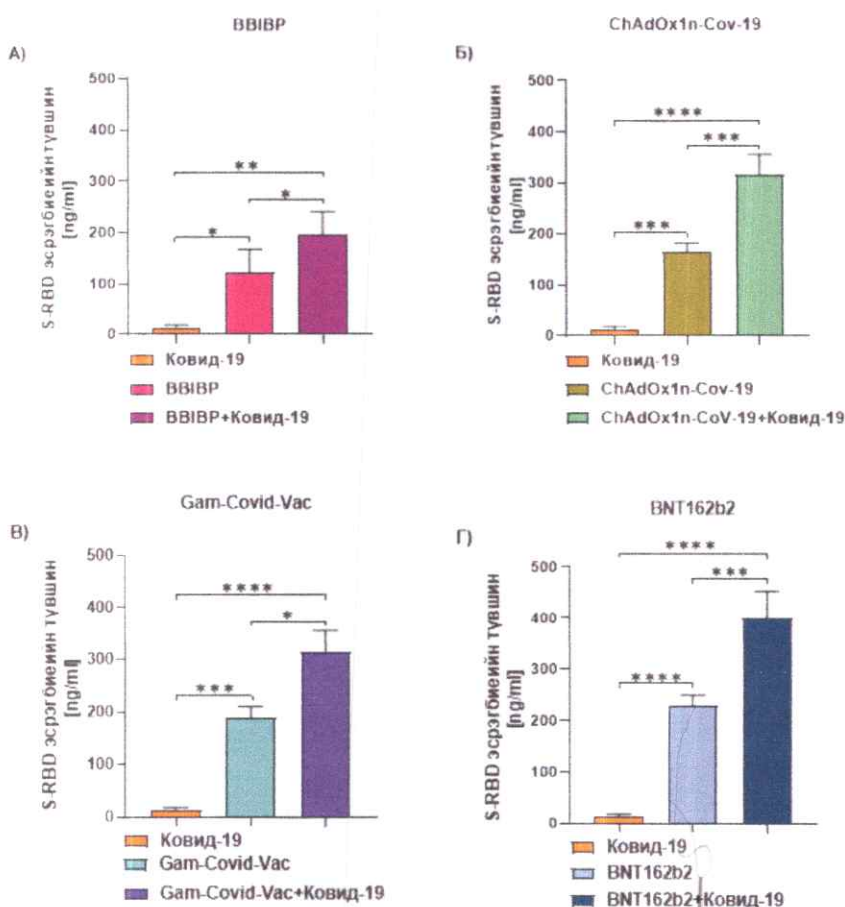
### 3.2.1 Нийт эсрэгбиеийн түвшин

Нийт эсрэгбиеийн түвшинг бүлэг тус бүрээр авч үзвэл КОВИД-19 бүлэгт 13.98±6.06; BBiBP бүлэгт 16.49±1.07, BBiBP+КОВИД-19 бүлэгт 18.75±1.63; ChAdOx1nCoV-19 бүлэгт 18.02±1.35, ChAdOx1nCoV-19+КОВИД-19 бүлэгт 20.82±0.51; Gam-Covid-Vac бүлэгт 18.32±3.90, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлэгт 20.97±3.25; BNT162b2 бүлэгт 18.47±0.79, BNT162b2+КОВИД-19 бүлэгт 21.07±1.83 байна (Хүснэгт 6).

КОВИД-19 бүлгийн нийт эсрэгбиеийн түвшинг вакцины бүрэн тунд бүрэн хамрагдсан болон вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшинтэй харьцуулан судлахад КОВИД-19:BBiBP [13.98:16.49], [P<0.05], КОВИД-19:BBiBP+КОВИД-19 [13.98:18.75], [P<0.01] (Зураг 13А); КОВИД-19:ChAdOx1nCoV-19 [13.98:18.02], [P<0.05], КОВИД-19:ChAdOx1nCoV-19+КОВИД-19 [13.98:20.82], [P<0.001] (Зураг 13Б); КОВИД-19:Gam-Covid-Vac [13.98:18.32], [P<0.05], КОВИД-19:Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 [13.98:20.97], [P<0.05] (Зураг 4.6В); КОВИД-19:BNT162b2 [13.98:18.47], [P<0.05], КОВИД-19:BNT162b2+КОВИД-19 [13.98:21.07], [P<0.01] (Зураг 13Г) статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаа тус тус ажиглагдлаа. Харин вакцины бүрэн тунд хамрагдсан болон вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшинг харьцуулахад

BBiBP:BBiBP+КОВИД-19 [16.49:18.75], Gam-Covid-Vac:Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 [18.32:20.97], BNT162b2:BNT162b2+КОВИД-19 [18.47:21.07]  $P<0.05$ ; ChAdOx1nCoV-19:ChAdOx1nCoV-19+КОВИД-19 бүлгийн хооронд [18.02:20.82],  $[P<0.01]$  статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаатай байв.

Шинжилгээний үр дүнгээс харахад КОВИД-19 бүлгийн нийт эсрэгбиеийн түвшин хамгийн бага, вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшин хамгийн өндөр тогтсон байсан бол вакцинаар өдөөгдсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшин ойролцоо тогтсон байлаа (Зураг 4.6).



**Зураг 13** КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшин.

Тайлбар: А) BBiBP Б) ChAdOx1nCoV-19 В) Gam-Covid-Vac Г) BNT162b2 вакцинаар өдөөгдсөн бүлэг. \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$ , \*\*\*\* $P<0.0001$

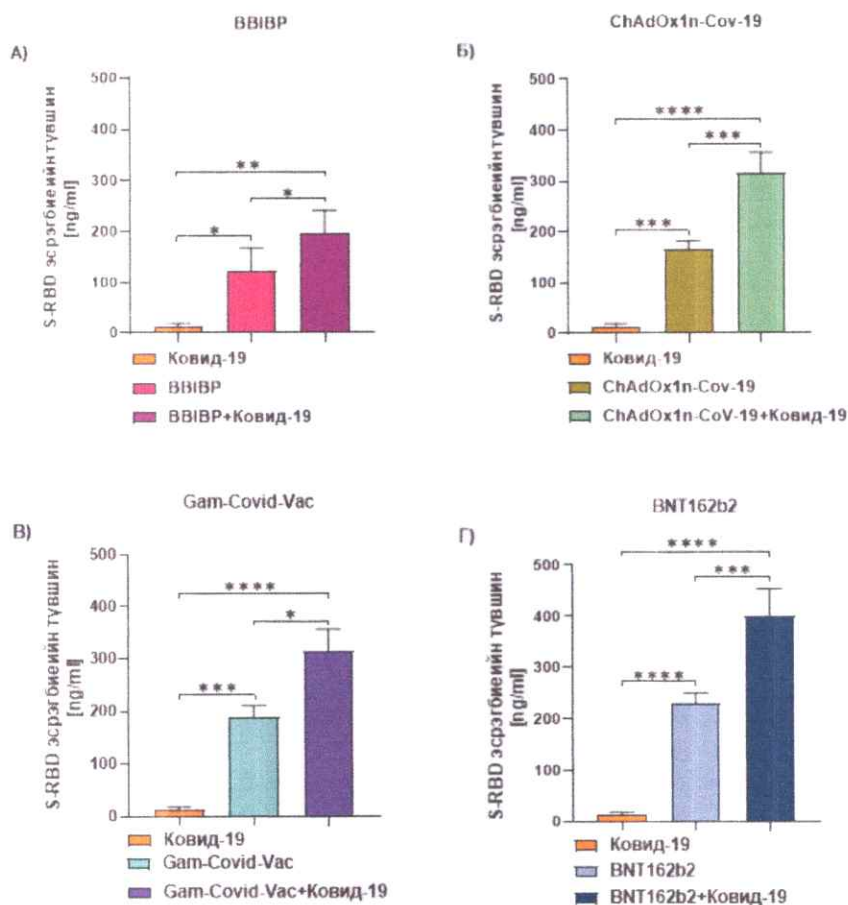
### 3.2.2 S-RBD эсрэгбиеийн түвшин

S-RBD эсрэгбиеийн түвшинг бүлэг тус бүрээр авч үзвэл КОВИД-19 бүлэгт  $13.45 \pm 14.19$ ; BBiBP бүлэгт  $121.79 \pm 149.69$ , BBiBP+КОВИД-19 бүлэгт  $194.28 \pm 174.49$ ; ChAdOx1nCoV-19 бүлэгт  $165.22 \pm 54.19$ , ChAdOx1nCoV-19

+КОВИД-19 бүлэгт  $317.14 \pm 122.53$ ; Gam-Covid-Vac бүлэгт  $187.88 \pm 45.08$ , Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлэгт  $318.32 \pm 171.04$ ; BNT162b2 бүлэгт  $228.71 \pm 68.33$ , BNT162b2+КОВИД-19 бүлэгт  $400.0 \pm 130.84$  байна (Хүснэгт 6).

КОВИД-19 бүлгийн S-RBD эсрэгбиеийн түвшинг вакцины бүрэн тунд хамрагдсан болон вакцины бүрэн тунд хамрагдахаас өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн S-RBD эсрэгбиеийн түвшинтэй харьцуулахад КОВИД-19:BBiBP [13.45:121.79], [P<0.05], КОВИД-19:BBiBP+КОВИД-19 [13.45:194.28], [P<0.01] (Зураг 14А); КОВИД-19:ChAdOx1nCoV-19 [13.45:165.22], [P<0.001], КОВИД-19:ChAdOx1nCoV-19 +КОВИД-19 [13.45:317.14], [P<0.001] (Зураг 14Б); КОВИД-19:Gam-Covid-Vac [13.45:187.88], [P<0.001], КОВИД-19:Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 [13.45:318.32], [P<0.0001] (Зураг 14В); КОВИД-19:BNT162b2 [13.45:228.71], [P<0.0001], КОВИД-19:BNT162b2+КОВИД-19 [13.45:400.0], [P<0.0001] (Зураг 14Г) статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв. Харин вакцины бүрэн тунд хамрагдсан болон вакцины бүрэн тундбүрэн хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн S-RBD эсрэгбиеийн түвшинг харьцуулахад BBiBP:BBiBP+КОВИД-19 [121.79:194.28], [P<0.05] (Зураг 14А); ChAdOx1nCoV-19:ChAdOx1nCoV-19+КОВИД-19 [165.22:317.14], [P<0.0001] (Зураг 14Б); Gam-Covid-Vac:Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 [187.88:318.22], [P<0.05] (Зураг 14В); BNT162b2:BNT162b2+КОВИД-19 [228.71:400.0], [P<0.001] (Зураг 14Г) статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдлаа.

BBiBP+КОВИД-19 бүлгийн S-RBD эсрэгбиеийн түвшин хамгийн бага, BNT162b2+КОВИД-19 бүлгийн S-RBD эсрэгбиеийн түвшин хамгийн өндөр тогтсон байсан бол ChAdOx1nCoV-19 +КОВИД-19, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлгүүдийн байна S-RBD эсрэгбиеийн түвшин ойролцоо тогтсон байв (Зураг 14).



**Зураг 14** КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн S-RBD эсрэгбиенийн түвшин.

Тайлбар: **А)** BBiBP **Б)** ChAdOx1nCoV-19 **В)** Gam-Covid-Vac **Г)** BNT162b2 вакцинаар өдөөгдсөн бүлэг. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$

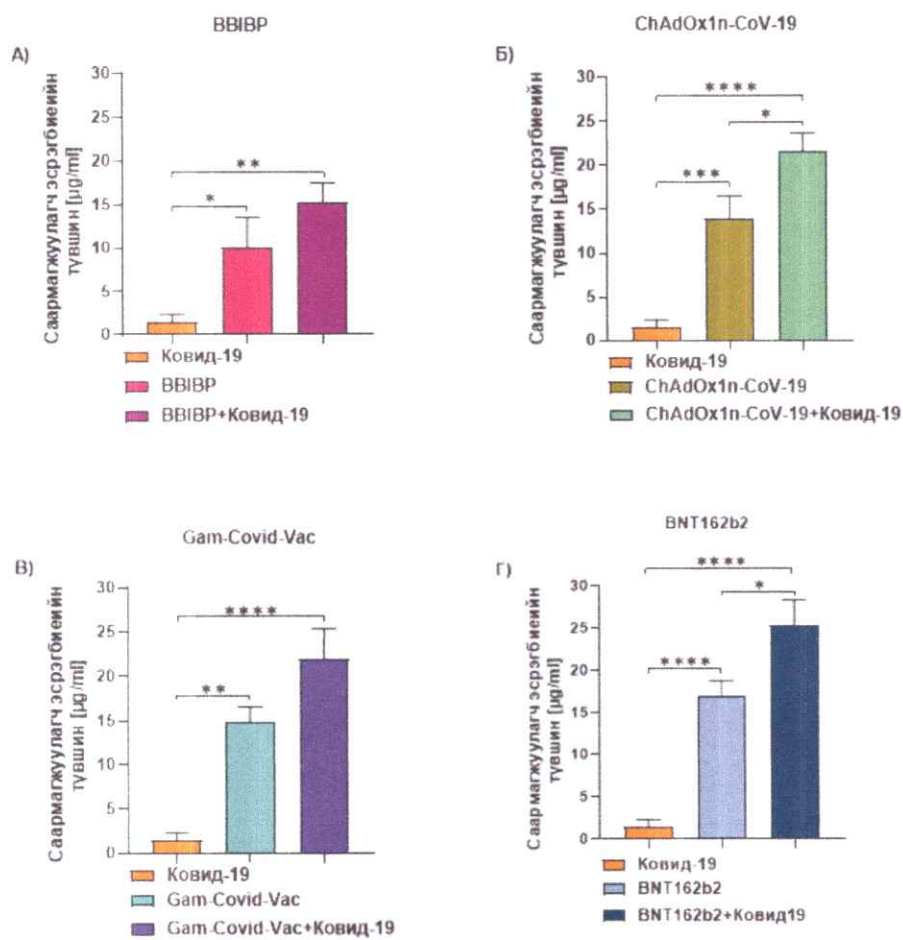
### 3.2.3 Саармагжуулагч эсрэгбиенийн түвшин

Саармагжуулагч эсрэгбиенийн түвшинг бүлэг тус бүрээр авч үзвэл КОВИД-19 бүлэгт  $1.50 \pm 2.58$ ; BBiBP бүлэгт  $10.05 \pm 10.98$ , BBiBP+КОВИД-19 бүлэгт  $15.29 \pm 6.89$ ; ChAdOx1nCoV-19 бүлэгт  $13.93 \pm 8.15$ , ChAdOx1nCoV-19 +КОВИД-19 бүлэгт  $21.52 \pm 6.70$ ; Gam-Covid-Vac бүлэгт  $14.89 \pm 8.95$ , Gam-Covid-Vac +КОВИД-19 бүлэгт  $21.93 \pm 9.10$ ; BNT162b2 бүлэгт  $17.06 \pm 5.46$ , BNT162b2+КОВИД-19 бүлэгт  $25.35 \pm 7.27$  байв (Хүснэгт 15).

КОВИД-19 бүлгийн саармагжуулагч эсрэгбиенийн түвшинг вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн болон вакцины бүрэн тунд хамрагдахаас өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн саармагжуулагч эсрэгбиенийн түвшинтэй харьцуулан судлахад КОВИД-19:BBiBP [ $1.50:10.05$ ], [ $P < 0.05$ ], КОВИД-19:BBiBP+КОВИД-19 [ $1.50:15.29$ ], [ $P < 0.01$ ] (Зураг 15А); КОВИД-19:ChAdOx1nCoV-

19 [1.50:13.93], [P<0.001], КОВИД-19:ChAdOx1nCoV-19 +КОВИД-19 [1.50:21.52], [P<0.0001] (Зураг 14Б); КОВИД-19:Gam-Covid-Vac [1.50:14.89], [P<0.01], КОВИД-19:Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 [1.50:21.93], [P<0.0001] (Зураг 15В); КОВИД-19:BNT162b2 [1.50:17.06], [P<0.0001], КОВИД-19:BNT162b2+КОВИД-19 [1.50:25.35], [P<0.0001] (Зураг 15Г) статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн ажиглагдав. Мөн вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн SARS-CoV-2 саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшинг вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн SARS-CoV-2 саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшинтэй харьцуулахад ChAdOx1nCoV-19:ChAdOx1nCoV-19+КОВИД-19 бүлгийн хооронд [13.93:21.53], [P<0.05] (Зураг 15Б); BNT162b2:BNT162b2+КОВИД-19 бүлгийн хооронд [17.06:25.35], [P<0.05] (Зураг 15Г) статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн ажиглагдсан ба BBIBP:BBIBP+КОВИД-19, Gam-Covid-Vac:Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлгүүдийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илэрсэнгүй (Зураг 15 А,В).

BNT162b2 вакцинаар өдөөгдсөн болон уг вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин хамгийн өндөр, BBIBP вакцинаар өдөөгдсөн болон уг вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин хамгийн бага, ChAdOx1nCoV-19, Gam-Covid-Vac вакцинаар өдөөгдсөн болон тус вакцинуудын бүрэн хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин ойролцоо тогтсон үр дүн тодорхойлогдов.



**Зураг 15** КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинтай болон вакцины өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн саармагжуулагч эсрэгбиенийн түвшин.

Тайлбар: **А)** BBIBP **Б)** ChAdOx1n-CoV-19 **В)** Gam-Covid-Vac **Г)** BNT162b2 вакцинаар өдөөгдсөн бүлэг. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$

### Вакцинжуулалтаар өгөөгдсөн эсрэгбиенийн түвшин вакцины төрлөөс хамаарах нь

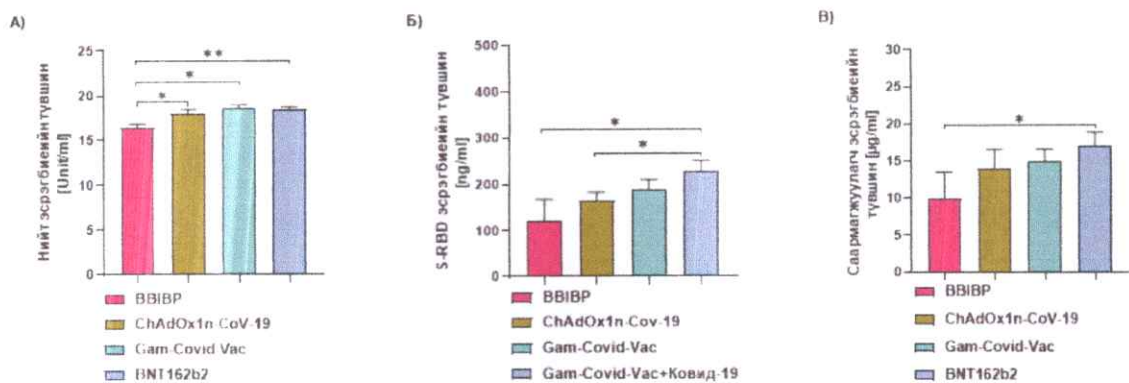
BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиенийн түвшинг харьцуулан судлав.

Нийт эсрэгбиенийн түвшин: BBIBP:ChAdOx1n-CoV-19 бүлгийн хооронд [16.49:18.08], [ $P < 0.05$ ]; BBIBP:Gam-Covid-Vac бүлгийн хооронд [16.49:18.32], [ $P < 0.05$ ]; BBIBP:BNT162b2 бүлгийн хооронд [16.49:18.47], [ $P < 0.01$ ] статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн илэрсэн бол бусад бүлгүүдийн хооронд ялгаа илэрсэнгүй (Зураг 16А).

S-RBD эсрэгбиенийн түвшин: BBIBP:BNT162b2 бүлгийн хооронд [121.79:228.72], [ $P < 0.05$ ]; ChAdOx1n-CoV-19:BNT162b2 бүлгийн хооронд

[165.22:228.71], [P<0.05] статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн тодорхойлогдсон ба бусад бүлгүүдийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй (Зураг 16Б).

Саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин: BBIBP:BNT162b2 бүлгийн хооронд [10.05:17.06], [P<0.05] статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн илэрсэн ба бусад бүлгүүдийн хооронд ялгаа илэрсэнгүй (Зураг 16В). Нийт эсрэгбиеийн түвшин BBIBP вакцинаар өдөөгдсөн бүлэгт бага, ChAdOx1nCoV-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 вакцинуудаар өдөөгдсөн бүлэгт ойролцоо үүссэн байна. S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин BNT162b2 вакцинаар өдөөгдсөн бүлэгт хамгийн өндөр, BBIBP вакцинаар өдөөгдсөн бүлэгт хамгийн бага, ChAdOx1nCoV-19, Gam-Covid-Vac вакцинаар өдөөгдсөн бүлгүүдэд ойролцоо тогтсон байна (Зураг 14А, Б, В)



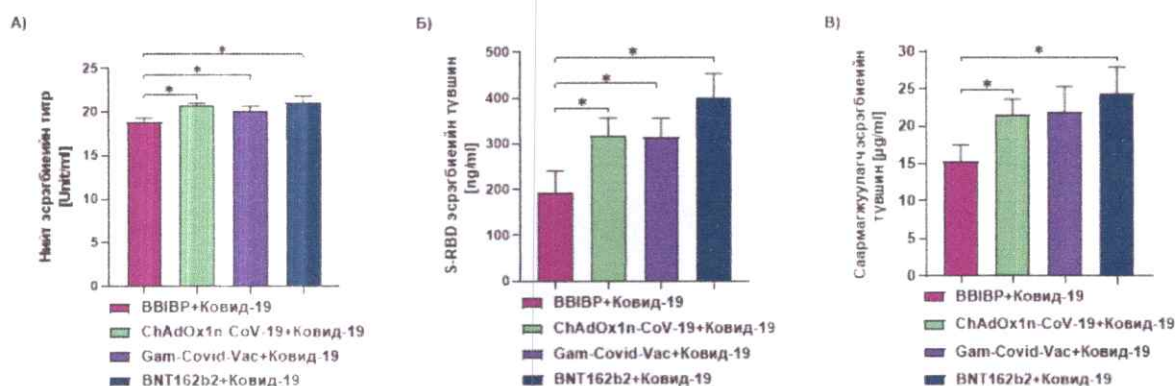
Зураг 16 Вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин.

Тайлбар: А) Нийт эсрэгбиеийн түвшин. Б) S-RBD эсрэгбиеийн түвшин. В) Саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин. \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001, \*\*\*\*P<0.0001

### КОВИД-19 халдварт өртсөний дараах вакцинжуулалтаар өдөөгдсөн эсрэгбиеийн түвшин вакцины төрлөөс хамаарах нь

BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн гурван төрлийн эсрэгбиеийн түвшинг харьцуулан судлахад нийт эсрэгбие болон S-RBD эсрэгбиеийн түвшин нь BBIBP+КОВИД-19:ChAdOx1nCoV-19+КОВИД-19 (P<0.05); BBIBP+КОВИД-19:Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 (P<0.05); BBIBP+КОВИД-19:BNT162b2+КОВИД-19 (P<0.05) бүлгүүдэд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байгаа бол бусад бүлгийн хооронд ялгаагүй байна (Зураг 17А, Б). Мөн ChAdOx1nCoV-19, Gam-Covid-Vac болон BNT162b2 вакцины бүрэн тунд

хамрагдахын КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшин ойролцоо тогтсон байна (Зураг 17А). Харин саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшний хувьд BBIBP+КОВИД-19:ChAdOx1nCoV-19+КОВИД-19 ( $P<0.05$ ) болон BBIBP+КОВИД-19:BNT162b2+КОВИД-19 бүлгүүдийн хооронд ( $P<0.05$ ) статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсан бөгөөд бусад бүлгийн хооронд ялгаа ажиглагдсангүй (Зураг 17В). BNT162b2+КОВИД-19 бүлгийн S-RBD эсрэгбие болон саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин хамгийн өндөр, ChAdOx1nCoV-19+КОВИД-19, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлгүүдийн S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин ойролцоо үүссэн бол BBIBP+КОВИД-19 бүлгийн S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин хамгийн бага тогтсон байлаа (Зураг 17Б, В).



**Зураг 17** Вакцины бүрэн тунд хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин.

Тайлбар: **А)** Нийт эсрэгбиеийн түвшин. **Б)** S-RBD эсрэгбиеийн түвшин. **В)** Саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин. \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$ , \*\*\*\* $P<0.0001$



### **3.3 КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг үүссэн нийт эсрэгбие, S-RBD уургийн эсрэг IgG, N уургийн эсрэг IgG эсрэгбиеийн түвшинг харьцуулан судалсан дүн**

Вакцинд огт хамрагдаагүй, зөвхөн КОВИД-19 халдварт өртсөн (КОВИД-19), КОВИД-19 халдварт өртөөгүй, Вероцелл, АстраЗенека, Спутник V, Пфайзер гэсэн 4 төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсан (BBIBP; ChAdOx1nCov-19; Gam-Covid-Vac; BNT162b2), дээрх 4 төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсанаас хойш 178-221 хоногийн дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн (BBIBP+КОВИД-19; ChAdOx1nCov-19+КОВИД-19; Gam-Covid-Vac+КОВИД-19; NT162b2+КОВИД-19) оролцогчдыг 9 бүлэг болгон, 1 бүлэгт 50 оролцогч, нийт 450 оролцогчийг хамруулан судаллаа.

Нийт 450 оролцогчийн 237 (52.7%) нь эмэгтэй, 213 (47.3%) нь эрэгтэй оролцогч байв. Оролцогчдыг насны байдлаар нь ангилан авч үзвэл 19-28 насны 85 (18.9%), 29-38 насны 99 (22%), 39-48 насны 87 (19.3%), 49-58 насны 91 (20.2%), 59-68 насны 58 (12.9%), 69 дээш насны 30 (6.7%) оролцогч байв. Оролцогчдыг бүлгээр нь авч үзвэл: КОВИД-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 22 (44%) нь эрэгтэй, 28 (56%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь  $47.60 \pm 16.25$ ; BBIBP бүлгийн 50 оролцогчийн 24 (48%) нь эрэгтэй, 26 (52%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь  $39.98 \pm 15.8$ ; BBIBP +КОВИД-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 22 (44%) нь эрэгтэй, 28 (56%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь  $41.26 \pm 16.44$ ; ChAdOx1nCov-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 28 (56%) нь эрэгтэй, 22 (44%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь  $33.96 \pm 8.58$ ; ChAdOx1nCov-19+КОВИД-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 26 (52%) нь эрэгтэй, 24 (48%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь  $37.49 \pm 9.94$ ; Gam-Covid-Vac бүлгийн 50 оролцогчийн 23 (46%) нь эрэгтэй, 27 (54%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь  $50.54 \pm 16.27$ ; Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 21 (42%) нь эрэгтэй, 29 (58%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь  $47.38 \pm 15.11$ ; BNT162b2 бүлгийн 50 оролцогчийн 24 (48%) нь эрэгтэй, 26 (52%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь  $48.76 \pm 13.86$ ; BNT162b2+КОВИД-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 23 (46%) нь эрэгтэй, 27 (54%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь  $53.50 \pm 13.43$  байна (Хүснэгт 7).

Хүснэгт 7 КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинтай, вакцины дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн  
бүлгүүдийн оролцогчдын мэдээлэл

БҮЛЭГ	Насны бүлэг						Хүйс	
	19-28	29-38	39-48	49-58	59-68	69+	Эрэгтэй	Эмэгтэй
КОВИД-19 (n=50)	9(18%)	7(14%)	11(22%)	8(16%)	11(22%)	4(8%)	22(44%)	28(56%)
ВВІВР (n=50)	15(30%)	11(22%)	7(14%)	10(20%)	5(10%)	2(4%)	24(48%)	26(52%)
ВВІВР+КОВИД-19 (n=50)	13(26%)	10(20%)	10 (20%)	9(18%)	5(10%)	3(6%)	22(44%)	28(56%)
ChAdOx1nCoV-19 (n=50)	17(34%)	16(32%)	15(30%)	2(4%)	-	-	28(56%)	22(44%)
ChAdOx1nCoV-19 +КОВИД-19 (n=50)	12(24%)	19(38%)	11(22%)	7(14%)	1(2%)	-	26(52%)	24(48%)
Gam-Covid-Vac (n=50)	6(12%)	9(18%)	5(10%)	11(22%)	13(26%)	6(12%)	23(46%)	27(54%)
Gam-Covid-Vac +КОВИД-19 (n=50)	8(16%)	9(18%)	12(24%)	10(20%)	6(12%)	5(10%)	21(42%)	29(58%)
BNT162b2 (n=50)	3(6%)	11(22%)	7(14%)	19(38%)	7(14%)	3(6%)	24(48%)	26(52%)
BNT162b2 +КОВИД-19 (n=50)	2(4%)	7(14%)	9(18%)	15(30%)	10(20%)	7(14%)	23(46%)	27(54%)
<b>Нийт (n=450)</b>	<b>85(18.9%)</b>	<b>99(22%)</b>	<b>87(19.3%)</b>	<b>91(20.2%)</b>	<b>58(12.9%)</b>	<b>30(6.7%)</b>	<b>213(47.3%)</b>	<b>237(52.7%)</b>

КОВИД-19, ВВІВР+КОВИД-19, ChAdOx1nCov-19+КОВИД-19, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19, BNT162b2+КОВИД-19 гэсэн 5 бүлгийн 250 оролцогчийг эмнэлзүйн шинж тэмдгээр нь авч үзвэл КОВИД-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 6 (12%) оролцогч нь шинж тэмдэггүй, 18 (36%) оролцогч нь хөнгөн, 21 (42%) оролцогч нь хүндэвтэр, 5 (10%) оролцогч нь хүнд хэлбэрээр өвдсөн бөгөөд 18 (36%) оролцогч нь эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн бол 32 (64%) оролцогч нь эмчийн хяналтанд гэрээр эмчлүүлсэн байв. ВВІВР+КОВИД-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 18 (36%) оролцогч нь шинж тэмдэггүй, 21 (42%) нь хөнгөн, 8 (16%) нь хүндэвтэр, 3 (6%) нь хүнд хэлбэрээр өвдсөн бөгөөд 14 (28%) оролцогч нь эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн бол 36 (72%) оролцогч нь эмчийн хяналтанд буюу гэрээр эмчлүүлсэн, ChAdOx1nCov-19+КОВИД-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 16 (32%) оролцогч нь шинж тэмдэггүй, 26 (52%) оролцогч нь хөнгөн, 7 (14%) оролцогч нь хүндэвтэр, 1 (2%) нь хүнд хэлбэрээр өвдсөн ба 19 (38%) оролцогч нь эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн бол 31 (62%) оролцогч нь эмчийн хяналтанд гэрээр эмчлүүлсэн, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 12 (24%) оролцогч нь шинж тэмдэггүй, 25 (50%) оролцогч нь хөнгөн, 10 (20%) оролцогч нь хүндэвтэр, 3 (6%) оролцогч нь

хүнд хэлбэрээр өвдсөн бөгөөд 17 (34%) оролцогч нь эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн бол 33 (66%) оролцогч нь эмчийн хяналтанд гэрээр эмчлүүлсэн, BNT62b2+КОВИД-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 9 (18%) оролцогч нь шинж тэмдэггүй, 29 (58%) оролцогч нь хөнгөн, 9 (18%) оролцогч нь хүндэвтэр, 3 (6%) оролцогч нь хүнд хэлбэрээр өвдсөн бөгөөд 21 (42%) оролцогч нь эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн бол 29 (58%) оролцогч нь эмчийн хяналтанд гэрээр эмчлүүлсэн байв (Хүснэгт 8).

**Хүснэгт 8** КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын эмнэлзүйн шинж тэмдэг болон эмчилгээ хийлгэсэн байдал

БҮЛЭГ	Хүндрэлийн зэрэг					Эмчилгээ хийгдсэн байдал	
	Шинж тэмдэггүй	Хөнгөн	Хүндэвтэр	Хүнд	Нэн хүнд	Эмнэлэгт	Гэрээр
<b>КОВИД-19 (n=50)</b>	6(12%)	18(36%)	21(42%)	5(10%)	-	18(36%)	32(64%)
<b>BBIBP+КОВИД-19 (n=50)</b>	18(36%)	21(42%)	8(16%)	3(6%)	-	14(28%)	36(72%)
<b>ChAdOx1nCoV-19 +КОВИД-19 (n=50)</b>	16(32%)	26(52%)	7(14%)	1(2%)	-	19(38%)	31(62%)
<b>Gam-Covid-Vac +КОВИД-19 (n=50)</b>	12(24%)	25(50%)	10(20%)	3(6%)	-	17(34%)	33(66%)
<b>BNT62b2+КОВИД-19 (n=50)</b>	9(18%)	29(58%)	9(18%)	3(6%)	-	21(42%)	29(58%)

BBIBP, ChAdOx1nCoV-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, N уургийн эсрэгбиеийн түвшинг вакцинд хамрагдаагүй зөвхөн КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэг болон вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, N уургийн эсрэгбиеийн түвшинтэй харьцуулан судлав.

### 3.3.1 SARS-CoV-2 N болон S1 RBD уургийн IgG (нийт эсрэгбие)

Нийт эсрэгбиеийн дундаж (median) түвшин нь КОВИД-19 бүлэгт 13.11 Unit/ml, BBIBP бүлэгт 10.28 Unit/ml, ChAdOx1nCoV-19 бүлэгт 10.68 Unit/ml, Gam-Covid-Vac бүлэгт 10.56 Unit/ml, BNT162b2 бүлэгт 10.59 Unit/ml, BBIBP+КОВИД-19 бүлэгт 11.55 Unit/ml, ChAdOx1nCoV-19+КОВИД-19 бүлэгт 11.77 Unit/ml, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлэгт 11.63 Unit/ml, BNT162b2+КОВИД-19 бүлэгт 12.74 Unit/ml байна (Хүснэгт 9).

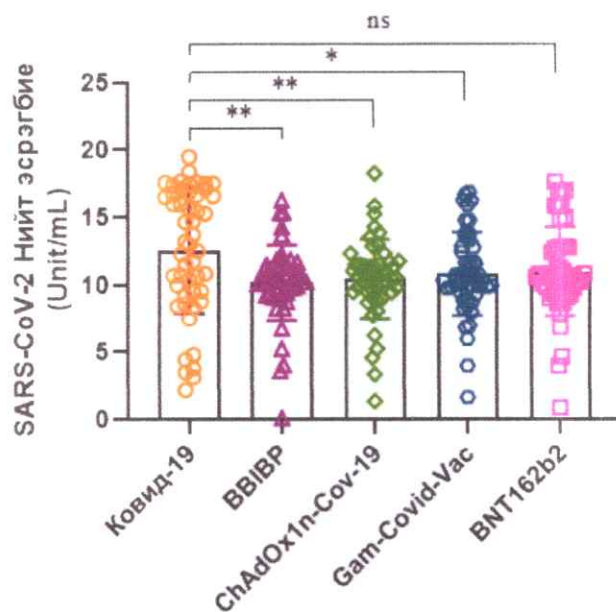
**Хүснэгт 9** КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинтай, вакцины дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, N уургийн эсрэг эсрэгбиеийн түвшин

Бүлэг	Дундаж нас	Нийт эсрэгбие [Unit/ml]	S-RBD эсрэгбие [ng/ml]	N уургийн эсрэг эсрэгбие [ng/ml]
КОВИД-19 (n=50)	47.60±16.25	13.11 Unit/ml	26.93 ng/ml	45.98 ng/ml
ВВВР (n=50)	39.98±15.8	10.28 Unit/ml	26.19 ng/ml	57.85 ng/ml
ВВВР+ КОВИД-19 (n=50)	41.26±16.44	11.55 Unit/ml	289.0 ng/ml	128.2 ng/ml
ChAdOx1nCoV-19 (n=50)	33.96±8.58	10.68 Unit/ml	110.14 ng/ml	0.78 ng/ml
ChAdOx1nCoV-19 +КОВИД-19 (n=50)	37.49±9.94	11.77 Unit/ml	230.3 ng/ml	38.48 ng/ml
Gam-Covid-Vac (n=50)	50.54±16.27	10.56 Unit/ml	121.73 ng/ml	0.31 ng/ml
Gam-Covid-Vac +КОВИД-19 (n=50)	47.38±15.11	11.63 Unit/ml	298.7 ng/ml	38.77 ng/ml
BNT162b2 (n=50)	48.76±13.86	10.59 Unit/ml	140.61 ng/ml	0.083 ng/ml
BNT162b2 +КОВИД-19 (n=50)	53.50±13.43	12.74 Unit/ml	465.2 ng/ml	50.68 ng/ml

Тайлбар: Гурван төрлийн эсрэгбиеийн түвшинг медиан (median)-аар илэрхийлсэн болно.

Нийт эсрэгбиеийн түвшин: КОВИД-19 бүлгийн нийт оролцогчдын 30 (60%) нь эерэг, 20 (40%) нь сөрөг, ВВВР бүлгийн оролцогчдын 39 (78%) нь эерэг, 11 (22%) нь сөрөг, ChAdOx1nCoV-19 бүлгийн оролцогчдын 45 (90%) нь эерэг, 5 (10%) нь сөрөг, Gam-Covid-Vac бүлгийн оролцогчдын 47 (94%) нь эерэг, 3 (6%) нь сөрөг үзүүлэлттэй байсан бол BNT162b2 бүлгийн оролцогчдод 50 (100%) буюу бүгдэд нь эерэг үр дүнгийн үзүүлэлттэй байлаа. Мөн эдгээр бүлгийг харьцуулахад КОВИД-19:ВВВР ( $P<0.01$ ), КОВИД-19:ChAdOx1nCoV-19 ( $P<0.01$ ), КОВИД-19:Gam-Covid-Vac ( $P<0.05$ ) бүлгүүдийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илэрсэн бол КОВИД-19:BNT162b2 бүлгүүдийн хувьд тодорхой ялгаа ажиглагдсангүй (Зураг 18)

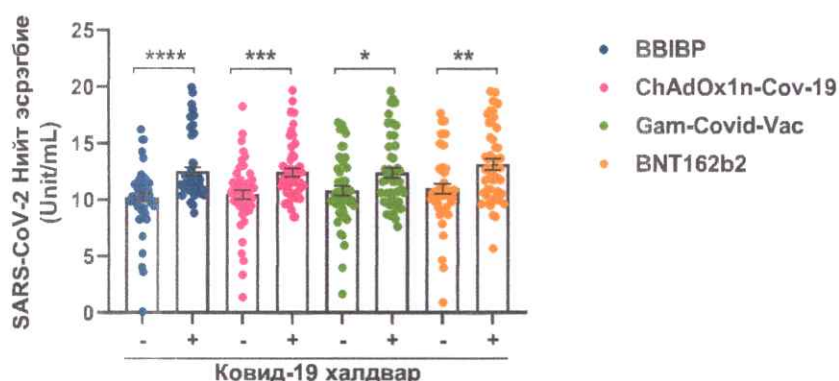
КОВИД-19 бүлгийн нийт эсрэгбиеийн түвшин нь дөрвөн төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшнээс өндөр тогтсон байв.



**Зураг 18** Вакцины хоёр тунд хамрагдсан болон КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн нийт эсрэгбиеийн түвшин.

Тайлбар: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$

Вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа үүссэн нийт эсрэгбиеийн түвшинг вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшинтэй харьцуулахад BBVBP:BBVBP+КОВИД-19 бүлгийн хооронд ( $P < 0.0001$ ), ChAdOx1nCoV-19:ChAdOx1nCoV-19+КОВИД-19 бүлгийн хооронд ( $P < 0.001$ ), Gam-Covid-Vac:Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 ( $P < 0.05$ ), BNT162b2:BNT162b2+КОВИД-19 бүлгийн хооронд ( $P < 0.01$ ) статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв. Вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшин нь вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшнээс мэдэгдэхүйц нэмэгдсэн байна (Зураг 4.12).

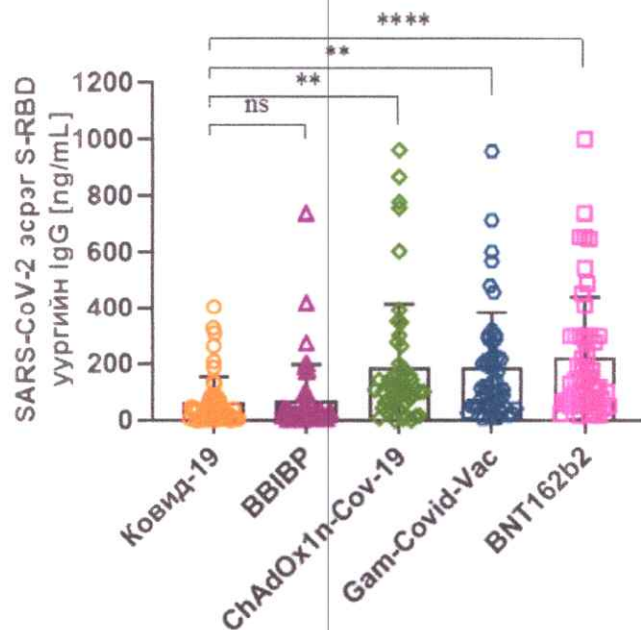


**Зураг 19** Вакцины бүрэн тунд хамрагдсан болон вакцинд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшин.

Тайлбар: (-) Вакцины 2 тунд бүрэн хамрагдсан бүлэг, (+) Вакцины 2 тунд бүрэн хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэг. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$

### 3.3.2 SARS-CoV-2 S-RBD-ийн эсрэг IgG (S-RBD эсрэгбие)

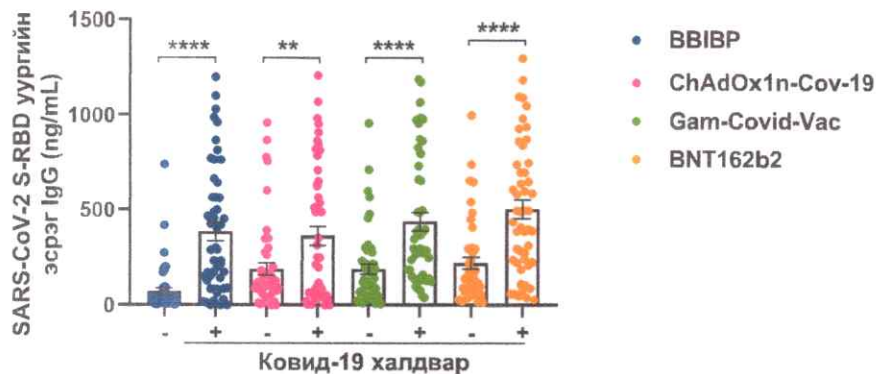
КОВИД-19 бүлэгт S-RBD эсрэгбиеийн түвшин 93 ng/ml, BBiBP бүлэгт 26.184 ng/ml, ChAdOx1n-Cov-19 бүлэгт 110.14 ng/ml, Gam-Covid-Vac бүлэгт 121.725 ng/ml, BNT162b2 бүлэгт 140.761 ng/ml, BBiBP+КОВИД-19 бүлэгт 289 ng/ml, ChAdOx1n-Cov-19+КОВИД-19 бүлэгт 230.3 ng/ml, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлэгт 298.7 ng/ml, BNT162b2+КОВИД-19 бүлэгт 465.7 ng/ml үр дүн тодорхойлогдлоо (Хүснэгт 9). SARS-CoV-2 вирусийн S-RBD эсрэгбиеийн түвшин КОВИД-19, BBiBP бүлгүүдэд хамгийн бага, BNT162b2 бүлэгт хамгийн өндөр тогтсон байсан бол ChAdOx1n-Cov-19, Gam-Covid-Vac бүлгүүдэд ойролцоо тогтсон байлаа. Мөн КОВИД-19 бүлгийн S-RBD бүлгийн түвшинг вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн S-RBD эсрэгбиеийн түвшинтэй харьцуулахад КОВИД-19:BBiBP бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илээргүй бөгөөд КОВИД-19:ChAdOx1n-Cov-19 бүлгийн хооронд ( $P < 0.01$ ), КОВИД-19:Gam-Covid-Vac бүлгийн хооронд ( $P < 0.01$ ), КОВИД-19:BNT162b2 бүлгийн хооронд ( $P < 0.0001$ ) тус тус статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв (Зураг 4.13).



**Зураг 20** Вакцины хоёр тунд хамрагдсан болон КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн SARS-CoV-2 S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин.

Тайлбар: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$

Харин вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгийн S-RBD эсрэгбиеийн түвшинг вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн S-RBD эсрэгбиеийн түвшинтэй харьцуулахад BBIBP:BBIBP+КОВИД-19 бүлгийн хооронд ( $P < 0.0001$ ), ChAdOx1nCoV-19:ChAdOx1nCoV-19+КОВИД-19 бүлгийн хооронд ( $P < 0.01$ ), Gam-Covid-Vac: Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлгийн хооронд ( $P < 0.0001$ ), BNT162b2:BNT162b2+КОВИД-19 бүлгийн хооронд ( $P < 0.0001$ ) статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдав. Вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн S-RBD эсрэгбиеийн түвшин вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн S-RBD эсрэгбиеийн түвшнээс өндөр байв. BNT162b2 вакцинаар өдөөгдсөн бүлэг болон уг вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн S-RBD эсрэгбиеийн түвшин хамгийн өндөр тогтсон байв (Зураг 21).



**Зураг 21** Вакцины хоёр тунд хамрагдсан болон вакцинд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн SARS-CoV-2 S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин.

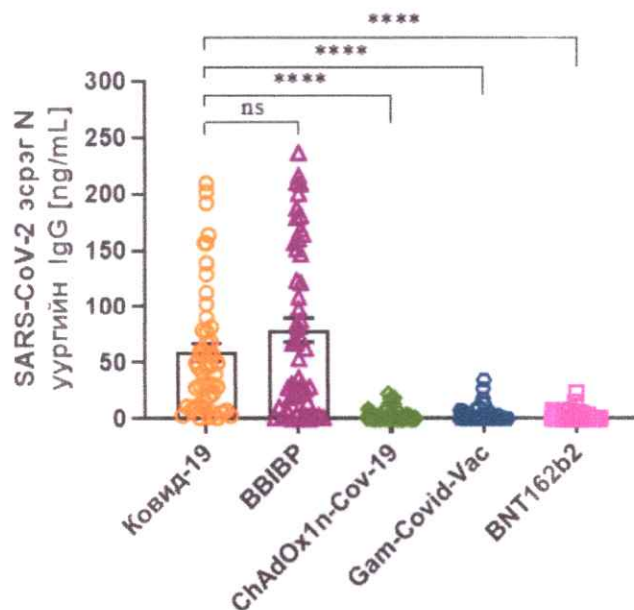
Тайлбар: (-) Вакцины 2 тунд бүрэн хамрагдсан (+) Вакцины 2 тунд бүрэн хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$

### 3.3.3 SARS-CoV-2 вирусийн N уургийн эсрэг IgG

SARS-CoV-2 вирусийн N уургийн эсрэгбиеийн түвшин КОВИД-19 халдварт өртсөний дараа эсвэл идэвхгүйжүүлсэн вирусийн вакцин буюу Вероцелл (BBIBP) вакциныг тариулсны дараа үүсдэг бөгөөд ChAdOx1nCoV-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 вакцинуудын дараа үүсдэггүй байна [107]. SARS-CoV-2 вирусийн N уургийн эсрэгбиеийн түвшин нь КОВИД-19 бүлэгт 45.975 ng/ml, BBIBP бүлэгт 57.853 ng/ml, ChAdOx1nCoV-19 бүлэгт 0.785 ng/ml, Gam-Covid-Vac бүлэгт 0.31 ng/ml, BNT162b2 бүлэгт 0.083 ng/ml байсан бол BBIBP+КОВИД-19 бүлэгт 128.2 ng/ml, ChAdOx1nCoV-19+КОВИД-19 бүлэгт 38.48 ng/ml, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлэгт 38.77 ng/ml, BNT162b2+КОВИД-19 бүлэгт 50.68 ng/ml гэсэн үр дүн тодорхойлогдов (Хүснэгт 9).

КОВИД-19 бүлгийн N уургийн эсрэгбиеийн түвшинг КОВИД-19 халдварын эсрэг хийлгэсэн дөрвөн төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн N уургийн эсрэгбиеийн түвшинтэй харьцуулахад КОВИД-19, BBIBP вакцин хийлгэсэн бүлгүүдэд SARS-CoV-2 вирусийн N уургийн эсрэгбие үүссэн боловч тухайн 2 бүлгийн хооронд (КОВИД-19:BBIBP) статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илэрсэнгүй. Харин ChAdOx1nCov-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 вакцины бүлгүүдэд SARS-CoV-2 вирусийн N уургийн эсрэгбие үүсээгүй бөгөөд КОВИД-19:ChAdOx1nCov-19, КОВИД-19:Gam-Covid-Vac, КОВИД-19:BNT162b2 бүлгүүдийн хооронд ( $P < 0.001$ ) статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдав (Зураг 22).

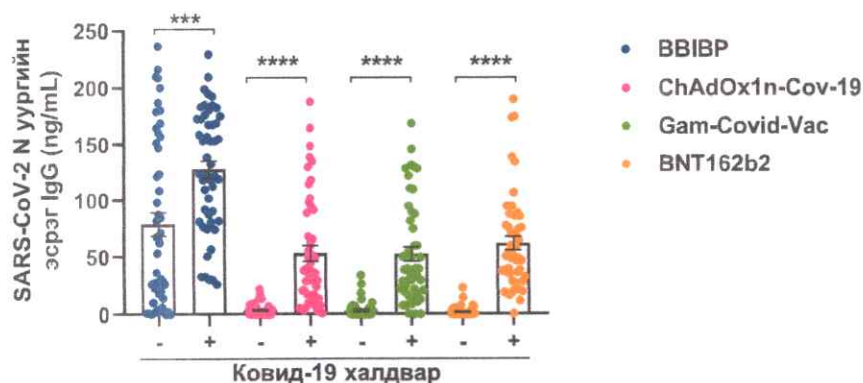




**Зураг 22** Вакцины хоёр тунд хамрагдсан болон КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн SARS-CoV-2 N уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин.

Тайлбар: \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001, \*\*\*\*P<0.0001

Вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн N уургийн эсрэгбиеийн түвшинг вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн N уургийн эсрэгбиеийн түвшинтэй харьцуулахад вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн N уургийн эсрэгбиеийн түвшин нэмэгдсэн бөгөөд BBIBP:BBIBP+КОВИД-19 бүлгийн хооронд ( $P<0.001$ ), ChAdOx1nCoV-19:ChAdOx1n-CoV-19+КОВИД-19, Gam-Covid-Vac:Gam-Covid-Vac+КОВИД-19, BNT162b2:BNT162b2+КОВИД-19 бүлгүүдийн хооронд ( $P<0.0001$ ) статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн тодорхойлогдов. BBIBP вакцинаар өдөөгдсөн бүлэг болон BBIBP вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн N уургийн эсрэгбиеийн түвшин хамгийн өндөр үүссэн байлаа (Зураг 23).

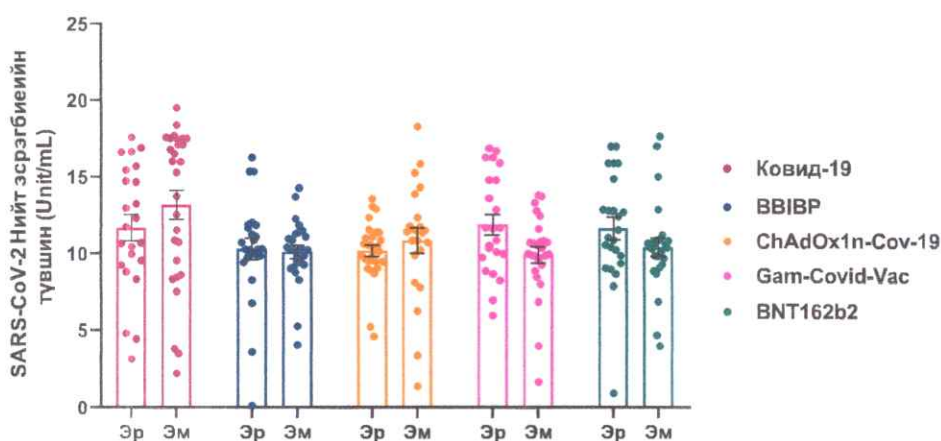


**Зураг 23** Вакцины бүрэн тунд хамрагдсан болон вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн SARS-CoV-2 N уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин.

Тайлбар: (-) Вакцины 2 тунд бүрэн хамрагдсан (+) Вакцины 2 тунд бүрэн хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн. \*\*\*P<0.001, \*\*\*\*P<0.0001

**КОВИД-19 халдварт өртсөн болон вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдэд үүссэн нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбиеийн түвшин хүйсээс хамаарах нь**

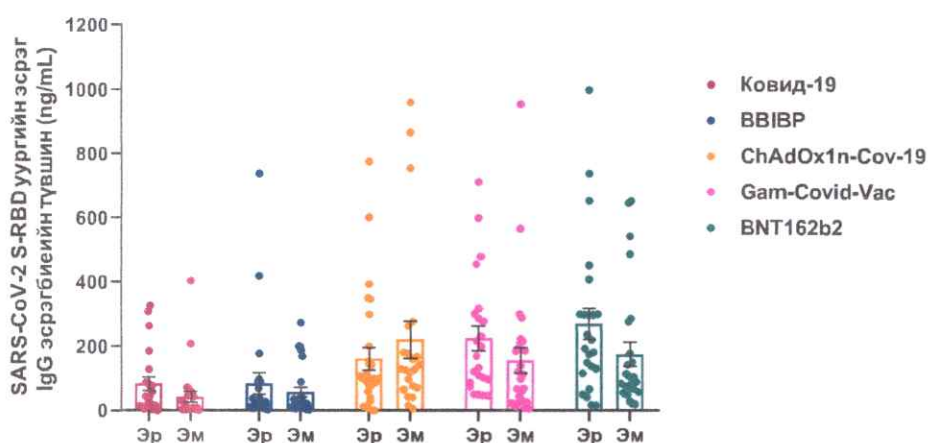
КОВИД-19, BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-Covid-Vac болон BNT162b2 бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшинг хүйсээр нь авч үзвэл КОВИД-19 бүлгийн эрэгтэйд 11.76 Unit/ml, эмэгтэйд 15.64 Unit/ml; BBIBP бүлгийн эрэгтэйд 10.70 Unit/ml, эмэгтэйд 10.27 Unit/ml; ChAdOx1nCoV-19 бүлгийн эрэгтэйд 10.37 Unit/ml, эмэгтэйд 11.40 Unit/ml; Gam-Covid-Vac бүлгийн эрэгтэйд 11.65 Unit/ml, эмэгтэйд 9.99 Unit/ml; BNT162b2 бүлгийн эрэгтэйд 11.30 Unit/ml, эмэгтэйд 10.40 Unit/ml үр дүн тодорхойлогдов. КОВИД-19 бүлгийн эмэгтэй оролцогчдын нийт эсрэгбиеийн түвшинг вакцины бүрэн тунд хамрагдсан эмэгтэй оролцогчдын нийт эсрэгбиеийн түвшинтэй харьцуулахад BBIBP, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 бүлгүүдийн эмэгтэй оролцогчдын нийт эсрэгбиеийн мэдэгдэхүйц буурсан байна. Нийт эсрэгбиеийн түвшинг хүйсийн хамаарлаар харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий хамаарал ажиглагдсангүй (Зураг 4.17).



**Зураг 24** КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараах нийт эсрэгбиеийн түвшин болон хүйсийн хамаарал.

КОВИД-19, BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-Covid-Vac болон BNT162b2 бүлгүүдийн SARS-CoV-2 S-RBD эсрэгбиеийн түвшинг хүйсээр нь авч үзвэл КОВИД-19 бүлгийн эрэгтэйд 43.91 ng/ml, эмэгтэйд 9.67 ng/ml; BBIBP бүлгийн

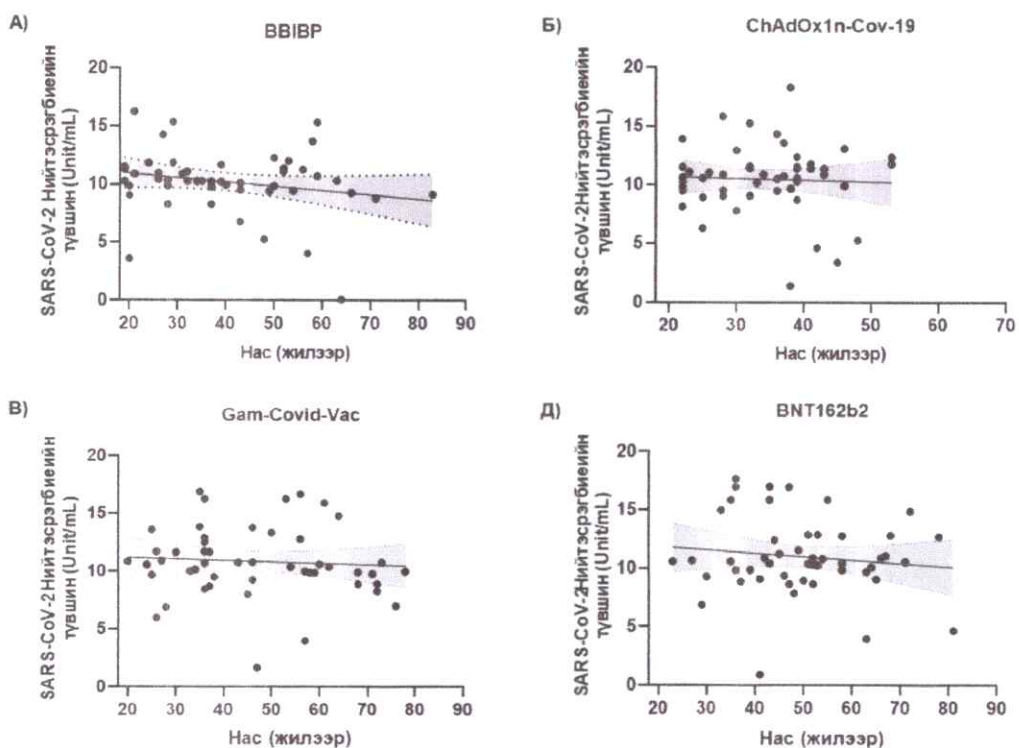
эрэгтэйд 28.06 ng/ml, эмэгтэйд 23.19 ng/ml; ChAdOx1nCoV-19 бүлгийн эрэгтэйд 100.0 ng/ml, эмэгтэйд 128.9 ng/ml; Gam-Covid-Vac бүлгийн эрэгтэйд 169.7 ng/ml, эмэгтэйд 98.68 ng/ml; BNT162b2 бүлгийн эрэгтэйд ng/ml, эмэгтэйд 95.32 ng/ml үр дүн тус тус тодорхойлогдов. BBIBP, Gam-Covid-Vac болон BNT162b2 бүлгүүдийн эрэгтэй оролцогчдын SARS-CoV-2 S-RBD эсрэгбиеийн түвшин нь эмэгтэй оролцогчдын SARS-CoV-2 S-RBD эсрэгбиеийн түвшнээс өндөр тогтсон байна. SARS-CoV-2 S-RBD эсрэгбиеийн түвшинг хүйсийн хамаарлаар нь харьцуулан судлахад мөн статистик ач холбогдол бүхий хамаарал ажиглагдсангүй (Зураг 24).



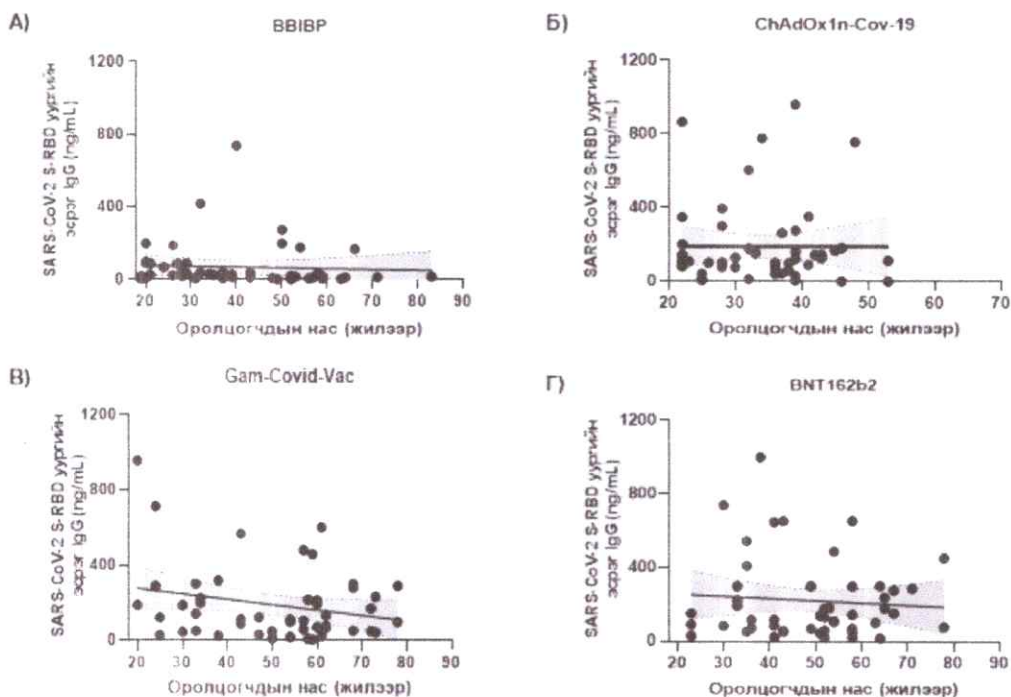
**Зураг 4.18** КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараах S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин болон хүйсийн хамаарал.

**Вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдэд үүссэн нийт эсрэгбие, S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин наснаас хамаарах нь**

Вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн нийт эсрэгбие болон SARS-Cov-2 S-RBD эсрэгбиеийн түвшинг насны хамаарлаар харьцуулан судлахад статистик ач холбогдол ялгаа ажиглагдсангүй. Энэ нь бидний судалгааны нэг бүлэгт хамруулсан оролцогчдын тоо бага байгаатай холбоотой байх магадлалтай гэж үзэж байна (Зураг 25, 26).



Зураг 25 Вакцины хоёр тунгаар өдөөгдсөн нийт эсрэгбиеийн түвшин болон насны хамаарал. Тайлбар: **А)** BBIBP. **Б)** ChAdOx1n-Cov-19. **В)** Gam-Covid-Vac. **Г)** BNT162b2.



Зураг 26 Вакцины хоёр тунгаар өдөөгдсөн S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин болон насны хамаарал.

Тайлбар: **А)** BBIBP. **Б)** ChAdOx1n-Cov-19. **В)** Gam-Covid-Vac. **Г)** BNT162b2.

#### 4.5. SARS-CoV-2 вирусийн S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувийг тодорхойлох

SARS-CoV-2 вирус нь уушигны хучуур эсийн гадаргуу дээр ангиотензин-хувиргагч энзим 2 рецептор (Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)-той холбогдож хүнд халдварладаг [108]. Иймээс КОВИД-19 халдварын эсрэг вакцинуудын нөлөөллийг үнэлэхэд вакцинуудын холболтын саатуулагчийг тодорхойлох нь чухал байдаг. КОВИД-19 халдварын эсрэг вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинд огт хамрагдаагүй зөвхөн КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын шингэрүүлээгүй дээж (захын венийн судаснаас анх цуглуулсан цуснаас ялгасан ийлдэс) болон  $1:10^1$ ,  $1:10^2$ ,  $1:10^3$ ,  $1:10^4$ ,  $1:10^5$  хэмжээгээр шингэрүүлсэн дээжүүдэд S-ACE2 холболтын саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувийг судалгааны 9 бүлэгт тодорхойлж, үр дүнг хүснэгт 10-аар харуулав.

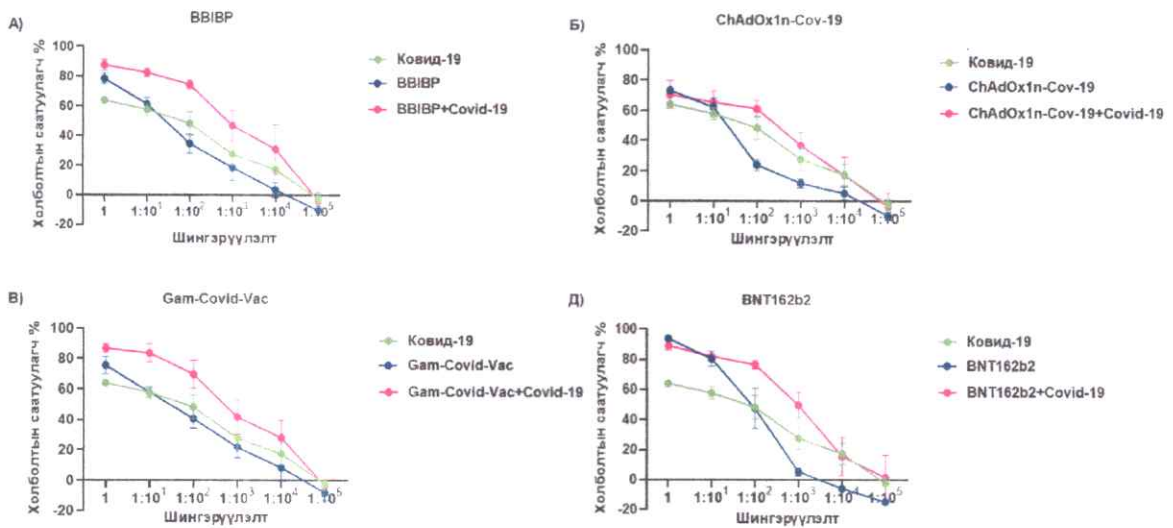
BBIBP, ChAdOx1nCov-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэг (BBIBP+КОВИД-19, ChAdOx1nCov-19+КОВИД-19, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19, BNT162b2+КОВИД-19)-үүдийн оролцогчдын S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг вакцинд огт хамрагдаагүй зөвхөн КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэг (КОВИД-19)-ийн оролцогчид болон вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлэг (BBIBP, ChAdOx1nCov-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2)-үүдийн оролцогчдын S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувиас өндөр байв.

Хүснэгт 10 КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинтай, вакцины дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын захын венийн цусанд үүссэн S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь

Судалгааны бүлэг	Дээжний шингэрүүлэлт /холболтын саатуулагчийн хувь/					
	1	$1:10^1$	$1:10^2$	$1:10^3$	$1:10^4$	$1:10^5$
КОВИД-19	64.04±5.01	57.76±8.92	48.34±17.75	27.62±16.77	17.49±15.84	-2.37±8.62
BBIBP	78.54±8.18	61.41±9.43	34.74±14.23	18.68±19.80	3.53±11.21	-10.32±6.53
ChAdOx1nCov-19	73.16±4.71	61.99±14.0	23.80±8.63	11.73±6.63	5.1±9.7	-9.96±5.73
Gam-Covid-Vac	75.55±12.42	57.88±6.8	40.65±13.92	21.81±15.82	8.47±20.03	-8.21±11.1
BNT162b2	93.85±2.30	80.39±11.36	47.50±29.65	5.50±6.18	-5.90±5.35	-14.83±4.13
BBIBP+КОВИД-19	87.76±8.06	82.78±6.42	74.71±6.24	46.96±23.03	30.93±37.44	-3.79±13.80
ChAdOx1nCov-19+КОВИД-19	70.5±20.57	65.33±16.66	61.1±12.59	36.64±16.36	16.96±27.16	-3.87±20.14
Gam-Covid-Vac+КОВИД-19	86.85±6.55	83.62±13.51	69.71±20.73	41.78±25.41	28.06±25.42	-3.73±8.69
BNT162b2+КОВИД-19	89.15±6.59	82.05±3.45	76.57±6.21	49.69±19.51	15.62±28.14	1.64±33.75

**Тайлбар:** Холболтын саатуулагчийн хувийг дундаж  $\pm$  стандартаар хазайлтаар илэрхийлсэн болно.

Сорьцын бага шингэрүүлэлт (1:101)-ийн үед BBIBP, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэг (BBIBP+КОВИД-19, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19, BNT162b2+КОВИД-19)-үүдийн оролцогчдын S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь КОВИД-19 бүлэг, вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлэг (BBIBP, ChAdOx1nCov-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2)-үүдийн оролцогчдын S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувиас өндөр байна. BBIBP вакцины бүрэн тунд хамрагдсан болон уг вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын сорьцын 1:10<sup>2</sup>, 1:10<sup>4</sup> шингэрүүлэлтийн үед S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь нь статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай ажиглагдав (Зураг 29А). BBIBP, ChAdOx1nCov-19, Gam-Covid-Vac бүлгийн оролцогчдын S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь КОВИД-19 бүлгийн оролцогчдын S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувиас шингэрүүлэлт хийгдээгүй дээжид өндөр байсан боловч тэдгээрийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илэрсэнгүй. Мөн дээжинд шингэрүүлэлт хийгдээгүй үед BNT162b2 бүлгийн оролцогчдын S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь КОВИД-19 бүлгийн оролцогчдын S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувиас мэдэгдэхүйц өндөр байна. ChAdOx1nCov-19, BNT162b2 вакцины бүрэн хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэг (ChAdOx1nCov-19+КОВИД-19, BNT162b2+КОВИД-19)-үүдийн S-ACE2 холболтын саатуулагчийн хувь ChAdOx1nCov-19, BNT162b2 вакцины 2 тунд бүрэн хамрагдсан бүлгүүдийн S-ACE2 холболтын саатуулагчийн хувиас 1:10<sup>2</sup> болон 1:10<sup>3</sup> шингэрүүлэлтийн үед мэдэгдэхүйц нэмэгдсэн байв (Зураг 29Б, Д). Gam-Covid-Vac вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн оролцогчдын S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувийг Gam-Covid-Vac вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгийн оролцогчдын S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувьтай харьцуулахад 1:10<sup>1</sup> болон 1:10<sup>2</sup> шингэрүүлэлтийн үед мэдэгдэхүйц нэмэгдсэн байлаа (Зураг 29В).



**Зураг 27** Вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсан болон вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь.

Тайлбар: **А)** ВВІВР (Вероцелл) **Б)** ChAdOx1nCov-19 (АстраЗенека) вакцин **В)** Gam-Covid-Vac (Спутник) вакцин **Д)** BNT162b2 (Пфайзер)

## СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ХЭЛЦЭМЖ

Ковид-19 халдварын дараах дархлаа тогтцыг судлахын тулд Ковид-19 халдвар авсан өвчтнүүдийн амьсгалын дээд замын SARS-CoV-2 вирусийн ачаалал (Ct), цусан дахь вирусийн эсрэг үүсч буй IgG, IgM эсрэгбиеийг тодорхойлон, өвчний эмнэлзүйн шинж тэмдгээр нь харьцуулан судаллаа.

Судалгааны үр дүнгээс харахад эмнэлзүйн шинж тэмдгийн хувьд хүнд, хүндэвтэр шинж тэмдэг ахмад настай хүмүүст ихэвчлэн илэрч байсан. Энэ нь бусад судалгаануудын өндөр настай хүмүүст эмнэлзүйн шинж тэмдэг хүндээр илэрдэг [109] ба нас баралтын эрсдэл өндөр байна гэсэн дүгнэлтүүдтэй тохирч байна.

Wu нарын судалгаанд нас баралтын тохиолдол залуу хүмүүстэй харьцуулахад ахмад настай хүмүүст их байна гэсэн байна [110]. Frederick K. Ho нарын судалгаагаар нас барах эрсдэл 75-аас дээш насныхны хувьд 65-аас доош насны хүмүүсийнхээс бусад ямар нэгэн хавсрах хүчин зүйлийн оролцоотой үед 13 дахин, энгийн нөхцөлд 4 дахин их байна гэсэн байна [111]. Liu Y, Mao B, Liang S нар Ковид-19 халдвараар өвчилсөн 221 хүнийг 60 наснаас дээш ба доош гэсэн 2 бүлэгт ангилан харьцуулан судлахад 60-аас дээш насныханд цусан дахь мочевин, лактат дегидрогеназ, үрэвслийн үзүүлэлтүүд нөгөө бүлгээсээ өндөр байв. Мөн энэ бүлгийнхэд өвчний хугацаа урт, амьсгалын дутагдалд орох тохиолдол өндөр байсан байна. Харин 60-аас доош насны буюу залуу өвчтнүүдийн бүлэгт өвчлөлийн байдал хөнгөн; бүлгийн дотор хүнд, хүндэвтэр шинж тэмдэгтэй өвчтнүүдийн эзлэх хувь бага байсан байна [112]. Энэхүү судалгаанд эдгэрэх хугацаа насны бүлгээс хамааралтай байгааг дурьдсан байгаа боловч бидний судалгаагаар өвчнүүдийн эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн хугацаа насны хамааралтай гэсэн тодорхой үр гараагүй бөгөөд энэ нь тухайн үед эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлэх стандарт болон судалгаанд оролцогчдын тоо бага байгаатай холбоотой гэж үзлээ.

Цаашлаад өмнө нь нийтлэгдсэн бусад судлаачдын судалгааны үр дүнтэй тохирч байгаа бас нэгэн зүйл нь SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг үүсч буй өвөрмөц эсрэгбие IgG Ковид-19 халдварын эхний үе шатанд бий болоод [113] эхний долоо хоногоос 5 дахь долоо хоног хүртэл ихсээд, 7 дахь долоо хоногтоо тогтвортой болсон ба [114] халдварын эхэн үедээ IgM-ийн түвшнээс өндөр байсан байна. Харин IgM нь халдварын хоёр дахь 7 хоногоос үүсч, цаашид аажим буурсан. Young нарын судалгаанд SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг үүсч буй өвөрмөц



эсрэгбие IgG нь Ковид-19 халдварын шинж тэмдэг илэрснээс хойших хоногуудаас хамааралтай гэж дурьджээ [115]. Мөн Huan Ma, Weihong Zeng, Hongliang He нарын судалгаагаар Ковид-19-өөр халдварласан 87 өвчтнөөс тодорхой хугацаанд цуглуулсан ийлдэст хийсэн шинжилгээгээр RBD өвөрмөц IgG-ийн дундаж RLU нь өвчний эхний үе шатанд хамгийн бага байсан боловч өвчин эхэлснээс хойш 15 хоногийн дараа өсөөд, 21-25 хоногийн дотор дээд цэгтээ хүрч, 31-41 хоног хүртэл харьцангуй өндөр үзүүлэлттэй байв. Хэдийгээр эхний үе шатанд IgM дээд цэгтээ хүрсэн ч RLU-ийн уншилт нь IgG-ээс бага байсан байна [116].

SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг үүсч буй IgG-ийн түвшинг эмнэлзүйн шинж тэмдгээр нь харьцуулахад IgG-ийн илэрхийлэл эмнэлзүйн хөнгөн хэлбэрийн шинж тэмдэг бүхий өвчтнүүдийн хувьд хүнд-хүндэвтэр хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй өвчтнүүдийнхээс бага байсан бөгөөд IgG эсрэгбиеийн таньц нь хүнд-хүндэвтэр хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй өвчтөнд огцом өсч, цаашид тогтвортой өндөр таньцтай хэвээр байсан бол хөнгөн хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй өвчтөнд аажим өсөх хандлагатай байсан. 2 бүлгийн IgG нь 14-28 дахь хоногтоо ялгаатай байсан ба эхний хоёр 7 хоног болон тав дахь 7 хоногоос хойш хоёр бүлгийн хооронд статистик ялгаа ажиглагдсангүй. Marklund E нарын судалгаагаар Ковид-19 халдвартай хүнд хэлбэрийн шинж тэмдэг бүхий өвчтнүүдэд SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг үүсч буй өвөрмөц эсрэгбиеийн үүсэлт эрт эхлэх бөгөөд IgG-ийн концентраци нь хөнгөн шинж тэмдэг бүхий өвчтнүүдийнхээс их байсан гэсэн үр дүн гарсан байна [117]. Мөн 47 өвчтөн дээр хийсэн энэхүү судалгаанд өвчний хүндрэлээр нь өвчтнүүдийг бүлэглэхэд хөнгөн шинж тэмдэгтэй өвчтнүүдийн дундаж нас 45, хүнд хэлбэрийн шинж тэмдэгтэй өвчтнүүдийн дундаж нас 58 байгаа нь бидний судалгааны эмнэлзүйн шинж тэмдэг ба насны хамаарлын талаарх хэсэгтэй тохирч байна.

Xuemei Liua, Jing Wangb нарын судалгаанд Ковид-19 халдвар авсан нь батлагдсан өвчтнүүдийн ийлдэс дэх SARS-CoV-2-ын эсрэг эсрэгбиеийг илрүүлэх шинжилгээгээр халдварын шинж тэмдэг илэрснээс хойш эхний хоногуудад IgM, IgG илрээгүй бөгөөд IgM 4 дэх хоногоос илэрч, 4 долоо хоногийн дараа түвшин нь буурч байсан, харин IgG 7 дахь хоногоос илэрч, 4 долоо хоногийн дараа ч гэсэн түвшин нь өндөр хэвээр байсан. Хэдийгээр энэ судалгаанд IgM нь IgG-ээс эрт илэрч байсан боловч хэмжээ нь бага, богино хугацаанд буурч байсан бол IgG-ийн түвшин бууралгүйгээр хэвээр хадгалагдаж байгаа нь бидний судалгаатай

тохирч байна. Өвчтнүүдэд үүссэн IgG эсрэгбиеийн түвшин нь халдварын эхний үе шатанд эмнэлзүйн хүндийн зэргээс төдийлөн хамааралтай биш байсан ба 15 дахь өдрөөс хойш хөнгөн болон хүнд өвчнүүдийн хооронд статистикийн хувьд чухал ач холбогдол бүхий (15 дахь өдөр (N = 17), 20 (N = 6) болон 21 дэх өдөр (N = 11), бүгд  $p < 0.05$ ) ялгаа гарч байв. COVID-19-ийн хүнд тохиолдлууд SARS-CoV-2-ын эсрэг IgG-ийн хариу урвал хөнгөн тохиолдлуудтай харьцуулахад илүү хүчтэй байсан. IgM нь хөнгөн хэлбэрийн өвчнүүдэд хүнд хэлбэрийн өвчнүүдээс илүү хурдан өсч байсан боловч 2 бүлэгт хоёуланд нь 4 дэх долоо хоногоос буурч буюу арилж байсан байна [118].

Цаашлаад бидний судалгаагаар амьсгалын дээд зам дахь вирусын ачаалал хүнд-хүндэвтэр хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй бүлэгт үл ялиг илүү тодорхойлогдож, эхний 7 хоногт харьцангуй тогтвортой байснаа хоёр дахь 7 хоногоос аажим буурч байсан. Гэсэн хэдий ч эмнэлзүйн шинж тэмдэг, вирусын ачаалал (Ct утга) 2-ийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий хамаарал ажиглагдаагүй, харин амьсгалын дээд замын вирусын ачаалал, вирусийн эсрэг үүсч буй IgG-ийн илэрхийлэл 2 урвуу хамааралтай байгаа нь харагдаж байв.

Jiufeng Sun, Xi Tang нарын Ковид-19 халдвараар өвчилсөн 35 хүн (хөнгөн хэлбэрийн 28, хүнд хэлбэрийн 7)-ий 105 хамар залгиурын арчдас, 84 хоолойн арчдас, 60 цэрний дээжинд хийсэн судалгаагаар вирусийн ачаалал хүнд хэлбэрийн өвчтнүүдийн хувьд хөнгөн хэлбэрийн өвчтнүүдийнхээс хамар, залгиурын арчдас, хоолойн арчдас, цэрний дээжинд өндөр байсан. Мөн энэ 2 бүлэгт амьсгалын дээд замын вирусийн ачаалал өвчин эхэлснээс хойших эхний 7 хоногт илэрч, 2-4 долоо хоногтоо хурдан буурч байсан. Харин энэ судалгааны 209 ийлдсийн дээжинд хийсэн шинжилгээгээр IgM нь 2 бүлэгт бага хэмжээгээр тодорхойлогдож байсан бол IgG нь өвчин эхэлснээс 3 дахь долоо хоногтоо хүнд хэлбэрийн өвчтний хувьд хөнгөн хэлбэрийнхээсээ илүү тодорхойлогдож, 2 бүлэгт хоёуланд нь цаашид өсөх хандлагатай байсан байна. Энэ судалгаагаар амьсгалын дээд замын вирусийн ачаалал (хамар залгиурын арчдас дахь) эхний үе шатанд өндөр байснаа цаашид буурч, харин IgG эхний үе шатанд үүсээд цаашид өссөн үр дүн гарсан нь бидний судалгаатай мөн тохирч байна [119].

Ковид-19 халдварт өвчин гарч, дэлхий нийтээр тархан, түүний талаар олон төрлийн судалгаа хийгдэж, өвчний шинж чанар, эмнэлзүйн явцыг танин мэдэж, түүнээс ангижрах аргуудыг боловсруулах оролдлогууд эрчимтэй явагдаж, тухайн халдвараас идэвхтэй, үр дүнтэй хамгаалах арга нь вакцин гэдэг нь нэгэнт

тодорхой болсон. Иймд судлаачид вакцин боловсруулах судалгааг хийж, эмнэлзүйн туршилтуудыг явуулан, олон төрлийн вакцинуудыг богино хугацаанд боловсруулан, эмчилгээнд хэрэглэж эхэлсэн. Хэдийгээр эдгээр вакцинуудын эмнэлзүйн туршилтуудын үр дүн амжилттай болсон ч улс орны онцлог, тархаж буй хувилбарууд зэргээс шалтгаалан тухайн улс орны хүн амд ямар үр дүнтэй байгаа талаар өөр өөрсдийн хүрээнд судалгаануудыг хийсээр байна.

SARS-CoV-2 вирусээр үүсгэгдсэн энэхүү халдварын эсрэг дэлхий нийтэд хэрэглэж буй вакцины үр нөлөө, дархлаа тогтоц харилцан адилгүй байгаа нь судалгаануудаар тогтоогдсоор байна [120]. Тухайлбал, хэдийгээр ChAdOx1nCoV-19 вакцины эхний тунгийн үед IL-6 болон IL-1 $\beta$  зэрэг цитокины ихсэлт урвал хүндрэлийн зэргээс хамааралтай байсан бол BNT162b2 вакцины 2 дахь тунгийн дараа SARS-CoV-2 вирусийн титэм уургийн эсрэг IgG болон саармагжуулах эсрэгбиеийн түвшнүүд нь халууралттай ихээхэн холбоотой байв. BNT162b2, BBIBP, Gam-COVID-Vac вакцины дараах дархлаа тогтцыг 2 дахь тунгаас хойш 28 хоногийн дараа харьцуулан судлахад BNT162b2 болон Gam-COVID-Vac вакцины дараа эсрэгбиеийн түвшин харьцангуй өндөр байсан [1] зэрэг үр дүнгүүд гарч байна. Вакцины үр нөлөө, дархлаа тогтоц харилцан адилгүй байгаа ч Ковид-19 халдварын эсрэг вакцинууд нь Ковид-19 цар тахлаас урьдчилан сэргийлэх, өвчний хүндрэл болон нас баралтыг бууруулахад хамгийн үр дүнтэй арга болохыг дэлхий нийтээр хүлээн зөвшөөрч байна.

Бид Ковид-19 халдварт өвчний эсрэг вакцины үр нөлөө, дархлаа тогтцыг судлах зорилгоор Монгол улсад вакцинжуулалтанд ашиглаж буй Вероцелл (BBIBP), АстраЗенека (ChAdOx1nCov-19), Спутник V (Gam-Covid-Vac), Пфайзер (BNT162b2) гэсэн 4 төрлийн вакцины бүрэн тун (2 тун)-д хамрагдсан, вакцинуудын бүрэн тунд хамрагдахын өмнө эсвэл дараа Ковид-19 халдварт өртсөн, вакцинд хамрагдаагүй Ковид-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг үүссэн нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбие, N уургийн эсрэг эсрэгбиеийн түвшинг тодорхойлон, бүлгүүдээр харьцуулалт хийж үзлээ.

Судалгааны үр дүнгээс харахад SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг үүссэн нийт эсрэгбиеийн түвшин Ковид-19 халдварт өртсөн бүлэгт хамгийн бага, вакцинжуулсан бүлэгт түүнээс өндөр, вакцин Ковид-19 хосолсон бүлгүүдэд хамгийн өндөр тогтсон байна. /Ковидтой харьцуулах/ Үүнээс үзэхэд вакцины дархлаа тогтоц үр дүнтэй байна.

Урд өмнө хийгдсэн судалгаагаар BBIBP вакцин хийлгэсэн хүмүүсийн 92-100%-д нь вакцин хийлгэснээс хойш 28 хоногийн дараа эсрэгбиеийн холболт нэмэгдсэн гэсэн үр дүн гарсан [121]. Мөн Унгар улсад хийгдсэн судалгаагаар 16-44 насны оролцогчдод бүх вакцин 100% үр нөлөөтэй болохыг харуулсан байна [122].

4 төрлийн вакциныг вакцины төрлөөр нь харьцуулахад нийт эсрэгбиеийн түвшин BBIBP вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, уг вакцины бүрэн тун Ковид-19 халдвар хосолсон бүлгүүдэд бага, BNT162b2 вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, тухайн вакцины бүрэн тун Ковид-19 халдвар хосолсон бүлгүүдэд өндөр байсан бол SARS-CoV-2 S-RBD эсрэгбие болон саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин BBIBP вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, уг вакцины бүрэн тун Ковид-19 халдвар хосолсон бүлгүүдэд мөн хамгийн бага, ChAdOx1nCoV-19, Gam-Covid-Vac вакцинуудын бүрэн тунд хамрагдсан, тухайн вакцинуудын бүрэн тун Ковид-19 халдвар хосолсон бүлгүүдэд ойролцоо, BNT162b2 вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, вакцины бүрэн тун Ковид-19 халдвар хосолсон бүлгүүдэд хамгийн өндөр байлаа. Энэ нь бусад судалгааны үр дүнтэй нийцэж байна. Тухайлбал:

M.A. Sughayer (2022) нарын судалгаагаар BBIBP вакцинаар өдөөгдсөн саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин хамгийн бага, харин BNT162b2 вакцинаар өдөөгдсөн саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин хамгийн өндөр тогтсон [2], A. Modenese нарын (2021) судалгаанд BNT162b2 вакцинаар өдөөгдсөн саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин хамгийн өндөр [3] гэсэн үр дүнгүүд гарсан байна.

Цаашлаад бусад судалгаануудын үр дүнгээс авч үзвэл Bruna Lo Sasso нарын судалгаанд BNT162b2 вакцин хийлгэсэн хүмүүсийг Ковид-19 халдвараар өвдсөн хүмүүстэй харьцуулахад SARS-CoV-2 S-RBD уургийн эсрэг IgG эсрэгбиеийн түвшин нэмэгдсэн байсныг харуулсан [123]. Hueda-Zavaleta нарын судалгаагаар бүгд Ковид-19 халдварт өртсөн эрүүл мэндийн ажилчдад BBIBP вакцины бүрэн тун хийснээс хойш 7 сарын дараа SARS-CoV-2 S-RBD уургийн эсрэг IgG эсрэгбиеийн түвшин оролцогчдын 99,3%-д эерэг үзүүлэлттэй байгаа нь ажиглагдсан байна [124]. Бас нэгэн судалгаанд BNT162b2 вакцины 2 тун хийлгэсэн хүмүүсийн SARS-CoV-2 S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин BNT162b2 вакцины 1 тун хийлгэсэн болон вакцин хийлгээгүй хүмүүсийнхээс өндөр байсан [125].

Вакцины бүрэн тунд хамрагдсан эмнэлгийн ажилчдын саармагжуулах эсрэгбие болон SARS-CoV-2 S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшний когорт шинжилгээгээр Пфайзер/BioNTech вакцины бүрэн тунд хамрагдсан ажилчдын RBD болон S уургийн эсрэг үүссэн эсрэгбиеүд нэмэгдсэн, Пфайзер/BioNTech вакцины бүрэн тунд хамрагдсан эрүүл мэндийн ажилчдын дунд явуулсан судалгаагаар вакцинжуулалтаас 6 сарын дараа SARS-CoV-2 вирусийн S-RBD уургийн болон SARS-CoV-2 S1/S2-ийн эсрэг IgG эсрэгбиеийн түвшин нэмэгдсэн үр дүнгүүд гарсан байна [126-127]. Firinu нарын судалгаагаар BNT/BNT болон ChAd/BNT вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа S-RBD уургийн эсрэг IgG эсрэгбиеийн түвшний дундаж нэмэгдсэн байсныг харуулжээ [128]. Pereson MJ нарын судалгаанд 190 дээжинд бүгдэд (100%) нь S-RBD уургийн эсрэг IgG эерэг үзүүлэлттэй гарчээ [129]. Титэм уургийн эсрэг IgG болон саармагжуулах эсрэгбиеийн үүсэлт, Т-эсийн идэвхжил ChAdOx1n-CoV-19 вакцины 2 тунгийн дараа нь нэмэгдсэн байсан бол [130, 131] өөр нэгэн судалгаанд Gam-Covid-Vac вакцины 2 тун хийлгэснээс 2 долоо хоногийн дараа титэм уургийн эсрэг эсрэгбиеийн түвшин оролцогчдын 98%-д нэмэгдсэн үр гарсан байна [132, 133]. Sugnaer нарын судалгаагаар RBD уургийн эсрэг IgG эсрэгбиеийн түвшин Пфайзер вакцины нэмэлт тунгийн дараа хамгийн өндөр, дараа нь АстраЗенека болон Синофарм вакцин байсан нь ажиглагдлаа [134]. Титэм уургийн эсрэг шингэний ба эсийн дархлааны хариу урвалыг хамгийн өндөр түвшинд өдөөдөг нь PHX вакцинууд дараа нь аденовирусийн тэгээд идэвхгүйжүүлсэн вакцинууд байсан. Өмнөх судалгаагаар BNT162b2 вакцин оролцуулаад PHX-д суурилсан вакцинууд эсийн болон шингэний дархлааг илүү сайн нэмэгдүүлдэг болохыг олж тогтоосон [135].

АстраЗенека вакциныг Модерна эсвэл Пфайзер вакцинтай хослуулан хэрэглэсэн нь АстраЗенека вакцины 2 тун хийлгэсэнтэй харьцуулахад SARS-CoV-2 өвөрмөц IgG-ийг нэмэгдүүлэхэд илүү үр дүнтэй болохыг илтгэсэн. Сайн дурын оролцогчдын ийлдсэнд хийсэн саармагжуулах идэвхийн шинжилгээгээр АстраЗенека/Пфайзер бүлгийн саармагжуулах идэвх 95%-аас дээш байсан байна. Модерна болон Пфайзерийн мPHX вакцинууд нь титэм уургийн өвөрмөц IgG эсрэгбиеийг нэмэгдүүлдэг болохыг харуулсан [136, 137]. Модерна болон BioNTech-ийн вакцинаар вакцинжуулсан хүмүүсийн титэм уургийн эсрэг IgG болон RBD уургийн эсрэг IgG түвшин мэдэгдэхүйц өндөр байсан [138].

Бидний судалгаагаар SARS-CoV-2 N уургийн эсрэгбиеийг тодорхойлоход энэ нь Ковид-19 халдварт өртсөн болон BBIBP вакцинд хамрагдсан бүлгүүдэд үүссэн бөгөөд Ковид-19 халдварт өртсөн бүлгээс BBIBP вакцинаар өдөөгдсөн бүлэг болон BBIBP вакцины 2 тун Ковид-19 халдвар хосолсон бүлэгт өндөр байна. Энэ нь SARS-CoV-2 вирусийн N уургийн эсрэг IgG нь Ковид-19 халдварт өртсөний дараа эсвэл идэвхгүйжүүлсэн вирусийн вакцины дараа үүсдэгтэй холбоотой юм.

Бид судалгааны хүрээнд SARS-CoV-2 вирусийн S-ACE2 холболтын саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшнийг тодорхойлсон. SARS-CoV-2 вирусийн S-ACE2 холболтын саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшний хувьд BBIBP, ChAdOx1nCoV-19, Gam-Covid-Vac бүлгийн оролцогчдын S-ACE2 холболтын саатуулагчийн хувь Ковид-19 бүлгийнхээс шингэрүүлэлт хийгдээгүй дээжид өндөр байсан боловч тэдгээрийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа гарсангүй, харин BNT162b2 бүлгийн оролцогчдынх Ковид-19 бүлгийн оролцогчдын хувиас мэдэгдэхүйц өндөр байна.

Дашдорж нарын судалгаагаар RBD-ACE2 холболтыг хориглох саармагжуулагч эсрэгбиеийн идэвхжил нь Пфайзер вакцин дээр хамгийн өндөр, дараа нь АстраЗенека, Спутник V болон Синофарм вакцинууд байсан үр дүн олджээ [139]. Ковид-19 халдварын эсрэг ямар нэгэн вакцин хийлгэсний дараа SARS-CoV-2 вирусийн халдвар аваад эдгэрсэн хүмүүсийн ихэнхэд нь ACE2 хориглох эсрэгбиеийн идэвхжил BNT162b2 вакцинтай хүмүүсийнхтэй харьцуулахад өндөр байна.

Дархлаа тогтцыг нас болон хүйсээс хамааралтай эсэхийг судлахад статистик ач холбогдол бүхий хамаарал ажиглагдсангүй. Vladimir.P нарын (2022) судалгаагаар BNT162b2 вакцины 2 тунгийн дараах эсрэгбиеийн түвшин нь наснаас хамааралтай байгаа бөгөөд нилээдгүй олон судалгаанд Ковид-19 вакцины хоёр тун болон сэргээх тунгийн дараах эсрэгбиеийн түвшин нас болон хүйсээс хамааралтай гэсэн үр дүн гарсан байна. [140], [142]. Зарим судалгаанд вакцины дараах урвал хүндрэл нас болон хүйсээс хамааралтай болохыг дурьдаад байна. Жишээ нь: ChAdOx1nCoV-19 вакцины дараах урвал хүндрэлд хүйсийн ялгаа ажиглагдсан бөгөөд сөрөг хариу урвалын хэмжээ эрэгтэй оролцогчдод эмэгтэйчүүдээс арай өндөр байсан байна. Бидний судалгаагаар дархлаа тогтцын нас хүйсний хамаарал ажиглагдаагүй нь судалгаанд хамрагдсан оролцогчийн тоотой хамааралтай байх боломжтой юм.

Судалгааны ажлыг хийхэд хамгийн гол тулгарсан хязгаарлагдмал хүчин зүйл нь манай төвийн BSL-3 түвшний лаборатори судалгааны хугацаанд ашиглалтанд ороогүй учраас BSL-2 түвшний лабораторид плазмид суурилсан аргыг ашиглан эсэд SARS-CoV-2 вирусийн S-RBD уургийг нийлэгжүүлэгч плазмидыг халдварлуулах туршилтыг хийлээ. Мөн SARS-CoV-2 вирусийн S уургийн ACE2 рецептортой холбогдох холболтыг саатуулагч саармагжуулагч эсрэгбиеийг тодорхойлсон.

## ДУГНЭЛТ

1. Ковид-19 халдварын дараа үүссэн вирусийн эсрэг өвөрмөц эсрэгбие IgG өсөөд, тогтворжиж байсан бол IgM нь өсөөд, буурч байсан. IgG-ийн түвшин IgM-ийн түвшнээс өндөр байна. Харин амьсгалын дээд зам дахь вирусийн ачаалал халдварын 4 дэх долоо хоногт нийт оролцогчдын 10%-д илэрч байсан. Вирусийн ачаалал болон өвөрмөц эсрэгбие IgG-ийн таньцийн хөдлөлзүй урвуу хамааралтай байна.
2. Вероцелл (BBIBP), АстраЗенека (ChAdOx1nCov-19), Спутник V (Gam-Cov-Vac), Пфайзер (BNT162b2) вакцинуудын бүрэн тунд хамрагдсанаас хойш 6 сарын дараах дархлааны хариу урвалыг дан КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийнхтэй харьцуулахад вакцины төрлөөс үл хамааран дархлааны хариу урвал өрнүүлэх түвшин өндөр байна. Вакцины бүрэн тунгийн өмнө эсвэл дараа нь КОВИД-19 халдварт өртсөн оролцогчдын дархлаа тогтоц нэмэгдсэн байна. Вакцины бүрэн тунгийн дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн оролцогчдын эмнэлзүйн хүндрэлийн зэрэг вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн оролцогчдынхоос бага байна.
3. BBIBP, ChAdOx1nCov-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь нь вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувиас өндөр байна.



## ТАЛАРХАЛ

Энэхүү судалгааны төслийг санхүүжилсэн Монгол Улсын Засгийн Газар, Эрүүл Мэндийн Яам, ЭМЯ-ны Шинжлэх ухаан технологийн зөвлөл, судалгаа хийх зөвшөөрөл олгосон ЭМЯ-ны Анагаах Ухааны Ёс Зүйн Хяналтын Хороо, ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөл, судалгааг хийж гүйцэтгэхэд гүн тусалцаа үзүүлсэн ХӨСҮТ-ийн удирдлагууд, ХӨСҮТ-ийн Санхүү, бүртгэлийн алба, ХӨСҮТ-ийн Нэгдсэн лабораторийн албаны хамт олон, судалгааны багийн гишүүд, судалгаанд сайн дураараа идэвхитэй оролцсон нийт оролцогчдодоо гүн талархал илэрхийлье.

## НОМ ЗҮЙ

1. Marco, C., Michael, R., Abdul, A., Scott, C. D., Raffaella, D. N., et al. Features, evaluation, and treatment of Coronavirus (COVID-19) (2021).
2. Hasan, T., Beardsley, J., Marais B. J., Nguyen, T. A. and Fox, G. J. The implementation of mass-vaccination against SARS-CoV-2: a systemic review of existing strategies and guidelines. *Vaccines (Basel)* **9**, 326 (2021).
3. Haas, E. J., et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* **397**, 1819-1819 (2021).
4. Rossman, H., et al. COVID-19 dynamics after a national immunization program in Israel. *Nat. med.* **27**, 1055-1061 (2021)
5. Vasileiou, E., et al. interim findings from first dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions I Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet* **397**, 1646-1657(2021).
6. Barnes, C. O., et al. Structures of human antibodies bound to SARS-CoV-2spike reveal common epitopes and recurrent features of antibodies. *Cell* **182**, 828–842.e816 (2020).
7. Cai, Y., et al. Structural basis for enhanced infectivity and immune evasion of SARS-CoV-2variants. *Science* **373**, 642–648 (2021).
8. Jagannathan, P., & Wang, T. T., Immunity after SARS-CoV-2infections. *Nat. Immunol.* **22**, 539–540 (2021).
9. Winkler, E. S., et al. Human neutralizing antibodies against SARS-CoV-2require intact Fc effector functions for optimal therapeutic protection. *Cell* **184**, 1804–1820.e1816 (2021).
10. <https://e-mongolia.mn/covid-19>
11. W,T. Harvey, A.M., Carabelli, B., Jackson, R.K., Gupta, E.C., Thomson, E.M., Harrison, C., Ludden, R. Reeve., A. Rambaut., S.J. Peacock., D.L. Robertson., C.-G.U., Consortium, et al. SARS-CoV2 variants, spike mutations and immune escape, *Nature Reviews Microbiology*, **19** (2021) 409- 424.
12. I. Lazarevic., V. Pravica., D. Miljanovic., M. Cupic., et al. Immune Evasion of SARS-CoV-2Emerging Variants: What Have We Learnt So Far?, *Viruses*, **13** (2021).
13. M,L. Acevedo., L. Alonso-Palomares., A. Bustamante., A. Gaggero., F. Paredes., C,P. Cortés., F. Valiente-Echeverría., R. Soto-Rifo., et al. Infectivity and immune escape of the new SARS-CoV-2variant of interest Lambda, *medRxiv*, (2021) 2021.2006.2028.21259673.
14. J. Fernández., N. Bruneau., R. Fasce., H.S. Martín., M. Balanda., P. Bustos., S. Ulloa., J. Mora., E. Ramírez., Neutralization of alpha, gamma, and D614G SARS-CoV-2variants by CoronaVac vaccine-induced antibodies, *Journal of Medical Virology*, n/a (2021).
15. V. Upadhyay., A. Lucas., S. Panja., R. Miyauchi., K.M.G. Mallela., Receptor binding, immune escape, and protein stability direct the natural selection of SARS-CoV-2variants, *Journal of Biological Chemistry*, (2021) 101208.
16. S. Pascarella, M. Ciccozzi, M. Bianchi, D. Benvenuto, R. Cauda, A. Cassone, Cutting epitopes to survive: the case of lambda variant, *bioRxiv*, (2021) 2021.2008.2014.456353.
17. K. Uriu., I. Kimura., K. Shirakawa., A. Takaori-Kondo., T.-a. Nakada., A. Kaneda., C. The Genotype to Phenotype Japan, S. Nakagawa, K. Sato, Ineffective neutralization of the SARS-CoV2 Mu variant by convalescent and vaccine sera, *bioRxiv*, (2021) 2021.2009.2006.459005.
18. C. Motozono, M. Toyoda, J. Zahradnik, T. Ikeda, A. Saito, T.S. Tan, I. Ngare, H. Nasser, I. Kimura, K. Uriu, Y. Kosugi, S. Torii, A. Yonekawa, N. Shimono, Y. Nagasaki, R. Minami, T. Toya, N. Sekiya, T. Fukuhara, Y. Matsuura, G. Schreiber, c. The Genotype to Phenotype Japan, S. Nakagawa, T. Ueno, K. Sato, An emerging SARS-CoV-2mutant evading cellular immunity and increasing viral infectivity, *bioRxiv*, (2021) 2021.2004.2002.438288.
19. Q. Li, J. Wu, J. Nie, L. Zhang, H. Hao, S. Liu, C. Zhao, Q. Zhang, H. Liu, L. Nie, H. Qin, M. Wang, Q. Lu, X. Li, Q. Sun, J. Liu, L. Zhang, X. Li, W. Huang, Y. Wang, The Impact of

- Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity, *Cell*, 182 (2020) 1284-1294.e1289.
20. T.N. Starr, A.J. Greaney, S.K. Hilton, D. Ellis, K.H.D. Crawford, A.S. Dingens, M.J. Navarro, J.E. Bowen, M.A. Tortorici, A.C. Walls, N.P. King, D. Veasley, J.D. Bloom, Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding, *Cell*, 182 (2020) 1295-1310.e1220.
  21. J. Zahradník, S. Marciano, M. Shemesh, E. Zoler, J. Chiaravalli, B. Meyer, O. Dym, N. Elad, G. Schreiber, SARS-CoV-2 RBD *in vitro* evolution follows contagious mutation spread, yet generates an able infection inhibitor, *bioRxiv*, (2021) 2021.2001.2006.425392.
  22. A.J. Greaney, T.N. Starr, P. Gilchuk, S.J. Zost, E. Binshtein, A.N. Loes, S.K. Hilton, J. Huddleston, R. Eguia, K.H.D. Crawford, A.S. Dingens, R.S. Nargi, R.E. Sutton, N. Suryadevara, P.W. Rothlauf, Z. Liu, S.P.J. Whelan, R.H. Carnahan, J.E. Crowe, J.D. Bloom, Complete mapping of mutations to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain that escape antibody recognition, *bioRxiv*, (2020) 2020.2009.2010.292078.
  23. Y. Weisblum, F. Schmidt, F. Zhang, J. DaSilva, D. Poston, J.C.C. Lorenzi, F. Muecksch, M. Rutkowska, H.-H. Hoffmann, E. Michailidis, C. Gaebler, M. Agudelo, A. Cho, Z. Wang, A. Gazumyan, M. Cipolla, L. Luchsinger, C.D. Hillyer, M. Caskey, D.F. Robbiani, C.M. Rice, M.C. Nussenzweig, T. Hatziioannou, P.D. Bieniasz, Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants, *bioRxiv*, (2020) 2020.2007.2021.214759. SARS-CoV-2-саармагжуулах идэвхийн судалгаа 19
  24. F. Tian, B. Tong, L. Sun, S. Shi, B. Zheng, Z. Wang, X. Dong, P. Zheng, Mutation N501Y in RBD of Spike Protein Strengthens the Interaction between COVID-19 and its Receptor ACE2, *bioRxiv*, (2021) 2021.2002.2014.431117.
  25. M.M. Rajah, M. Hubert, E. Bishop, N. Saunders, R. Robinot, L. Grzelak, D. Planas, M. Zivaljic, C. Planchais, F. Guivel-Benhassine, F. Porrot, H. Mouquet, L. Chakrabarti, J. Buchrieser, O. Schwartz, B.1.1.7 and B.1.351 SARS-CoV-2 variants display enhanced Spike-mediated fusion, *bioRxiv*, (2021) 2021.2006.2011.448011.
  26. A. Saito, T. Irie, R. Suzuki, T. Maemura, H. Nasser, K. Uriu, Y. Kosugi, K. Shirakawa, K. Sadamasu, I. Kimura, J. Ito, J. Wu, K. Iwatsuki-Horimoto, M. Ito, S. Yamayoshi, S. Ozono, E.P. Butlertanaka, Y.L. Tanaka, R. Shimizu, K. Shimizu, K. Yoshimatsu, R. Kawabata, T. Sakaguchi, K. Tokunaga, I. Yoshida, H. Asakura, M. Nagashima, Y. Kazuma, R. Nomura, Y. Horisawa, K. Yoshimura, A. Takaori-Kondo, M. Imai, C. The Genotype to Phenotype Japan, S. Nakagawa, T. Ikeda, T. Fukuhara, Y. Kawaoka, K. Sato, SARS-CoV-2 spike P681R mutation, a hallmark of the Delta variant, enhances viral fusogenicity and pathogenicity, *bioRxiv*, (2021) 2021.2006.2017.448820.
  27. Brain, D. A., Baric, R. S., et al. Coronavirus genome structure and replication. *Curr. Topic Microbiol. Immunol.* 287 (2005) 1-30.
  28. Lu, R., Zhao, X., Lo, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 385 (2020) 565-574
  29. Schubert, K., et al. SARS-CoV-2 Nsp1 Binds the Ribosomal mRNA Channel to Inhibit Translation. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2020, 27, 959–966. [CrossRef] [PubMed]
  30. Thoms, M., et al. Structural Basis for Translational Shutdown and Immune Evasion by the Nsp1 Protein of SARS-CoV-2. *Science* 2020, 369, 1249–1255. [CrossRef]
  31. Frieman, M.; Ratia, K.; Johnston, R.E.; Mesecar, A.D.; Baric, R.S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Papain-like Protease Ubiquitin-like Domain and Catalytic Domain Regulate Antagonism of IRF3 and NF- $\kappa$ B Signaling. *J. Virol.* 2009, 83, 6689–6705. [CrossRef]
  32. Clementz, M.A., et al. Deubiquitinating and Interferon Antagonism Activities of Coronavirus Papain-like Proteases. *J. Virol.* 2010, 84, 4619–4629. [CrossRef]
  33. Wu, Y., et al. Main Protease of SARS-CoV-2 Serves as a Bifunctional Molecule in Restricting Type I Interferon Antiviral Signaling. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020, 5, 221. [CrossRef] [PubMed]
  34. Naqvi, A. A. T., Fatima, K., Mohammad, T., Fatima, U., Singh, I. K., Singh, A., et al. (2020). Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies:

- Structural genomics approach. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 1866, 165878. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165878
35. Banerjee, A.K., Blanco, M. R., Bruce, E. A., Honson, D. D., Chen, L. B., Chow, A., et al. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses. *Cell*, S0092-8674 (2020) 31310-6
  36. Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CA, Rottier PJ. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003;77:8801–11
  37. Zhao, P., et al. Virus-receptor interactions of glycosylated SARS-CoV-2 spike and human ACE2 receptor. *Cell Host Microbe* 28 (2020) 586–601.
  38. Deepali Gupta., et al. Structural and functional
  39. Weiss, S., R. & Navas-Martin, S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 69, 635–664 (2005)
  40. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of Medical Virology* 2020; 92 (4): 418–423. doi: 10.1002/jmv.25681
  41. Tang T, Bidon M, Jaimes JA, Whittaker GR, Daniel S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Res.* 2020;178:104792.
  42. Liang JQ, Fang S, Yuan Q, et al. N-linked glycosylation of the membrane protein ectodomain regulates infectious bronchitis virus-induced ER stress response, apoptosis and pathogenesis. *Virology.* 2019;531:48–56.
  43. Duan, L. et al. The SARS-CoV-2 spike glycoprotein biosynthesis, structure, function, and antigenicity: implications for the design of spike-based vaccine immunogens. *Front. Immunol* 11 (2020) 576622.
  44. Coutard, B., et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 176, 104742–104742 (2020).
  45. Ghosh, S., et al.  $\beta$ -Coronaviruses use lysosomes for egress instead of the biosynthetic secretory pathway. *Cell* 183 (2020) 1520–1535.e1514.
  46. Brun, J. et al. Assessing antigen structural integrity through glycosylation analysis of the SARS-CoV-2 viral spike. *ACS Central Sci* 7 (2021) 586–593.
  47. Bos, R. et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *npj Vaccines* 5 (2020) 91.
  48. Wrapp, D. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 367 (2020) 1260.
  49. Walls, A. C., et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 181 (2020) 281–292.e286.
  50. Rey, F., et al. Structure-function relations of the SARS-CoV-2 spike protein and impact of mutations in the variants of concern. *C. R. Biol* 344 (2021) 77–110.
  51. Tang, T., Bidon, M., Jaimes, J. A., Whittaker, G. R. & Daniel, S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Res* 178 (2020) 104792–104792.
  52. Xu, C., et al. Conformational dynamics of SARS-CoV-2 trimeric spike glycoprotein in complex with receptor ACE2 revealed by cryo-EM. *Sci. Adv* 7 (2021) eabe5575.
  53. Cai, Y., et al. Distinct conformational states of SARS-CoV-2 spike protein. *Science* 369 (2020) 1586.
  54. Fan, X., Cao, D., Kong, L. & Zhang, X. Cryo-EM analysis of the post-fusion structure of the SARS-CoV spike glycoprotein. *Nat. Commun.* 11, 3618 (2020).
  55. Galloway, S.E., Paul, P., MacCannell, D.R., Johansson, M.A., Brooks, J.T., MacNeil, A., Slayton, R.B., Tong, S., Silk, B.J.; Armstrong, G.L., et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage—United States, 29 December 2020–12 January 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep* 70 (2021) 95–99.

56. Volz, E., Mishra, S., Chand, M., Barrett, J.C., Johnson, R., Geidelberg, L., Hinsley, W.R., Laydon, D.J., Dabrera, G., O'Toole, Á., et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature* 593 (2021) 266–269
57. Grint, D.J., Wing, K., Williamson, E., McDonald, H.I., Bhaskaran, K., Evans, D., Evans, S.J., Walker, A.J., Hickman, G., Nightingale, E., et al. Case fatality risk of the SARS-CoV-2 variant of concern B.1.1.7 in England, 16 November to 5 February. *Eurosurveillance* 26 (2021) 2100256.
58. Davies, N.G.; Jarvis, C.I.; van Zandvoort, K.; Clifford, S.; Sun, F.Y.; Funk, S.; Medley, G.; Jafari, Y.; Meakin, S.R.; Lowe, R.; et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature*, 593 (2021) 270–274.
59. Davies, N.G., Barnard, R.C., Jarvis, C.I., Kucharski, A.J., Munday, J., Pearson, C.A.B., Russell, T.W., Tully, D.C., Abbott, S., Gimma, A., et al. Estimated transmissibility and severity of novel SARS-CoV-2 Variant of Concern 202012/01 in England. *medRxiv*. 2020
60. Aleem, A., Akbar Samad, A.B., Slenker, A.K., et al. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics against Coronavirus (COVID-19). In *StatPearls*; StatPearls Publishing LLC: Treasure Island, FL, USA, 2021.
61. Golubchik, T., Lythgoe, K.A., Hall, M., Ferretti, L., Fryer, H.R., MacIntyre-Cockett, G., de Cesare, M., Trebes, A., Piazza, P., Buck, D., et al. Early analysis of a potential link between viral load and the N501Y mutation in the SARS-CoV-2 spike protein. *medRxiv* 2021, 1.
62. Gómez, C.E., Perdiguero, B., Esteban, M., et al. Emerging SARS-CoV-2 Variants and Impact in Global Vaccination Programs against SARS-CoV-2/COVID-19. *Vaccines* 9 (2021) 243.
63. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Pöhlmann, S., et al. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Mol. Cell* 78 (2020) 779–784.
64. Meng, T., Cao, H., Zhang, H., Kang, Z., Xu, D., Gong, H., Wang, J., Li, Z., Cui, X., Xu, H., et al. The transmembrane serine protease inhibitors are potential antiviral drugs for 2019-nCoV targeting the insertion sequence-induced viral infectivity enhancement. *bioRxiv* 2020.
65. Kemp, S., Datir, R., Collier, D., Ferreira, I., Carabelli, A., Harvey, W., Robertson, D., Gupta, R., et al. Recurrent emergence and transmission of a SARS-CoV-2 Spike deletion  $\Delta$ H69/ $\Delta$ V70. *bioRxiv* 2020
66. McCarthy, K.R.; Rennick, L.J.; Nambulli, S.; Robinson-McCarthy, L.R.; Bain, W.G.; Haidar, G.; Duprex, W.P. Recurrent deletions in the SARS-CoV-2 spike glycoprotein drive antibody escape. *Science* 2021, 371, 1139
67. Harvey WT, Carabelli AM, Jackson B, Gupta RK, Thomson EC, Harrison EM, et al. SARS-CoV-2 Variants, Spike Mutations and Immune Escape. *Nat Rev Microbiol* (2021) 19:409–24
68. Deng, X., Garcia-Knight, M.A., Khalid, M., Servellita, V., Wang, C., Morris, M.K., et al. Transmission, Infectivity, and Antibody Neutralization of an Emerging SARS-CoV-2 Variant in California Carrying a L452R Spike Protein Mutation. *medRxiv preprint* (2021).
69. Tchesnokova, V., Kulakesara, H., Larson, L., Bowers, V., Rechkina, E., Kisiela, D., et al. Acquisition of the L452R Mutation in the ACE2-Binding Interface of Spike Protein Triggers Recent Massive Expansion of SARS-CoV-2 Variants. *bioRxiv* (2021) 11:2021.02.22.432189.
70. Zhang, W., Davis, B.D., Chen, S.S., Sincuir, Martinez, J.M., Plummer, J.T., Vail, E., et al. Emergence of a Novel SARS-CoV-2 Variant in Southern California. *JAMA* (2021) 325:1324–6.
71. Yadav, P.D., Mohandas, S., Shete, A.M., Nyayanit, D.A, Gupta, N., et al. SARS CoV-2 Variant B.1.617.1 Is Highly Pathogenic in Hamster than B.1 Variant. *bioRxiv preprint*.
72. Chen, J., Wang, R., Wang, M., Wei, G.W., et al. Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity. *J Mol Biol* (2020) 432:5212–26.
73. Wilhelm, A., Toptan, T., Pallas, C., Wolf, T., Goetsch, U., Gottschalk, R., et al. Antibody-Mediated Neutralization of Authentic SARS-CoV-2 B.1.617 Variants Harboring L452R and T478K/E484Q. *Viruses* (2021) 13:1693.

96. Bos, R., et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *npj Vaccines* 5 (2020) 91.
97. Mercado, N. B., et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature* 586 (2020) 583–588.
98. Sadoff, J., et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 384 (2021) 2187–2201.
99. Dicks, M. D. J., et al. A novel Chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PLoS ONE* 7 (2012) e40385.
100. Van Doremalen, N., et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccine prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *Nature* 586 (2020) 578–582.
101. Voysey, M. et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 397 (2021) 99–111.
102. Logunov, D. Y. et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet* 396 (2020) 887–897.
103. Logunov, D. Y. et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 397 (2021) 671–681.
104. Baldo, A., Leunda, A., Willemarck, N. & Pauwels, K. Environmental risk assessment of recombinant viral vector vaccines against SARS-CoV-2. *Vaccines* 9 (2021) 453.
105. Hasanpourghadi, M., Novikov, M. & Ertl, H. C. J. COVID-19 vaccines based on adenovirus vectors. *Trends Biochem. Sci.* 46, 429–430 (2021).
106. W.B. Park, N.J. Kwon, S.J. Choi, C.K. Kang, P.G. Choe, J.Y. Kim, J. Yun, G.W. Lee, M.W. Seong, N.J. Kim, J.S. Seo, M.D. Oh, Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea, *Journal of Korean medical science*, 35 (2020) e84-e84.
107. D.B. Araujo, R.R.G. Machado, D.E. Amgarten, F.M. Malta, G.G. de Araujo, C.O. Monteiro, E.D. Candido, C.P. Soares, F.G. de Menezes, A.C.C. Pires, R.A.F. Santana, A.O. Viana, E. Dorlass, L. Thomazelli, L.C.S. Ferreira, V.F. Botosso, C.R.G. Carvalho, D.B.L. Oliveira, J.R.R. Pinho, E.L. Durigon, SARS-CoV-2 isolation from the first reported patients in Brazil and establishment of a coordinated task network, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 115 (2020) e200342.
108. M.A. Ramakrishnan, Determination of 50% endpoint titer using a simple formula, *World J Virol*, 5 (2016) 85-86.
109. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* Jul 1 2020;180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
110. C. Lei, J. Yang, J. Hu, X. Sun, On the Calculation of TCID<sub>50</sub> for Quantitation of Virus Infectivity, *Virol Sin*, 36 (2021) 141-144.
111. Tejjaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nature Reviews Immunology* 2021; 21(4): 195-7.
112. Dashdorj NJ, Wirz OF, Röltgen K, et al. Direct comparison of antibody responses to four SARS-CoV-2 vaccines in Mongolia. *Cell Host & Microbe* 2021; 29(12): 1738-43.e4.
113. Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020; 63(3): 457-60.
114. Xia S, Zhang Y, Wang Y, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21(1): 39-51.
115. Vokó Z, Kiss Z, Surján G, et al. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary—the HUN-VE study. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28(3): 398-404.

116. Lo Sasso B, Giglio RV, Vidali M, et al. Evaluation of Anti-SARS-CoV-2S-RBD IgG Antibodies after COVID-19 mRNA BNT162b2 Vaccine. *Diagnostics (Basel)* 2021; **11**(7).
117. Hueda-Zavaleta M, Gómez de la Torre JC, Cáceres-Del Aguila JA, et al. Evaluation of the Humoral Immune Response of a Heterologous Vaccination between BBIBP-CorV and BNT162b2 with a Temporal Separation of 7 Months, in Peruvian Healthcare Workers with and without a History of SARS-CoV-2Infection. *Vaccines (Basel)* 2022; **10**(4).
118. Soeorg H, Jögi P, Naaber P, Ottas A, Toompere K, Lutsar I. Seroprevalence and levels of IgG antibodies after COVID-19 infection or vaccination. *Infect Dis (Lond)* 2022; **54**(1): 63-71.
119. Padoan A, Cosma C, Della Rocca F, et al. A cohort analysis of SARS-CoV-2anti-spike protein receptor binding domain (RBD) IgG levels and neutralizing antibodies in fully vaccinated healthcare workers. *Clin Chem Lab Med* 2022; **60**(7): 1110-5.
120. Flisiak R, Pawłowska M, Rogalska-Płońska M, et al. Effect of COVID-19 on Anti-S Antibody Response in Healthcare Workers Six Months Post-Vaccination. *Vaccines (Basel)* 2021; **9**(11).
121. Firinu D, Perra A, Campagna M, et al. Evaluation of Antibody Response to Heterologous Prime-Boost Vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: An Observational Study. *Vaccines (Basel)* 2021; **9**(12).
122. Pereson MJ, Amaya L, Neukam K, et al. Heterologous gam-COVID-vac (sputnik V)/mRNA 1273 (moderna) vaccination induces a stronger humoral response than homologous sputnik V in a real-world data analysis. *Clin Microbiol Infect* 2022; **28**(10): 1382-8.
123. Fodor E, Olmos Calvo I, Kuten-Pella O, et al. Comparison of immune activation of the COVID vaccines: ChAdOx1, BNT162b2, mRNA-1273, BBIBP-CorV, and Gam-COVID-Vac from serological human samples in Hungary showed higher protection after mRNA-based immunization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022; **26**(14): 5297-306.
124. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; **396**(10249): 467-78.
125. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021; **397**(10275): 671-81.
126. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *New England Journal of Medicine* 2020; **383**(25): 2439-50.
127. Sughayer MA, Souan L, Abu Alhowr MM, et al. Comparison of the effectiveness and duration of anti-RBD SARS-CoV-2IgG antibody response between different types of vaccines: Implications for vaccine strategies. *Vaccine* 2022; **40**(20): 2841-7.
128. Stosic M, Milic M, Markovic M, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of the Booster Dose of COVID-19 Vaccines and Related Factors: A Panel Study from the General Population in Serbia. *Vaccines (Basel)* 2022; **10**(6).
129. Ben Ahmed M, Bellali H, Gdoura M, et al. Humoral and Cellular Immunogenicity of Six Different Vaccines against SARS-CoV-2in Adults: A Comparative Study in Tunisia (North Africa). *Vaccines (Basel)* 2022; **10**(8).
130. Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, et al. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions - United States, March-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; **70**(38): 1337-43.
131. Adjobimey T, Meyer J, Sollberg L, et al. Comparison of IgA, IgG, and Neutralizing Antibody Responses Following Immunization With Moderna, BioNTech, AstraZeneca, Sputnik-V, Johnson and Johnson, and Sinopharm's COVID-19 Vaccines. *Front Immunol* 2022; **13**: 917905.
132. Pepperberg IM, Garcia SE, Jackson EC, Marconi S. MIRROR USE BY AFRICAN GREY PARROTS (PSITTACUS-ERITHACUS). *J Comp Psychol* 1995; **109**(2): 182-95.

133. H.T. Zedan, H.M. Yassine, D.W. Al-Sadeq, N. Liu, H. Qotba, E. Nicolai, M. Pieri, S. Bernardini, L.J. Abu-Raddad, G.K. Nasrallah, Evaluation of commercially available fully automated and ELISA-based assays for detecting anti-SARS-CoV-2 neutralizing antibodies, *Scientific Reports*, 12 (2022) 19020.
134. M. Jeyanathan, S. Afkhami, F. Smaill, M.S. Miller, B.D. Lichty, Z. Xing, Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies, *Nature Reviews Immunology*, 20 (2020) 615-632.
135. P.J. Klasse, D.F. Nixon, J.P. Moore, Immunogenicity of clinically relevant SARS-CoV-2 vaccines in nonhuman primates and humans, *Science Advances*, 7 eabe8065.
136. A. Sette, S. Crotty, Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19, *Cell*, 184 (2021) 861-880.
137. P. Olliaro, E. Torreele, M. Vaillant, COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness-the elephant (not) in the room, *Lancet Microbe*, 2 (2021) e279-e280.
138. P. Garcia, S. Anand, J. Han, M.E. Montez-Rath, S. Sun, T. Shang, J. Parsonnet, G.M. Chertow, B. Schiller, G. Abra, COVID-19 Vaccine Type and Humoral Immune Response in Patients Receiving Dialysis, *Journal of the American Society of Nephrology*, 33 (2022).
139. J.Y. Heo, Y.B. Seo, E.J. Kim, J. Lee, Y.R. Kim, J.G. Yoon, J.Y. Noh, H.J. Cheong, W.J. Kim, S.-Y. Yoon, J.-Y. Choi, Y.J. Lee, H.W. Lee, S.S. Kim, B. Kim, J.Y. Song, COVID-19 vaccine type-dependent differences in immunogenicity and inflammatory response: BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19, *Frontiers in Immunology*, 13 (2022).
140. V. Petrovic, V. Vukovic, A. Patric, M. Marković, M. Ristić, Immunogenicity of BNT162b2, BBIBP-CorV and Gam-COVID-Vac vaccines and immunity after natural SARS-CoV-2 infection-A comparative study from Novi Sad, Serbia, *PloS one*, 17 (2022) e0263468.
141. M.A. Sughayer, L. Souan, M.M. Abu Alhowr, D. Al Rimawi, M. Siag, S. Albadr, M. Owdeh, T. Al Atrash, Comparison of the effectiveness and duration of anti-RBD SARS-CoV-2 IgG antibody response between different types of vaccines: Implications for vaccine strategies, *Vaccine*, 40 (2022) 2841-2847.
142. A. Modenese, S. Paduano, A. Bargellini, R. Bellucci, S. Marchetti, F. Bruno, P. Grazioli, R. Vivoli, F. Gobba, Neutralizing Anti-SARS-CoV-2 Antibody Titer and Reported Adverse Effects, in a Sample of Italian Nursing Home Personnel after Two Doses of the BNT162b2 Vaccine Administered Four Weeks Apart, *Vaccines (Basel)*, 9 (2021)



# ХАВСРАЛТ А



## МОНГОЛ УЛСЫН ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ЯАМ

14210 Улаанбаатар хот, Сүхбаатар дүүрэг,  
Сэлэнгийн гудамж 2, Засгийн газрын VIII байр,  
Утас: 26-36-95, Факс: (976-11) 32-35-41, 32-09-18  
И-мэйл: moh@moh.gov.mn, http://www.mohs.mn

2021.11.08 № 2/5931  
Тангав \_\_\_\_\_ -ны № \_\_\_\_\_ -Т

ХАЛДВАРТ ӨВЧИН СУДЛАЛЫН  
ҮНДЭСНИЙ ТӨВИЙН ЕРӨНХИЙ  
ЗАХИРАЛ Ц.БИЛЭГТСАЙХАН ТАНАА

### Судалгаа хийх тухай

Улсын онцгой комиссын 2020 оны 04 дүгээр сарын 21-ний өдрийн шийдвэрийн дагуу 2020 оны 04 дүгээр сарын 24-ний өдрийн А/262 дугаар тушаалаар коронавируст халдвар (COVID-19)-тай холбоотой судалгаануудыг удирдлага, зохион байгуулалтаар хангах шийдвэр гаргагчдыг мэдээллээр хангах зорилго бүхий ажлын хэсэг байгуулагдсан.

2021 онд ажлын хэсгийг шинэчлэн Монгол Улсад хийгдэх коронавируст халдвар (COVID-19)-ын судалгааны ажлын тэргүүлэх чиглэлийг баталж, тэргүүлэх чиглэлийн хүрээнд хийгдэх судалгааны сэдэв, удирдагч, санхүүжилт, багийг гарган баталсан.

Ажлын хэсгийн хүрээнд коронавируст халдвар (COVID-19)-тай 2021-2022 онд хийгдэх судалгааны ажлуудыг хэлэлцэн судалгааны ажлын сэдэв, даалгаврыг баталсан.

Батлагдсан даалгаврын дагуу, батлагдсан төсвийн хүрээнд судалгааны ажлыг хийн гүйцэтгэж, үр дүнг Коронавируст халдвар (COVID-19)-тай холбоотой судалгаануудыг удирдлага, зохион байгуулалтаар хангах ажлын хэсэгт 2021 оны 12 дугаар сарын 10-ны өдрийн дотор танилцуулахыг үүгээр мэдэгдэж байна.

Хавсралтаар батлагдсан тушаал, даалгаврыг хүргүүлж байна.

ТӨРИЙН НАРИЙН БИЧГИЙН  
ДАРГА



Ц.ЭРДЭМБИЛЭГ

144112172

21-AlbanBichig-4

**ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ЯАМ**  
**АНАГААХ УХААНЫ ЁС ЗҮЙН ХЯНАЛТЫН ХОРООНЫ ТОГТООЛ**

2021 оны 11 дүгээр сарын 9-ны өдөр

№261

210648 Улаанбаатар хот, 6  
Сүхбаатар дүүрэг,  
Олимпын гудамж-2,  
Засгийн газрын VIII байр,  
Эрүүл мэндийн яам  
Утас: 261845, Факс: 323541

Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2021 оны 11 дүгээр сарын 19-ны өдрийн 14 дугаар хурлын тэмдэглэлийг үндэслэн ТОГТООХ нь:

1. "КОВИД-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-COV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа" сэдэвт судалгааны ажлыг судлаач АУ-ны доктор Г.Цогзолмаагийн удирдлаган дор 2021-2022 онд багтаан хийж гүйцэтгэхийг зөвшөөрсүгэй.
2. Судалгааны явцад тодорхой шалтгааны улмаас арга аргачлалд өөрчлөгдөх, гадаад орон руу сорьц тээвэрлэх, Хельсинкийн тунхаглалд туссан ёс зүйн асуудал хөндөгдсөн тохиолдолд анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хороонд мэдэгдэж, дахин хэлэлцүүлэхийг судалгааны удирдагч болон багийнханд үүрэг болгосугай.
3. Судалгааны явцын тайланг эрдмийн зөвлөлөөр хэлэлцүүлэн анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хороонд ирүүлэхийг төслийн удирдагчид үүрэг болгосугай.
4. Судалгааны төгсгөлийн тайланг эрдмийн зөвлөлөөр хэлэлцүүлэн судалгаа дууссан хугацаанаас хойш 2 сарын дотор багтаан анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хороонд ирүүлэхийг төслийн удирдагчид үүрэг болгосугай.

ДАРГА



Д.ЦЭРЭНДАГВА



ХАЛДВАРТ ӨВЧИН  
СУДЛАЛЫН ҮНДЭСНИЙ ТӨВИЙН  
ЕРӨНХИЙ ЗАХИРЛЫН  
ТУШААЛ

2021 оны 12 сарын 23 өдөр

Дугаар А/291

Улаанбаатар хот

2021-2022 онд эрүүл мэндийн яамны санхүүжилтээр хэрэгжүүлэх Коронавируст халдвар (КОВИД-19)-ын судалгааны жагсаалт батлах, баг томилох, зардал гаргах тухай

Эрүүл мэндийн тухай хуулийн 16 дугаар зүйлийн 16.16 дах хэсэг, 20 дугаар зүйлийн 20.2.1, 20.2.7 дах заалт, Төсвийн тухай хуулийн 16 дугаар зүйлийн 16.5.1, 16.5.5 дах заалт, Эрүүл мэндийн сайд 2020 оны А/262, 2021 оны А/686 дугаар тушаал, Халдварт өвчин судлалын үндэсний төвийн дүрмийн 5.5 дах хэсэг, Улсын онцгой комиссын 2020 оны 04 дүгээр сарын 21-ний өдрийн хуралдааны шийдвэрийг тус тус үндэслэн ТУШААХ нь:

1. Эрүүл мэндийн яамны санхүүжилтээр тус төвд 2021-2022 онд хэрэгжүүлэх "Коронавируст халдвар (КОВИД-19)-ын судалгааны жагсаалт"-ыг нэгдүгээр хавсралтаар, "Судалгааны багийн бүрэлдэхүүн"-ийг хоёрдугаар хавсралтаар, "Судалгааны ажлын зардлын төсөв"-ийг гуравдугаар хавсралтаар тус тус баталсугай.

2. Судалгааны ажлыг нэгдсэн удирдлагаар хангаж, хугацаанд нь чанартай хийж гүйцэтгэх удирдлага, зохион байгуулалтын арга хэмжээ авах, судалгааны тайлан нэгтгэн танилцуулж ажиллахыг судалгааны удирдагч нарт үүрэг болгосугай.

3. Судалгааны ажлын төсвийн зардлыг төвийн нэмэлт санхүүжилтийн данснаас гаргахыг Санхүү, бүртгэлийн албаны дарга (Б.Пагамдулам)-д зөвшөөрсүгэй.

4. Судалгааны ажлыг гүйцэтгэхтэй холбогдуулан шаардлагатай бараа материалын худалдан авалт хийх ажлыг холбогдох хууль тогтоомжийн дагуу зохион байгуулж, судалгаа хэвийн явагдах нөхцлийг хангаж ажиллахыг Стратеги төлөвлөлт, гадаад харилцаа эрхэлсэн дэд захирал (Д.Баярсайхан)-д даалгасугай.

5. Энэ тушаалын хэрэгжилтэд хяналт тавьж ажиллахыг Халдварт Өвчний Тандалт Сэргийлэлт хариуцсан дэд захирал (Ж.Байгалмаа)-д үүрэг болгосугай.

ЕРӨНХИЙ ЗАХИРАЛ

*У. Билэгтсайхан*

Ц.БИЛЭГТСАЙХАН

**Судалгаанд оролцогчдоос авах таниулсан зөвшөөрлийн хуудас**

**Танд энэ өдрийн мэнд хүргэе!**

Монгол улсад тархалт үүсгэж буй SARS-CoV-2 вирусийг эсийн өсгөвөрт цэврээр өсгөвөрлөж, вакцины дараах ийлдсээр саармагжиж байгаа эсэхийг лабораторийн орчинд туршин судалж вакцинжуулалтын бодлогод нотолгоо гаргах зорилгоор АУ-ны доктор Г.Цогзолмаагийн удирдлагаар “КОВИД-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа” сэдэвт судалгааны ажил явагдах гэж байна.

**Ашиг тус:** Та судалгаанд хамрагдсанаар өөрийн дархлаа тогтцын шинжилгээг үнэ төлбөргүй хийлгэх боломжтой.

**Судалгааны тухай:** КОВИД-19 вакцины бүрэн тунд хамрагдаагүй зөвхөн КОВИД-19 халдвар авч өвдсөн, КОВИД-19 вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, КОВИД-19 вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны өмнө/дараа КОВИД-19 халдвар авч өвдсөн зэрэг оролцогчдыг судалгаанд хамруулж, дархлаа тогтцын шинжилгээ хийн үр дүнг харьцуулан үнэлнэ.

**Судалгааны нууцлал:** Таны мэдээллийг зөвхөн эрдэм шинжилгээ, судалгааны зорилгоор ашиглах бөгөөд гарсан үр дүнг хэвлэн нийтлүүлэхэд хувь хүний мэдээллийг дурдахгүй болно.

**Судалгаанд оролцогчдод үүсэж болох эрсдэл:** Энэхүү судалгаанд оролцсон тохиолдолд халдвар хамгааллын дэглэм алдагдах эрсдэлээс сэргийлж нэг удаагийн зүү, тариур хэрэглэж, мэргэжлийн эмч, сувилагч сорьцыг цуглуулна. Сорьц цуглуулах явцад бага зэргийн хөхрөлт үүсэж болох бөгөөд тухайн тохиолдолд мэргэжлийн эмч, сувилагч зохих тусламжийг цаг алдалгүй үзүүлнэ.

**Төлбөр:** Та судалгаанд оролцсон тохиолдолд танаас төлбөр авахгүй болно.

**Таныг судалгаанд оролцож, бидний ажилд тусална гэдэгт итгэж байна.**

Би дээрх мэдээллүүдтэй танилцаж судалгааны зорилго, ач холбогдлыг ойлгосон тул оролцохыг зөвшөөрч, гарын үсэг зурснаар судалгаанд өөрийн хүсэлтээр оролцож байгаагаа илэрхийлж байна.

Судалгаанд оролцогчийн овог.....нэр.....

Судалгаанд оролцогчийн гарын үсэг:.....

Судалгаанд оролцогчийн холбоо барих утасны дугаар:.....

Зөвшөөрсөн огноо: 202..... оны ..... сарын ..... өдөр

**Судалгааны багийн хаяг:** Монгол улс, Улаанбаатар хот, Баянзүрх дүүрэг, ХӨСҮТ

**Танд баярлалаа**

## Ерөнхий мэдээллийн асуумж

### Ерөнхий мэдээлэл:

1. Овог, нэр: .....
2. Регистрийн дугаар:.....
3. Нас:.....
4. Хүйс:  эм  эр
5. Аймаг/хот:.....
6. Холбоо барих утасны дугаар:.....
7. Цахим шуудан:.....

<b>Вакцинд хамрагдсан эсэх</b>	<b>Хугацаа:</b>	
<input type="checkbox"/> Вакцинд хамрагдаагүй	I тун хийлгэсэн огноо:.....	
<input type="checkbox"/> Вероцелл+Вероцелл	II тун хийлгэсэн огноо:.....	
<input type="checkbox"/> АстраЗенека+АстраЗенека		
<input type="checkbox"/> Спутник V+Спутник V		
<input type="checkbox"/> Пфайзер+Пфайзер		
<b>18-аас дээш настай</b>	<input type="checkbox"/> Тийм	<input type="checkbox"/> Үгүй
<b>КОВИД-19 халдвар авсан эсэх</b>	<input type="checkbox"/> Тийм	<input type="checkbox"/> Үгүй
<b>КОВИД-19 халдвар хэрхэн авсан</b>	<input type="checkbox"/> Ойрын хавьтал болсон <input type="checkbox"/> Гэр бүлийн гишүүн өвдсөн <input type="checkbox"/> Дам хавьтал болсон <input type="checkbox"/> Ажлын байрнаас авсан <input type="checkbox"/> Тодорхойгүй <input type="checkbox"/> Мэдэхгүй	
<b>КОВИД-19 халдварын хүндийн зэрэг</b>	<input type="checkbox"/> Шинж тэмдэггүй <input type="checkbox"/> Хүндэвтэр <input type="checkbox"/> Нэн хүнд	<input type="checkbox"/> Хөнгөн <input type="checkbox"/> Хүнд
<b>Эмчилгээ хийгдсэн байдал</b>	<input type="checkbox"/> Эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн <input type="checkbox"/> Өрхийн эмнэлгийн хяналтанд гэрээр эмчилгээ хийсэн	
<b>Эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн эсэх</b>	<input type="checkbox"/> Тийм	<input type="checkbox"/> Үгүй
<b>КОВИД-19 халдвар аваагүй боловч дараах халдвар авсан хүмүүстэй хамт байсан эсэх</b>	<input type="checkbox"/> Ойрын хавьтал болсон хүнтэй амны хаалтгүй 30 минутаас дээш хугацаагаар хамт байсан <input type="checkbox"/> Гэр бүлийн гишүүн өвдсөн байх үед хамт амьдарч байсан <input type="checkbox"/> Хамт ажилладаг хүнээ өвдсөнийг мэдэхгүйгээр амны хаалт хэрэглэлгүй хамт ажилласан. <input type="checkbox"/> Дам хавьтал болсон <input type="checkbox"/> Мэдэхгүй	

Судалгаанд хамрагдсан огноо: ..... оны ..... сарын ..... өдөр

## ХАВСРАЛТ Б

### “STAPMag96 ProPrep C” цомгоор нуклейн хүчил ялгах арга, аргачлал

Сорьцоос нуклейн хүчлийг ялгахдаа “SEEGENE” компаний SEEPREP 32™ машиныг ашиглан нуклейн хүчил ялгах арга аргачлалын дагуу ялгаж байна.

**Зориулалт:** STAPMag96 ProPrep C цомгийг ашиглан хамар-залгиурын арчдас, ам-залгиурын (хоолой) арчдас, шээс, өтгөн, шулуун гэдэсний арчдас, цэр, бэлэг эрхтний арчдас (үтрээ, умайн хүзүү, шээсний сүв) ба цитологийн шингэн сорьцоос SEEPREP 32™ төрлийн нуклейн хүчил ялгах автомат системээр нуклейн хүчлийг ялгах

#### Хийгдэх ажилбарын алхам:

- Дээжийг задлах;
- Нуклейн хүчлийг соронзон бөмбөлгүүдтэй холбох;
- Хаягдал хэсгүүдийг зайлуулах;
- Нуклейн хүчлийг цэвэршүүлэх; /Аргачлалыг хавсралтад үзүүлэв./

**Зарчим:** STAPMag96 ProPrep C цомог нь нуклейн хүчил ялгах автомат системд тохирох уусмал ашиглан нуклейн хүчлийн соронзон бөмбөлгүүдэд холбогдох зарчимд үндэслэнэ. Сорьцийг Lysis buffer /LB/ ашиглан задалсны дараа нуклейн хүчлийг соронзон бөмбөлгүүдэд холбогдох нөхцлийг бүрдүүлэхийн тулд Binding buffer /BB/-ыг задалсан сорьц руу нэмнэ. Соронзон тусгаарлах явцын дараа бохирдол ба давсыг зайлуулах зорилгоор соронзон бөмбөлгүүдийг Wash buffer /WB1/, /WB2/-ыг ашиглан 2 удаа угаана. Этанолыг зайлуулах зорилгоор соронзон бөмбөлгүүдийг Wash buffer WB3-ыг ашиглан угаана. Эцэст нь цэвэршүүлсэн нуклейн хүчлийг давс бага агуулсан Elution buffer /EB/-аар угаалт хийнэ. Цэвэршүүлсэн нуклейн хүчлийг давс багатай Elution buffer /EB/-аар шингэлж, ялгасан нуклейн хүчлийг шууд ашиглаж болно.

**Хадгалалтын нөхцөл:** STAPMag96 ProPrep C цомгийн бүх бүрэлдэхүүн хэсгийг тасалгааны (18-25°C) хэмд 12 сар хүртэлх хугацаанд, нарны тусгалаас хол, хуурай нөхцөлд хадгална. Бүтээгдэхүүний хүчинтэй хугацаа нь шошго дээр тэмдэглэгдсэн байна.


**“Allplex™ SARS-CoV-2 Variants II assay” цомог оношлуураар SARS-CoV-2  
вирүсийн титэм(Spike) уургийн генд үүссэн мутацийг илрүүлэх  
мультиплекс бхУТ-ПГУ-ын шинжилгээ хийх аргачлал**

(Каталогийн дугаар RV10305X)

Цэр, шүлс, хамар залгиурын сордос, хамар залгиурын арчдас, ам-залгиурын арчдас ба гуурсан хоолой-цулцангийн угаадас/шингэн зэрэг сорьцноос коронавирусийн титэм уурагт үүссэн мутацийг (L452R, W152C, K417T, K417N) бодит-хугацааны урвуу-транскриптаза ПГУ-аар чанарын хувьд илрүүлэх *in vitro* оношилгооны цомог юм.

**УРВАЛЖ**

1 цомогт агуулагдах урвалж нь нийт 100 шинжилгээнд ашиглагдана. Захиалгын мэдээлэл (REF RV10305X)

Allplex™ SARS-CoV-2 Variants II assay			
Тэмдэг	Агууламж	Эзэлхүүн	Тодорхойлолт
<b>PRIMER</b>	SCV2 MOM	500 мкл	Олиго холимог (MOM): -Илрүүлэх ба олшруулах урвалж
<b>PREMIX</b>	EM5	500 мкл	-РТазе -ДНХ полимераза -Урацил-ДНХ гликозилаз -dNTP агуулсан буфер
<b>BUFFER</b>	EM5 Buffer	500 мкл	-Бх-ПГУ-ын буфер -BSA ба глицерол агуулсан буфер
<b>CONTROL +</b>	SC2V2 PC	50 мкл	Эерэг хяналт (PC) -Эмгэгтөрөгч ба дотоод хяналтын клоны холимог
<b>WATER</b>	RNase-free water	1,000 мкл	-Өндөр чанарын цэвэршүүлэлттэй; -ПГУ-ын түвшний
	Гарын авлага		

## Үр дүн

### 1. Шинжлэгдэхүүний мэдээлэл

Флуоропор	Шинжлэгдэхүүн
FAM	L452R
HEX	W152C
Cal Red 610	K417C
Quasar 670	IC (дотоод хяналт)
Quasar 705	K417N

### Үр дүнгийн тайлбар

Шинжлэгдэхүүн	C <sub>t</sub> утга	Үр дүн
Бай	<42	Илэрсэн (+)
	N/A	Илрээгүй (-)
Дотоод хяналт	<42	Илэрсэн (+)
	N/A	Илрээгүй (-)

Бай үр дүн	Дотоод хяналтын үр дүн	Үр дүнгийн тайлбар
+	+	Бай нуклейн хүчил илэрсэн
+	-	Бай нуклейн хүчил илэрсэн* -Нэмэлт шинжлэгдэхүүн илрээгүй ч байх магадлалтай
-	+	Бай нуклейн хүчил илрээгүй
-	-	Хүчингүй** 1) Сорьцыг буруу цуглуулсан. 2) Нуклейн хүчил ялгах эсвэл ПГУ-ын явц саатсан 3) Нуклейн хүчил ялгах явцаас эхлэн дахин давтан хийнэ. Хэрэв үр дүн ялгаагүй байх тохиолдолд сорьц цуглуулах явцаас эхлэн давтан хийнэ.

\*Бай нуклейн хүчил их хэмжээгээр байх тохиолдолд дотоод хяналтын (IC) дохиог саатуулж болзошгүй. Дотоод хяналтын дохио илрээгүй ч байд илэрсэн эерэг үр дүнг хүчингүй гэж үзэхгүй.

\*\*TROUBLESHOOTING/Алдааг илрүүлэх ба засварлах хэсгийг үзнэ үү.

Сорьц	FAM		HEX		Cal Red 610		Quasar 705		Quasar 670		Үр дүнгийн тайлбар
	L452R	C(t)	W152C	C(t)	K417T	C(t)	K417N	C(t)	IC	C(t)	
1	+	15.97	+	16.31	-	N/A	-	N/A	+	21.81	L452R, W152C
2	-	N/A	-	N/A	+	21.18	-	N/A	+	23.18	K417T
3	-	N/A	-	N/A	-	N/A	+	15.74	+	19.16	K417N



АЛДААГ ИЛРҮҮЛЭХ БА ЗАСВАРЛАХ

Allplex™ SARS-CoV-2 Variants II assay цомог		
Гарсан үр дүн	Боломжит шалтгаан	Шийдэл
Дохио байхгүй	Флуоропробууд протоколд нийцэхгүй байх	Сонгогдсон флуоропробууд протоколд нийцэхгүй байх
	бхПГУ төхөөрөмжийн тохиргоо буруу	ПГУ төхөөрөмжийн төлөвийг шалгах, тохиргоог зөв хийсний дараа шинжилгээг давтан хийх
	Шинжилгээний цомгийн хүчинтэй хугацаа дууссан эсвэл хадгалалтын горим буруу	Шинжилгээний цомгийн хүчинтэй хугацаа ба хадгалалтын нөхцлийг шалгах, шаардлагатай бол шинэ цомог ашиглах
Дотоод хяналтын дохио байхгүй	Эмгэгтөрөгчийн нуклейн хүчил их хэмжээтэй байх	Хэрэв дотоод хяналтын биш бай эмгэгтөрөгчийн дохио ажиглагдсан бол Дотоод хяналтын амплификаци нь бай эмгэгтөрөгчийн өндөр титрээс болж саатна. Дотоод хяналтын дохиог баталгаажуулахын тулд сорьцыг (1/3~1/10) харьцаагаар давсны уусмалаар шингэлж, нуклейн хүчил ялгах явцаас эхлэн шинжилгээг дахин хийнэ.
	ПГУ саатуулагч /ингибитор/ байх	Сорцыг (1/3~1/10) харьцаагаар харьцаагаар давсны уусмалаар шингэлж, нуклейн хүчил ялгах явцаас эхлэн шинжилгээг дахин хийнэ.
	Сорьцыг буруу цуглуулсан	Сорьц цуглуулах аргачлалыг шалгах ба сорьцыг дахин цуглуулна.
Сөрөг хяналтын хувьд хуурамч эерэг эсвэл бай дохио ажиглагдах	Бохирдол	Төхөөрөмж ба ажлын тавцанг натрийн гипохлорид эсвэл этанолаар халдваргүйжүүлнэ. Зөвхөн шүүлтүүртэй хошуу ашиглах ба тюрт шинэ хошуу ашиглана. Нуклейн хүчил ялгах явцаас эхлэн бүх ажилбарыг давтан хийнэ.
Эерэг хяналтын хувьд хуурамч сөрөг эсвэл огт дохио байхгүй байх	Сорьцыг буруу цуглуулсан	Сорьц цуглуулах аргачлалыг шалгах ба сорьцыг дахин цуглуулна.
	Сорьцыг буруу хадгалсан	Сорьцыг дахин цуглуулж бүх ажилбарыг давтан хийнэ. Сорьцыг зөвлөмж болгосны дагуу хадгална.
	Нуклейн хүчлийг ялгах явцад алдаа гарсан	Нуклейн хүчлийн концентрацийг шалгах, нуклейн хүчлийг дахин ялгана.
	Харгалзах ПГУ-ын тюртүүдэд нуклейн хүчил нэмэх явцад алдаа гарсан	Нуклейн хүчил агуулсан тюртын сорьцын дугаарыг шалгах, нуклейн хүчлийг ПГУ-ын зөв тюрт рүү нэмж өгөх. Шаардлагатай бол шинжилгээг давтан хийнэ.
	Саатуулагч /ингибитор/ байх	Сорцыг (1/3~1/10) харьцаагаар харьцаагаар давсны уусмалаар шингэлж, нуклейн хүчил ялгах явцаас эхлэн шинжилгээг дахин хийнэ.
	ПГУ холимог буруу бэлтгэх	ПГУ холимог бэлтгэхдээ бүх бүрэлдэхүүн хэсгийг нэмсэн эсэхийг шалгана. Урвалжийг ашиглахын өмнө заавал хомогенжүүлсэн (нэгэн төрлийн болгох) байна.
Олшруулалтын муруйн аль 1 циклд шүд үүсэх	ПГУ-ын тюрт дотор бөмбөлөг үлдсэн	Шинжилгээ эхлэхийн өмнө ПГУ-ын тюртыг центрифугдэнэ.

**“COVID-19 N and S1 RBD protein Human IgG kit” оношлуурыг ашиглан Фермент холбоот эсрэгбиеийн урвал (ФХЭБУ)-аар SARS-CoV-2 N болон S1 RBD уургийн IgG-ийг тодорхойлох шинжилгээний арга зүй**

**Шинжилгээнд хэрэглэгдэх урвалж бэлтгэх**

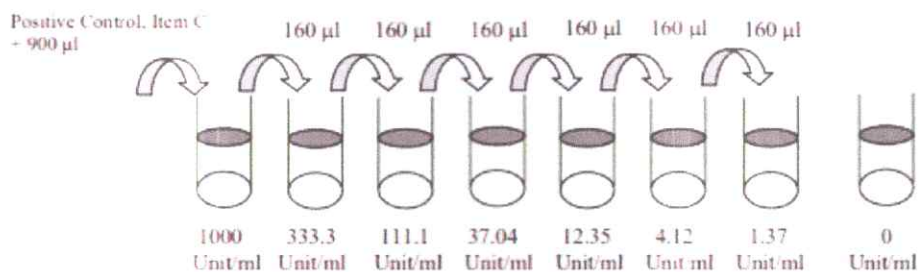
1. Шинжилгээнд хэрэглэгдэх бүх урвалж болон дээжүүдийг хэрэглэхээсээ өмнө тасалгааны температур (18 – 25<sup>0</sup>C)-т гэсгээж, тогтворжуулна.
2. 5X дээж шингэрүүлэх уусмал (J)-ыг шинжилгээнд хэрэглэхээсээ өмнө ионжуулсан эсвэл нэрсэн усаар 5 дахин шингэлж, 1X дээж шингэрүүлэгч уусмал болгон бэлтгэнэ.
3. 5X шинжилгээний шингэрүүлэгч уусмал В (E)-ыг шинжилгээнд хэрэглэхээсээ өмнө ионжуулсан эсвэл нэрмэл усаар 5 дахин шингэлж, 1X дээж шингэрүүлэгч В уусмалыг бэлтгэнэ.
4. 1X дээж шингэрүүлэгч уусмалаар дээж (ийлдэс)-ийг 1500 дахин шингэрүүлж бэлтгэнэ. Жишээ нь: 1µl ийлдэс дээр 1499 µl 1X дээж шингэрүүлэгч уусмал нэмнэ. Хамгийн сайн үр дүнд хүрэхийн тулд шингэрүүлсэн дээж бүрийг сайтар холино.

*Тайлбар 1: Шинжилгээнд хэрэглэгдэх нийт дээжийг урьдчилан тооцоолон хангалттай хэмжээгээр дээж шингэрүүлэгч уусмалыг бэлтгэнэ.*

*Тайлбар 2: Тунадас, бактерийн бохирдол, цусны улаан эсийн задрал явагдсан, уургийн суспенз бүхий дээжийг хэрэглэхээс зайлсхий.*

*Тайлбар 3: EDTA, гепарин сульфат, натрийн цитрат болон бусад антикоагулянтуудыг хэрэглэх нь үр дүнд нөлөөлөхгүй.*

5. Шалгалтын муруй байгуулах эерэг хяналтын уусмал бэлтгэх: Эерэг хяналтын шилтэй уусмал (C)-ыг бага зэрэг эргүүлнэ. 1000 Unit/ml концентрацитай эерэг хяналтын уусмал бэлтгэхийн тулд C шилтэй уусмал дээр 900 µl 1X дээж шингэрүүлэгч уусмал нэмж сайтар холино. 1X дээж шингэрүүлэгч уусмалаас 320 µl-ийг авч 7 туб тус бүр хийнэ. Энэхүү шингэрүүлтийг 2 багц болгон хийнэ. 1000 Unit/ml эерэг хяналтын уусмалыг ашиглан 2 багц шингэрүүлэлтийг хийнэ. Дараагийн шингэрүүлэлт хийхийн өмнө туб тус бүрийг сайтар холино. 1X дээж шингэрүүлэгчийн концентраци нь тэг (0 Unit/ml) болно.



6. Хэрэв 20X концентрацитай угаах буфер уусмал (B)-ыг талсжсан байвал тасалгааны температур хүртэл халааж, зөөлөн хутгаж уусгана. 1X угаагч буфер уусмалыг бэлтгэхдээ 40мл 20X концентрацитай угаагч буфер уусмалыг 800 мл хүртэл ионжуулсан эсвэл нэрмэл усаар шингэлж бэлтгэнэ.
7. Хэрэглэхээсээ өмнө биотинжүүлсэн анти-хүний IgG (Immunoglobulin G, IgG) эсрэгбиеийг агуулсан шилтэй уусмал (F)-ыг бага зэрэг эргүүлнэ. Эсрэгбиеийн концентрацитай урвалжийг бэлтгэхдээ савтай уусмал тус бүр дээр 1X шинжилгээний шингэрүүлэгч B уусмал (E)-аас 200 мкл-ыг нэмнэ. Пипетикээр зөөлөн холино (уг урвалжийн 4<sup>0</sup>C-д 5 өдөр хадгална.). Эсрэгбиеийн концентрацитай илрүүлэгч урвалж бүрийг 1X шинжилгээний шингэрүүлэгч B уусмал(E)-аар 100 дахин шингэрүүлж, шинжилгээний явцын 5-р алхамд хэрэглэнэ.
8. Хэрэглэхээсээ өмнө HRP-стрептавидин урвалж (G)-ийг пипетикээр зөөлөн холиж, бага зэрэг эргүүлнэ. HRP-стрептавидин урвалжийг 1X шинжилгээний шингэрүүлэгч B уусмал (E)-аар 800 дахин шингэлж бэлтгэх бөгөөд шинжилгээний явцын 7-р алхамд хэрэглэнэ.

*Жишээ нь: 800 дахин шингэрүүлсэн HRP-стрептавидины урвалжийг бэлгэхийн тулд 25 мл концентрацитай HRP-стрептавидины урвалж дээр 20 мл 1X шинжилгээний шингэрүүлэгч B уусмал (E)-ыг бэлтгэнэ. (шингэрүүлсэн уусмалыг дараагийн өдөр хэрэглэж болохгүй).*

#### **Шинжилгээний явц**

1. Шинжилгээ хийхээсээ өмнө бүх урвалж болон дээжүүдийг тасалгааны температур (18–25<sup>0</sup>C)-т тогтворжуулна. Эерэг хяналт болон дээжүүдийг хамгийн багадаа 2 хос хосоор нь хийхийг зөвлөж байна.
2. 96 нүхтэй бичил хавтангийн 8 нүхэнд эерэг хяналтын уусмал нэмж хийхээр бэлтгэнэ.
3. SARS-CoV-2 N ба S1 RBD уургаар бүрсэн эсвэл альбумин уургаар бүрсэн 96 нүхтэй бичил хавтангийн нүх тус бүр эерэг хяналт (уусмал бэлтгэх хэсгийн 5-р алхамд бэлтгэсэн)-ын уусмал болон дээж (уусмал бэлтгэх

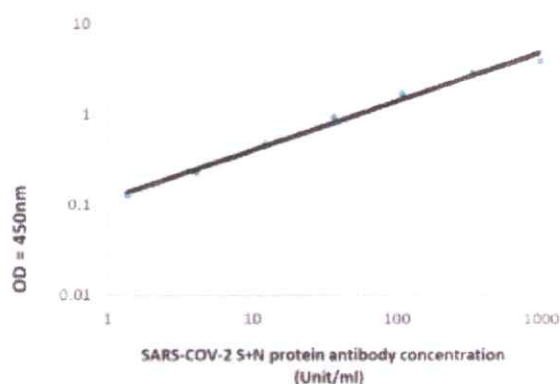
- хэсгийн 4-р алхамд бэлтгэсэн) тус бүрээс 100 мкл-ыг нэмнэ. Бичил хавтанг таглаж нэг цагийн турш тасалгааны температурт сэгсрэгчээр зөөлөн сэгсэрч инкубацлана.
4. Уусмалыг хаяж, 1X угаагч уусмалаар 4 удаа угаана. Олон сувагт пипетик эсвэл автомат угаагчийг ашиглан бичил хавтангийн нүх тус бүрийг 300  $\mu$ l 1X угаагч уусмалаар угаана. Алхам бүртээ бүх шингэнийг арилгах нь шинжилгээний гүйцэтгэлд хамгийн чухал ач холбогдолтой. Хамгийн сүүлийн угаалтын дараа угаагч буфер уусмалын үлдэгдлийг соруулж эсвэл юулж бүрэн зайлуулна. Бичил хавтанг цэвэр цаасан алчуур дээр доош харуулан хөмөрч угаагч уусмалыг бүрэн зайлуулна.
  5. Бичил хавтангийн нүх тус бүр урьдчилан бэлтгэсэн биотинжүүлсэн anti-Human IgG эсрэгбиеийн уусмал (уусмал бэлтгэх хэсгийн 7-р алхам)-аас 100 мкл-ийг нэмнэ. 30 минутын турш тасалгааны температурт сэгсрэгчээр зөөлөн сэгсэрч инкубацлана.
  6. Уусмалыг хаяж, 4-р алхмын угаах үйлдлийг давтан хийнэ.
  7. Урьдчилан бэлтгэсэн HRP-стрептавидиний уусмал (уусмал бэлтгэх хэсгийн 8-р алхмаас харна)-ыг бичил хавтангийн нүх тус бүр 100 мкл-ийг нэмж 30 минутын турш тасалгааны температурт сэгсрэгчээр зөөлөн сэгсэрч инкубацлана.
  8. Мөн уусмалыг хаяж, 4-р алхмын угаах үйлдлийг давтан хийнэ.
  9. Бичил хавтангийн нүх тус бүрт тетраметилбензидин (TMB)-ий нэг алхамт субстрат уусмал (H)-аас 100 мкл-ийг нэмж харанхуй орчинд тасалгааны температурт 15 минутын турш сэгсрэгчээр зөөлөн сэгсэрч инкубацлана.
  10. Бичил хавтангийн нүх тус бүр зогсоогч уусмал (I)-аас 50 мкл-ийг нэмж, 450 нм гэрэл шингээгч дээр шууд уншуулна.

#### **Үр дүнг боловсруулах**

1. Сөрөг хяналт болон дээжүүдийг агуулсан N болон S1 RBD уургаар бүрхсэн бичил хавтангийн нүх тус бүрээс гарч буй дохионы утгаас альбумин уургаар бүрхсэн бичил хавтангийн нүх тус бүрээс гарч буй дохионы утгыг хасаж тооцно. Энэ үед сөрөг OD утга гарч болзошгүйг анхаарна уу. Сөрөг OD утгыг 0 гэж тооцоолж болно.
2. Шалгах муруй: Багц бүрийн давхардсан эерэг хяналтын шингээлтийн утга болон N ба S1 RBD платенээс дээжээ хасаад мөн эерэг хяналтын оптик нягтралыг 0 утгыг хасаж тооцоолно. Sigma plot or Excel software

программыг ашиглан у-тэнхлэг дээр гэрлийн шингээлт, х-тэнхлэг дээр эерэг хяналтын концентраци (Unit/ml)-аас хамаарсан шалгах муруйг байгуулна. Шинжилгээ хийх бүртээ шалгах муруйг байгуулах шаардлагатай.

3. Шалгах муруйг ашиглан тооцоолсон утга нь 12.68 Unit/ml-ээс их байвал тухайн сорьцыг эерэг буюу дархлаа тогтсон гэж үзнэ.
4. Шалгах муруйг ашиглан тооцоолсон утга нь 12.68 Unit/ml-ээс бага байвал тухайн сорьцыг сөрөг буюу дархлаа тогтоогүй гэж үзнэ.



**“Anti-SARS-CoV-2 N protein Human IgG ELISA kit” оношлуурыг ашиглан фермент холбоот эсрэгбиеийн урвал (ФХЭБУ)-аар SARS-CoV-2-ын N уургийн IgG-ийг тодорхойлох шинжилгээний арга зүй**

#### **Шинжилгээний уусмал бэлтгэх**

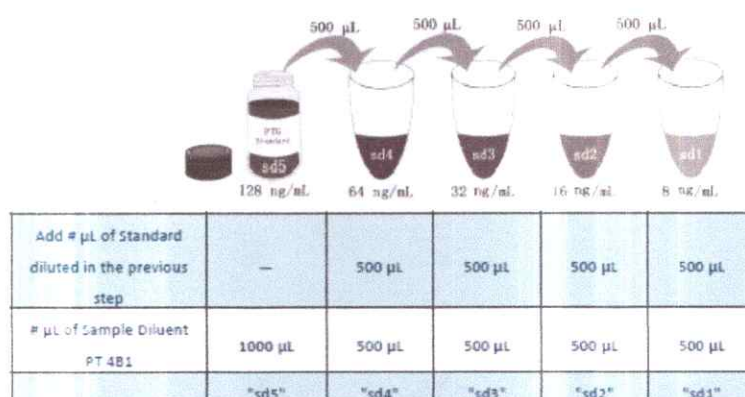
1. HRP-конъюгат хоёрдогч эсрэгбие: Шинжилгээ хийхийн өмнө 100X HRP-конъюгат anti-Human IgG эсрэгбиеийг илрүүлэх шингэрүүлэгч уусмалыг ашиглан 1:100 харьцаагаар шингэлнэ. 10 мкл HRP-конъюгат anti-Human IgG эсрэгбие + 990 мкл илрүүлэх шингэрүүлэгч уусмал нэмнэ.
2. Угаагч уусмал: 20X угаагч буфер уусмалыг хэрэглэхээсээ өмнө тасалгааны температур хүртэл гэсгээж, тогтворжуулна. 30 мл 20X угаагч буфер уусмал дээр 570 мл ионжуулсан эсвэл нэрмэл усыг нэмж шингэрүүлнэ. Хэрвээ угаагч буфер уусмалд талстууд байвал 37°C хүртэл зөөлөн халааж, талстыг бүрэн уусгана. Уусмалыг 2-8°C хадгална.

#### **Дээж бэлтгэх**

Ийлдэсний дээжийг шинжилгээний хязгаарт тохируулан шингэрүүлж шинжилгээг хийнэ. Шинжилгээ хийх дээж бүрийг 1:100 харьцаагаар

шингэрүүлэнэ. Шинжилгээ хийх бүрдээ стандарт муруйг байгуулна. Дараах стандарт муруйг жишээ болгов.

### Дээжний шингэрүүлэлт



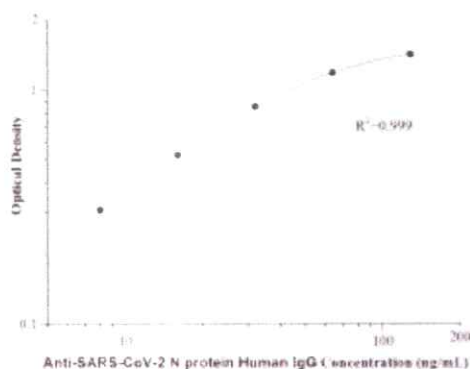
### **Шинжилгээ хийх үйл явц**

Шинжилгээ хийхийн өмнө бүх урвалж болон шинжилгээний хийх сорьцыг тасалгааны температурт тогтворжуулж, урвалж бүрийг зөөлөн холино.

1. Хяналтын уусмал болон шинжлэх дээжийг бичил хавтан "plate"-ы нүх тус бүр хос хосоор нь хийнэ
2. Бичил хавтангийн нүх тус бүрт байгаа 1:100 шингэрүүлсэн дээж тус бүр дээр стандарт уусмалаас 100мкл-ыг нэмнэ.
3. Бичил хавтанг битүүмжлэн таглаад, зөөлөн холино. Тасалгааны температурт 30 минут байлгана.
4. Бичил хавтангийн битүүмжилсэн тагийг онгойлгож нүх тус бүрт байгаа уусмалыг соруулан авч, нүх тус бүрт 1X угаагч буфер уусмалаас 350мкл хийж угаана. Энэ үйлдлийг 4 удаа давтан хийнэ.
5. Бичил хавтангийн нүх тус бүрт 100 мкл 1x HRP-конъюгат anti-human IgG хоёрдогч эсрэгбиеийн уусмалаас нэмнэ.
6. Бичил хавтанг битүүмжлэн таглан зөөлөн хольж, тасалгааны температур (25°C)-т 30 минут байлгана. Бичил хавтангийн нүх тус бүр дэх уусмалыг пипеткээр соруулж авна. Мөн угаах үйлдлийг 4 удаа давтан хийнэ.
7. Бичил хавтангийн нүх тус бүр субстрат уусмалаас 100мкл нэмнэ.
8. Тасалгааны температур (25°C)-т 10-15 минут байлган бичил хавтангийн нүх тус бүр 100 мкл зогсоогч уусмал нэмнэ.
9. ELISA уншигч багажинд 450 нм эсвэл 630 нм долгионы урт дээр хэмжинэ. Хэмжилт хийхдээ 5 минутаас хэтрүүлж болохгүй.

## Статистик боловсруулалт хийх

Стандарт уусмал болон дээж тус бүрийн дундаж утгыг гарган дундаж стандарт тэг утгыг хасна. 4 параметр логистик муруйг ашиглан регрессийн шинжилгээгээр илэрхийлэгдэх хамгийн сайн тохирох стандарт муруйг байгуулна. Х тэнхлэг дээр шингэрүүлж бэлтгэсэн уусмалын концентрацийн эсрэг Y тэнхлэг дээр стандарт тус бүрийн шингээлтийг тооцож стандарт муруйг байгуулна. Стандарт концентрацийг OD-ын уншилт бүртэй харьцуулах замаар өгөгдлийг шугаман болгож болно.



(ng/mL)	O.D	Average	Correcte
0	0.012 0.012	0.012	—
8	0.316 0.321	0.319	0.307
16	0.521 0.556	0.539	0.527
32	0.84 0.894	0.867	0.855
64	1.176 1.231	1.204	1.192
128	1.406 1.467	1.437	1.425

- Мэдрэг чанар

SARS-CoV-2-ийн эсрэг N уургийн хүний IgG-ийн илрүүлэх хамгийн бага концентраци нь 0.026 нг/мл байна.

**“Anti-SARS-CoV-2 S-RBD protein Human IgG ELISA kit” оношлуурыг ашиглан Фермент холбоот эсрэгбиеийн урвал (ФХЭБУ)-аар S-RBD уургийн IgG-ийг тодорхойлох шинжилгээ хийх арга зүй**

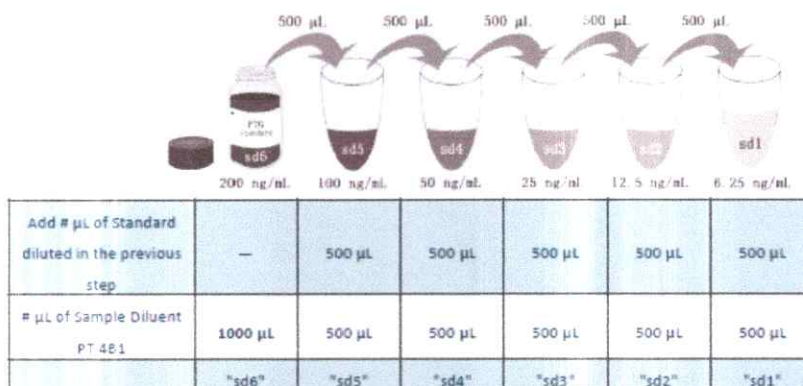
### Уусмал бэлтгэх

1. HRP-конъюгат хоёрдогч эсрэгбие: Шинжилгээ хийхийн өмнө 100X HRP-конъюгат хүний эсрэг IgG эсрэгбиеийг илрүүлэх шингэрүүлэгч уусмалыг ашиглан 1:100 харьцаагаар шингэлнэ. Жнь: 10 мкл HRP-конъюгат хүний эсрэг IgG эсрэгбие + 990 мкл илрүүлэх шингэрүүлэгч уусмал нэмнэ.
2. Шинжилгээ хийхээс өмнө 20X угаагч буфер уусмалыг тасалгааны температурт тэнцвэржүүлнэ. 30 мл 20X угаагч буфер уусмал дээр 570 мл ионгүйжүүлсэн, нэрмэл усыг нэмж шингэрүүлнэ. Хэрэв угаагч буфер уусмалд талстууд байвал 37°C хүртэл зөөлөн халааж, талстыг бүрэн уусгана. Уусмалыг 2-8°C хадгална.

## Дээж бэлтгэх

Ийлдэсний дээжийг шинжилгээний хязгаарт тохируулан шингэрүүлж шинжилгээг хийнэ. Шинжилгээ хийх дээж бүрийг 1:100 харьцаагаар шингэрүүлэнэ.

## Дээжний шингэрүүлэлт



## Шинжилгээ хийх үйл явц

Шинжилгээ хийхийн өмнө бүх урвалж болон шинжилгээ хийх сорьцыг тасалгааны температурт тогтворжуулж, урвалж бүрийг зөөлөн холино.

1. Хяналтын уусмал болон шинжлэх дээжийг бичил хавтан "plate"-гийн нүх тус бүр хос хосоор нь хийнэ
2. Бичил хавтангийн нүх тус бүрт байгаа 1:100 шингэрүүлсэн дээж тус бүр дээр стандарт уусмалаас 100 мкл-ыг нэмнэ. Бичил хавтанг битүүмжлэн таглаад, зөөлөн холино. Тасалгааны температурт 30 минут байлгана.
3. Бичил хавтангийн битүүмжилсэн тагийг онгойлгож нүх тус бүрт байгаа уусмалыг соруулан авч, нүх тус бүрт 1X угаагч буфер уусмалаас 350 мкл хийж угаана. Энэ үйлдлийг 4 удаа давтан хийнэ.
4. Бичил хавтангийн нүх тус бүрт 100 мкл HRP-коньюгат 1X хүний эсрэг IgG хоёрдогч эсрэгбиеийг нэмсэний дараа зөөлөн хольж, бичил хавтанг таглан тасалгааны температур (25°C)-т 30 минут байлгана.
5. Бичил хавтангийн нүх тус бүр дэх уусмалыг пипеткээр соруулж авна. Мөн угаах үйлдлийг 4 удаа давтан хийнэ.
6. Бичил хавтангийн нүх тус бүр 100 мкл тетраметилбензидин (TMB)-ий уусмалаас нэмж тасалгааны температурт 10-15 минут байлгаад бичил хавтангийн нүх тус бүр 100 мкл зогсоогч уусмал нэмнэ.

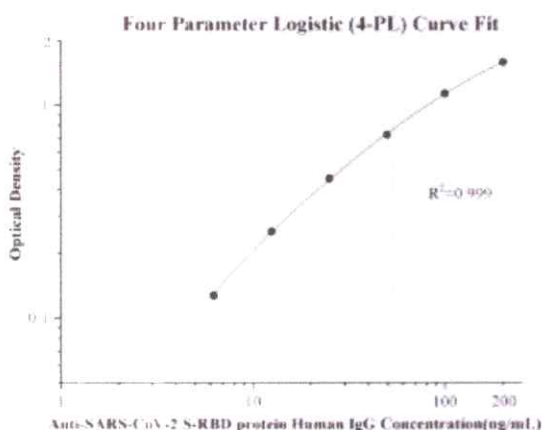


7. ELISA уншигч багажинд 450 нм эсвэл 630 нм долгионы урт дээр хэмжинэ. Хэмжилт хийхдээ 5 минутаас хэтрүүлж болохгүй.

### Статистик боловсруулалт хийх

Стандарт болон дээж тус бүрийн давхардсан уншилтыг дундажлаж, дундаж тэг стандарт шингээлтийг хасна ("sd0" уншилтын дунджаас авсан). Хамгийн сайн тохирох стандарт муруйг дөрвөн параметрийн логистик муруй тохируулга (4-PL) ашиглан регрессийн шинжилгээгээр тодорхойлж болно. Альтернатив хувилбар болгон х тэнхлэг дээрх концентрацийн эсрэг у тэнхлэг дээрх стандарт тус бүрийн дундаж шингээлтийг графикаар зурж стандарт муруйг байгуулж, хамгийн сайн тохирох муруйг зур. Стандарт концентрацийн бүртгэлийг OD-ийн уншилтын бүртгэлтэй харьцуулах замаар өгөгдлийг шугаман болгож болно. Хамгийн сайн тохирох шугамыг регрессийн шинжилгээгээр тодорхойлж болно. Энэ үйл явц нь өгөгдлийн хангалттай боловч нарийвчлал багатай нийцлийг бий болгоно.

Шинжилгээ хийх бүрдээ стандарт муруйг байгуулна. Дараах стандарт муруйг жишээ болгов.



(ng/mL)	O.D	Correcte
0	0.024	—
6.25	0.151	0.127
12.5	0.277	0.253
25	0.476	0.452
50	0.747	0.723
100	1.152	1.128
200	1.602	1.578

**“RayBio® COVID-19 S-ACE2 Binding Assay Kit II”** оношлуурыг ашиглан Фермент холбоот эсрэгбиеийн урвал (ФХЭБУ)-аар S-ACE2 холбогдох шинжилгээ хийх арга зүй

### Шинжилгээнд хэрэглэгдэх уусмал бэлтгэх

1. Шинжилгээ хийхээсээ өмнө оношлуурын урвалжууд болон дээжүүдийг тасалгааны температур (18–25°C)-т тогтворжуулна.

*Тайлбар: "Шинжилгээний урвалж"-ууд гэж дээж болон шинжилгээ хийхэд саатуулах боломжтой урвалжуудыг хэлнэ.*

2. 1х шинжилгээний шингэрүүлэгч уусмалыг бэлтгэж, хэрэглэхээсээ өмнө 5х шинжилгээний шингэрүүлэгч уусмал (E)-ыг нэрмэл эсвэл ионжуулсан усаар 5 дахин шингэрүүлнэ.
3. 20х концентрацитай угаах буфер уусмал (B) талсжсан байвал тасалгааны температур хүртэл халааж, зөөлөн хутган уусгана. Уг уусмал нь 25 мл-ээр савлагдсан байх бөгөөд концентрацитай угаагч уусмал дээр 475 мл ионжуулсан эсвэл нэрмэл ус нэмж 500 мл шингэлэн 1х угаагч буфер уусмалыг бэлтгэнэ.
4. RBD уураг (F)-ийг хэрэглэхээсээ өмнө бага зэрэг эргүүлнэ. "100х концентрацитай RBD уураг"-ийн уусмал бэлтгэхдээ хуруу шилтэй RBD урвалж дээр 50 мкл 1х шинжилгээний шингэрүүлэгч уусмал нэмж бэлтгэнэ. Үүнийг дээж шингэрүүлэх хэсгийн 3 болон 4-р алхамд хэрэглэнэ.
5. Өмнө бэлтгэсэн 100х RBD уургийн концентрацитай 50 мкл уусмлыг 1х шинжилгээний шингэрүүлэгч уусмалаар 100 дахин шингэлж 1х уургийн уусмалыг бэлтгэж, дээж шингэрүүлэх хэсгийн 5 болон 6-р алхамд хэрэглэнэ.

*Тайлбар: 100х концентрацитай RBD уургийн уусмалын хэмжээ (50 мкл) бүх туршилтанд тохирохгүй байж магадгүй. Судлаач энэ алхамыг хийхээс өмнө туршилтанд зориулж 100х RBD уургийн концентрацийг хэр хэмжээгээр шингэлэх ёстойг тодорхойлох ёстой.*

6. HRP-Conjugated Anti-IgG урвалжийг хэрэглэхээсээ өмнө бага зэрэг эргүүлнэ. 1х шинжилгээний шингэрүүлэгч уусмалаар 1000 дахин шингэлж "1х HRP-Conjugated Anti-IgG" уусмалыг бэлтгэнэ. Урвал бүрд 100 мкл 1х HRP-Conjugated Anti-IgG уусмал шаардлагатай бөгөөд туршилтанд хэр хэмжээтэй хэрэглэгдэхийг судлаач тооцоолно.

*Тайлбар: Бичил хавтангийн нэг нүхэнд 100 мкл 1х HRP-Conjugated Anti-IgG уусмал шаардлагатай бөгөөд шинжилгээнд хэрэглэгдэх бичил хавтангийн нүхний тоогоор үржүүлэн уусмалын эзэлхүүнийг тооцно. Соролтын алдааг тооцоолон шинжилгээнд хэрэглэхээр тооцоолсон нийт уусмалын эзэлхүүнийг 1.2-оор үржүүлэн тооцоолохыг зөвлөж байна.*

### **Шинжилгээний урвалж буюу дээж бэлтгэх:**

*Ерөнхий анхааруулах зүйлс*

Тунгийн хариу урвал: Титэмийн RBD-ACE2 комплексийн саатуулагчийг үнэлэхдээ түвшний муруй байгуулахыг зөвлөж байна. Энэ арга нь туршилтын урвалжийн тунгийн хариу урвалын хүрээ болон саатуулагчийг илрүүлэх хамгийн доод түвшинг тодорхойлоход судлаачдад тусалдаг. Шинжилгээний урвалжуудын мэдэгдэж буй шинж чанарт үндэслэн тохирох цуврал шингэрүүлэлтийг тодорхойлох ёстой гэдгийг анхаарах хэрэгтэй. Энэхүү цуврал шингэрүүлэлтийн үр дүнд шинжилгээний урвалжийн хамгийн сайн тохирох шингэрүүлэлтийг тодорхойлно.

Уусмал бэлтгэх: Титэм RBD уураг нь ACE2-той холбогдох шинжилгээний урвалжтай өрсөлдөх чадвартай байдаг тул шинжилгээнд хэрэглэгдэж буй бичил хавтангийн нүх тус бүрт хийж буй RBD уургийн концентраци бүр адилхан байх нь маш чухал. RBD уургийн концентраци өөр байвал дээжний концентраци нь өөр өөр байна.

Давталт: Бүх дээжүүд болон хяналтын уусмалуудыг хамгийн багадаа 2 давтан хийхийг зөвлөж байна. Тиймээс бэлтгэх уусмалын эзэлхүүнийг тооцоолохдоо давталтыг харгалзан үзэх шаардлагатай. Бичил хавтангийн нүх тус бүр 100 мкл-ийн эзэлхүүнтэй.

### **Цуврал шингэрүүлтийг бэлтгэх**

1. Шинжилгээний урвалжийн цуврал шингэрүүлэлтэнд хэрэглэгдэх тюрүүдийг дугаарлана.
2. Нэмэлт: Хоосон бланкны цуврал шингэрүүлэлтэнд хэрэглэгдэх тюрүүдыг шинжилгээний уусмалын тюрүүдтэй зэрэгцүүлэн дугаарлана.
3. Шинжилгээний урвалжийг хамгийн их концентрацитай уусмалаас нь цуврал шингэрүүлэлтийг хийх бөгөөд шингэрүүлэлт бүрт сайтар холино. Шинжилгээний урвалж дээр 1.25 мкл 100х концентрацитай RBD уусмал (уусмал бэлтгэх хэсгийн 4 дэх алхам)-аас нэмнэ. 1х шинжилгээний шингэрүүлэгчээр уусмалын эзэлхүүнийг 125 мкл хүртэл нэмнэ.

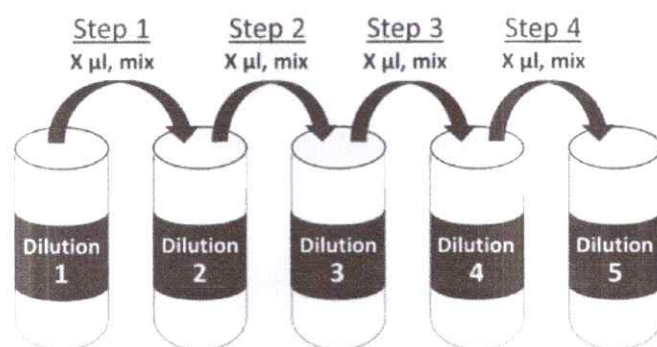
*Тайлбар: Тюрны хана дээр үлдэх дээж болон соролтын алдаа зэргийг тооцоохын тулд олишруулалт бүрт 125 мкл байхаар тэмдэглэсэн.*

4. Нэмэлт: Хоосон бланкны цуврал шингэрүүлэлтийг хийхдээ хамгийн их концентрацитай уусмалаас эхэлж шингэрүүлэх бөгөөд шингэрүүлэлт бүрийг сайтар холино. Хоосон бланк дээр 1.25 мкл 100х концентрацитай

RBD уураг (уусмал бэлтгэх хэсгийн 4-р алхамд бэлтгэсэн)-аас нэмнэ. Эзэлхүүнийг 125 мкл хүртэл 1х шинжилгээний шингэлэгчийг нэмнэ.

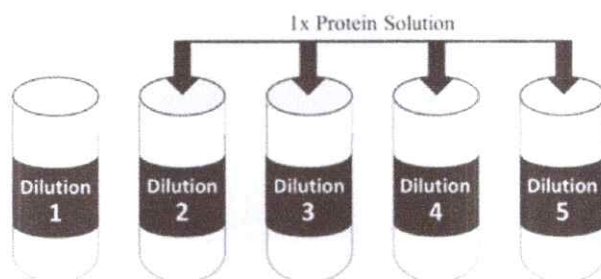
5. Үлдсэн цуврал шингэрүүлэлтүүдийг хийнэ.

а. Хамгийн их концентрацитай шингэлэх түбээс Х мкл-ыг соруулж “Шингэрүүлэлт 1” дугаартай түбэнд хийнэ. “Шингэрүүлэлт 1” дугаартай түбээс “Шингэрүүлэлт 2” дугаартай түбэнд хийнэ. Уусмалын эзэлхүүнийг 125 мкл хүртэл 1х уургийн уусмал (уусмал бэлтгэх хэсгийн 5-р алхам дээр бэлтгэсэн)-аас нэмнэ. Өмнөх концентрацитай Х мкл-ыг эцсийн концентраци хүртэл ашиглах бөгөөд цуврал шингэрүүлэлт бүрийг давтан хийнэ.



Жишээ нь: 1:10 цуврал шингэрүүлэлтийг бэлтгэхдээ “Шингэрүүлэлт 1”-ээс 12.5 мкл-ыг соруулж “Шингэрүүлэлт 2”-т хийж эзэлхүүнийг 125 мкл хүртэл 1х концентрацитай уургийн уусмалаас нэмнэ. Бүх шингэрүүлэлтийг дахин хийх бөгөөд шингэрүүлэлт бүрийг сайтар холино.

б. 1х уургийн уусмал (уусмал бэлтгэх хэсгийн 5-р алхам)-аас нэмнэ. Эцсийн шингэрүүлэлтийн эзэлхүүн 125 мкл байна.



Тайлбар: Шингэрүүлэлтийн тоо болон шингэрүүлэх хэмжээг судлаач тооцоолно.

6. 1х уургийн уусмалаас 125 мкл-ыг соруулж тусдаа өөр түбэнд хийж “0 mM” гэж хаяглана. Энэхүү түбд шинжилгээний уусмал агуулагдаагүй бөгөөд “0 mM” нь эерэг хяналтын уусмал болно.

*Тайлбар: Энэхүү эерэг хяналтын уусмал нь шинжилгээний уусмалд байгаа саатуулагчийг тодорхойлоход шаардлагатай. Энэ шинжилгээг гүйцэтгэх бүртээ хяналтын дээжийг ашигладаг. Хамгийн оновчтой шингэрүүлэлтийг тодорхойлсны дараа ч энэхүү хяналтын уусмалыг хэрэглэдэг.*

7. 1х шинжилгээний шингэрүүлсэн уусмалаас 125 мкл-ыг соруулж өөр нэг тيوبэнд хийж “Урвалжийн бланк” гэж хаяглана. Энэхүү тيوبтэй уусмалд шинжилгээний урвалж болон 1х уургийн уусмал агуулагдахгүй бөгөөд энэ нь сөрөг хяналтын уусмал болно.

*Тайлбар: Хэрвээ шинжилгээ хийхдээ хоосон бланкны хяналтыг оруулаагүй бол шинжилгээ хийх бүртээ оруулж, сөрөг хяналтыг оруулах хэрэгтэй болдог. Хамгийн оновчтой шингэрүүлэлтийг тодорхойлсны дараа ч гэсэн энэ хяналт шаардлагатай болдог.*

*Тайлбар: Сөрөг хяналтаас илүү хоосон бланкны хяналтыг ашигладаг.*

#### **Шинжилгээ хийх үйл явц**

1. Бүх урвалжийг хэрэглэхээсээ өмнө тасалгааны температур (18-25<sup>0</sup>C)-т тогтворжуулна.
2. 8 эгнээ нүхтэй микрохавтанг шинжилгээндээ ашиглаж, хаяглана.
3. Микрохавтангийн зохих нүхэнд шинжилгээний уусмал бүрээс 100 мкл-ыг нэмнэ.
4. Микрохавтанг битүүмжлэн таглаж тасалгааны температурт 2.5 цаг эсвэл 4<sup>0</sup>C-т нэг шөнө зөөлөн сэгсэрч инкубацлана.
5. Уусмалыг асгаж 1х угаагч уусмалаар 4 удаа угаана. Нүх бүрийг 1х угаагч буфер (300 мкл)-ээр угаах бөгөөд угаахдаа олон сувагтай пипетик эсвэл автомат угаагчийг ашиглана.
6. Нүх бүрт 1х HRP-коньюгат anti-IgG бэлтгэсэн уусмал (уусмал бэлтгэх хэсгийн 6-р алхам)-аас 100 мкл нэмнэ. Тасалгааны температурт 1 цаг зөөлөн сэгсэрч инкубацлана.
7. Уусмалыг хаяж, дахин 4 удаа угаана.
8. ТВМ нэг-алхамт субстарт урвалжаас нүх бүрт 100 мкл нэмнэ. Харанхуй орчинд тасалгааны температурт 30 минут зөөлөн сэгсэрч инкубацлана.
9. Нүх бүрт 50 мкл зогсоогч уусмалаас нэмнэ.
10. 450 нм-т нэн даруй уншуулна.



ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ЯАМНЫ  
АНАГААХ УХААНЫ ЁС ЗҮЙН ХЯНАЛТЫН ХОРООНЫ  
ТОГТООЛ

2024 оны 01 сарын 22 өдөр

Дугаар 24/002

Улаанбаатар хот

Судалгааг хаах дүгнэлт гаргах тухай

Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2024 оны 01 дүгээр сарын 22-ны өдрийн 24/01 дүгээр хурлын протоколыг үндэслэн ТОГТООХ НЬ:

1. "(КОВИД-19) вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа" Улсын төсвийн санхүүжилттэй, яамны захиалгат төслийг судлаач, Анагаах ухааны доктор Г.Цогзолмаагийн удирдлаган дор 2020-2022 онд багтаан хэрэгжүүлж, гүйцэтгэсэн ба уг судалгааны ажил нь био анагаахын ёс зүйн удирдамжуудыг баримтлан ажилласан тул хаахыг зөвшөөрсүгэй.

ДАРГА

Д.ЦЭРЭНДАВГА

11.001.0075.1.0087.000

149123060



## Antibody responses to mRNA versus non-mRNA COVID vaccines among the Mongolian population

Enkhbold Sereejav<sup>a</sup>, Ankhbayar Sandagdorj<sup>b</sup>, Purevbat Bazarjav<sup>b,c</sup>, Sarangua Ganbold<sup>b</sup>, Altansukh Enkhtuvshin<sup>b</sup>, Naranzul Tsedenbal<sup>b</sup>, Bayasgalan Namuuntsetseg<sup>b</sup>, Khishigmunkh Chimedregzen<sup>b</sup>, Darmaa Badarch<sup>b</sup>, Dashpagma Otgonbayar<sup>b</sup>, Bayarzaya Artbazar<sup>d</sup>, Oyunsuren Enebish<sup>a</sup>, Erdembileg Tsevegmid<sup>a</sup>, Huricha Baigude<sup>c</sup>, Uyanga Batzorig<sup>e</sup>, Bumdelger Batmunkh<sup>b</sup>, Baigalmaa Jantsansengee<sup>b</sup>, Chinbayar Tserendorj<sup>b</sup>, Bayarsaikhan Dorjderem<sup>b</sup>, Bilegtsaikhan Tsolmon<sup>b,\*</sup>, Tsogzolmaa Ganbold<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Ministry of Health, Ulaanbaatar, Mongolia

<sup>b</sup> National Center for Communicable Diseases, Ulaanbaatar, Mongolia

<sup>c</sup> Inner Mongolia University, Hohhot, China

<sup>d</sup> World Health Organization, Ulaanbaatar, Mongolia

<sup>e</sup> University of California, San Diego, California, USA

### ARTICLE INFO

**Keywords:**  
 COVID-19  
 Vaccine  
 Antibody response  
 Binding inhibition  
 Severity

### ABSTRACT

**Background:** A nationwide vaccination program against coronavirus disease 2019 (COVID-19) was started in Mongolia 4 months after the first local transmission, which occurred in November 2020. Previous studies have reported that two doses of COVID-19 vaccine result in increased antibody against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). A study was conducted in Mongolia 2 weeks after the second vaccine dose. In the present study, the serum levels of antibodies of individuals 6 months after natural SARS-CoV-2 infection were compared with those of individuals who had not been infected or had been infected but had received two doses of vaccine, including BNT162b2, ChAdOx1 n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, and BBIBP-CorV, which were used for COVID-19 in Mongolia.

**Methods:** Of the 450 participants in this study, 237 (52.66%) were female and 213 (47.33%) were male. Four hundred people with or without SARS-CoV-2 infection who received two doses of 4 different COVID-19 vaccine participated in the vaccine groups and vaccine plus SARS-CoV-2 infection groups (50 in each group) and 50 individuals previously infected with SARS-CoV-2 participated in the unvaccinated group. Total antibody against SARS-CoV-2 infection, anti-SARS-CoV-2 N and S protein human IgG, and antibody inhibiting RBD-ACE2 binding were tested.

**Results:** In the BNT162b2 vaccine group, total antibody against SARS-CoV-2 remained constant until 6 months, while the other vaccine groups showed a significant decrease, as compared to the unvaccinated group. The level of anti-SARS-CoV-2 S-RBD protein IgG was significantly increased in the ChAdOx1 n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, and BNT162b2 vaccine groups as compared to the unvaccinated group. Participants in the BNT162b2 vaccine group had higher ACE2 inhibition efficiency compared to the other vaccine groups as well as the unvaccinated group.

**Conclusions:** The BNT162b2 vaccine showed the highest level of antibody against SARS-CoV-2, followed by the BBIBP-CorV, Gam-COVID-Vac, and ChAdOx1 n-CoV-19 vaccines. The level of antibodies was increased in people infected with SARS-CoV-2 after vaccination, as compared to uninfected but vaccinated individuals.

### 1. Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was first

reported in Hubei Province, People's Republic of China at the end of December 2019 and then spread rapidly around the world [1–5]. Mongolia reported the first local transmission in November 2020 [6] and started a nationwide vaccination program against COVID-19 in March 2021.

\* Corresponding authors: T. Ganbold, B. Tsolmon, National Center for Communicable Diseases of Mongolia, Nam Yan Ju Street, Ulaanbaatar 210648, Mongolia.  
 E-mail addresses: [ts.bilegtsaikhan@nccd.gov.mn](mailto:ts.bilegtsaikhan@nccd.gov.mn) (B. Tsolmon), [g.tsogzolmaa@nccd.gov.mn](mailto:g.tsogzolmaa@nccd.gov.mn) (T. Ganbold).

<https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2023.05.002>

Received 8 January 2023; Received in revised form 8 May 2023; Accepted 10 May 2023

2772-7076/© 2023 Published by Elsevier Ltd on behalf of International Society for Infectious Diseases. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 International license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

COVID-19 vaccines including BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx1 n-CoV-19 (AstraZeneca), Gam-COVID-Vac (Sputnik V), and BBIBP-CorV (Vero cell) have been shown to reduce hospitalization and mortality rates [6,7]. Studies have reported that neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 virus show protection from this infection [8].

The reported seroprevalence of SARS-CoV-2 infection has varied across different regions including Southeast Asia, Africa, the Eastern Mediterranean, America, and Western Pacific, with rates ranging from 1.7% to 19.6% [9]. A national population survey published in 2021 reported a seroprevalence of around 1.45% in Mongolia [10].

Studies have reported the antibody response after vaccination with the COVID-19 vaccines. A study conducted by Dashdorj et al. tested the antibody responses to four types of vaccine available in Mongolia at around 80–90 days after the second dose of vaccine in July 2021 [11] and showed the Pfizer/BioNTech vaccine to have the highest blocking activity of receptor binding domain (RBD)–angiotensin-converting enzyme receptor 2 (ACE2), followed by the AstraZeneca vaccine, then Sputnik V and Sinopharm [11].

Evaluating the titer of antibodies against SARS-CoV-2 infection before the third dose or after the full two doses of COVID-19 vaccines is essential for virus containment and vaccine choice. This study was performed to compare the levels of antibodies against N and S1 RBD, as well as the antibody inhibiting RBD–ACE2 binding, of four different vaccines at 6 months after the second dose in Mongolia: BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), ChAdOx1 n-CoV-19 (AstraZeneca), Gam-COVID-Vac (Sputnik V), and BBIBP-CorV (Vero cell).

## 2. Participants and methods

### 2.1. Study participants

Two hundred individuals without SARS-CoV-2 infection who had received two doses of vaccine were included in the vaccine groups (50 in each group: BBIBP-CorV, ChAdOx1 n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, and BNT162b2), and two hundred individuals who had been infected with SARS-CoV-2 infection 28–64 days after vaccination were included in vaccine plus SARS-CoV-2 infection groups (50 in each group: BBIBP-CorV + COVID-19, ChAdOx1 n-CoV-19 + COVID-19, Gam-COVID-Vac + COVID-19, and BNT162b2 + COVID-19) and 50 individuals who had previously been infected with SARS-CoV-2 were included in the unvaccinated group. A study to determine SARS-CoV-2 antibodies was conducted 6 months after the second vaccine dose, from October 18, 2021 to January 5, 2022 in Mongolia. All participants provided written informed consent. People who refused to participate, those who had only received the first vaccine dose, and people who had only recently received their second dose of vaccine were excluded from this study. Ethical approval was obtained from the research ethics review boards of the Ministry of Health of Mongolia and the National Center for Communicable Diseases.

### 2.2. Sample collection

All samples were collected before injecting the third dose of vaccine or at 178–221 days after the second dose at the National Center for Communicable Diseases and other vaccination sites. Participants were asked to fill out a survey questionnaire and then 3 ml of venous blood was collected into gel separation tubes (EDTA-treated or citrate-treated) and transported to the laboratory of the National Center for Communicable Diseases according to the sample transportation guidelines.

### 2.3. Detection of anti-SARS-CoV-2 N and S protein IgG

Serum or plasma was obtained from the collected whole blood samples by centrifuging at 1000–2000 × g for 10 minutes in a refrigerated

centrifuge. These samples were later tested at the laboratory of the National Center for Communicable Diseases in Ulaanbaatar, Mongolia. All samples were tested to detect total antibody against N and S1 RBD by COVID-19 N and S1 RBD protein Human IgG ELISA Kit (RayBiotech Life Inc., Norcross, GA, USA) and for anti-SARS-CoV-2 N and S protein human IgG by anti-SARS-CoV-2 S-RBD and anti-SARS-CoV-2 N protein Human IgG ELISA Kit (Proteintech, Chicago, IL, USA) according to the manufacturers' protocols. Samples were added to wells coated with the SARS-CoV-2 N and S1 RBD proteins, and then biotinylated anti-human IgG antibody was added to each well. The horseradish peroxidase (HRP)–3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) reaction was inhibited after adding stop solution. The intensity of the yellow color was then measured at 450 nm by an ELISA reader.

### 2.4. SARS-CoV-2 spike protein–ACE2 binding assay

Serum was obtained from the collected whole blood by centrifuging at 1000–2000 × g for 10 minutes in a refrigerated centrifuge and was later tested at the laboratory of the National Center for Communicable Diseases in Ulaanbaatar, Mongolia. Antibody inhibiting RBD–ACE2 binding was tested in all samples by COVID-19 Spike-ACE2 Binding Assay (RayBiotech Life, Inc. Norcross, GA, USA) according to the manufacturer's protocol. Plasma was diluted at 1:10 and then added to the recombinantly expressed ACE2 coated plate in the presence of recombinant S-RBD protein with an Fc tag; 100 μl 1X HRP-conjugated IgG antibody solution was added to each well. Unbound S-RBD was removed with washing, and an HRP-conjugated IgG was then applied to the wells in the presence of TMB substrate. The HRP-conjugated IgG binds to the S-RBD protein and reacts with the TMB solution. The HRP–TMB reaction was then inhibited after adding stop solution. The intensity of the yellow color was measured at 450 nm. The percentage binding inhibition results were calculated based on the optical density (OD) as follows:  $BI\% = [(OD \text{ of '0 mM' positive control} - OD \text{ of test reagent}) / (OD \text{ of '0 mM' positive control})] \times 100$ .

### 2.5. Statistical analysis

Two-way analysis of variance (ANOVA) was used to analyze the difference between the means of more than two groups. An unpaired *t*-test was used to compare the means of two independent or unrelated groups. One-way ANOVA was used to compare the means of three or more unmatched groups. *P* < 0.05 was considered as statistically significant.

## 3. Results

### 3.1. Study population and clinical characteristics

A total of 450 individuals – 237 female (52.66%) and 213 male (47.33%) – participated in this study. Of the 450 participants, 85 (18.9%) were aged 19–28 years, 99 (22%) were 29–38 years, 87 (19.3%) were 39–48 years, 91 (20.2%) were 49–58 years, 58 (12.9%) were 59–68 years, and 30 (6.7%) were ≥69 years of age (Table 1). Fifty-four of the participants in the BBIBP-CorV vaccine and BBIBP-CorV + COVID-19 group were female, while 46 were male. Forty-six participants in the ChAdOx1 n-CoV-19 and ChAdOx1 n-CoV-19 + COVID-19 groups were female and 54 were male. Fifty-six of the participants in the Gam-COVID-Vac and Gam-COVID-Vac + COVID-19 groups were female and 44 were male. Fifty-three participants in the BNT162b2 and BNT162b2 + COVID-19 groups were female, while 47 were male. The average age was  $48.59 \pm 13.35$  years in the two groups of BNT162b2 vaccine,  $50.56 \pm 16.32$  years in the Gam-COVID-Vac groups,  $35.64 \pm 9.4$  years in the ChAdOx1 n-CoV-19 groups, and  $40.50 \pm 15.91$  years in the BBIBP-CorV groups.

The severity of COVID-19 and hospitalization for COVID-19 were evaluated in the unvaccinated participants with previous SARS-CoV-2





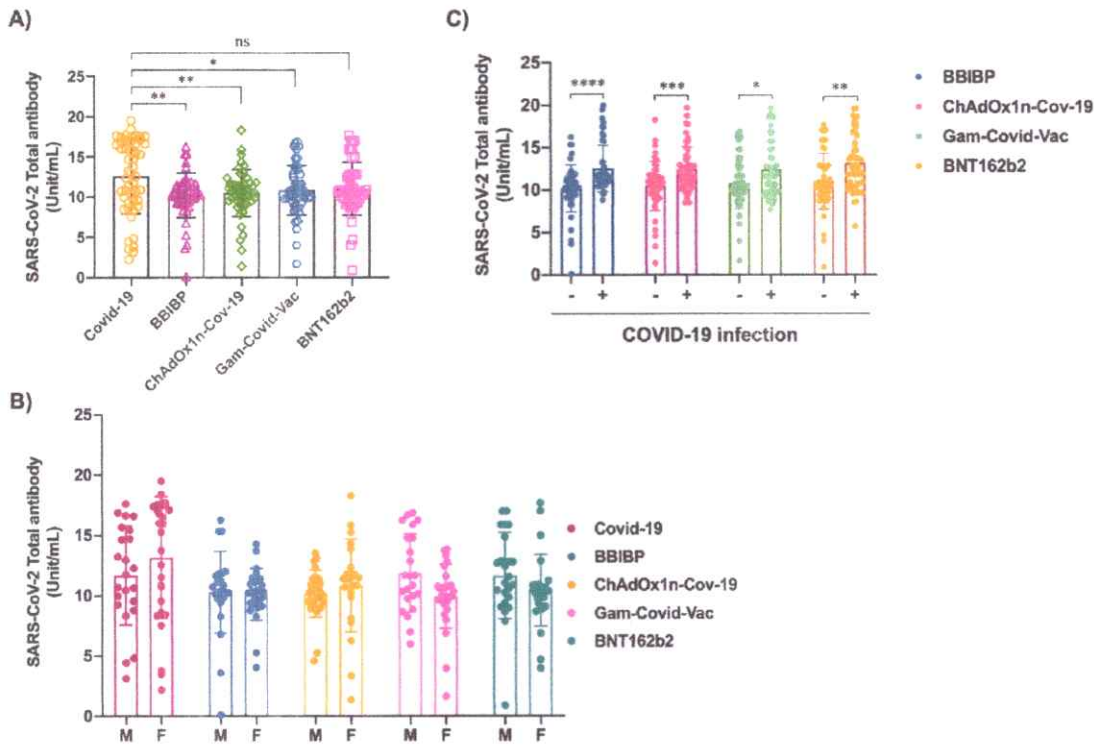


Figure 1. Levels of SARS-CoV-2 total antibody: (A) in participants previously infected with SARS-CoV-2 who had not been vaccinated (Covid-19) and participants in the COVID-19 vaccine groups; (B) in each group according to sex; (C) in participants who got COVID-19 after two doses of vaccine: ‘-’ represents people not infected with SARS-CoV-2 after two doses of vaccine; ‘+’ represents people who became infected with SARS-CoV-2 after the vaccinations. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$ .

infection and in the participants after COVID-19 vaccination plus SARS-CoV-2 infection groups (Table 1). The highest percentage of asymptomatic infection was found in the group vaccinated with BBIBP-CorV, followed by those vaccinated with ChAdOx1 n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, and BNT162b2, when compared to the group infected with COVID-19. The percentage of severe cases of COVID-19 was similar across the vaccinated groups, regardless of the COVID-19 vaccine used.

### 3.2. Expression of total antibody against SARS-CoV-2 N protein and S1 protein RBD after the vaccine

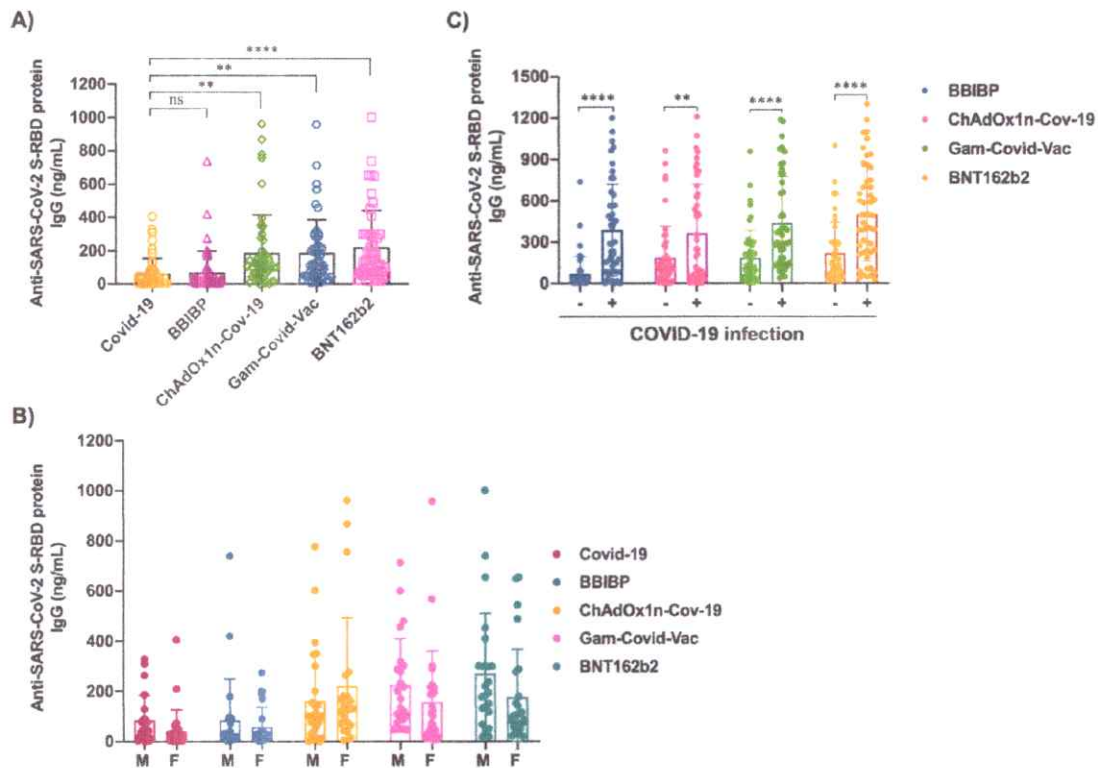
IgG against SARS-CoV-2 S protein is produced after either natural SARS-CoV-2 infection or after inoculation with mRNA or adenoviral vector (AdV) vaccine [12]. To determine the immune response of the Mongolian population to the different vaccines (i.e., BBIBP-CorV, ChAdOx1 n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, and BNT162b2 vaccines), the titers of SARS-CoV-2-specific antibodies were tested in the sera of all participants. First, total IgG against SARS-CoV-2 N and S1 protein RBD was tested in all participants. Sixty percent of the unvaccinated participants (who had previously been infected with SARS-CoV-2) had positive total antibody against SARS-CoV-2 N and S1 protein RBD, while 40% of them had negative results. Regarding the vaccinated participants, 78% of those in the BBIBP-CorV vaccine group, 90% of those in the ChAdOx1 n-CoV-19 vaccine group, 94% of the participants in the Gam-COVID-Vac vaccine group, and 100% of the BNT162b2 vaccine group had positive total antibody against SARS-CoV-2 N and S1 RBD protein. There was a statistically significant decrease in level of total antibody against SARS-CoV-2 N and S1 RBD protein after inoculation with BBIBP-CorV, ChAdOx1 n-CoV-19, or Gam-COVID-Vac vaccine as compared with the unvaccinated group, while no significant difference was observed between the BNT162b2 vaccine group and the unvaccinated group (Figure 1A).

In the unvaccinated group, the mean level of total antibody against SARS-CoV-2 N and S1 RBD protein was  $11.41 \pm 3.99$  U/ml for male par-

ticipants and  $13.54 \pm 4.96$  U/ml for female participants. In the BBIBP-CorV vaccine group, the mean level of total antibody was  $10.31 \pm 3.39$  U/ml for male participants and  $10.12 \pm 2.22$  U/ml for female participants. In the ChAdOx1 n-CoV-19 vaccine group, total antibody was  $10.18 \pm 1.95$  U/ml for male participants and  $10.85 \pm 3.85$  U/ml for female participants. For the Gam-COVID-Vac participants, total antibody was  $11.88 \pm 3.23$  U/ml for male participants and  $9.93 \pm 2.42$  U/ml for female participants. In the BNT162b2 vaccine group, total antibody was  $11.64 \pm 3.56$  U/ml for male participants whereas it was  $10.41 \pm 2.97$  U/ml for female participants. The level of total antibody against SARS-CoV-2 N and S1 RBD protein of female participants was significantly reduced in the BBIBP-CorV, Gam-COVID-Vac, and BNT162b2 vaccine groups as compared to the unvaccinated group (Figure 1B). The total antibody against SARS-CoV-2 N and S1 RBD protein was significantly increased among people infected with SARS-CoV-2 again after vaccine than in the people without COVID-19 ( $P < 0.05$ ) (Figure 1C).

### 3.3. Level of anti-SARS-CoV-2 S-RBD IgG

The median level of anti-SARS-CoV-2 S-RBD protein IgG was 26.93 ng/ml in the unvaccinated group, 26.184 ng/ml in the BBIBP-CorV vaccine group, 110.14 ng/ml in the ChAdOx1 n-CoV-19 vaccine group, 121.725 ng/ml ( $188.39 \pm 195.95$  ng/ml) in the Gam-COVID-Vac vaccine group, and 140.761 ng/ml in the BNT162b2 vaccine group. The titer of anti-SARS-CoV-2 S-RBD protein IgG was significantly increased in the ChAdOx1 n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, and BNT162b2 vaccine groups as compared to the unvaccinated group (Figure 2A). Higher anti-SARS-CoV-2 S-RBD protein IgG was observed in both female and male participants in the ChAdOx1 n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, and BNT162b2 vaccine groups than in the unvaccinated group ( $P < 0.05$ ). The level of anti-SARS-CoV-2 S-RBD protein IgG was higher in male participants than in female participants who received BBIBP-CorV, Gam-COVID-Vac, and BNT162b2 (Figure 2B). The level of anti-SARS-CoV-2



**Figure 2.** Titers of anti-SARS-CoV-2 S-RBD protein: (A) in participants previously infected with SARS-CoV-2 who had not been vaccinated (Covid-19) and participants in the COVID-19 vaccine groups; (B) in each group according to sex; (C) in participants who got COVID-19 after receiving the vaccines: ‘-’ represents people not infected with SARS-CoV-2 after two doses of vaccine; ‘+’ represents people who became infected with SARS-CoV-2 after the vaccinations. \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001, \*\*\*\*P < 0.0001.

S-RBD protein IgG was significantly increased in people infected with SARS-CoV-2 after receiving the vaccines as compared to the people not infected with SARS-CoV-2 after the vaccines ( $P < 0.05$ ) (Figure 2C).

### 3.4. Titer of anti-SARS-CoV-2 N protein IgG after vaccine

SARS-CoV-2 N IgG was produced after BBIBP-CorV (Vero cell) vaccine. However, it was not produced after the BNT162b2, Gam-COVID-Vac, and ChAdOx1 n-CoV-19 vaccines [11]. The median anti-SARS-CoV-2 N protein IgG was 45.975 ng/ml in the unvaccinated group, 57.853 ng/ml in the BBIBP-CorV vaccine group, 0.785 ng/ml in the ChAdOx1 n-CoV-19 group, 0.31 ng/ml in the Gam-COVID-Vac group, and 0.083 ng/ml in the BNT162b2 group. The ChAdOx1 n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, and BNT162b2 vaccine groups did not produce SARS-CoV-2 N antigen anti-SARS-CoV-2 N protein IgG ( $P < 0.05$ ) (Figure 3A). The level of anti-SARS-CoV-2 N protein IgG was significantly increased in the participants infected with SARS-CoV-2 after vaccination as compared to those not infected with SARS-CoV-2 (Figure 3B).

### 3.5. Binding inhibition of the vaccine to the S-ACE2 complex

SARS-CoV-2 infects people by binding to ACE2 (angiotensin-converting enzyme receptor 2) on the epithelial cell surface of the lungs [13]. Thus, determining the binding inhibition of the vaccines against SARS-CoV-2 infection is important to evaluate the effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2. The percentage binding inhibition was higher in participants infected with SARS-CoV-2 after receiving BBIBP-CorV, Gam-COVID-Vac, ChAdOx1 n-CoV-19, and BNT162b2 vaccines than in the unvaccinated participants and the vaccinated participants who did not have a SARS-CoV-2 infection. At lower dilution ( $1:10^1$ ), participants infected with SARS-CoV-2 after receiving two doses of BBIBP-

CorV, Gam-COVID-Vac, or BNT162b2 vaccine had a higher percentage of binding inhibition to ACE2 as compared to the unvaccinated participants and the vaccinated participants who did not have a SARS-CoV-2 infection. There was a statistically significant difference in percentage of binding inhibition to the S-ACE2 complex between the BBIBP-CorV vaccine group participants who did not have SARS-CoV-2 infection and the group participants who had SARS-CoV-2 infection after BBIBP-CorV vaccine at  $1:10^2$  and  $1:10^4$  dilution (Figure 4A). People who received two doses of BBIBP-CorV, ChAdOx1 n-CoV-19, and Gam-COVID-Vac vaccine had higher binding inhibition to ACE2 than those in the unvaccinated group (previously infected with SARS-CoV-2) at no dilution of serum. However, there was no statistically significant difference between the unvaccinated group and the BBIBP-CorV, ChAdOx1 n-CoV-19, and Gam-COVID-Vac vaccine groups who did not have SARS-CoV-2 infection. The group with SARS-CoV-2 infection after receiving BNT162b2 and ChAdOx1 n-CoV-19 vaccines had significantly increased percentages of binding inhibition to ACE2 complex than the BNT162b2 and ChAdOx1 n-CoV-19 vaccine groups who did not have SARS-CoV-2 infection at  $1:10^2$  and  $1:10^3$  dilution (Figure 4B, D). The binding inhibition was significantly increased in the group with SARS-CoV-2 infection after receiving Gam-COVID-Vac as compared to those in this vaccine group who did not have SARS-CoV-2 infection at  $1:10^1$  and  $1:10^2$  dilution (Figure 4C). Participants in the BNT162b2 vaccine group had higher binding inhibition to ACE2 than those in the unvaccinated group at no dilution of serum (Figure 4D).

## 4. Discussion

Vaccines against SARS-CoV-2 infection have been shown to be the most effective way to control the COVID-19 pandemic. To evaluate the effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection, the current

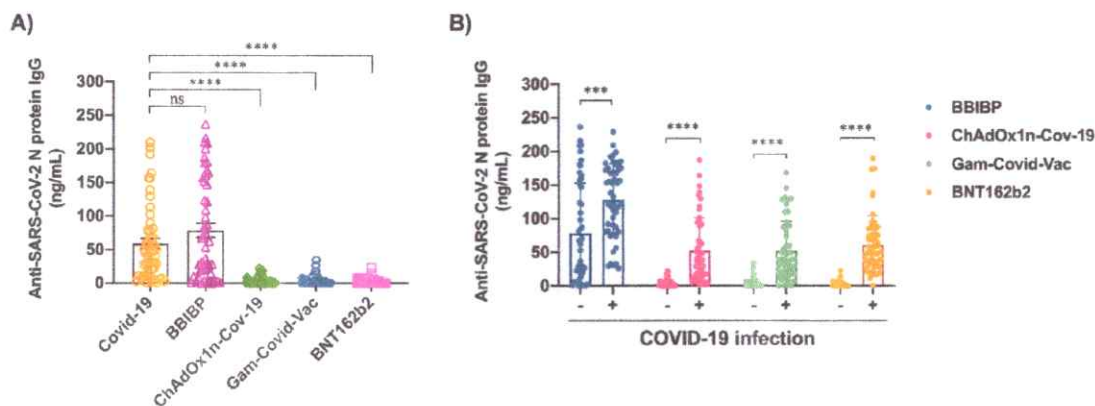


Figure 3. Titer of anti-SARS-CoV-2 N protein IgG: (A) in participants previously infected with SARS-CoV-2 who had not been vaccinated (Covid-19) and participants in the COVID-19 vaccine groups; (B) in participants who got COVID-19 after receiving the vaccines: ‘-’ represents people not infected with SARS-CoV-2 after two doses of vaccine; ‘+’ represents people who became infected with SARS-CoV-2 after the vaccinations. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$ .

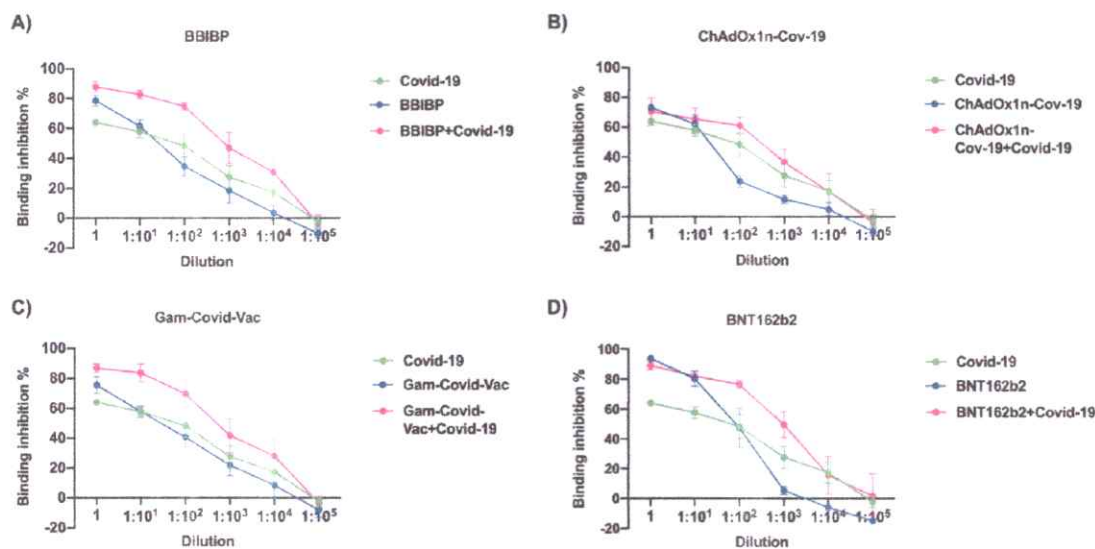


Figure 4. Percentage binding inhibition results of the COVID-19 Spike-ACE2 Binding Assay in participants previously infected with SARS-CoV-2 who had not been vaccinated (Covid-19), participants in the COVID-19 vaccine groups who did not get COVID-19 and individuals in vaccine plus SARS-CoV-2 infection groups who got COVID-19 after two doses of vaccine: (A) BBIBP-CorV (Vero cell) vaccine, (B) ChAdOx1 n-CoV-19 vaccine (AstraZeneca), (C) Gam-COVID-Vac vaccine (Sputnik), and (D) BNT162b2 vaccine (Pfizer/BioNTech). \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$ .

study investigated the immune response of vaccinated participants at around 6 months after the second dose of the vaccines available in Mongolia. This study showed the greatest positive expression of total IgG against SARS-CoV-2 N and S1 RBD protein in the BNT162b2 vaccine group (all participants), followed by the Gam-COVID-Vac vaccine, ChAdOx1 n-CoV-19 vaccine, and BBIBP-CorV vaccine groups. Previous studies have reported that 92–100% of subjects who received BBIBP-CorV vaccine had increased binding antibodies at 28 days after vaccination [14]. A study conducted in Hungary showed 100% effectiveness of all vaccines for subjects aged 16–44 years [15]. Consistent with the results of other studies, the current study found higher expression of anti-SARS-CoV-2 S-RBD protein IgG in the participants in the four vaccine groups than in the unvaccinated group.

Lo Sasso et al. reported that the anti-S-RBD IgG level was increased in individuals vaccinated with BNT162b2 as compared to individuals with previous SARS-CoV-2 infection [16]. Hueda-Zavaleta et al. reported that positive values for anti-SARS-CoV-2 S-RBD IgG were observed in 99.3% of healthcare workers at 7 months after full vaccination with BBIBP-CorV and in 100% of previously infected people [17]. In another study,

anti-SARS-CoV-2 S-RBD levels in people vaccinated with two doses of BNT162b2 were higher than those in people vaccinated with one dose and those who were not vaccinated [18]. In a cohort analysis of SARS-CoV-2 anti-S-RBD IgG levels and neutralizing antibodies in fully vaccinated healthcare workers, the concentration of anti-RBD and anti-S antibodies was increased in individuals who received the full dose of Pfizer/BioNTech vaccine [19]. A study involving healthcare professionals who received two doses of BNT162b2 vaccine showed increased levels of anti-SARS-CoV-2 S1S2 IgG and anti-SARS-CoV-2 S-RBD IgG at 6 months after vaccination [20]. Firinu et al. reported that the median IgG anti-S-RBD levels were increased after full vaccination with BNT/BNT and ChAd/BNT [21]. Pereson et al. reported that anti-S-RBD IgG was positive in all 190 (100%) samples [22]. Anti-spike IgG and neutralizing antibody production and T-cell activation have been shown to be increased after the second dose of ChAdOx1 n-CoV-19 [23,24]. In another study, S antibody levels were higher in 98% of the individuals who received Gam-COVID-Vac by 2 weeks after the second dose [25,26]. Sughayer et al. reported that the highest titer of anti-RBD IgG was observed following the third booster vaccine of Pfizer/BioNTech, followed

by AstraZeneca and Sinopharm vaccine [27]. Sinopharm BBIBP-CorV and Sputnik V, age  $\geq 65$  years, and currently smoking were found to be independently associated with lower levels of anti-spike IgG. A booster dose significantly increased antibodies titers, especially 28 days after a heterologous regimen, without a significant increase in reactogenicity [28].

RNA vaccines have been shown to induce the highest levels of humoral and cellular anti-S responses, followed by adenovirus vaccines and then inactivated vaccines. A previous study found better humoral and cellular immunogenicity for RNA-based COVID-19 vaccines including BNT162b2 [29]. Dashdorj et al. found that RBD–ACE2 blocking antibody activity was highest for the Pfizer/BioNTech vaccine, followed by the AstraZeneca vaccine, Sputnik V, and Sinopharm [11]. Most individuals who recovered from infection with SARS-CoV-2 after receiving any of the vaccines showed elevated ACE2 blocking antibody activity as compared with that seen in uninfected recipients of the Pfizer/BioNTech vaccine. It was reported that combinations of AstraZeneca with a second dose of Moderna or BioNTech were significantly more effective at inducing SARS-CoV-2-specific IgG compared to two doses of AstraZeneca. Regarding the neutralization potential, this was above 95% in the sera of all tested volunteers in the AstraZeneca/BioNTech group. Moderna and BioNTech mRNA vaccines showed increased spike-specific IgG antibodies [30,31]. Anti-spike IgG and anti-RBD IgG levels were significantly higher in people vaccinated with Moderna or Pfizer/BioNTech vaccines [32].

In summary, this study showed an immune response 6 months after the second dose of BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), ChAdOx1 n-CoV-19 (AstraZeneca), Gam-COVID-Vac (Sputnik V), and BBIBP-CorV (Vero cell) in Mongolian people. A higher level of anti-S-RBD antibody was found in people vaccinated with BNT162b2, Gam-COVID-Vac, and ChAdOx1 n-CoV-19 vaccines. Binding inhibition was increased in people infected with SARS-CoV-2 after vaccination. Total antibody, anti-S-RBD, and anti-N antibodies were markedly increased participants who had SARS-CoV-2 infection after vaccination when compared to the only vaccinated participants who did not have SARS-CoV-2 infection and the unvaccinated participants who had previously been infected with SARS-CoV-2. Previously infected SARS-CoV-2 participants showed significantly higher titers of total antibody against S and N protein as compared to those who were not infected with SARS-CoV-2 and received two doses of vaccine, whereas BNT162b2 vaccine showed similar results to those people with previous SARS-CoV-2 infection. The immune response was highest for those in the BNT162b2 vaccine group, followed by those in the BBIBP-CorV, Gam-COVID-Vac, and ChAdOx1 n-CoV-19 vaccine groups. Further investigations of the levels of anti-SARS-CoV-2 antibodies after the booster doses should also be performed, including more people to confirm the immunity provided by COVID-19 vaccines. Limitations of this study are the small numbers of participants in each vaccine group and that the levels of specific antibodies against SARS-CoV-2 infection were not measured at specific time points. People who received two different COVID-19 vaccines were not included.

#### Author contributions

E.S., B.T. and T.G. conceived and designed the study. B.B., B.J., D.B., O.E., E.T., C.T., D.O., B.A. and B.D. advised on the study. A.S., P.B., S.G., A.E., N.T., B.N. and K.C. collected and checked the data. T.G. and P.B. analyzed the data. All authors contributed to the interpretation of the data and study findings. T.G. and U.B. wrote the first draft of the manuscript. H.B. revised the content critically. All authors approved the final version for submission.

#### Declarations

#### Funding

This study was supported by Ministry of Health, Mongolia.

#### Ethical approval

Ethical approval was granted by the Ethics Committee of the Ministry of Health, Mongolia under authorization number 2021261.

#### Data sharing

Aggregated data and line lists from this study are available from the corresponding author on reasonable request.

#### Conflict of interest

The authors declare no competing interests.

#### References

- O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, Fontanet A, Cauchemez S, Salje H. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* 2021;590(7844):140–5.
- Almaghlah D, Kandasamy G, Almanasef M, Vasudevan R, Chandramohan S. Review on the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: Its outbreak and current status. *Int J Clin Pract* 2020;74(11):e13637.
- Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis* 2020;94:44–8.
- Нямдаваа П, тахал Цар. *Халдварт Өвчин Судлалын Монголын Сэтгүүл* 2020;93 (No 2).
- Erkhenbayar R, Dickinson E, Badarch D, Narula I, Warburton D, Thomas GN, Ochir C, Manaseki-Holland S. Early policy actions and emergency response to the COVID-19 pandemic in Mongolia: experiences and challenges. *Lancet Glob Health* 2020;8(9):e1234–41.
- Roser J. H.R.a.E.M.a.L.R.-G.a.C.A.a.C.G.a.E.O.-O.a.J.H.a.B.M.a.D.B.a.M. *Coronavirus Pandemic (COVID-19)*; 2020. (Our World in Data).
- Dambadarjaa D, Altankhuyag G-E, Chandaga U, Khuyag S-O, Batkhorol B, Khaidav N, Dulamsuren O, Gombodorj N, Dorjsuren A, Singh P, Nyam G, Otganbayar D, Tserennadmid N. Factors Associated with COVID-19 Vaccine Hesitancy in Mongolia: A Web-Based Cross-Sectional Survey. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021;18(24):12903.
- Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, Subbarao K, Kent SJ, Triccas JA, Davenport MP. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021;27(7):1205–11.
- Chen X, Chen Z, Azman AS, Deng X, Sun R, Zhao Z, Zheng N, Chen X, Lu W, Zhuang T, Yang J, Viboud C, Ajelli M, Leung DT, Yu H. Serological evidence of human infection with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2021;9(5):e598–609.
- Chimeddorj B, Mandakh U, Le LV, Bayartsogt B, Deleg Z, Enebish O, Altanbayar O, Magvan B, Gantumur A, Byambaa O, Enebish G, Saindoo BE, Davaadorj M, Amgalanbaatar A, Enkhugs K, Munkhbayar U, Bayanjargal B, Badamsambu T, Dashtseren M, Narmandakh Z, Togoo K, Boldbaatar EA, Bat-Erdene A, Mukhtar Y, Shagdarsuren OE, Ganbat M, Batjargal O, Bavuusuren B, Batchuluun B, Zulmunkh G, Byambatsogt G, Nyamdavaa K, Dalkh T, Boldbaatar D, Tseren T, Gantulga D, Damdinbazar O, Vanchin B, Subissi L, Bergeri I, Dambadarjaa D, Pagbajabyn N, Greif G, Erkhenbayar R. SARS-CoV-2 seroprevalence in Mongolia: Results from a national population survey. *Lancet Reg Health West Pac* 2021;17:100317.
- Dashdorj NJ, Wirz OF, Röltgen K, Haraguchi E, Buzzanco AS, Sibai M, Wang H, Miller JA, Solis D, Sahoo MK, Arunachalam PS, Lee AS, Shah MM, Liu J, Byambabaatar S, Bat-Ulzii P, Enkhbat A, Batbold E, Zulkhuu D, Ochirsum B, Khurelsukh T, Dalantai G, Burged N, Baatarsuren U, Ariungerel N, Oidovsambu O, Nugent AS, Genden Z, Yagaanbuyan D, Mordorj A, Pulendran B, Chinthrajah S, Nadeau KC, Jardtetzky T, Wilbur JL, Wohlstadt JN, Sigal GB, Pinsky BA, Boyd SD, Dashdorj ND. Direct comparison of antibody responses to four SARS-CoV-2 vaccines in Mongolia. *Cell Host & Microbe* 2021;29(12):1738–43.e4.
- Tejaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nature Reviews Immunology* 2021;21(4):195–7.
- Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020;63(3):457–60.
- Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, Tan W, Wu G, Xu M, Lou Z, Huang W, Xu W, Huang B, Wang H, Wang W, Zhang W, Li N, Xie Z, Ding L, You W, Zhao Y, Yang X, Liu Y, Wang Q, Huang L, Yang Y, Xu G, Luo B, Wang W, Liu P, Guo W, Yang X. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21(1):39–51.
- Vokó Z, Kiss Z, Surján G, Surján O, Barcza Z, Pályi B, Formanek-Balku E, Molnár GA, Herczeg R, Gyenesi A, Miseta A, Kollár L, Wittmann I, Müller C, Kásler M. Nationwide effectiveness of five SARS-CoV-2 vaccines in Hungary—the HUN-VE study. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(3):398–404.
- Lo Sasso B, Giglio RV, Vidali M, Scazzone C, Bivona G, Gambino CM, Ciaccio AM, Agnello L, Ciaccio M. Evaluation of Anti-SARS-CoV-2 S-RBD IgG Antibodies after COVID-19 mRNA BNT162b2 Vaccine. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(7).
- Hueda-Zavaleta M, Gómez de la Torre JC, Cáceres-Del Aguila JA, Muro-Rojo C, De La Cruz-Escurra N, Arenas Siles D, Pulchón-Vizconde D, Copaja-Corzo C,

- Bardales-Silva F, Benites-Zapata VA, Rodriguez-Morales AJ. Evaluation of the Humoral Immune Response of a Heterologous Vaccination between BBIBP-CorV and BNT162b2 with a Temporal Separation of 7 Months, in Peruvian Healthcare Workers with and without a History of SARS-CoV-2 Infection. *Vaccines (Basel)* 2022;10(4).
- [18] Soeorg H, Jögi P, Naaber P, Ottas A, Toompere K, Lutsar I. Seroprevalence and levels of IgG antibodies after COVID-19 infection or vaccination. *Infect Dis (Lond)* 2022;54(1):63–71.
- [19] Padoan A, Cosma C, Della Rocca F, Barbaro F, Santarossa C, Dall'Olmo L, Galla L, Cattelan A, Cianci V, Basso D, Plebani M. A cohort analysis of SARS-CoV-2 anti-spike protein receptor binding domain (RBD) IgG levels and neutralizing antibodies in fully vaccinated healthcare workers. *Clin Chem Lab Med* 2022;60(7):1110–1115.
- [20] Flisiak R, Pawtowska M, Rogalska-Ptońska M, Bociąga-Jasik M, Kłos K, Piekarska A, Zarebska-Michaluk D. Effect of COVID-19 on Anti-S Antibody Response in Healthcare Workers Six Months Post-Vaccination. *Vaccines (Basel)* 2021;9(11).
- [21] Firinu D, Perra A, Campagna M, Littera R, Meloni F, Sedda F, Conti M, Costanzo G, Erbi M, Usai G, Locci C, Carta MG, Cappai R, Orrù G, Del Giacco S, Coghe F, Chessa L. Evaluation of Antibody Response to Heterologous Prime-Boost Vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2: An Observational Study. *Vaccines (Basel)* 2021;9(12).
- [22] Pereson MJ, Amaya L, Neukam K, Baré P, Echegoyen N, Badano MN, Lucero A, Martelli A, Garcia GH, Videla C, Martínez AP, Di Lello FA. Heterologous gamma-COVID-vac (sputnik V)/mRNA-1273 (moderna) vaccination induces a stronger humoral response than homologous sputnik V in a real-world data analysis. *Clin Microbiol Infect* 2022;28(10):1382–8.
- [23] Fodor E, Olmos Calvo I, Kuten-Pella O, Hamar I, Bukva M, Madár Á, Hornyák I, Hinsenkamp A, Hetényi R, Földes F, Brigitta Z, Jakab F, Kemenesi G, Lacza Z. Comparison of immune activation of the COVID vaccines: ChAdOx1, BNT162b2, mRNA-1273, BBIBP-CorV, and Gam-COVID-Vac from serological human samples in Hungary showed higher protection after mRNA-based immunization. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(14):5297–306.
- [24] Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, Bellamy D, Bibi S, Bittaye M, Clutterbuck EA, Dold C, Faust SN, Finn A, Flaxman AL, Hallis B, Heath P, Jenkin D, Lazarus R, Makinson R, Minassian AM, Poole KM, Ramasamy M, Robinson H, Snape M, Tarrant R, Voysey M, Green C, Douglas AD, Hill AVS, Lambe T, Gilbert SC, Pollard AJ. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020;396(10249):467–78.
- [25] Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NI, Grousova DM, Erokhova AS, Botikov AG, Izhaeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Esmagambetov IB, Favorskaya IA, Zrelkin DI, Voronina DV, Shecherbinin DN, Semikhin AS, Simakova YV, Tokarskaya EA, Egorova DA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Gushchin VA, Smol'yarchuk EA, Zyryanov SR, Borisevich SV, Naroditsky BS, Gintsburg AL. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet* 2021;397(10275):671–81.
- [26] Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, Neuzil K, Mulligan MJ, Bailey R, Swanson KA, Li P, Koury K, Kalina W, Cooper D, Fontes-Garfias C, Shi P-Y, Türeci Ö, Tompkins KR, Lyke KE, Raabe V, Dormitzer PR, Jansen KU, Şahin U, Gruber WC. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based COVID-19 Vaccine Candidates. *New England Journal of Medicine* 2020;383(25):2439–50.
- [27] Sughayer MA, Souan L, Abu Alhowr MM, Al Rimawi D, Siag M, Albadr S, Owdeh M, Al Atrash T. Comparison of the effectiveness and duration of anti-RBD SARS-CoV-2 IgG antibody response between different types of vaccines: Implications for vaccine strategies. *Vaccine* 2022;40(20):2841–7.
- [28] Stosic M, Milic M, Markovic M, Kelic I, Bukumiric Z, Veljkovic M, Kistic Tepavcevic D, Saponjic V, Plavska D, Jovanovic S, Jovanovic V. Immunogenicity and Reactogenicity of the Booster Dose of COVID-19 Vaccines and Related Factors: A Panel Study from the General Population in Serbia. *Vaccines (Basel)* 2022;10(6).
- [29] Ahmed MBen, Bellali H, Gdoura M, Zamali I, Kallala O, Ben Hmid A, Hamdi W, Ayari H, Fares H, Mechri K, Marzouki S, Triki H, Ben Alaya N, Chahed MK, Klouz A, Sebai Ben Amor S, Ben Rayana C, Razgallah Khrouf M, Hamouda C, Elkadri N, Daghfous R, Trabelsi A. Humoral and Cellular Immunogenicity of Six Different Vaccines against SARS-CoV-2 in Adults: A Comparative Study in Tunisia (North Africa). *Vaccines (Basel)* 2022;10(8).
- [30] Self WH, Tenforde MW, Rhoads JP, Gaglani M, Ginde AA, Douin DJ, Olson SM, Talbot HK, Casey JD, Mohr NM, Zepeski A, McNeal T, Ghamande S, Gibbs KW, Files DC, Hager DN, Shehu A, Prekter ME, Erickson HL, Gong MN, Mohamed A, Henning DJ, Steingrub JS, Peltan ID, Brown SM, Martin ET, Monto AS, Khan A, Hough CL, Busse LW, Ten Lohuis CC, Duggal A, Wilson JG, Gordon AJ, Qadir N, Chang SY, Mallow C, Rivas C, Babcock HM, Kwon JH, Exline MC, Halasa N, Chappell JD, Luring AS, Grijalva CG, Rice TW, Jones ID, Stubblefield WB, Baughman A, Womack KN, Lindsell CJ, Hart KW, Zhu Y, Mills L, Lester SN, Stumpf MM, Naito EA, Kobayashi M, Verani JR, Thornburg NJ, Patel MM. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions - United States, March-August 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70(38):1337–43.
- [31] Adjobimey T, Meyer J, Sollberg L, Bawolt M, Berens C, Kovačević P, Trudić A, Parcina M, Hoerauf A. Comparison of IgA, IgG, and Neutralizing Antibody Responses Following Immunization With Moderna, BioNTech, AstraZeneca, Sputnik-V, Johnson and Johnson, and Sinopharm's COVID-19 Vaccines. *Front Immunol* 2022;13:917905.
- [32] Pepperberg IM, Garcia SE, Jackson EC, Marconi S. MIRROR USE BY AFRICAN GREY PARROTS (PSITTACUS-ERITHACUS). *J. Comp. Psychol.* 1995;109(2):182–95.



## Research Article

# Correlation of Clinical Findings with Innate Immunity Against SARS-CoV-2 and Nucleic Acid Expression of SARS-CoV-2 Among Patients in Mongolia

Ankhubayar Sandagdorj<sup>1</sup>, Naranzul Tsedenbal<sup>1</sup>, Bayasgalan Namuutsetseg<sup>1</sup>, Sarangua Ganbold<sup>1</sup>, Khishigmunkh Chimedregzen<sup>1</sup>, Uuganchimeg Munkhbayar<sup>1</sup>, Gantsooj Baatar<sup>1</sup>, Khurelbaatar Chuluundorj<sup>1</sup>, Darmaa Badarch<sup>1</sup>, Purevbat Bazarjav<sup>1,2</sup>, Enkhsaikhan Lkhagvasuren<sup>3</sup>, Nyamdavaa Pagvajav<sup>4</sup>, Oyunsuren Enebish<sup>3</sup>, Erdembileg Tsevegmed<sup>3</sup>, Enkbold Sereejav<sup>3</sup>, Bumdelger Batmunkh<sup>1</sup>, Bilegtsaikhan Tsolmon<sup>1\*</sup>, Tsogzolmaa Ganbold<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>The National Center for Communicable Diseases, Ulaanbaatar, Mongolia

<sup>2</sup>Inner Mongolia University, Hohhot, China

<sup>3</sup>Ministry of Health, Ulaanbaatar, Mongolia

<sup>4</sup>Mongolian Medical Academy, Ulaanbaatar, Mongolia

\*Corresponding authors: Tsogzolmaa Ganbold and Bilegtsaikhan Tsolmon, National Center for Communicable Diseases of Mongolia, Nam Yan Ju Street, Ulaanbaatar 210648.

**Citation:** Sandagdorj A, Tsedenbal N, Namuutsetseg B, Ganbold S, Chimedregzen K, et al., (2023) Correlation of Clinical Findings with Innate Immunity Against SARS-CoV-2 and Nucleic Acid Expression of SARS-CoV-2 Among Patients in Mongolia. Infect Dis Diag Treat 7: 210. DOI: 10.29011/2577-1515.100210

**Received Date:** 16 March 2023; **Accepted Date:** 27 March 2023; **Published Date:** 31 March 2023

### Abstract

Estimating the extent of COVID-19 pandemic and the severity of the disease needs accumulation of real-time data, which is currently insufficient in Mongolia. Here, we observed viral load in upper respiratory tract, generation of specific anti-SARS-CoV-2 immunoglobulins in blood, and pathological changes in lung in 32 patients reported at the time of the first outbreak in Mongolia. The results showed that the viral load in the upper respiratory tract appeared for four weeks after SARS-CoV-2 infection, while IgG level increased in second week. However, IgM was developed in 2nd to 3rd week and its serum level decreased further. The CT images showed that the patients with severe disease have severe pulmonary infiltration and decreased ventilation of the lobes compared with patients with mild symptoms. Our study provides important information for diagnosis of COVID-19 infection, evaluation of stage of the disease, and the criteria for evaluating cure of the disease.

**Keywords:** COVID-19; SARS-CoV-2; Specific immunity; Computed tomography; Ground-glass opacity

## Introduction

COVID-19 infection (Coronavirus disease 2019; cause: SARS-CoV-2, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; firstly named as 2019-nCoV) was first reported in the end of December in 2019 in Hubei province in the People's Republic of China and has rapidly spread around the world [1-5]. As of 01 October 2022, 618 million people got COVID-19 infection and 6.55 million people died. SARS-CoV-2 is reported as the seventh variant of coronavirus that has infected human [6]. SARS-CoV-1 infection was reported in 2002-2003 in the People's Republic of China while MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus) was reported in Middle eastern countries in 2012 [7,8]. SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, and MERS-CoV are considered as driven from zoonotic and caused severe respiratory disease and mortality [8,9].

SARS-CoV-2 infects humans by binding to the angiotensin-converting enzyme receptor 2 (ACE2) on the epithelial cell surface of the lungs [10]. When the virus enters the human body, mediators increased the dendritic cell induction and activation as well as IFN1, which is responsible for retarding the viral transmission and immunity response [11,12]. During SARS-CoV-2 infection, both innate and acquired immunity are activated. IgG and IgM are secreted after CD4+T cells induce B cells, and the cell immunity is activated when CD8+ T cells remove the virus infected cells. T helper cells are responsible for supporting other immune cells by secreting inflammatory cytokines and mediators. SARS-CoV-2 inhibits the immunity against the virus by suppressing the T cell activity and inducing the apoptosis [13-15].

In Mongolia, 0.983 million cases with COVID-19 were reported by first of October in 2022. Understanding immunity response to the virus, and the findings on computed tomography (CT) is essential to diagnose and monitor the patients with COVID-19 infection. Therefore, this study evaluated the immunity against the virus, clearance time of the virus from the body, and its clinical correlation among the first cases of COVID-19 in Mongolia.

## Material and methods

32 patients with COVID-19 infection among the first COVID-19 cases in Mongolia, who were admitted to the National Center for Communicable diseases in November 2020 were involved in this study. They were prospectively enrolled and followed up until being discharged.

## Sample collection

32 people who were admitted to the National Center for Communicable diseases in November were selected in this study. Nasopharyngeal swab was collected every 2-5 days and serum were collected every 3-5 days, respectively. Then, viral load of SARS CoV-2 was determined by RT-PCR while IgM and IgG were detected by ELISA. We followed all the patients for 15-42 days and clinical findings were compared in this study. Clinical findings were classified as mild, moderate, and severe according to the clinical guideline for coronavirus infection. Mild disease presents no respiratory symptoms, no pneumonia, and no abnormalities on CT scan. Moderate disease presents certain respiratory symptoms, abnormal findings on the lung CT and no respiratory failure. Severe disease presents pneumonia, respiratory failure, and needs oxygen and supports respiration by invasive and noninvasive ventilators. Very severe disease presents patients with severe pneumonia who need respiratory ventilators [16]. The patients were classified into 2 groups: mild and moderate to severe. Analysis was done based on the clinical findings on the lung images taken by Philips CT scanner.

## RT-PCR

RNA was extracted from nasopharyngeal swab by QIAamp®96 Virus QIAcube®HT (5) kit and fully automated QIAcube HT machine for RNA/DNA extraction. PCR was performed using SARS-CoV-2 viral E gene (Roche, Berlin, Germany), internal control EAV (LightMix® SarbecoV E-gene plus EAV) multiplex primer/probe and Applied Biosystems AgPath-ID™ One-Step RT-PCR (Thermo Fisher Scientific) according to the previously described protocol.

EAV (horse arteritis virus) was used as an internal control. Viral load was determined by Ct value and greater than  $\geq 40$  was considered as negative.

## Detection of IgG and IgM antibodies against SARS-CoV-2

The levels of IgM and IgG against SARS CoV-2 were determined by ELISA for detecting surface S spike protein manufactured by Wantai Biological Pharmacy in the Republic of China according to the manufacturer's protocol. Greater than  $OD \geq 1.0$  was considered as positive and less than  $OD < 1.0$  was considered as negative according to the manufacturer's protocol.

## Results

### Severity of the disease was correlated with older age

A total of 32 patients with confirmed COVID-19 infection were involved in our study. 20 (62.5%) of them were male whereas 12(37.5%) were female. Average age was 41 years old.



20–29-year-old patients accounted for 28% (9), 30–29-year-old patients accounted for 28% (9), 40–49-year-old patients were accounted for 19% (6), 40–49 years old, 5(16%) was 50–59 years old and 3(9%) was older than 60 years old (Table 1). All patients were divided into 2 groups based on the severity: 1) mild and 2) moderate to severe. 23(72%) of the patients had mild symptoms while 9(28%) of them had moderate to severe symptoms. Average age of moderate to severe group was 56 while of mild group was 37. Our results also showed that the older the people, the more severe and slower the recovery process was. It suggests that severity of disease was related to the older age (Figure. 1A). There was no difference between the hospital admission days between the mild and severe groups (Figure. 1B). This may be related to the current criteria for hospital discharge and recovery after coronavirus.

Classification	ID	Age	Gender	Hospital stays	Severity of respiratory
Mild (n=23)	Case 1	21	male	25	Not severe
	Case 2	20	male	25	Not severe
	Case 3	29	male	19	Not severe
	Case 4	30	male	31	Not severe
	Case 5	29	male	23	Not severe
	Case 6	26	male	23	Not severe
	Case 7	47	male	28	Not severe
	Case 8	31	male	27	Not severe
	Case 9	40	male	21	Not severe
	Case 10	38	female	26	Not severe
	Case 11	34	male	28	Not severe
	Case 12	31	male	28	Not severe
	Case 13	34	female	25	Not severe
	Case 14	50	male	25	Not severe
	Case 15	54	male	28	Not severe
	Case 16	31	male	28	Not severe
	Case 17	49	male	34	Not severe
	Case 18	48	female	28	Not severe
	Case 19	27	female	29	Not severe
	Case 20	29	male	31	Not severe
	Case 21	39	female	28	Not severe
	Case 22	36	male	28	Not severe
	Case 23	51	female	28	Not severe
moderate-to severe (n=9)	Case 24	21	male	38	Severe

	Case 25		50	female	31	Severe
	Case 26		28	male	31	Severe
	Case 27		70	female	28	Severe
	Case 28		46	female	18	Severe
	Case 29		52	female	21	Severe <sup>#</sup>
	Case 30		56	female	25	Severe
	Case 31		91	male	22	Severe
	Case 32		68	male	28	Severe

<sup>#</sup> used ventilator

Table 1: Demography of participants.

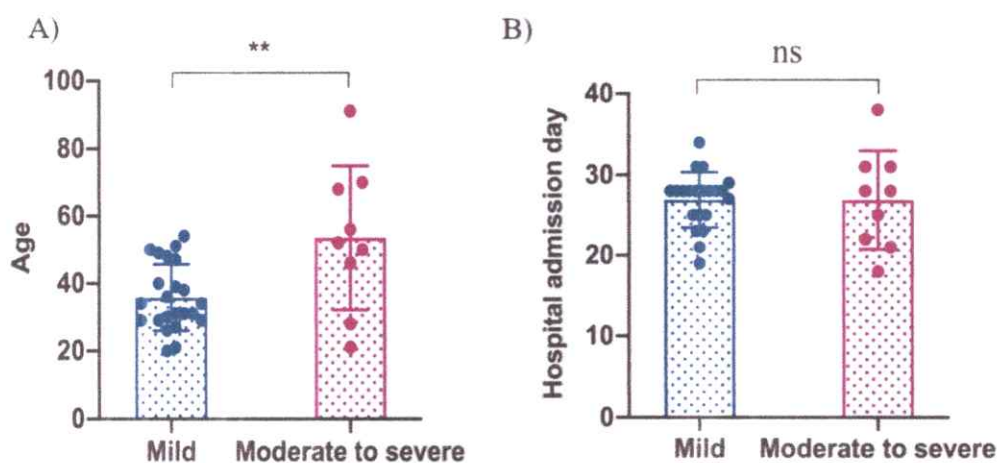
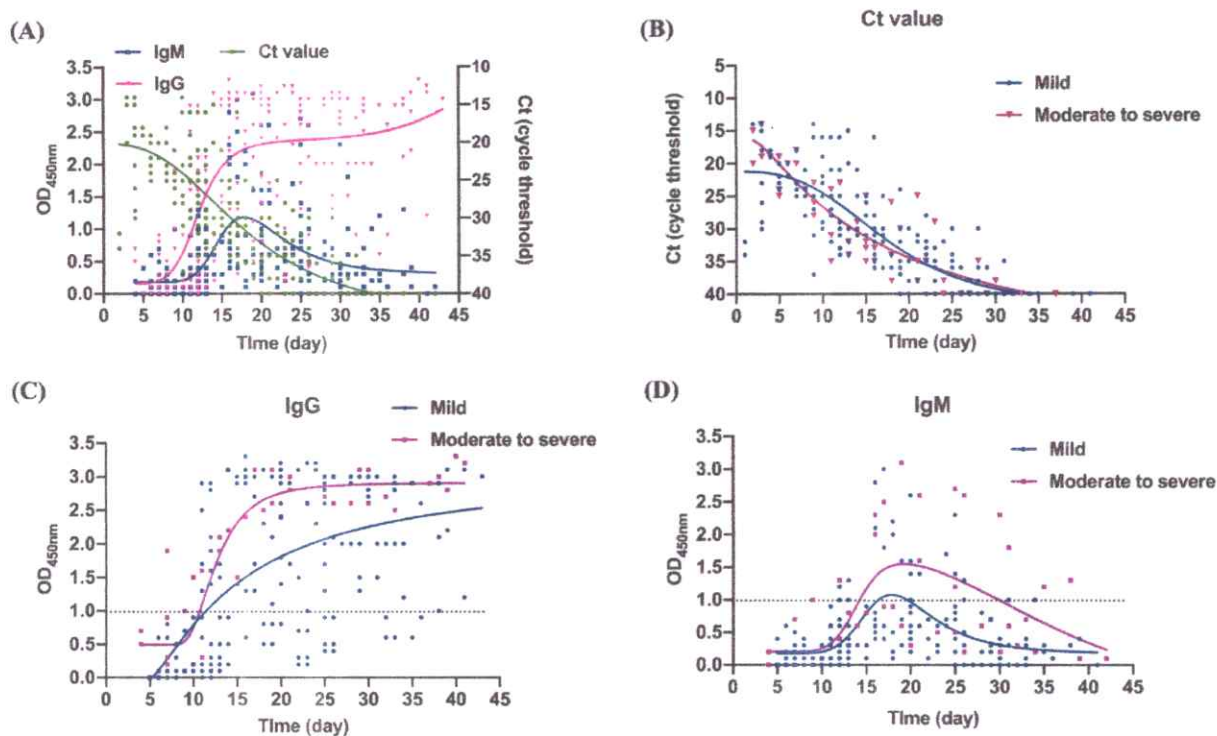


Figure 1: A) Correlation between severity of the disease and age. B) Correlation between severity of the disease and hospital admission days. \*\*P<0.01

#### Correlation between viral load and antibodies against SARS-CoV-2

The nasopharyngeal swab collected every 2-5 days and serum collected every 3-5 days. The viral load of SARS-CoV-2 was detected by RT-PCR and levels of IgM and IgG were measured by ELISA, respectively (Figure.2).



**Figure 2:** Dynamic changes of upper respiratory viral load and serum antibodies (IgM and IgG) in patients with SARS-CoV-2 infection. (A) Dynamic changes of viral load (Ct value) and generation of antibodies (IgM, IgG) in all patients during SARS-CoV-2 infection. Viral load dynamics (B) and generation of antibodies (C, D) by clinical evaluation of the patients with SARS-CoV-2.

The mean CT value was 19(14-24) for moderate to severe cases, and 24 (15-33) for mild cases in the first 7 days. Viral load was higher in severe cases than mild cases. During the first 7 days, viral load was stable; however, CT value gradually decreased starting from the second week. Then, on the week 4, viral RNA was not present in 90% of all the patients. Seroconversion of IgG started and increased during the beginning of the COVID-19 infection while seroconversion of IgM started on the second week after the infection and then slowly decreased (Figure.2A). We found that when SARS-CoV-2 viral load got lower, antibody expression was increased, suggesting a strong reverse correlation between viral CT value and IgG expression (correlation coefficient ( $r$ )= 0.8951; IC 95%, 0.8025. to 0.9456;  $p < 0.0001$ ). Our results showed that there was no correlation between Ct value and clinical findings (Figure.2B). In severe cases, IgG level against SARS-CoV-2 was markedly elevated and was stable while IgG level was gradually elevated in mild cases (Figure.2C). However, the level of IgM was high for 2 to 3 weeks and then declined while

IgM showed slight increase during 16 to 20 days and then slowly declined in mild cases (Figure.2D). Ct value from nasopharyngeal swabs was related to the age in some studies [17] whereas our result showed that Ct value was not related to the age (Figure.3A, B). It might be due to limited number of patients involved in our study. There is no statistically significant difference between age and IgG level. There was statistically significant difference between IgM level of severe cases and mild cases ( $P < 0.005$ ). Our result showed that differences in level of IgG between severe and mild cases at 14-28 days were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference between these two groups since the second and the fifth week. IgG against SARS-CoV-2 was present in 30(93.75%) patients while 2(6.25%) was not met the criteria that was greater than 1 ( $\geq 1$ ) of all the people involved in our study. Among these 30 patients, mild cases with no symptoms had low expression of specific antibody against SARS-CoV-2 (Figure.4D).

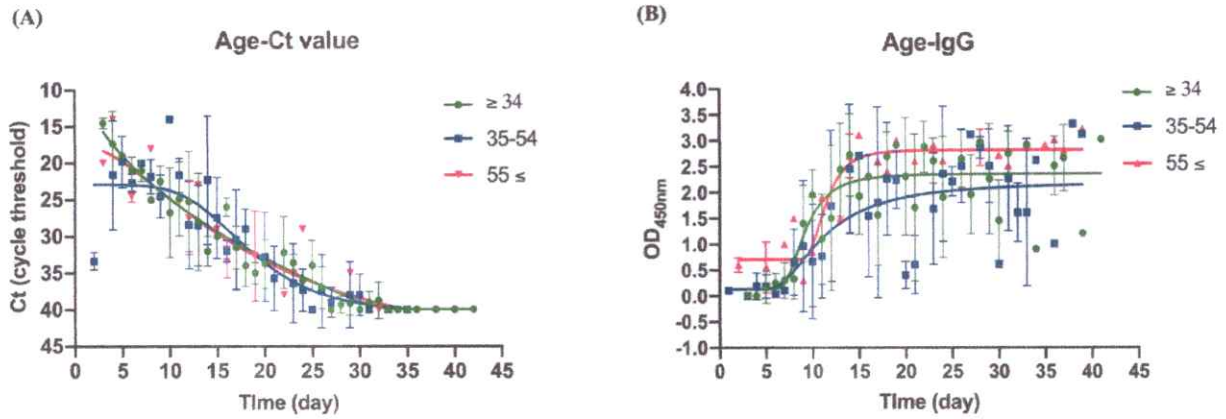


Figure 3: Dynamics of Ct value (A) and IgG (B) by age groups.

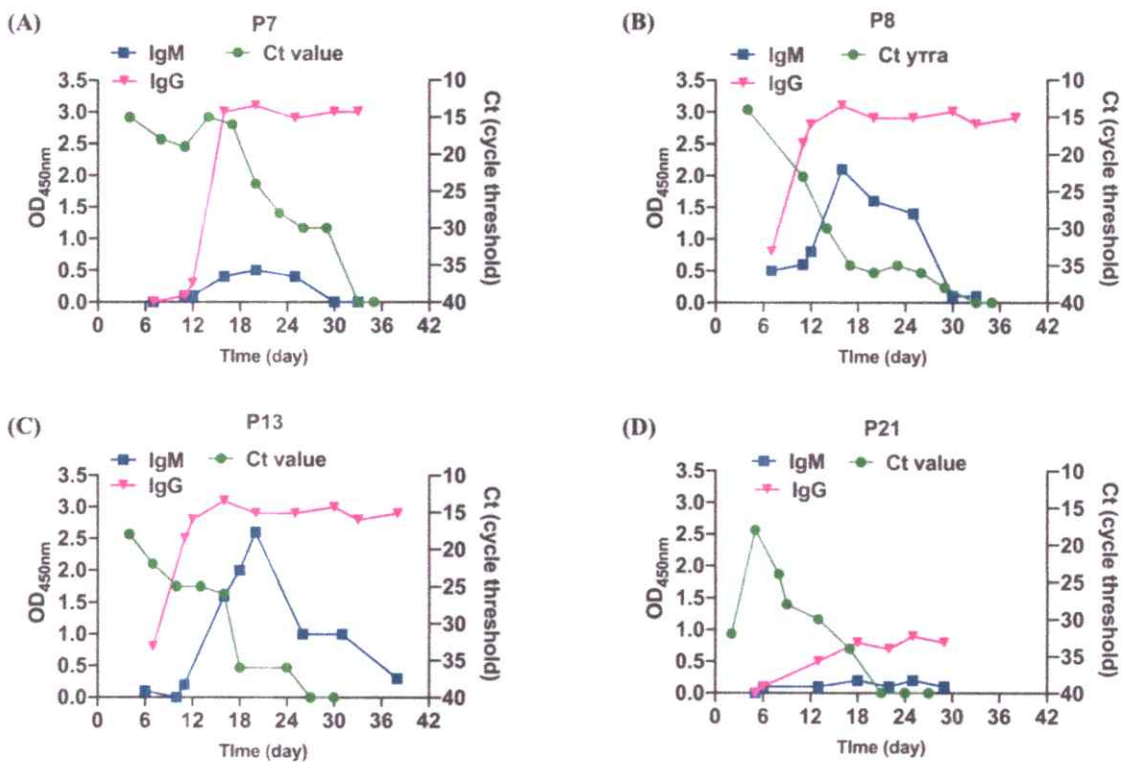


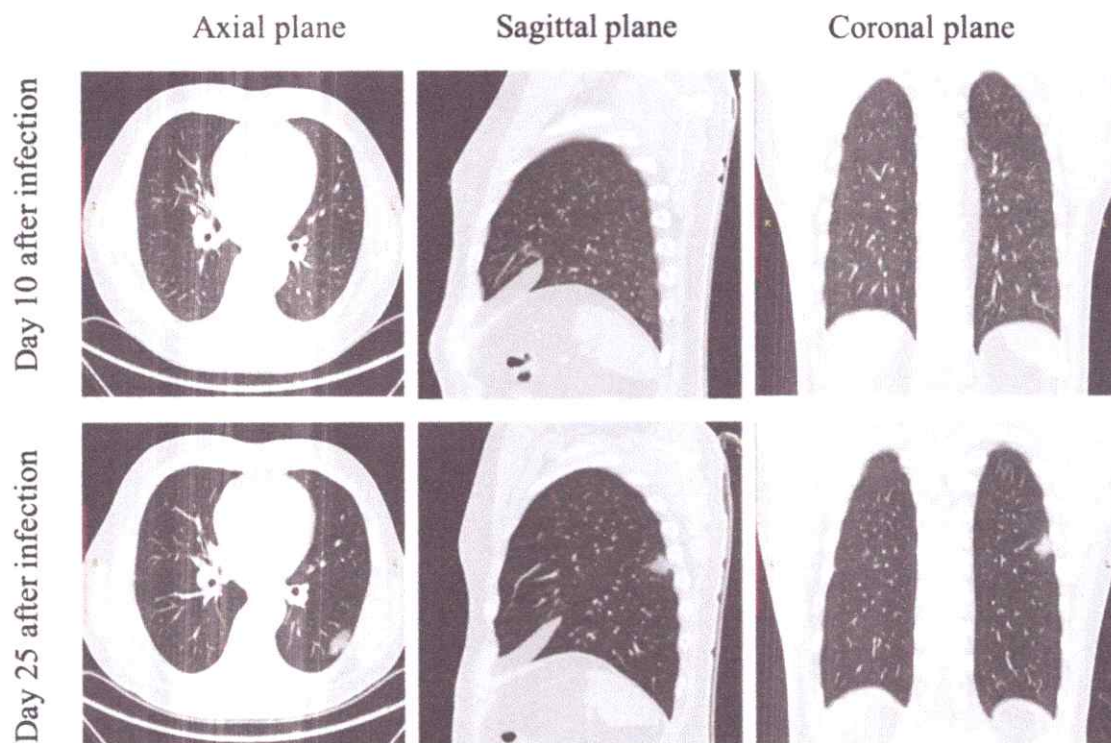
Figure 4: Determination of viral load and titers of antibodies (IgM and IgG) in some mild cases with SARS-CoV-2 infection.

#### Abnormal findings on CT scan

Furthermore, we chose 4 severe and 4 mild cases from all the patients as representative cases to show their viral load, clinical findings, and changes on the lung CT scan from the time of the admission to the discharge from the hospital. Results for viral load and antibody in mild cases were shown in Figure 4 and in severe cases in Figure 7.

### Case 1

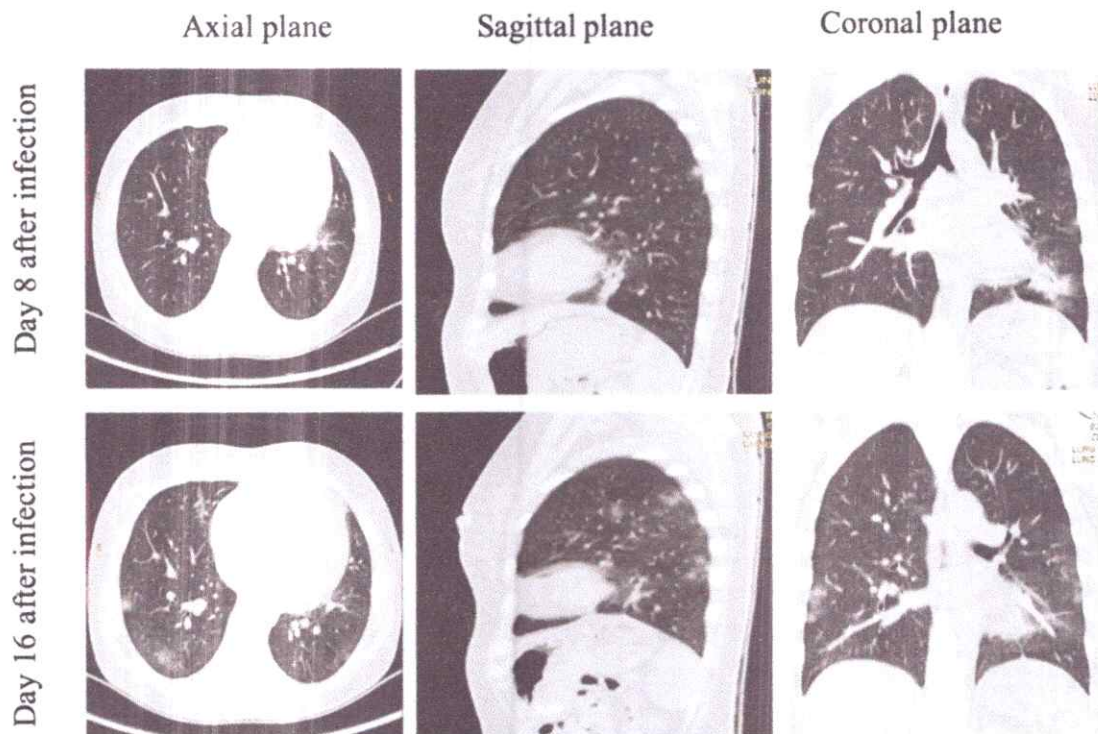
47-year-old male patient had mild clinical presentation after getting COVID-19 infection, but viral RNA was present for 30 days. IgG titer was remarkably elevated from day 12 and IgM titer was very low and gradually decreased. However, the level of IgM did not reach the positive point of the kit which was greater than 1 ( $\geq 1$ ) (Figure.4A). During the first 7 days, there was no changes on CT images while on day 16, CT result showed that 1.4 cm mass with less density was found in the 6<sup>th</sup> segment of lower lobe in the left lung (Figure.5).



**Figure 5:** CT scan showed that 1.4 cm mass with less density was found in the 6th segment of lower lobe in the left lung. Upper panel: axial plane, sagittal plane and coronal plane of a patient 10 days after infection. Lower panel: axial plane, sagittal plane and coronal plane of a patient 25 days after infection.

### Case 2

34-year-old female patient had mild clinical presentation. Viral load was high for 2 weeks and decreased on the third week and no virus was detected at day 27 and afterward. IgG titer was increased after day 6. IgM was detected from day 6 and started to decrease on the third week (Figure.4B). On day 8 after infection, CT result showed that there was a less density infiltration on a subpleural ground-glass opacity in the lower lobe of right lung (Figure.6). There was subpleural ground-glass opacity in the upper lobe of left lung and air-filled opacity was observed in the lower lobe of left lung. After 8 days, size of the ground-glass opacity got bigger in both lungs whereas size of the infiltration in the lower lobe of the lung was resolved and decreased (Figure.6).



**Figure 6.** CT scan of case 2. CT scan showed subpleural band with low density and a ground glass opacity in the lower lobe of right lung on day 8. Consolidation was present in the lower lobe of lung. On day 16, size of the ground glass opacity got bigger in both lungs whereas size of the mass in the lower lobe of the lung was broken and decreased.

### Case 3

47-year-old female with no comorbidity had severe clinical presentation. Viral load in the airway and antibody titer against virus was shown in Figure 7B. Nasopharyngeal swab was taken on day 9 or day 10 after exposure to the COVID-19. SARS-CoV-2 infection was confirmed after RT-PCR. Viral load was markedly decreased on day 12 and was not detected on day 35. Seroconversion of IgM and IgG started in the first week of the disease onset. IgM was decreased from day 15 and IgG was gradually increased and became plateau (Figure.7B). CT scan showed the diffuse consolidation and ground-glass opacity in both lungs on first day of COVID-19 infection. All the abnormal findings were resolved after 18 days, and fibrosis was observed in the posterior and lower segments of upper and lower lobes of both lungs. (Figure.8).

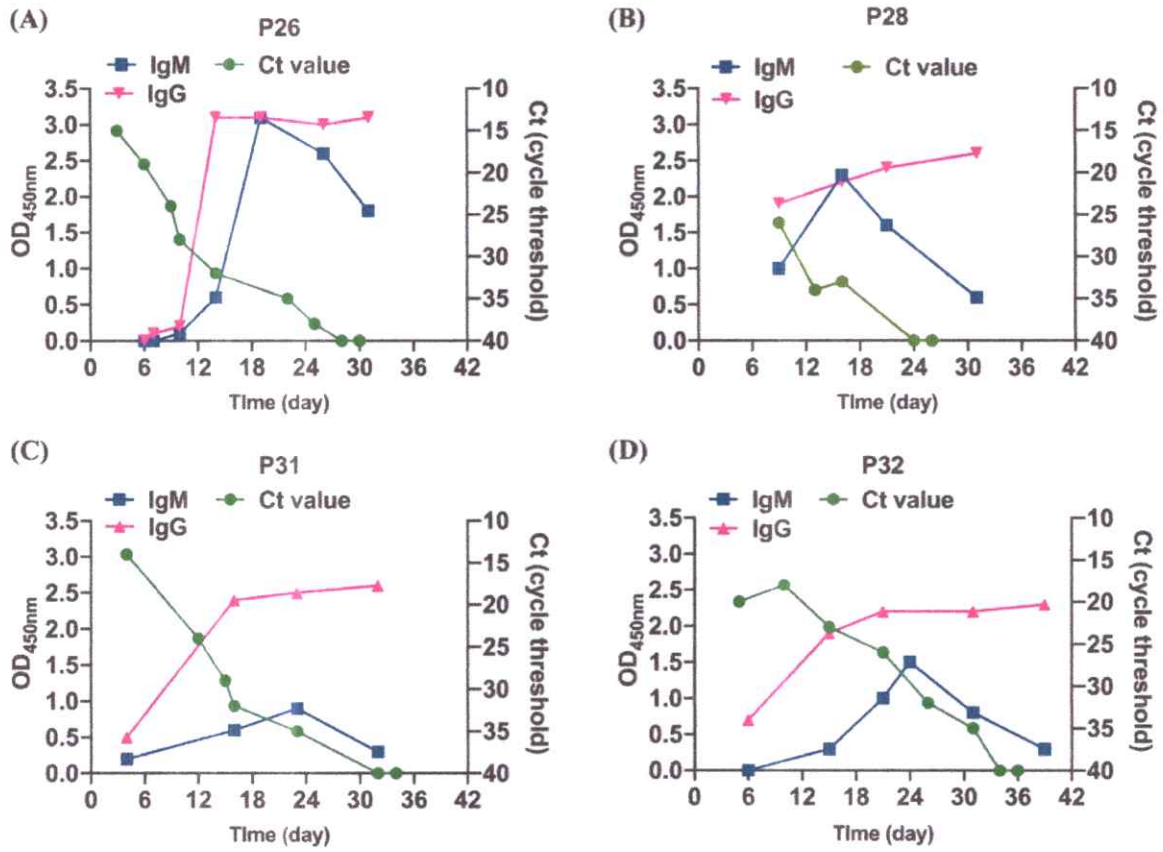
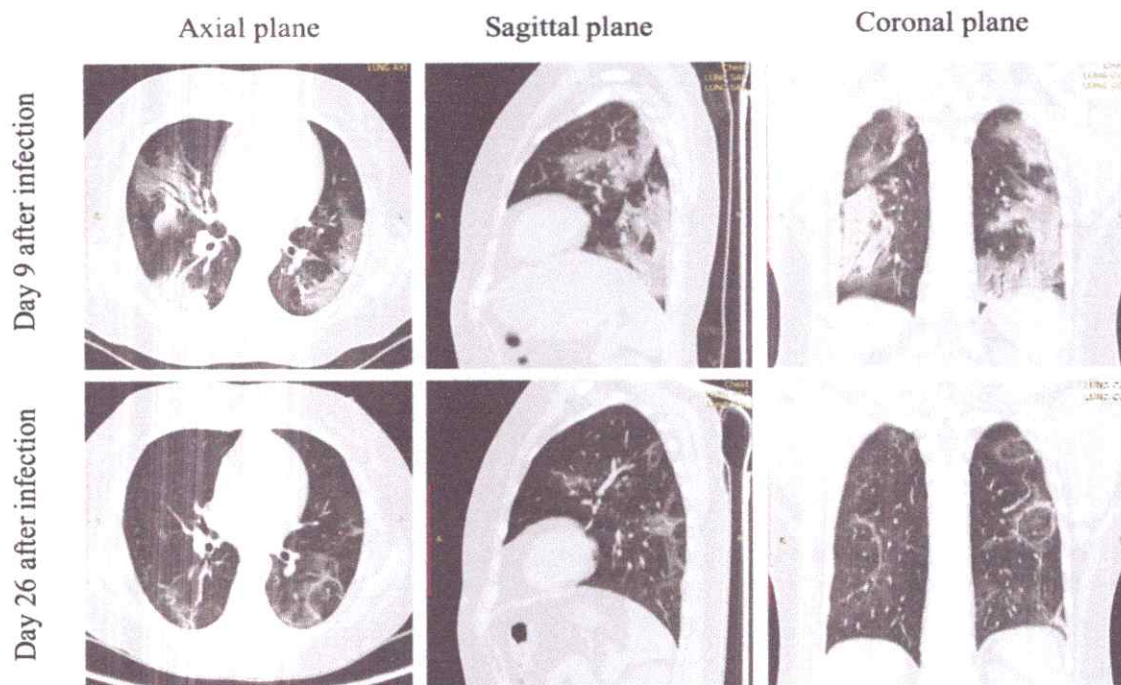


Figure 7: Determination of viral load and titers of antibodies (IgM and IgG) in some severe cases with SARS-CoV-2 infection.



**Figure 8.** The results of CT of case 3.

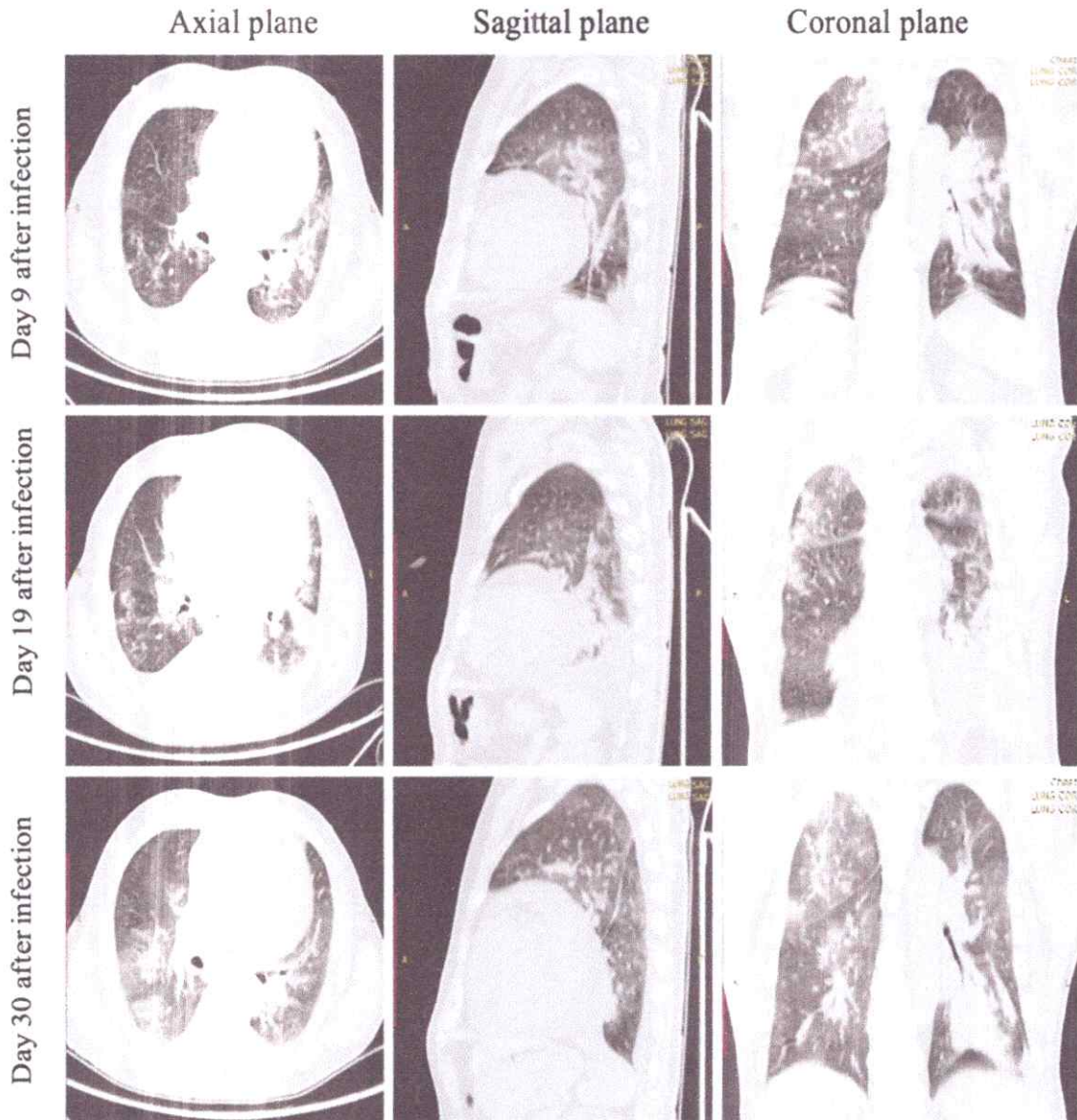
**Figure 8:** CT scan of case 3. CT scan showed the bilateral ground-glass opacities, consolidation and diffuse infiltration. On day 26, consolidation was resolved, and fibrosis was observed in the posterior and bottom segments of upper and lower lobes of both lungs.

#### Case 4

66-year-old male patient had major complaints of coughing, fatigue, no appetite after 2 days of infection. Viral RNA was present for 31 days and gradually reduced and then not detected. During early infection, IgM was not detected while IgG was detected early (Figure 7D). The previous study for determining immunity against SARS-CoV-2 reported that IgG titer was higher than IgM in the blood [19]. After 9 days of infection or on day 7 after symptoms onset, CT result showed that there was mixed density consolidation on the ground-glass opacity in the upper lobe of the right lung, the upper and lower lobes of the left lung and decreased ventilation in the lungs. Pleural effusion was present in both lungs and lymph nodes was enlarged to 1.6cm. After 10 days, comparing with the previous CT images, infiltrations started to be resolved and density

of other changes was increased. Ground glass opacity, symptom reversed halo sign, air bronchogram sign, and pleural effusion indicated the severity of the disease. After 30 days, changes were resolved, and density was decreased in both upper and lower lobes of the lungs (Figure.9). Pleural effusion was resolved, and size of the lymph nodes was decreased to 1.4 cm. RT-PCR showed that virus was present for 30 days and it was related to severity of the disease. Although Ct value was not correlated with severity, CT scan can serve as the most reliable diagnostic method for determining severity of COVID-19 [18]. In addition, level of IgM and IgG cannot be the factor for determining recovery from the disease. Comorbidities such as hypertension, diabetes II and aging might be the main cause of the disease severity.





**Figure 9:** CT scan of case 4. On day 9 after infection, CT scan showed that there was mixed density consolidation on the ground glass opacity in the upper lobe of the right lung, the upper and lower lobes of the left lung. Pleural effusion was present and lymph nodes was enlarged to 1.6cm. On day 19, lesions started to be resolved and density of other changes was increased. Ground glass opacity, symptom reversed halo sign, air-bronchogram sign, and pleural effusion are the sings for disease severity. After 30 days, changes were resolved, and density was decreased in upper and lower lobes of the lungs.

## Discussion

The present study showed the correlation between clinical findings and levels of antibodies as well as abnormalities on CT. It was reported that older people with COVID-19 had more severe clinical findings [19] and mortality risk was much higher for older people<sup>1</sup>. Wu et al reported that case fatality ratio was higher in older patients than in younger patients [20]. Results of the present study showed that the older people had severe disease. Therefore, our results were consistent with the previously published results by other researchers, who reported that IgG was produced during the early stages of the infection [21] and increased starting from the first week to fifth week and then stable until the seventh week [22]. We found that high IgG titer was correlated with low viral load, which were consistent with previous studies. Our study showed that the level of IgG was higher than the IgM during early stages of COVID-19 infection. Young et al reported that the IgG was correlated with days from symptom onset [23]. It was reported that levels of antibodies against SARS-COV-2 S1 were not associated with ages [23], similar to what our study found.

Furthermore, our results showed that there was no correlation between Ct value and clinical findings. In contrast, Wang Y et al found that after SARS-CoV-2 infection, viral load was higher in severe cases [24]. It might be related to a smaller number of severe patients involved in our study. According to Berislav study, patients with mild disease had low expression of specific antibody against surface S protein of SARS-CoV-2 [25] that were same as what we found.

We selected the symptomatic severe patients with COVID-19 for determining the abnormalities on chest CT [26]. It was reported that CT findings were mixed with other chronic lung diseases of the patients [26]. Previous studies reported that the CT findings for COVID-19 were similar as the CT findings for SARA-CoV-1 and MERS-CoV [27]. Abnormalities on chest CT in COVID-19 depends on the stage and severity of the disease [28]. Our result suggests that abnormalities on CT were present approximately on day 7 after symptom onset. Want Y et al reported that CT abnormalities were observed well during 6-11 days of infection and most common finding was ground-glass opacity [29]. Huang et al found that the consolidation was present on both lungs among the severe patients with COVID-19 at intensive care unit at Wuhan hospital while ground glass opacity was present among mild patients with COVID-19 [30]. We also found that ground glass opacity was the main findings on CT scan for patients with severe symptoms of COVID-19. However, these findings can be present in other viral pneumonia. Therefore, confirming the COVID-19 infection is needed.

## Conclusion

RT-PCR is the main method for detecting SARS-CoV-2. Ct value and dynamics of antibody against SARS-CoV-2 virus might be the important criteria for evaluation for post infection. CT findings for complications of COVID-19 infection include low density consolidations in the lungs and pleural effusion, suggesting that CT scan is an important tool for controlling recovery, and severity of COVID-19 disease. Therefore, this study provides important information for the diagnosis of COVID-19 infection, post infection evaluation, and the criteria for recovery from the disease.

## Conflict of Interests

The authors have declared that no competing interest exists

## Acknowledgements

This paper was supported by Ministry of Health Mongolia and National center for Communicable diseases, Mongolia.

## References

1. O'Driscoll M, Dos Santos GR, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, et al., (2021) Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* 590:140-145.
2. Almaghaslah D, Kandasamy G, Almanasef M, Vasudevan R, Chandramohan S (2020) Review on the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: Its outbreak and current status. *Int J Clin Pract* 74:e13637.
3. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z (2020) The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis* 94:44-48.
4. П.Нямдаваа. Цар тахал. Халдварт Өвчин Судлалын Монголын Сэтгүүл. 2020;(No 2):93.
5. Erkhembayar R, Dickinson E, Badarch D, Narula I, Warburton D, et al., (2020) Early policy actions and emergency response to the COVID-19 pandemic in Mongolia: experiences and challenges. *Lancet Glob Health* 8:e1234-e1241.
6. Cui J, Li F, Shi ZL (2019) Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 17:181-192.
7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, et al., (2020) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579:270-273.
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, et al., (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727-733.
9. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF (2020) The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 26:450-452.
10. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, et al., (2020) Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 63:457-460.

11. С.Цогтсайхан НХ ГБ. Ковид 19 ба дархлаа. Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухаан Сэтгүүл. 2020;Vol.17(No 2):56.
12. Ben Addi A, Lefort A, Hua X, Libert F, Communi D, et al., (2008) Modulation of murine dendritic cell function by adenine nucleotides and adenosine: involvement of the A(2B) receptor. *Eur J Immunol* 38:1610-1620.
13. Lu X, Pan J, Tao J, Guo D (2011) SARS-CoV nucleocapsid protein antagonizes IFN- $\beta$  response by targeting initial step of IFN- $\beta$  induction pathway, and its C-terminal region is critical for the antagonism. *Virus Genes* 42(1):37-45.
14. Traggiai E, Becker S, Subbarao K, Kolesnikova L, Uematsu Y, et al., (2004) An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus. *Nat Med* 10:871-875.
15. Niu P, Zhang S, Zhou P, Huang B, Deng Y, et al., (2018) Ultrapotent Human Neutralizing Antibody Repertoires Against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus From a Recovered Patient. *J Infect Dis* 218:1249-1260.
16. Коронавируст халдварын оношлогоо, эмчилгээний түр заавар шинэчлэн батлах тухай. Монгол Улсын Эрүүл Мэндийн Сайдын Тушаал (2020).
17. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, et al., (2020) Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr* 174:902-903.
18. Karahasan Yagci A, Sarinoglu RC, Bilgin H, Yanilmaz Ö, Sayin E, et al., (2020) Relationship of the cycle threshold values of SARS-CoV-2 polymerase chain reaction and total severity score of computerized tomography in patients with COVID 19. *Int J Infect Dis* 101:160-166.
19. Guo T, Shen Q, Guo W, He W, Li J, et al., (2020) Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study. *Gerontology* 66:467-475.
20. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, et al., (2020) Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 180:934-943.
21. Xu X, Sun J, Nie S, Li H, Kong Y, et al., (2020) Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. *Nature Medicine* 26:1193-1195.
22. Li K, Huang B, Wu M, Zhong A, Li L, et al., (2020) Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun* 11:6044.
23. Young MK, Kornmeier C, Carpenter RM, Natale NR, Sasson JM, et al., (2020) IgG Antibodies against SARS-CoV-2 Correlate with Days from Symptom Onset, Viral Load and IL-10. medRxiv 20244541.
24. Wang Y, Zhang L, Sang L, Ye F, Ruan S, et al., (2020) Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest* 130:5235-5244.
25. Bošnjak B, Stein SC, Willenzon S, Cordes AK, Puppe W, et al., (2021) Low serum neutralizing anti-SARS-CoV-2 S antibody levels in mildly affected COVID-19 convalescent patients revealed by two different detection methods. *Cell Mol Immunol* 18:936-944.
26. Adams HJA, Kwee TC, Yakar D, Hope MD, Kwee RM (2020) Chest CT Imaging Signature of Coronavirus Disease 2019 Infection: In Pursuit of the Scientific Evidence. *Chest* 158:1885-1895.
27. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, et al., (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 395:507-513.
28. Kwee TC, Kwee RM (2020) Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics* 40:1848-1865.
29. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, et al., (2020) Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology* 296:E55-E64.
30. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al., (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497-506.



ЭРҮҮЛ  
МЭНДИЙН ЯАМ

ЗРҮҮЛ МЭНДИЙН  
САЛБАР



КОРОНАВИРУСТ ХАЛДВАР (КОВИД-19)  
**СУДАЛГААНЫ  
ЭМХЭТГЭЛ**



- АНУСЫН ТЭНӨМӨН СУДАЛГАА
- МЭДЭЛЭЛ СУДАЛГАА
- ИХЭНЭЭГИЙН СУДАЛГАА
- АНЦИНЫ СУДАЛГАА
- ШИЛҮҮР, ЭМ БИОБЭЭЙДМЭЛ БА ХЭРЭГЛҮҮР
- ШИЛЭГЭЙН СУДАЛГАА

www.moh.gov.mn  
11111111



УДИРДАГЧ  
Г.Дэлгэрцэн  
Ажлын дэргэд ХӨСҮТ-ийн Вирус судлалын гэрээт лабораторийн судлаач

# КОВИД-19 ВАКЦИНЖУУЛАЛТ БОЛОН ХАЛДВАРЫН ДАРААХ SARS- COV-2 ВИРУСИЙГ СААРМАГЖУУЛАХ ИДЭВХИЙН СУДАЛГАА

## СУДАЛГААНЫ БАГИЙН ГИШҮҮД

- О.Ивандорж - доктор, ХӨСҮТ-ийн доктор, профессор, вирус судлалын гэрээт лабораторийн ерөнхий мэргэжилтэн
- Ц.Бат-Очирын - доктор, дэд профессор, ХӨСҮТ-ийн вирус судлалын гэрээт лабораторийн эрхлэгч
- С.Доржсүх - доктор, АШУУИС-ийн профессор
- Ж.Баянхонгор - тийм тандарт судалгаа эрхлэгч, судлаач
- Б.Буюу-Дорж - доктор, ХӨСҮТ-ийн НЛА-ны дарга
- Г.Батсүх - доктор, дэд профессор
- Ц.Чэн-Байршүх - доктор, эрхлэгч, дэд эрхлэгч
- О.Дэлгэрцэн - тийм тандарт судалгаа эрхлэгч, судлаач
- О.Наран - доктор, ХӨСҮТ-ийн Вирус судлалын гэрээт лабораторийн вирус судлаач
- С.Амгалан - доктор, тийм Вирус судлалын лабораторийн судлаач
- Н.Бат-Очирын - тийм вирусологийн лабораторийн судлаач
- Н.Ивандорж - тийм Халдварт өвчний тандарт судалгаа эрхлэгч, дарга
- Б.Ганзориг - доктор, тийм Томуугийн үндэсний хэлтэсийн дарга
- Н.Хишигбаяр - доктор, тийм Вирус судлалын лабораторийн судлаач
- Б.Сэлэнгэ - доктор, тийм Иммунологийн лабораторийн судлаач
- Э.Алтансүх - доктор, тийм Иммунологийн лабораторийн судлаач
- Сүхбаатар - доктор, тийм Вирус судлалын лабораторийн судлаач
- Г.Түвшин - доктор, тийм гэрээт ажилтан
- С.Уянга - доктор, тийм Халдварын өвчний тандарт судалгаа эрхлэгч
- Г.Түвшин - доктор, судалгааны гэрээт туслах ажилтан
- С.Амгалан - доктор, тийм судалгааны гэрээт туслах ажилтан

# ВАКЦИНЫ ДАРААХ ВИРУСИЙГ СААРМАГЖУУЛАЛТ

Манай улсад COVID-19 халдварын эсрэг хийгдсэн вакцинжуулалтын дараах дорхлав тогтоц, эсрэгбиеийн түвшин тогтвортой үргэлжлэх хугацааг тодорхойлох, вакцинжуулалтын үр дүнг үнэлэх чухал ач холбогдолтой”

## ҮНДЭСЛЭГ

Монгол улсад COVID-19 халдварын эсрэг вакцинжуулалтын үр дүнг 2 сарын 23-наас халах үндэслэлүүдэд хийгдэж байгаа бөгөөд үндэслэлийн 66% нь 7 тун вакцинжуулалтын үр дүнд байгаа.

Дэлхий даяар COVID-19 халдвар тэнцэн вакцинжуулалтын үр дүнд байгаа боловч SARS-CoV-2 вирусийн хоёрдмол төрлийн үжилбарын үр дүнд COVID-19 халдварлах чадваарь өндөр байгааг вакцинжуулалт болон халдварын эсрэг биеийн саармагжуулалтын үр дүнд идэвхийг судлуулах үндэслэлүүд судалгаа дурдаад байна. Халдварын эсрэг үжилбар нь маш хурдан халдвар тархах чадвартай бөгөөд үр дүнд Монгол улсад бүртгэгдэж, нийт халдварын 20% нь үгт эзлэн тархаж байна. Өгөн дэлхийн үеийн судлаачдын анхаарлыг татах үжилбарууд болох эмбда миде нь COVID-19 дараах дэрхлээний урддгөөр зууны бичиг хялдалтай байна. Манай улсын үеийн вирусийн бүрэн геномын дээдгэлтүүдийг шинжилгээгээр тогтоогдсон B.1.1.6 үжилбар нь манай улсад 2021 оны 7 дугаар сар хүртэл хугацаанд B.1.1.6-ийн халдварын зонхилох төрөлтийг үлэхэд үр дүнд бол B.1.17 (Альфа) үжилбар, B.1.1.6-ийн хооронд, B.1.617 (Дельта) үжилбарын дотоон зонхилох төрөлтийг үлэх үр дүнд. Цаашид SARS-CoV-2 вирусийн үр дүнд явцдаа нэмэлт мутацлыг өндөр үр дүнд төрөлтийн үжилбаруудын үр дүнд хялдалтай юм.

## ЗОРИЛГО

Монгол улсад төрөлтийн үр дүнд байгаа SARS-CoV-2 вирусийн үр дүнд төрөлтийн өсгөөрлөж, вакцин дараах үр дүндгэр саармагжиж байгаа үр дүндгэр доторчин орчинд туршин судалгаа дүндгэр үр дүндгэр бодлого боловсруулах үр дүндгэр зорилго.

## ЗОРИЛТ

1. Биологийн аюулгүй байдлыг хамгаалах 2 дугаар зэрэглэлийн лаборатори (BSL-3)-ийн түвшинд туршин судалгаа жуулах урвалыг хийх үр дүндгэр зорилго.
2. Vero E6 эсийн эснэгдмил болон вирус саармагжуулах үр дүндгэр шинжилгээг практик хэрэглээ болгох.
3. Монгол улсад зонхилж тархаж буй SARS-CoV-2 вирусийн үжилбарын COVID-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах эсрэг биеээр саармагжих идэвхийг үнэлэх.

## АРГА ЗҮЙ

Судалгаанд COVID-19 халдварын эсрэг АстраЗенека, BBV152-CoV, Комирнати BNT162b2, Спутник V гэсэн 4 төрлийн вакцины 2 тун үжилбарын болон COVID-19 халдварын үр дүндгэр бүрэн тун вакцинжуулалтын үр дүндгэр дагнагчид COVID-19 халдварын үр дүндгэр 18-аас дээш насны өрх дөндөг хүмүүнд дэрхлээний хариу үр дүндгэр SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийг бичиг саармагжуулах урвал үр дүндгэр шинжилнэ.



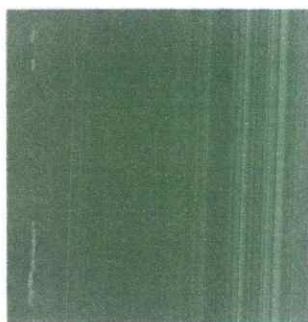


ЭРҮҮЛ  
МЭНДИЙН ЯАМ

ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН  
САЛБАР



КОРОНАВИРУСТ ХАЛДВАР (КОВИД-19)  
**СУДАЛГААНЫ  
ЭМХЭТГЭЛ - 2**



УГСЫН ГЕНОМЫН СУДАЛГАА  
ИДАЛГ СУДАЛГАА  
ХИЗЭЛЭЭНИЙ СУДАЛГАА  
МЭДИНЫ СУДАЛГАА  
ЭНЭГЭЭНИЙ, ЭМ БИОБЭЛДМЭЛ БА ХЭРЭГЛЭЭНИЙ  
ЭНЭГЭЭНИЙ СУДАЛГАА

Г. ЗАНЬБААТАР 101  
1122 он





УДИРДАГЧ  
ЦОГЗОЛМАА АУ-ны доктор

**ЗӨВЛӨХ:**

П.Намдгвал, АУ-ны доктор, профессор,  
Академик, ИДБ-ийн доктор, профессор,  
ЭМЯ, вирус судлалын маргэжлийн  
салбар юу талим, ерөнхий мэргэжилтэн,  
ШУА-ийн гишүүн

**СУДАЛГААНЫ БАГИЙН ГИШҮҮД:**

Б.Дармажапов, АУ-ны доктор, дэд профессор,  
ХӨСҮТ-ийн Вирус судлалын лабораторийн  
зөвлөх

Ц.Билэгтсүхэн, АУ-ны доктор, дэд  
профессор, ХӨСҮТ-ийн Ерөнхий захирал  
С.Цогтсайхан, АУ-ны доктор, АШУУИС-ийн  
профессор

Ж.Байгуулагч, ХӨСҮТ-ийн Тандалт  
сэргийлэгч, эрхлэгч дэд захирал

Б.Бумдэлгэр, АУ-ны доктор, ХӨСҮТ-ийн  
НЛА-ны дарга

Ц.Чинбаяр, ХӨСҮТ-ийн Клиник эрхэлсэн  
дэд захирал

О.Дашпалма, ХӨСҮТ-ийн Дархлаажуулалтын  
албаны дарга

А.Баярзана, ДЭМБ-ийн гэрээт зөвлөх

Ц.Наранъял, АУ-ны доктор, ХӨСҮТ-ийн

Вирус судлалын лабораторийн эрхлэгч

Э.Өлзийжаргал, АУ-ны доктор, ХӨСҮТ-ийн  
судлаач

Н.Баясгалан, ХӨСҮТ-ийн Вирус судлалын  
лабораторийн эрхлэгч

С.Анхбаяр, ХӨСҮТ-ийн Вирус судлалын  
лабораторийн судлаач

Ж.Нямсүрэн, ХӨСҮТ-ийн Халдварт өвчний  
тэнгэр судалгааны албаны дарга

Б.Ганзориг, ХӨСҮТ-ийн Томуугийн үндэсний  
нэгжийн дарга, менежер

Ч.Хишигтэнх, ХӨСҮТ-ийн Вирус судлалын  
лабораторийн судлаач

А.Азаяа, ХӨСҮТ-ийн Вирус судлалын  
лабораторийн судлаач

Б.Сарантүвшин, ХӨСҮТ-ийн Иммунологийн  
лабораторийн эрхлэгч

Э.Алтансүх, ХӨСҮТ-ийн Иммунологийн  
лабораторийн эрхлэгч

**Вакцины судалгаа**

**КОВИД-19  
ВАКЦИНЖУУЛАЛТ  
БОЛОН ХАЛДВАРЫН  
ДАРААХ  
SARS-COV-2 ВИРУСИЙГ  
СААРМАГЖУУЛАХ  
ИДЭВХИЙН СУДАЛГАА**

- Т.Болорсүхэг, ХӨСҮТ-ийн Иммунологийн лабораторийн техникч
- Б.Цэрэндулам, ХӨСҮТ-ийн Вирус судлалын лабораторийн техникч
- С.Ундарчиа, АШУУИС-ийн Халдварын резидент судалгааны туслах ажилтан
- С.Энхболд, АУ-ны магистр, ЭМЯ
- Ц.Эрдэмсүлэг, АУ-ны доктор, дэд профессор, ЭМЯ
- Э.Оюунсүрэн, АУ-ны доктор, дэд профессор, ЭМЯ



тус тодорхойлогдсон бол 113 генийд Vero E6 ашиглан уг шинжилгээг хийн өсгөвөр дээр хийхээр бэлтгэн байна.

**ҮР ДҮН:**

Судалгаанд 9 бүлгийн нийт 450 оролцогчийг хамрагдсан бөгөөд эрэгтэй 206 (45.8%) эмэгтэй 244 (54.2%) байв. Насны бүлгээр ангилан үзвэл 18-25 насны 69 (15.33%), 26-35 насны 100 (22.23%), 36-45 насны 119 (26.44%), 46-55 насны 99 (22%), 50+ нас дээд хэдэн 63 (14%) оролцогч байв (Хүснэгт 1).

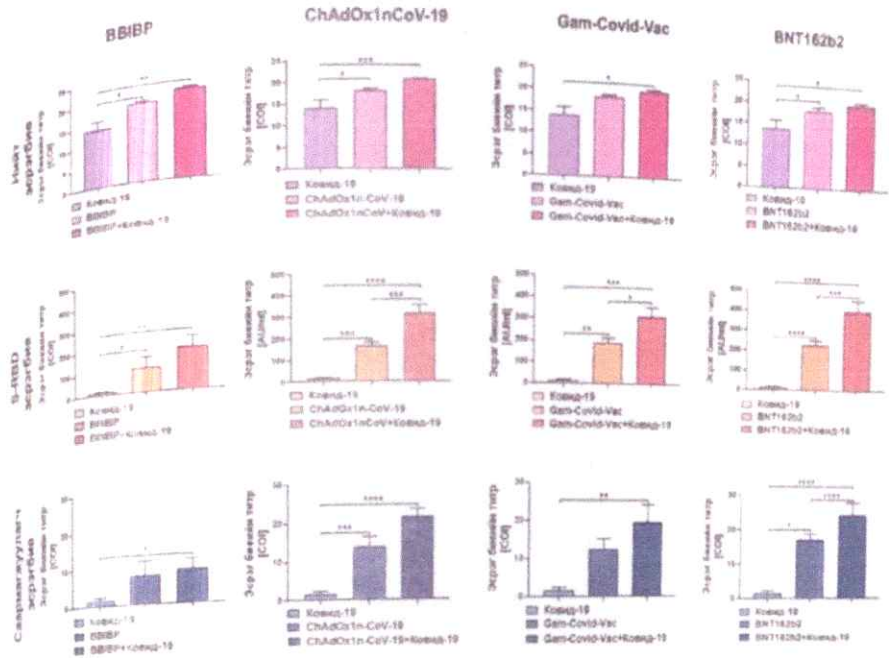
Манай үндэстэнд Ковид-19 халдварын эсрэг хийгдсэн 4 зарчимч вакцины дараах нийт эсрэгбие S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн төвшинг Ковид-19 халдвар авсан дээр вакцинтай болон вакцины дараа халдвар авсан тохиолдлуудын хооронд харьцуулан судлав. Ковид-19 халдварын дараах нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн төвшинг вакцины дараах эсрэгбиеийн төвшингээр биел байсан бол вакцины дараа халдвар авсан тохиолдолд харьцангуй өндөр титртэй байв (Зураг 1) Вакцины дараах нийт эсрэгбиеийн төвшинг Ковид-19 халдварын дараах титртэй харьцуулахад BIBBP бүлэг 34.9%,

ChAdOx1nCoV-19 бүлэг 28.8%, Gam-Cov-Vac бүлэг 32.7%, BNT162b2 бүлэг 32.2%-аар өндөр байсан бол вакцины дараа халдвар авсан тохиолдлын хувьд BIBBP+Ковид-19 бүлэг 50.9%, ChAdOx1nCoV-19+Ковид-19 бүлэг 43.8%, BNT162b2+Ковид-19 бүлэг 43.5%-аар өндөр байна. SARS-CoV-2 вирусийн S-RBD уургийн эсрэг өвөрмөц S-RBD эсрэгбие вакцинжуулалтын дараах титр нь халдварын дараах титрээс өндөр дахин өндөр байсан бол вакцин суурин дээр халдвар авсны дараа 14-29 дахин өндөр тодорхойлогдов. SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулагч эсрэгбиеийн титрийг халдварын дараах титртэй харьцуулахад 5-11 дахин өндөр байсан бол вакцины дараа халдвар авсан тохиолдолд 6-14 дахин өндөр байв.

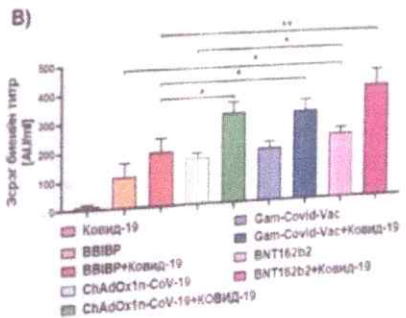
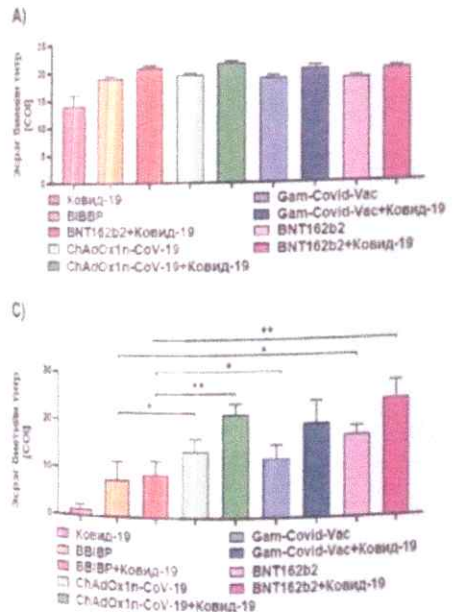
Судалгааны бүлэг хооронд SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг өвөрмөц эсрэгбиеийг харьцуулахад нийт эсрэгбиеийн төвшинг судалгааны бүлэг хооронд онцон ялгаагүй байв. S-RBD эсрэгбие ChAdOx1nCoV-19 +Ковид-19, Gam-Cov-Vac+Ковид-19, BNT-162b2+Ковид-19 бүлгүүдэд хамгийн өндөр тодорхойлогдсон бол өвөрмөц саармагжуулагч эсрэгбие мөн адил ChAdOx1nCoV-19+Ковид-19, Gam-Cov-Vac +Ковид-19, BNT162b2+Ковид-19 бүлгүүдэд хамгийн өндөр тодорхойлогдов (Зураг 2).

БҮЛЭГ	Ковид-19 (n=50)	BIBBP (n=50)	BIBBP + Ковид-19 (n=50)	ChAdOx1nCoV-19 (n=50)	ChAdOx1nCoV-19 + Ковид-19 (n=50)	Gam-Covid-Vac (n=50)	Gam-Covid-Vac + Ковид-19 (n=50)	BNT162b2 (n=50)	BNT162b2 + Ковид-19 (n=50)	Нийт (n=450)
<b>Насны бүлэг</b>										
18-25 нас	9(18%)	15(30%)	6(12%)	10(20%)	5(10%)	7(14%)	8(16%)	5(10%)	4(8%)	69(15.33%)
26-35 нас	7(14%)	11(22%)	9(18%)	13(26%)	15(30%)	9(18%)	11(22%)	12(24%)	13(26%)	100(22.23%)
36-45 нас	12(24%)	12(24%)	16(32%)	14(28%)	12(24%)	15(30%)	13(26%)	10(20%)	15(30%)	119(26.44%)
46-55 нас	10(20%)	8(16%)	11(22%)	7(14%)	10(20%)	16(32%)	9(18%)	16(32%)	12(24%)	99(22%)
56+ нас	12(24%)	4(8%)	8(16%)	6(12%)	8(16%)	3(6%)	9(18%)	7(14%)	6(12%)	63(14%)
<b>Хүйс</b>										
Эрэгтэй	24(48%)	20(40%)	32(64%)	38(76%)	26(52%)	34(68%)	20(40%)	28(56%)	22(44%)	244(54.2%)
Эмэгтэй	26(52%)	30(60%)	18(32%)	12(24%)	24(48%)	16(32%)	30(60%)	22(44%)	28(56%)	206(45.8%)

Хүснэгт 1. Судалгаанд хамрагдсан хүмүүсийн насны бүлэг, хүйс, үзэл



Тус тусад нь 2 тун вакцинтай, вакцины дараа Ковид-19 халдвар авсан хүмүүсийн эсрэгбиеийн титрийг вакцины төрөл тус бүрээр харьцуулж үзсэн.



Эсрэгбиеийн титрийг төдийн харгалзан үзвэл, S-RBD эсрэгбие болон нийтэй эсрэгбиеийн титрийг харьцуулж үзсэн. А) Нийт эсрэгбие, В) S-RBD эсрэгбие.

Эсрэгбиеийн титрийг төдийн харгалзан үзвэл, S-RBD эсрэгбие болон нийтэй эсрэгбиеийн титрийг харьцуулж үзсэн. А) Нийт эсрэгбие, В) S-RBD эсрэгбие.

Ковид-19 вакцины дараа халдвар авсан тохиолдол хэрхэн өсөж гүйцэтгэгч эсрэгбиеийн титр тодорхойлогддог.



Journal of Pharmacy, Mongolia

# ЭМ ЗҮЙ

АШУУНС-ийн ЭМ ЗҮЙН СУРГУУЛЬ, ЭРДЭМ ШИНЖЛЭГЭЭ СУДАЛГАА, ТАВИН МЭДЭХҮЙН СЭТГҮҮЛ, 2022 ОН №4 (75)



## КОВИД-19 ХАЛДВАРААР ҮҮССЭН ДАРХЛАА ТОГТЦЫГ ВАКЦИНЖУУЛАЛТЫН ДАРААХ БОЛОН ВАКЦИНЫ ӨМНӨ ХАЛДВАРТ ӨРТСӨН ГИБРИД ДАРХЛАА ТОГТЦОЙ ХАРЬЦУУЛАН СУДАЛСАН ДҮН

Б.Пүрэвбат, Э.Цэвхорлоо, Б.Наранцэцэг, Ц.Даариймаа, Л.Шинэсүр, Г.Сарангуй,  
Э.Д.Тангуйх, Э.Пүрэвжаргал, А.Баярзаяа, Б.Сайханхүү, Б.Бумдэлгэр, О.Дашиналма,  
Ж.Байсалмаа, Ц.Чинбаяр, Д.Баярсайхан, Ц.Билэгтсайхан, Г.Цогзолмаа  
Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв  
purevbatbazarjav@gmail.com

### Түлхүүр үг:

Ковид-19, вакцин,  
эсрэгбиений нр-р,  
саармагжуулагч  
эсрэгбие

### Товч утга:

Манай улс Ковид-19 цар тахлын эсрэг Вероцелл (BBIBP), АстраЗенека (ChAdOx1n-CoV-19), Спутник V (Gam-COVID-Vac), Пфайзер (BNT162b2) гэсэн 4 төрлийн вакциныг хэрэглэсэн бөгөөд уг вакцинжуулалтын хөтөлбөрийн дараах дархлаа тогтцыг үнэлсэн судалгааны ажил хангалтгүй байна. Энэхүү судалгаанд вакцины 2 тунд хамрагдсан, вакцины өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн, зөвхөн Ковид-19 халдварт өртсөн нийт 214 оролцогчийг хамруулан нийт эсрэгбие, S-RBD, саармагжуулагч эсрэгбиений титрийг харьцуулан судлав. Судалгааны үр дүнд нийт эсрэгбие, S-RBD, саармагжуулагч эсрэгбиений титр вакцинжуулалтын өмнө Ковид-19 халдвар авсан бүлэгт хамгийн өндөр байв. Мөн хоёр тунд вакцинжуулалт нь SARS-CoV-2 вирусийн халдвараар үүссэн нийт эсрэгбие, S-RBD, саармагжуулагч эсрэгбиений титрээс харьцангуй өндөр байв. BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 вакцины дараах дархлаа тогтцыг хооронд нь харьцуулахад BNT162b2 вакцины дараах нийт эсрэгбие, S-RBD болон саармагжуулагч эсрэгбиений титр хамгийн өндөр тодорхойлогдов.

### Үндэслэл:

2019 оны сүүлээр БНХАУ-ын Ухань хотоос эхэлсэн Коронавируст өвчин (Ковид-19) нь дэлхийн бүх улс орнуудыг хамран тархаж, ихэнх улс орнуудад хөл хорио тогтоон, удаан хугацаагаар хяналтын арга хэмжээ авч хэрэгжүүлсэн ч үргэлжлэн тархсаар байна [1]. Нийтийг хамарсан вакцинжуулалт нь Ковид-19 цар тахлаас ангижрах гол хүчин зүйл бөгөөд дэлхий даяар хэрэгжүүлсэн вакцинжуулах хөтөлбөр нь дэлхий нийтийг энгийн амьдралдаа эргэн ороход чухал шаардлагагүй гэдгийг хүлээн зөвшөөрч байна [2]. Ковид-19 цар

тахлын үед илрвхгүйжүүлсэн вирус, аденовирусын векторууд болон mRNA зэрэг олон төрлийн вакцины платформуудыг шинэ гэж байна [3].

Монгол улсад Ковид-19 халдварын эсрэг вакцинжуулалтын аяныг 2021 оны 2 дугаар сарын 23-ны өдөр эхлүүлсэн. Энэхүү халдварын эсрэг дархлаажуулалтын хөтөлбөрт зориулан Вероцелл (BBIBP), АстраЗенека (ChAdOx1n-CoV-19), Спутник V (Gam-COVID-Vac), Пфайзер (BNT162b2) гэсэн 4 төрлийн вакциныг насанд хүрэгчдэд үнэ төлбөргүй хийлгэхийг санал болгосон.

SARS-CoV-2-ийн снайк (S) уургийн эсрэг өвөрмөц саармагжуулагч эсрэгбиений титр болон нийт эсрэгбиений титрүүд өндөр байх нь өвчлөлөөс хамгаалах магадлалтай гол хүчин зүйл юм [4]. Хэрэглэгдэж буй бүх SARS-CoV-2 эсрэг вакцинууд нь S уургийн эсрэг шингэний дархлааны харну урвал болох нийт эсрэгбие болон өвөрмөц саармагжуулагч эсрэгбиенийг өдөөдөг байна. Тус вакцинуудын клиникийн 3 дугаар шатны туршилтын мэдээллээс харахад Ковид-19-ийн шинж тэмдгийн эсрэг 67-95% үр нөлөөтэй байсан [5]. Гэсэн хэдий ч Ковид-19 халдварын эсрэг вакцинжуулалтын дараах дархлаа тогтоогч чанарыг харьцуулан судалсан судалгаа ихээхэн дутагдалтай байна.

#### **Зорилго:**

Монгол улсад зөвхөн Ковид-19 халдвараар өвдсөн, Ковид-19 халдварын эсрэг хийгдсэн Вероцелл (BBIBP), АстраЗенека (ChAdOx1n-CoV-19), Спутник V (Gam-COVID-Vac), Пфайзер (BNT162b2) гэсэн 4 төрлийн вакцины бүрэн тун (2 тун)-д хамрагдсан болон вакцины өмнө Ковид-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн

шингэний дархлааны харну урвалыг харьцуулан судлах

#### **Зорилт:**

Ковид-19 халдварын эсрэг хийгдсэн Вероцелл (BBIBP), АстраЗенека (ChAdOx1n-CoV-19), Спутник V (Gam-COVID-Vac), Пфайзер (BNT162b2) гэсэн 4 төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсан болон вакцины бүрэн тунгийн өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн, вакцинжуулалтад хамрагдаагүй зөвхөн Ковид-19 халдвараар өвдсөний дараах нийт эсрэгбие, S-RBD, саармагжуулагч эсрэгбиений титрийг харьцуулан судлах.

#### **Материал, арга зүй:**

Судалгаанд Ковид-19 халдварын эсрэг Вероцелл (BBIBP), АстраЗенека (ChAdOx1n-CoV-19), Спутник V (Gam-COVID-Vac), Пфайзер (BNT162b2) гэсэн 4 төрлийн вакцины 2 тунд хамрагдсан, Ковид-19 халдварын эсрэг вакцинд хамрагдаагүй зөвхөн Ковид-19 халдвар (Ковид-19)-аар өвдсөн болон дээрх 4 төрлийн вакцины өмнө Ковид-19 халдвар (BBIBP-Ковид-19, ChAdOx1n-CoV-19+Ковид-19, Gam-COVID-Vac+Ковид-19, BNT162b2+Ковид-19)-аар өвдсөн 9 бүлгийн нийт 214 оролцогчийг хамруулан сорьцыг цуглуулав. Оролцогчдын цусанд нийт эсрэгбиений титрийг БНХАУ-ын Вантай компанийн "SARS-CoV-2 Total Ab" ELISA оношлуураар ELISA reader ADX-110 ашиглан, S-RBD болон саармагжуулагч эсрэгбиений титрийг БНХАУ-ын Snibe компанийн Maglumi-800 автомаг анализатораар тус тус тодорхойлов. Судалгааны статистик боловруулалтыг GraphPad Prism (8.4.2), Microsoft Excel-2016 программыг ашиглан хийж гүйцэтгэв.

**Сорьц цуглуулалт:**

ХӨСҮТ-ийн дархлаажуулалтын цэг болон бусад дархлаажуулалтын цэгүүдэд Ковид-19 халдварын эсрэг вакцинны 2 дугуй хийлгэсэн, вакцин хийлгэхөөс 3 сарын өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн болон огт вакцин хийлгэхгүй зөвхөн Ковид-19 халдвараар өвдсөн оролцогчдын сорьцыг, оролцогчийг ганиулсан зөвшөөрлийн хуудсанд тэдгээрийн үсэг зурны дараа ихэнх венгийн судаснаас нэг удаатай венозүмтгөйгерт цуглуулан сорьц тэмдэрж, зааврын дагуу ХӨСҮТ-ийн лабораторид тээвэрдэн авчирсан.

**Үр дүн:**

Уулд өвчт хамрагдсан 9 бүлгийн 214 оролцогчийн 97 (45.3%) нь эрэгтэй, 117 (54.7%) нь эмэгтэй байсан бол насны хувьд 34 (15.9%) нь 18-25 насны,

43 (20.1%) нь 26-35 насны, 57 (26.6%) нь 36-45 насны, 43 (20.1%) нь 46-55 насны, 37 (17.3%) нь 56-аас дээш насных байв. Бүлэг тус бүрийг хүйсийн ангиллаар авч үзвэл Ковид-19 бүлгийн 10 (45.5%) эрэгтэй, 12 (54.5%) эмэгтэй, BBiBP бүлгийн 12 (42.9%) эрэгтэй, 16 (57.1%) эмэгтэй, BBiBP+Ковид-19 бүлгийн 11 (42.7%) эрэгтэй, 15 (57.3%) эмэгтэй, ChAdOx1n-CoV-19 бүлгийн 14 (56%) эрэгтэй, 11 (44%) эмэгтэй, ChAdOx1n-CoV-19+Ковид-19 бүлгийн 13 (56.5%) эрэгтэй, 10 (43.5%) эмэгтэй, Gam-COVID-Vac бүлгийн 9 (42.9%) эрэгтэй, 12 (57.1%) эмэгтэй, Gam-COVID-Vac+Ковид-19 бүлгийн 7 (35%) эрэгтэй, 13 (65%) эмэгтэй, BNT162b2 бүлгийн 11 (44%) эрэгтэй, 14 (56%) эмэгтэй, BNT162b2+Ковид-19 бүлгийн 10 (41.7%) эрэгтэй, 14 (58.3%) эмэгтэй байв (Хүснэгт 1).

**Хүснэгт 1. Оролцогчдын ерөнхий мэдээлэл**

Төрөл	Ковид-19 (n=22)	BBiBP (n=28)	BBiBP + Ковид-19 (n=26)	ChAdOx1nCoV-19 (n=25)	ChAdOx1nCoV-19 +Ковид-19 (n=23)	Gam-Covid Vac. (n=21)	Gam-Covid Vac. + Ковид-19 (n=20)	BNT162b2 (n=25)	BNT162b2 + Ковид-19 (n=24)	Нийт (n=254)
<b>Насны бүлэг</b>										
18-25	2(9.1%)	8(28.6%)	6(23.1%)	5(20%)	2(8.7%)	2(9.5%)	2(10%)	4(16%)	3(12.5%)	34(13%)
26-35	8(36.4%)	6(21.4%)	4(15.4%)	6(24%)	7(30.4%)	4(19.1%)	3(15%)	5(20%)	5(20.8%)	43(17%)
36-45	6(27.3%)	7(25%)	8(30.8%)	7(28%)	6(26.1%)	3(14.3%)	6(30%)	7(28%)	7(29.2%)	50(19%)
46-55	5(22.7%)	4(14.3%)	3(11.5%)	4(16%)	5(21.7%)	5(23.8%)	5(25%)	6(24%)	6(25%)	43(17%)
56+	6(27.3%)	5(17.9%)	5(19.2%)	3(12%)	3(13.1%)	7(33.3%)	4(20%)	3(12%)	3(12.5%)	37(15%)
<b>Хүйс</b>										
Эрэгтэй	10(45.5%)	12(42.9%)	11(42.3%)	14(56%)	13(56.5%)	9(42.9%)	7(35%)	11(44%)	10(41.7%)	97(45.3%)
Эмэгтэй	12(54.5%)	16(57.1%)	15(57.7%)	11(44%)	10(43.5%)	12(57.1%)	13(65%)	14(56%)	14(58.3%)	117(54.7%)

**Нийт эсрэгбиений титр**

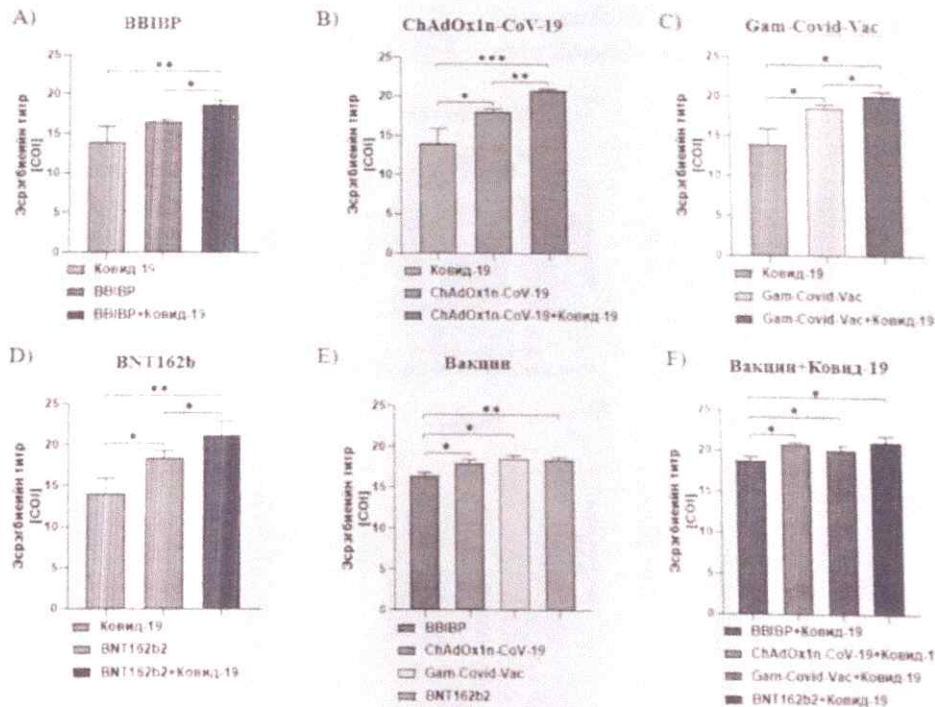
Ковид-19 халдвараар өвдсөний дараах нийт эсрэгбиений титрийг дан вакцин хийлгэсэн болон вакцинны өмнө Ковид-19 халдварт өртсөн хүмүүсийн нийт эсрэгбиений титртэй харьцуулан судлахад Ковид-19 халдварт өртсөний дараа вакцинжуулалтад хамрагдсан хүмүүсийн нийт эсрэгбиений титр хамгийн өндөр байв. Хоёр тун вакцинны

дараах нийт эсрэгбиений титрийг зөвхөн Ковид-19 халдвар авсан бүлэгтэй харьцуулахад мөн харьцангуй өндөр тодорхойлогдов. Вакцинны бүлэг тус бүрээр харьцуулахад Ковид-19:BBiBP [P=0.0294], Ковид-19:BBiBP+Ковид-19 [P=0.0194] (Зураг 1А); Ковид-19:ChAdOx1n-CoV-19 [P=0.0466], Ковид-19:ChAdOx1n-CoV-19+Ковид-19 [P=0.0006] (Зураг 1В); Ковид-19:Gam-Covid-Vac [P=0.0492], Ковид-19:Gam-



Covid-Vac+Ковид-19 [P=0.0273] (Зураг. 1C); Ковид-19:BNT162b2 [P=0.0442], Ковид-19:BNT162b2+Ковид-19 [P=0.0052] (Зураг. 1D) тус тус статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдав. Дан вакцины хийлгэсний дараах нийт эсрэгбиеийн титрийг вакцины өмнө халдварт өргөсөн бүлгийн нийт эсрэгбиеийн титртэй харьцуулахад BBiBP:BBiBP+Ковид-19 [P=0.0033] (Зураг. 1A); ChAdOx1n-CoV-19:ChAdOx1n-CoV-19+Ковид-19 [P=0.0021] (Зураг. 1B); Gam-Covid-Vac:Gam-Covid-Vac+Ковид-19 [P=0.0383] (Зураг. 1C); BNT162b2:BNT162b2+Ковид-19 [P=0.0405] (Зураг. 1D) статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байв. Дан вакцины дараах нийт эсрэгбиеийн титрийг вакцины

төрөл хооронд харьцуулан судлахад BBiBP:ChAdOx1n-CoV-19 [P=0.0165]; BBiBP:Gam-Covid-Vac [P=0.0143], BBiBP:BNT162b2 [P=0.0014] статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсан бөгөөд бусад бүлгүүдийн хооронд ялгаа ажиглагдсангүй (Зураг. 1E). Өөрөөр хэлбэл нийт эсрэгбиеийн титр вакцины төрлөөс хамааралтай байв. Мөн вакцины өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн титрийг хооронд нь харьцуулахад BBiBP+Ковид-19:ChAdOx1n-CoV-19+Ковид-19 [P=0.0100], BBiBP+Ковид-19:Gam-Covid-Vac+Ковид-19 [P=0.0151], BBiBP+Ковид-19:BNT162b2+Ковид-19 [P=0.0130] тус тус статистик ач холбогдол бүхий ялгаа байсан бол бусад бүлгүүдийн хооронд ялгаа ажиглагдсангүй (Зураг. 1F).

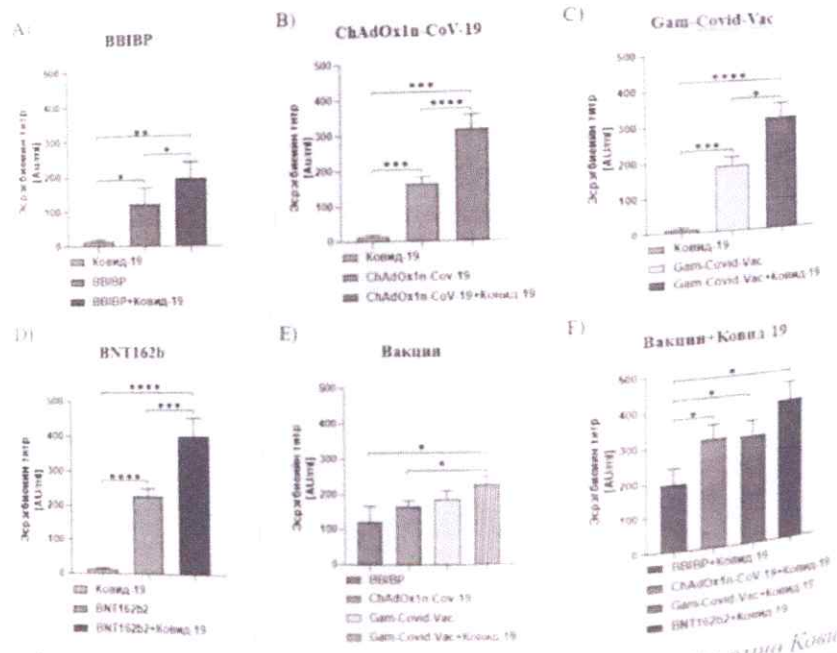


Зураг. 1. Ковид-19 халдвараар өвдсөн, дан вакцинтай болон вакцины өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн нийт эсрэгбиеийн титр. А) BBiBP, В) ChAdOx1n-CoV-19, С) Gam-Covid-Vac, Д) BNT162b2, Е) Вакцин, F) Вакцин хийлгэхийн өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн. P\* < 0.05, P\*\* < 0.01, P\*\*\* < 0.005, P\*\*\*\* < 0.001

**S-RBD эсрэгбиенийн титр**

Ковид-19 халдвараар өвдсөний дараах S-RBD эсрэгбиенийн титрийг дан вакцинтай болон вакцины өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн нийт эсрэгбиений титртэй харьцуулахад Ковид-19:BBiBP [P=0.0291], Ковид-19:BBiBP+Ковид-19 [P=0.0059] (Зураг. 2А); Ковид-19:ChAdOx1n-CoV-19 [P=0.0005], Ковид-19:ChAdOx1n-CoV-19+Ковид-19 [P<0.0001] (Зураг.1В); Ковид-19:Gam-Covid-Vac [P=0.0009], Ковид-19:Gam-Covid-Vac+Ковид-19 [P<0.0001] (Зураг.2С); Ковид-19:BNT162b2 [P<0.0001], Ковид-19:BNT162b2+Ковид-19 [P<0.0001] (Зураг. 2D) статистикач холбогдол бүхий ялгаатай байв. Дан вакцин хийлгэсний дараах S-RBD эсрэгбиенийн титрийг вакцины өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн S-RBD эсрэгбиенийн титртэй харьцуулахад BBiBP:BBiBP+Ковид-19 [P=0.0375] (Зураг. 2А); ChAdOx1n-

CoV-19:ChAdOx1n-CoV-19+Ковид-19 [P=0.0005] (Зураг. 2В); Gam-Covid-Vac:Gam-Covid-Vac+Ковид-19 [P=0.0183] (Зураг. 2С); BNT162b2:BNT162b2+Ковид-19 [P=0.0005] (Зураг. 2D) тус тус статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байлаа. Вакцины дараах S-RBD эсрэгбиенийн титрийг хооронд нь харьцуулахад BBiBP:BNT162b2 [P=0.0482], ChAdOx1n-CoV-19:BNT162b2 [P=0.0125] байсан бөгөөд бусад бүлгүүдийн хооронд ялгаагүй байв (Зураг. 2E). Вакцины өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн бүлгүүдийн S-RBD эсрэгбиенийн титрийг хооронд нь харьцуулахад BBiBP+Ковид-19:ChAdOx1n-CoV-19+Ковид-19 [P=0.276], BBiBP+Ковид-19:Gam-Covid-Vac [P=0.0258], BBiBP+Ковид-19:BNT162b2 [P=0.0224] байсан бол бусад бүлгүүдийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илэрсэнгүй (Зураг. 2F).

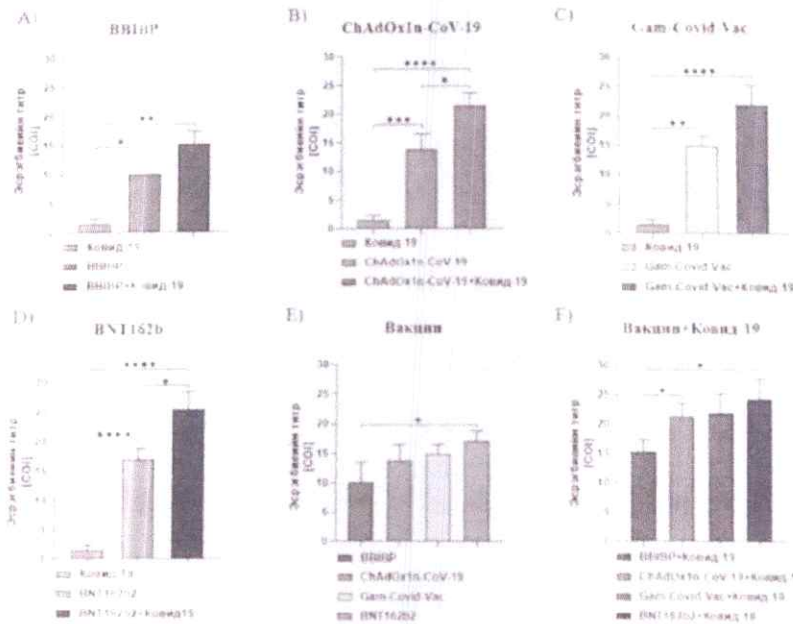


Зураг. 2. Ковид-19 халдвараар өвдсөн, дан вакцинтай болон вакцины өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн S-RBD эсрэгбиенийн титр. А) BBiBP. В) ChAdOx1n-CoV-19. С) Gam-Covid-Vac. D) BNT162b2. E) Вакци. F) Вакцин хийлгэхийн өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн. P\* < 0.05, P\*\* < 0.01, P\*\*\* < 0.005, P\*\*\*\* < 0.001

**Саармагжуулагч эсрэгбиеийн титр**

Ковид-19 халдвараар өвдсөний дараах саармагжуулагч эсрэгбиеийн титрийг дан вакцинтай болон вакцины өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн саармагжуулагч эсрэгбиеийн титртэй харьцуулахад Ковид-19:BBiBP [P=0.0473], Ковид-19:BBiBP+Ковид-19 [P=0.0011] (Зураг. 3A); Ковид-19:ChAdOx1n-CoV-19 [P=0.0004], Ковид-19:ChAdOx1n-CoV-19+Ковид-19 [P<0.00001] (Зураг. 3B); Ковид-19:Gam-Covid-Vac [P=0.0025], Ковид-19:Gam-Covid-Vac+Ковид-19 [P<0.0001] (Зураг. 3C); Ковид-19:BNT162b2 [P<0.0001], Ковид-19:BNT162b2+Ковид-19 [P<0.0001] (Зураг. 3D) тус тус ялгаатай байв. Мөн вакцины дараах саармагжуулагч эсрэгбиеийн титрийг вакцины өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн саармагжуулагч эсрэгбиеийн титртэй харьцуулахад

ChAdOx1n-CoV-19:ChAdOx1n-CoV-19+Ковид-19 [P=0.0304] (Зураг. 3B); BNT162b2:BNT162b2+Ковид-19 [P=0.0481] (Зураг. 3D) хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байсан бол BBiBP:BBiBP+Ковид-19 (Зураг. 3A); Gam-Covid-Vac:Gam-Covid-Vac+Ковид-19 (Зураг. 3C) хооронд ялгаа ажиглагдсангүй. Вакцины хийлэгсний дараах саармагжуулагч эсрэгбиеийн титрийг хооронд нь харьцуулахад BBiBP:BNT162b2 [P=0.0237] байсан бол бусад бүлгүүдийн хооронд ялгаа илэрсэнгүй (Зураг. 3E). Мөн вакцины өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн бүлгүүдийн саармагжуулагч эсрэгбиеийн титрийг хооронд нь харьцуулахад BBiBP+Ковид-19:ChAdOx1n-CoV-19+Ковид-19 [P=0.287], BBiBP+Ковид-19:BNT162b2 [P=0.0125] статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байсан бөгөөд бусад бүлгийн хооронд ялгаа ажиглагдсангүй (Зураг. 3F).



Зураг. 3. Ковид-19 халдвараар өвдсөн, дан вакцинтай болон вакцины өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн саармагжуулагч эсрэгбиеийн титр. А) BBiBP, В) ChAdOx1n-CoV-19, С) Gam-Covid-Vac, Д) BNT162b2, Е) Вакцины, F) Вакцины хийлэгсний өмнө Ковид-19 халдвараар өвдсөн. P\* < 0.05, P\*\* < 0.01, P\*\*\* < 0.005, P\*\*\*\* < 0.001

**Хэлтэмж:**

Коронавируст өвчин үүсгэгч SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг дэлхий нийтэд хэрэглэж буй вакцины технологи, түүний үр нөлөөний талаарх судалгаа, шинжилгээний ажлууд нэлээдгүй хийгдсээр байгаа бөгөөд одоогоор вакцинжуулалтад хэрэглэж буй вакцины үр нөлөө болон дархлаа тогтоц харьцангуй илүү байгааг судалгаагаар тогтоосноор байна [6]. Тухайлбал, ChAdOx1n-CoV-19 вакцины өмнө тунгийн үед IL-6, IL-13 зэрэг цитокины ихсэлт урвал хүйтрэхийг зэргээс хамааралтай байсан бол BNT162b2 вакцины хоёр дугаар тунгийн дараа SARS-CoV-2 вирусийн S уургийн эсрэг IgG болон саармагжуулах эсрэгбиеийн титрүүд нь халууралтай ихээхэн холбоотой байв [7]. BNT162b2, BBIBP, Gam-COVID-Vac вакцины дараах дархлаа тогтцыг хоёрдугаар тунгаас хойш 28 хоногийн дараа харьцуулан судлахад BNT162b2 болон Gam-COVID-Vac вакцины дараа эсрэгбиеийн титр харьцангуй өндөр байв [8].

Бичигийг судалгааны үр дүнд мөн ChAdOx1n-CoV-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 вакцины шингэний дархлаа нь BBIBP вакцитай харьцуулахад өндөр тодорхойлогдсон ч вакцины дараах эсрэгбиеийн титр Ковид-19 халдварын дараах байгалийн дархлаанаас харьцангуй өндөр байв. Мөн түүнчлэн Ковид-19 халдварын дараа вакцин хийлгэсэн бүлгүүдийн эсрэгбиеийн титр хамгийн өндөр байсан нь вакцин тэг төрлийн дахин сэдээлт болж дархлаа тогтцыг нэмэгдүүлж буйг харуулж байна. M.A. Sughayer (2022) нарын судалгаагаар BBIBP вакцинаар өдөөгдсөн саармагжуулагч эсрэгбиеийн титр хамгийн бага харин BNT162b2 вакцинаар өдөөгдсөн саармагжуулагч

эсрэгбиеийн титр хамгийн өндөр тогтсон байна [9]. A. Modenese нарын (2021) BNT162b2 вакцинаар өдөөгдсөн саармагжуулагч эсрэгбиеийн титр хамгийн өндөр гэсэн үр дүн гарсан байна [10]. Манай улсад хэрэглэсэн 4 төрлийн вакцины дараах эсрэгбиеийн титр BBIBP вакцин хийлгэсэн бүлгүүдийнх хамгийн бага, BNT162b2 вакцин хийлгэсэн бүлгүүдийнх хамгийн өндөр тогтсон байсан бөгөөд мөн дээр дурдсанчлан Ковид-19 халдвар болон вакцинаар хосолсон дархлаа үүссэн бүлэгт хамгийн өндөр тодорхойлогдов. ChAdOx1n-CoV-19, Gam-Covid-Vac вакцинаар өдөөгдсөн бүлгүүдийн S-RBD болон саармагжуулагч эсрэгбиеийн титр өөрөлцоо байв.

**Дүгнэлт:**

1. Ковид-19 вакцины дараах нийт эсрэгбие, S-RBD болон саармагжуулагч эсрэгбиеийн титрийг Ковид-19 халдварын дараах титртэй харьцуулахад харьцангуй өндөр тодорхойлогдов. Вакцины өмнө Ковид-19 халдвар авсан бүлгийн дархлаа тогтоц тухайн вакцины бүрэн тун (2 тун) авсан бүлгийнхээс илэрхий өндөр байв.
2. BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 вакцины дараах дархлаа тогтцыг хооронд нь харьцуулахад BNT162b2 вакцины дараах нийт эсрэгбие, S-RBD болон саармагжуулагч эсрэгбиеийн титр хамгийн өндөр тодорхойлогдов.

**Ном зүй**

[1] H.T. Zedan, H.M. Yassine, D.W. Al-Sadiq, Y. Liu, H. Qotba, E. Nicolai, M. Pirel, S. Bernardini, L.J. Abu-Raddad, G.K. Nasrallah. Evaluation of commercially available fully automated and ELISA-based assays for

- detecting anti-SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Scientific Reports*, 12 (2022) 19020
- [2] M. Jeyanathan, S. Akhouri, F. Smajil, M.S. Miller, B.D. Fields, Z. Yang, Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nature Reviews Immunology*, 20 (2020) 615-632
- [3] P.J. Klasse, J.F. Saxon, J.P. Moore, Immunogenicity of clinically relevant SARS-CoV-2 vaccines in nonhuman primates and humans. *Science Advances*, 7, eabe8065.
- [4] A. Sette, S. Corti, Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 184 (2021) 861-880
- [5] P. Ollaro, I. Bernicchi, M. Vaillant, COVID-19 vaccine efficacy and effectiveness—the elephant (not) in the room. *Lancet Microbe*, 2 (2021) e279-e280
- [6] P. Garcia, S. Anand, J. Diaz, M.E. Montez-Rath, S. Sun, T. Shiang, J. Pisonnet, G.M. Chertow, B. Schiller, G. Abra, COVID-19 Vaccine Type and Humoral Immune Response in Patients Receiving Dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 33 (2022)
- [7] J.Y. Heo, Y.B. Seo, I.J. Kim, J. Lee, Y.R. Kim, J.G. Yoon, J.Y. Noh, H.J. Cheong, W.J. Kim, S.-Y. Yoon, J.-S. Choi, Y.J. Lee, H.W. Lee, S.S. Kim, B. Kim, J.Y. Song, COVID-19 vaccine type-dependent differences in immunogenicity and inflammatory response. *BNT162b2 and ChAdOx1-nCoV-19. Frontiers in Immunology*, 13 (2022)
- [8] V. Petrović, V. Vuković, I. Patic, M. Marković, M. Ristić, Immunogenicity of BNT162b2, BBIBP-CoV and Gam-COVID-Vac vaccines and immunity after natural SARS-CoV-2 infection - a comparative study from Novi Sad, Serbia. *PLoS one*, 17 (2022) e0263468.
- [9] M.A. Sughayer, L. Sultan, M.M. Abu Alhowr, D. Al Rimawi, M. Saad, S. Alshadi, M. Owdeh, T. Al Atrash, Comparison of the effectiveness and duration of anti-RBD SARS-CoV-2 IgG antibody response between different types of vaccines: Implications for vaccine strategies. *Vaccine*, 40 (2022) 2841-2847
- [10] A. Modenese, S. Pautiani, A. Borgellini, R. Bellucci, S. Marchioni, F. Bruno, P. Grazziosi, R. Vivoli, F. Gobbi, Neutralizing Anti-SARS-CoV-2 Antibody Titer and Reported Adverse Effects, in a Sample of Italian Nursing Home Personnel after Two Doses of the BNT162b2 Vaccine Administered Four Weeks Apart. *Vaccines (Basel)*, 9 (2021)

### Талархал

Энэхүү судалгааны ажлыг хийж гүйцэтгэхэд гүн туслалцаа үзүүлсэн ХОСҮТ, ХОСҮТ-ийн Нэгдсэн лабораторийн алба болон Дархлаажуулалтын албаны хамт олондоо талархал илгэрхийлье. Мөн энэхүү судалгааны ажлыг хийж гүйцэтгэсэн судалгааны багийн хамт олондоо талархал илгэрхийлье.

### Ёс зүйн зөвшөөрөл

2021 оны 11 сарын 19-ний өдрийн 261 тогтоолоор Эрүүл мэндийн яамны Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооноос ёс зүйн зөвшөөрлөө авсан.



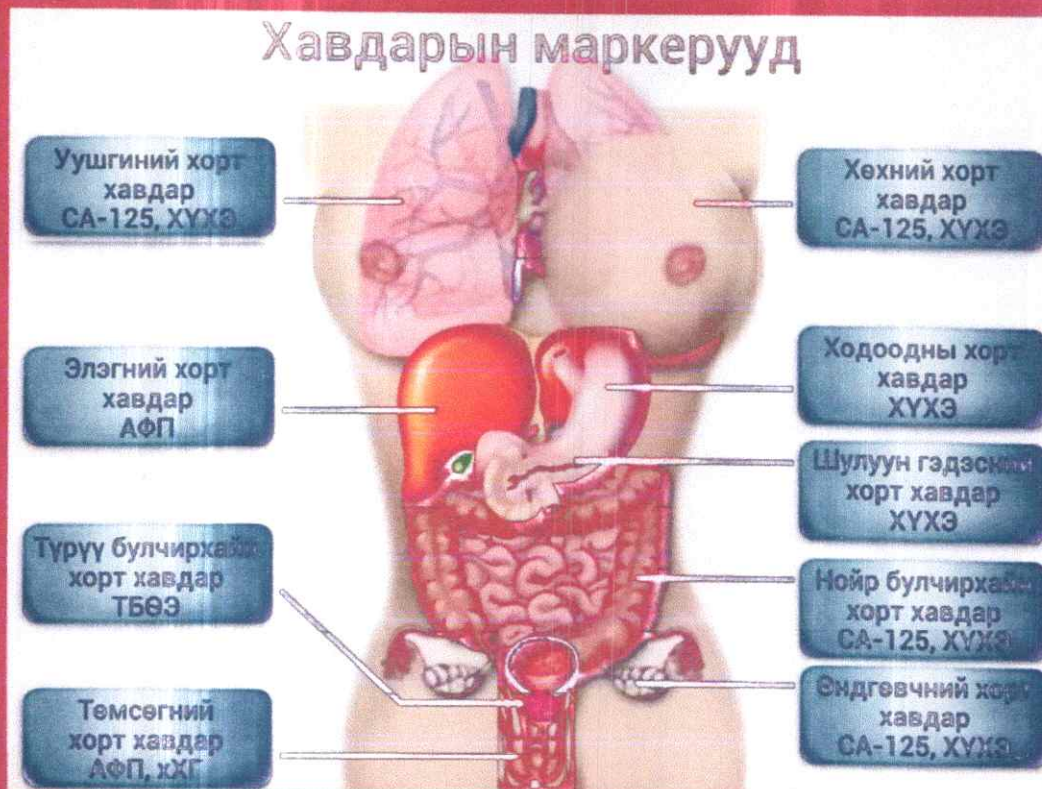
# Эрүүл мэндийн лаборатори

Health Laboratory

[www.healthlab.mn](http://www.healthlab.mn)

2023, №18

## Хавдарын маркерууд



Энэ зурагтай холбоотой мэдээллийг 43-р хуудаснаас үзнэ үү.

**КОВИД-19 вакцины дараах дархлаа тогтцыг вакцины төрөл болон нас, хүйсний хамаарлаар судалсан дүн**

*Б.Пүрэвбат, Д.Шижир, Б.Наранцэнэ, Н.Лаариймаа,  
Э.Цэвхорлоо, Г.Сарансуя, Э.Атгалсух, Э.Пүрэвжаргал,  
Г.Эхтүяа, Т.Базоригэнэ, А.Вяргэяа, Б.Сайханхүү,  
Б.Бумдэлгэр, О.Дашагма, Ж.Бэйгэлмаа, Ц.Чинбаяр,  
Д.Баярсайхан, Ц.Билэгсайхан, Г.Цогзолмаа  
Халдварт Өвчин Сэдэвчлэл, Үндэсний Төв  
[purevbat@hazarjaya@gmail.com](mailto:purevbat@hazarjaya@gmail.com)*

**Түлхүүр үг**

Ковид-19, вакцин, эсрэгбиеийн титр

**Хураангуй**

Монгол улс Ковид-19 цар тахлаас хүн амын эрүүл мэндийг хамгаалах, урьдчилан сэргийлэх зорилгоор вакцинуулах хөтөлбөрийг 2021 оны 2 дугаар сарын 23-аас эхлүүлэн Ковид-19 халдварын эсрэг Вероцелл (BBIBP), Астразенека (ChAdOx1n-CoV-19), Спутник V (Gam-COVID-Vac), Пфайзер (BNT162b2) гэсэн 4 төрлийн вакциныг насанд хүрчээнийг хамруулж эхэлсэн. Уг 4 төрлийн вакцины дараах дархлаа тогтцыг харьцуулан судлах, дархлаа тогтооны нас, хүйсний хамааралтай эсэхийг судлах зорилгоор нэгдүгээр судалгааг хийв.

Судалгаанд дөрвөн 4 төрлийн вакцины бүрэн тун 2 тун хийгчээр 83 оролцогчийг хамруулан, вакцины бүтэц тус бүр нийт эсрэгбие, S-RBD бодон саармагжуулагч эсрэгбиеийн титрийг тодорхойлон, харьцуулан судлав.

Судалгааны үр дүнд нийт эсрэгбиеийн титр нь 4 бүтэцтэй адил ойролцоо байсан бод S-RBD бодон саармагжуулагч эсрэгбиеийн титр нь BNT162b2 вакцины бүдэгт хамгийн өндөр, BBIBP вакцины бүдэгт хамгийн баг байв.

Мөн 3 төрлийн эсрэгбиеийн титрийг оролцогчдын нас, хүйсний хамаарлаар харьцуулахад хамаарал байхгүй.

**Үндэслэл**

Коронавирус төрлийн (Ковид-19)-ийг үүсгэгч амьсгалын замын нэгчмөг хам шинжийн коронавирүс 2 (SARS-CoV-2) вирус нь Coronaviridae бүлд хамаарагддаг, дан утаслаг, нэмэгдвэжиг PHX-ээс тогтсон вирус юм. Уг вирус нь маш хурдан хугацаанд халдварлах чадвартай, хүнд хэлбэрийн өвчлөл үүсгэдэг [1, 2]. Энэхүү вирусээс үүсэлтэй Ковид-19 цар тахал нь дэлхий нийтийг хамран тархаад байгаа бөгөөд 2023 оны 01 дүгээр сарын 16-ны байдлаар дэлхий даяар 663,640,386 хүн Ковид-19 халдвараар өвчлөн, 6,713,093 хүн нас барсан байна [3]. Ковид-19 цар тахлын эсрэг тэмцэх замгийн чухал арга нь нийт хүн амыг хамарсан дархлаажуулалт болохыг дэлхий нийтээр хүдээн зөвшөөрч байна. Нийтийг хамарсан вакцинжуулалтын хөтөлбөр нь дэлхийн нийт хүн амыг эргэн хэвийн амьдралдаа ороход чухал ач холбогдолтой. Монгол улсад Ковид-19 халдварын эсрэг Вероцелл (BBIBP), Астразенека (ChAdOx1n-CoV-19), Спутник V (Gam-COVID-Vac), Пфайзер (BNT162b2) 4 төрлийн вакциныг вакцинжуулах хөтөлбөрт ашиглан, үнэг төлбөргүй хийдэгхнийг санал болгосон. 2023 оны 01 дугаар сарын 16-ны өдрийн байдлаар 2,283,939 (70.2%) хүн I тунд, 2,185,320 (67.1%) хүн II тунд тус тус хамрагдсан байна.

SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг бүх төрлийн вакцинуд нь вирусийн

гадаргуугийн S уургийн эсрэг шингэний дархлааны харьцуулалт түүний дотор саармагжуулагч эсрэгбиеийн өдөөдөг болох нь судалгаагаар нотлогдсон боловч тухайн шингэний дархлаа тогтмал харьцуулсан судалгаанууд дутмаг байна [4, 5].

**Зорилго**

Монгол улсад Ковид-19 халдварын эсрэг хэрэглэсэн Вероцелл (BBIBP), АстраЗенека (ChAdOx1n-CoV-19), Спутник V (Gam-Covid-Vac), Пфайзер (BNT162b2) гэсэн 4 төрлийн вакцины бүрэн тун (2 тун)-д хамрагдсаны дараах дархлаа тогтмал харьцуулан судлах.

**Зорилт**

1. Вероцелл (BBIBP), АстраЗенека (ChAdOx1n-CoV-19), Спутник V (Gam-Covid-Vac), Пфайзер (BNT162b2) 4 төрлийн вакцины дараах нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие болон саармагжуулах эсрэгбиеийн титрийг харьцуулан судлах.
2. Вакцины дараах нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие болон саармагжуулах эсрэгбиеийн титр, нас болон хүйсийн хоорондох хамаарлыг харьцуулан судлах.

**Материал, арга зүй**

Вероцелл (BBIBP), АстраЗенека (ChAdOx1n-CoV-19), Спутник V (Gam-Covid-Vac), Пфайзер (BNT162b2) гэсэн 4 төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсанаас хойш 138-245 хоногтой, нийт 83 оролцогчдыг танилдан зөвшөөрлийн хуудастай танилдан зөвшөөрч гарын үсэг зурсаны дараа зөвхөн нөхцөл судаснаас нэг удаагийн вакумтейнерт сорьцыг цуглуулав. Сорьцонд нийт эсрэгбиеийн титрийг БНХАУ-ын Вайтай компанийн "SARS-CoV-2 Total Ab" ELISA оношлуураар ELISA reader ADX-410 шингэлэн, S-RBD болон саармагжуулагч эсрэгбиеийн титрийг

БНХАУ-ын Snibe компанийн Maglum-800 автомат анализатораар тус тус тодорхойлов. Судалгааны статистик боловруулалтыг GraphPad Prism (8.4.2), Microsoft Excel-2016 программыг ашиглан хийж гүйцэтгэв.

**Үр дүн:** Судалгаанд хамрагдсан 4 бүлгийн оролцогчийн 34 (41%) нь эрэгтэй, 49 (59%) нь эмэгтэй оролцогч байсан бол 15 (18.1%) оролцогч нь 18-25 насны, 19 (22.9%) оролцогч нь 26-35 насны, 20 (24.1%) оролцогч нь 36-45 насны, 16 (19.3%) оролцогч нь 46-55 насны, 13 (15.6%) оролцогч нь 56-аас дээш насны ангилалд тус тус байв. Бүлэг тус бүрийг хүйсийн ангиллаар авч үзвэл BBIBP бүлгийн 8 (33.3%) оролцогч нь эрэгтэй, 16 (66.7%) оролцогч нь эмэгтэй, ChAdOx1n-CoV-19 бүлгийн 14 (56%) оролцогч нь эрэгтэй, 11 (44%) оролцогч нь эмэгтэй, Gam-Covid-Vac бүлгийн 8 (44.4%) оролцогч нь эрэгтэй, 10 (55.6%) оролцогч нь эмэгтэй, BNT162b2 бүлгийн 4 (25%) оролцогч нь эрэгтэй, 12 (75%) оролцогч нь эмэгтэй оролцогч тус тус байв (Хүснэгт. 1).

Судалгааны бүлэг тус бүрийн нийт эсрэгбиеийн титр: BBIBP бүлэгт 16.82±2.70; ChAdOx1n-CoV-19 бүлэгт 18.02±2.50; Gam-COVID-Vac бүлэгт 18.31±3.90; BNT162b2 бүлэгт 18.61±2.53 (Зураг. 1a) байсан бол S-RBD эсрэгбиеийн титр: BBIBP бүлэгт 121.92±98.53; ChAdOx1n-CoV-19 бүлэгт 165.26±96.42; Gam-COVID-Vac бүлэгт 187.88±45.08; BNT162b2 бүлэгт 228.74±105.22 (Зураг. 1c) байв. Харин SARS-CoV-2 вирусийн эсэд нэвтрэхийг хориглогч саармагжуулагч эсрэгбиеийн титр: BBIBP бүлэгт 10.08±9.01; ChAdOx1n-CoV-19 бүлэгт 13.95±8.41; Gam-COVID-Vac бүлэгт 14.89±8.95; BNT162b2 бүлэгт 17.32±6.68 (Зураг. 1e) тус тус үр дүн тодорхойлогдлоо. Вакцины бүлэг тус бүрийн нийт эсрэгбиеийн титрийг харьцуулан судлахад BBIBP:BNT162b2 [P<0.05] статистик зөрүүтэй ялгаа илэрсэн бөгөөд



Хүснэгт 1. Оролцогчдын ерөнхий мэдээлэл

Үзүүлдэгт	BBIBP (n=24)	ChAdOx1nCoV-19 (n=25)	Gam-Covid-Vac (n=18)	BNT162b2 (n=16)	Нийт (n=83)
<b>Насны бүлэг</b>					
18-25	8(33.3%)	4(16%)	1(5.6%)	2(12.5%)	15(18.1%)
26-35	4(16.7%)	8(32%)	4(22.2%)	3(18.7%)	19(22.9%)
36-45	6(25%)	8(32%)	2(11.1%)	3(25%)	20(24.1%)
46-55	4(16.7%)	3(15%)	4(22.2%)	5(31.3%)	16(19.3%)
56+	2(8.3%)	2(10%)	7(38.9%)	2(12.5%)	13(15.6%)
<b>Хүйс</b>					
Эр	8(33.3%)	14(56%)	8(44.4%)	4(25%)	34(41%)
Эм	16(66.7%)	11(44%)	10(55.6%)	12(75%)	49(59%)

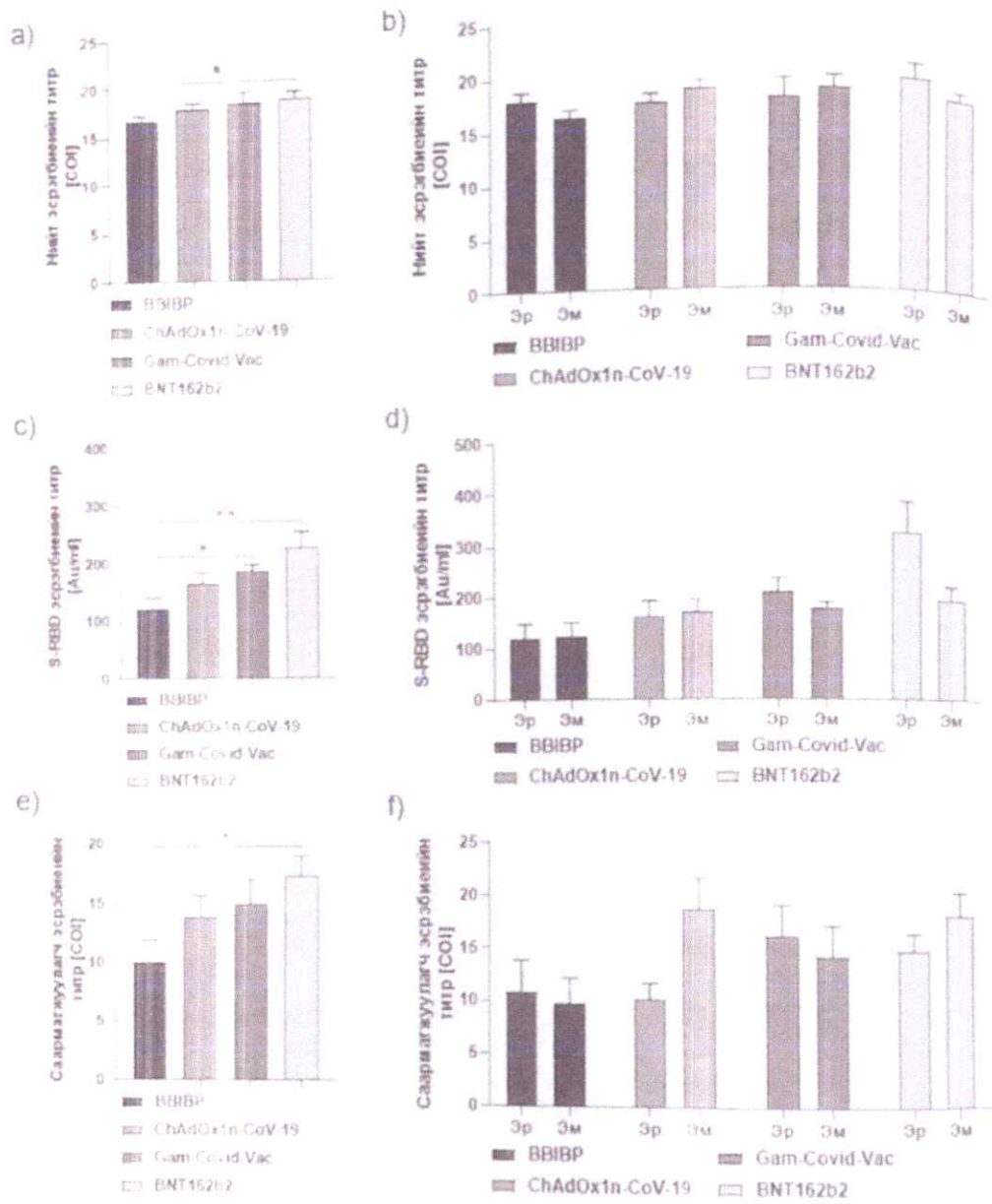
бусад бүлгийн хооронд ялгаа илэрсэнгүй (Зураг. 1a). Харин нийт эсрэгбиеийн титр болон хүйсийн хоорондох хамаарлыг харьцуулан судлахад статистик ач холбогдол бүхий хамаарал ажиглагдсангүй (Зураг. 1b). Судалгааны бүлэг тус бүрийн S-RBD эсрэгбиеийн титрийг харьцуулахад BBIBP:BNT162b2, [P=0.03], BBIBP:Gam-COVID-Vac, [P=0.05] статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай байсан бол бусад бүлгийн хооронд ялгаа илэрсэнгүй (Зураг. 1c). S-RBD эсрэгбиеийн титр болон хүйсийн хоорондох хамаарлыг харьцуулан судлахад хамааралгүй аяар илэрсэнгүй (Зураг. 1d). Бүлэг тус бүрийн саармагжуулагч эсрэгбиеийн титрийг харьцуулахад BBIBP:BNT162b2 бүлгүүдийн хооронд статистикийн хувьд ялгаатай [P=0.05] байсан бол бусад бүлгийн хооронд ялгаа ажиглагдсангүй (Зураг. 1e). Саармагжуулагч эсрэгбиеийн титр болон хүйсийн хамаарлыг харьцуулахад хамаарал илэрсэнгүй (Зураг. 1f).

Мөн вакцины бүлэг тус бүрийн нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн титр болон насны хамаарлыг харьцуулан судлахад статистик ач холбогдол бүхий хамаарал илэрсэнгүй. Нийт эсрэгбиеийн титр болон насны хамаарлыг

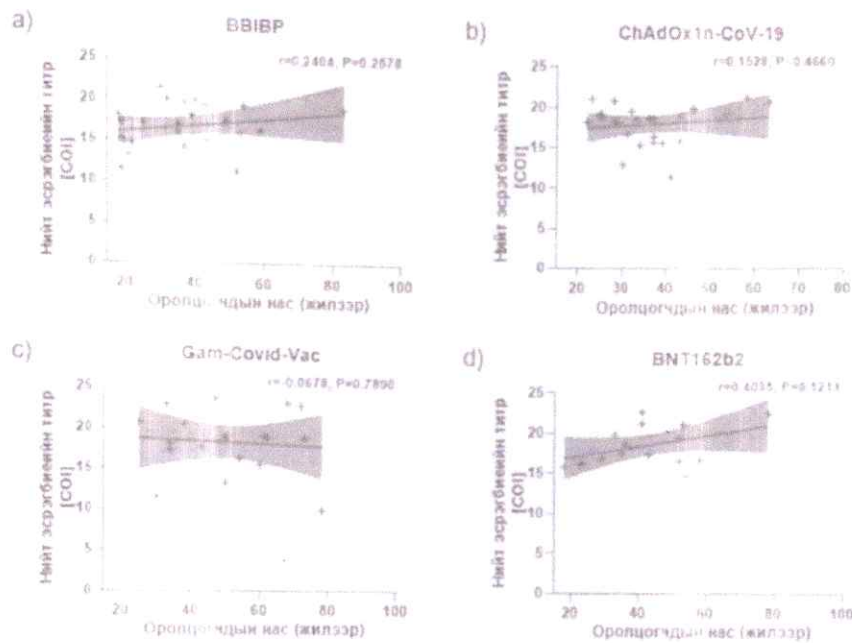
Зураг. 2-г харуулав.

#### Хэлцэмж:

Бид энэхүү судалгаанаар Ковид-19 халдварын эсрэг вакцинжуулалтын дараах нийт эсрэгбие, SARS-CoV-2 вирусийн гадаргуугийн S уургийн ренешорт хобогч домейний эсрэг үүссэн эсрэгбиеийн титр болон саармагжуулагч эсрэгбиеийн титрийг манай улсад хэрэглэж 4 төрлийн вакцины хооронд харьцуулан судлахад BNT162b2 вакцины дараах дархлаа тогтоц хамгийн өндөр байв. Мөн түүнчлэн дархлаа тогтоцыг хүйс болон наснаас хамааралтай эсэхийг судлахад статистик ач холбогдол бүхий хамаарал ажиглагдсангүй. Vladimir.P (2022) нарын судалгаанд BNT162b2 вакцины хоёр тунгийн дараах эсрэгбиеийн түвшин болон насны хооронд хамааралтай болохыг дурдсан байна. Мөн түүнчлэн нэлээд олон судалгаанд Ковид-19 вакцины хоёр тун болон сэргээх тунгийн дараах эсрэгбиеийн титр, нас болон хүйснээс хамааралтай байгааг дурдаад байна. [5, 6]. Зарим судалгаанаар Ковид-19 вакцины дараах урвал хүндрэл, нас болон хүйснээс хамааралтай болохыг дурдсан байна. Жишээ нь: ChAdOx1n-CoV-19 вакцины дараах урвал хүндрэл хүйсийн ялгаа ажиглагдсан бөгөөд сөрөг харьцуулалтын хэмжээ эрэгтэй оролцогчдоод нь эмэгтэй оролцогчдоос



Зураг 1. Навчланга бүр тус бүрийн нийт эсрэгблс, S-RBD болон саармагжуулагч эсрэгблсийн титр а) Нийт эсрэгблсийн титр, б) Нийт эсрэгблсийн титр, хүйсийн хамаарал, в) S-RBD эсрэгблсийн титр, д) S-RBD эсрэгблсийн титр, хүйсийн хамаарал, е) Саармагжуулагч эсрэгблсийн титр, г) Саармагжуулагч эсрэгблсийн титр, хүйсийн хамаарал.  $P^* < 0.05$ ,  $P^{**} < 0.01$ ,  $P^{***} < 0.005$ ,  $P^{****} < 0.001$ .



Зураг 2. Вакцина бүрт тус бүрийн нийт эсрэгбиеийн титр болон насны хамаарал: а) BBiBP бүлэг, б) ChAdOx1n-CoV-19 бүлэг, в) Gam-Covid-Vac бүлэг, д) BNT162b2 бүлэг.  $P^* < 0.05$ ,  $P^{**} < 0.01$ ,  $P^{***} < 0.005$ ,  $P^{****} < 0.001$ .

бага зэрэг өндөр байсан байна. Бидний судалгаагаар вакцины бүрэн тунгийн дараа үүссэн дархлаа орой, нас болон хүйсийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий хамаарал ажиглагдахгүй нь манай судалгаанд хамрагдсан оролцогчдын төв цөөн байсантай холбоотой байж болох юм.

**Дүгнэлт:**

Бидний судалгааны үр дүнд BNT162b2 вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиеийн титр хамгийн өндөр үүссэн байсан бөгөөд BBiBP вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиеийн титр хамгийн бага байв. Мөн вакцины дараах дархлаа тогтой, нас болон хүйсийн хооронд хамаарал ажиглагдажгүй.

**Талархал:** Энэхүү судалгааны ажлыг хийж гүйцэтгэхэд хувийчлалцаа үзүүлсэн ХӨСҮТ, ХӨСҮТ-ийн Нийслэл лабораторийн алба болон даргачдын алдрын албааны

хамт олондоо талархал илэрхийлэв. Мөн энэхүү судалгааны ажлыг хийж гүйцэтгэсэн судалгааны багийн хамт олондоо талархал илэрхийлэв.

**Номзүй:**

1. Alicja M. Ch, Anna C, Krystyna B.S, Katarzyna G. Immune response against SARS-CoV-2 variants: the role of neutralization assays, Vaccines 142 (2020).
2. Shengli Xia, Yuntao Zhang, Yanxia Wang et. al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBiBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial, Lancet 20 (2022) 39-51.
3. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. WHO <https://covid19.who.int/> (2022)
4. Eman Farid, Juber Herrera-Urbe and Nigel J. Stevenson, The Effect of Age, Gender

- and Comorbidities Upon SARS-CoV-2 Spike Antibody Induction After Two Doses of Sinopharm Vaccine and the Effect of a Pfizer BioNTech's Booster Vaccine, *Frontiers in Immunology* Vol 13 (2022).
5. Niki Vassilak, Antonios N. Gargalionis, Anastasia Bletsa, et al. Impact of Age and Sex on Antibody Response Following the Second Dose of COVID-19 BNT162b2 mRNA Vaccine in Greek Healthcare Workers, *Microorganisms* 9, (2021) 1725.
  6. Xiong X, Yuan J, Li M, et al. Age and gender disparities in adverse events following COVID-19 vaccination: real-world evidence based on big data for risk Management, *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 700014-700014.
  7. Astawus Alemayehu, Abebaw Demisseel, Mohammed Yusuf. COVID-19 vaccine side effect: age and gender disparity in adverse effects following the first dose of AstraZeneca COVID-19 vaccine among the vaccinated population in Eastern Ethiopia: a community-based study, *SAGE Open Medicine* Vol 10 (2022).

### The study of immunogenicity after Covid-19 vaccination with relation to age and gender

*B.Purevbat, L.Shujir, B.Narantsetseg, Ts.Durimaa, E. Tsevenkhorloo, G.Saranguu, E.Altanshukh, E.Purevjargal, G.Enkhuya, T.Bolortsetseg, A.Bayarzava, B.Saikhankhuu, B.Bumdelger, O.Dashpagma, J.Baigalmaa, Ts.Chinbayar, D.Bayarsaikhan, Ts.Bilegtsaikhan, G.Tsogzolmaa*

In Mongolia, the vaccination program against Covid-19 pandemic started from February 23, 2021, using 4 types of vaccines: Verocell (BBIBP), AstraZeneca (ChAdOx1n-CoV-19), Sputnik V (Gam-COVID-Vac) and Pfizer (BNT162b2). This study was conducted in order to compare them, and to investigate whether the immunity is related to age and gender. In this study, 83 participants who received two doses of the above 4 types of vaccines were included, and the total antibody,

S-RBD and neutralizing antibody titers of each vaccine group were determined. As the results, total antibody titers were similar in the 4 groups, while S-RBD and neutralizing antibody titers were highest in the BNT162b2 group and lowest in the BBIBP group. Moreover, there was no correlation between the antibody titers and age or gender.

**Key words:** Covid-19, vaccines, antibody titers

Тамганаж с. нэгдүгээр, АУ-ны доктор  
Н.БАТЧИМЭГ



Cited in WPRIM Since 2011  
www.wprim.org

www.mongolmed.mn/journal/6  
ISSN 2310-8754

# ХАЛДВАРТ ӨВЧИН СУДЛАЛЫН МОНГОЛЫН СЭТГҮҮЛ MONGOLIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASE RESEARCH

Халдварт Өвчинтэй Тэмцэх Монголын Үндэсний Холбоо,  
Монголын Вирус Судлалын Нийгэмлэг, Монголын Дархлаа, Бичил Амь Судлалын Нийгэмлэг,  
Монголын Сүрьеэтэй Тэмцэх Холбоо, Монголын Тархвар Судлаачдын Нийгэмлэг,  
Монголын Халдвартын Эмч Нарын Нийгэмлэг, Зоонозын Өвчин Судлалын Үндэсний Төв,  
Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв, "Гялс" Анагаах Ухааны Төв, ХХК-ны 2 сар тутмын сэтгүүл  
Bimonthly journal of the Mongolian National Association for Control of Infectious Diseases,  
Mongolian Anti tuberculosis Coalition, Mongolian Society of Virology, Mongolian Society of Immunology and Microbiology, Mongolian  
Society of Epidemiology, Mongolian Society of Doctor's Infectious Diseases, National Center for Communicable Diseases, National Center for  
Zoonotic Diseases, "Gyals" Medical Center, LLC

Хорьдахь жилдээ

2023 №03 (110)

The 20th year of publication



**"ВИРУС СУДЛАЛЫН ТУЛГАМДСАН АСУУДЛУУД"**  
Үндэсний арван есдүгээр бага хурлыг ивээн тэтгэсэн байгууллагууд



GEDEON RICHTER



ИЛДЭНГҮН ХОШУУ



Сэтгүүлийн энэ дугаарыг: Сэтгүүлийн ерөнхий эрхлэгч, Анагаах ухааны доктор, дэд профессор Н.Наранбат, МВСН-ийн дэд тэргүүн, биологийн шинжлэх ухааны доктор, профессор, Шинжлэх ухааны гавьяат зүтгэлтэн Ж.Оюунбилэг, ХӨСҮТ-ийн Вирус судлалын лабораторийн эрхлэгч, Анагаах ухааны доктор Ц.Наранзул нар хариуцан гаргав.

Улсын бүртгэлийн дугаар:  
Хэвлэлийн захиалгын дугаар:

№318 (2004-05-12)  
14318

Захиалгын үнэ:

Сэтгүүл нэг бүрийн үнэ: 5000 төгрөг  
Улиралд: 10500 төгрөг  
Хагас жилийн үнэ: 13500 төгрөг  
Жилийн захиалгын үнэ: 27000 төгрөг

буурч байсан бөгөөд BBiBP+BNT162b2, BNT162b2+BNT162b2, ChAdOx1n-CoV-19+BNT162b2, Gam-Covid-Vac +BNT162b2 бүлгээр сонгон явуулах нь BBiBP+BBiBP хийснээс илүү үр дүнтэй дархлаа тогтоц үүсгэв.

### 2.13. КОВИД-19 ВАКЦИНЖУУЛАЛТ БОЛОН ХАЛДВАРЫН ДАРААХ SARS-CoV-2 ИЙГ СААРМАГЖУУЛАХ ИДЭВХИЙН СУДАЛГАА

Б.Пүрэвбат<sup>1</sup>, С.Анхбаяр<sup>1</sup>, Б.Наранцэцэг<sup>1</sup>, Ц.Даариймаа<sup>1</sup>, Г.Сарангуа<sup>1</sup>, Э.Алтансүх<sup>1</sup>, Э.Пүрэвжаргал<sup>1</sup>, Н.Мөнхчимэг<sup>1</sup>, Т.Болорцэцэг<sup>1</sup>, Ц.Наранзул<sup>1</sup>, Н.Баясгалан<sup>1</sup>, Ч.Хишигмөнх<sup>1</sup>, О.Дашпагма<sup>1</sup>, Ж.Нямсүрэн<sup>1</sup>, Ж.Даваалхам<sup>1</sup>, Ж.Баярсайхан<sup>1</sup>, Б.Бумдэлгэр<sup>1</sup>, Э.Оюунчимэг<sup>1</sup>, Ж.Байгалмаа<sup>1</sup>, Д.Баярсайхан<sup>1</sup>, Ц.Чинбаяр<sup>1</sup>, О.Батбаяр<sup>1</sup>, П.Нямдаваа<sup>1</sup>, Б.Дармаа<sup>1</sup>, Б.Мөнхбат<sup>2</sup>, Ж.Оюунбилэг<sup>3</sup>, А.Шийрэвнямба<sup>2</sup>, Ж.Өлзийсайхан<sup>4</sup>, С.Энхболд<sup>5</sup>, Э.Оюунсүрэн<sup>5</sup>, А.Баярзаяа<sup>5</sup>, Ц.Билэгтсайхан<sup>1,2</sup>, Г.Цогзолмаа<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>ХӨСҮТ, <sup>2</sup>АШУУИС, <sup>3</sup>НЭМУТ, <sup>4</sup>УГТЭ, <sup>5</sup>ЭМЯ

Монгол улс вакцинжуулалтын хөтөлбөрийг 2021 оны 2 дугаар сарын 23-ний өдөр КОВИД-19-ийн 4 төрөл (BBiBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, BNT162b2)-ийн вакциныг ашиглан эхлүүлсэн бөгөөд нийт хүн амын 89.6% буюу 2,284,136 хүн вакцины I тун, 85.7% буюу 2,185,597 хүн вакцины II тунд хамрагдаад байна. Судалгаанд вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн (КОВИД-19) бүлэг, КОВИД-19 халдварын эсрэг 4 төрөл (BBiBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, BNT162b2)-ийн вакцины бүрэн тун (2 тун)-д хамрагдсан 4 бүлэг, 4 төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн (BBiBP+КОВИД-19, ChAdOx1n-CoV-19+КОВИД-19, Gam-COVID-Vac+КОВИД-19, BNT162b2+КОВИД-19) 4 бүлэг, нийт 9 бүлгийн 450 оролцогчийг хамруулсан бөгөөд нийт оролцогчдын захын цусанд үүссэн нийт эсрэгбие (N болон S1 RBD уургийн эсрэг IgG), SARS-CoV-2 S-RBD уургийн эсрэг IgG, SARS-CoV-2 N уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин тус бүрийг болон S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувийг тодорхойлов. Үр дүнгээр КОВИД-19 бүлгийн оролцогчдын нийт эсрэгбиеийн түвшин 4 төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгийн оролцогчдын түвшнээс өндөр тогтсон байлаа. Вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа

КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн оролцогчдын нийт эсрэгбиеийн түвшинийг вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгийнхтэй харьцуулахад мэдэгдэхүйц нэмэгдсэн байв. S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин КОВИД-19, BBiBP бүлгүүдэд хамгийн бага, BNT162b2 бүлэгт хамгийн өндөр, ChAdOx1n-Cov-19, Gam-Covid-Vac бүлгүүдэд ойролцоо өндөр тогтсон байлаа. Вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн түвшнээс өндөр байсан бөгөөд BNT162b2, BNT162b2+КОВИД-19 бүлэгт S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин хамгийн өндөр тогтсон байна. Вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн нийт эсрэгбие болон S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшинг нас болон хүйсийн хамаарлаар харьцуулан судлахад хамаарал ажиглагдсангүй. КОВИД-19, BBiBP бүлгүүдэд N уургийн эсрэг IgG үүссэн ба ChAdOx1n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, BNT162b2 бүлгүүдэд үүсээгүй байв. Вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн N уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийнхээс өндөр тогтсон байлаа. КОВИД-19 халдварын эсрэг вакцинуудын нөлөөллийг үнэлэхэд S-ACE2 холболтын саатуулагчийг тодорхойлох нь чухал байдаг. Вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсан, бүрэн тунд хийлгэсний дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн оролцогчдын шингэрүүлээгүй дээж болон 1:10<sup>1</sup>, 1:10<sup>2</sup>, 1:10<sup>3</sup>, 1:10<sup>4</sup>, 1:10<sup>5</sup> хэмжээгээр шингэрүүлсэн дээжүүдэд S-ACE2 холболтын саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувийг тодорхойлов. 4 төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн S-ACE2 холболтын саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь нь 4 төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсан болон вакцинд хамрагдаагүй КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийнхээс өндөр байв.

Дүгнэлт: BBiBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, BNT162b2 4 төрлийн вакцины бүрэн тунд хийлгэснээс хойших 6 сарын дараах дархлааны хариу урвалыг дан КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэгтэй харьцуулахад вакцины төрлөөс үл хамааран КОВИД-19 халдварын эсрэг дархлааны хариу урвал өрнүүлэх түвшин өндөр байв. BBiBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-COVID-Vac,

BNT162b2 4 төрлийн вакцины бүрэн тун хийлгэсний дараа КОВИД-19 халдварын өртөлт нь дархлаа тогтоцыг нэмэгдүүлж байна. BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, BNT162b2 4 төрлийн вакцины бүрэн тун хийлгэснээс хойш 6 сарын дараах дархлааны хариу урвалыг КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэгтэй харьцуулахад S-ACE2 холболтын саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь нь вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлэгт дан КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгээс өндөр байна.

## 2.14. МОНГОЛ УЛСАД КОВИД-19 ХАЛДВАРЫГ ҮҮСГЭЖ БҮЙ SARS-COV-2 ИЙН ГЕНОМЫН ХУВИЛБАРЫН ТАНДАЛТЫН СУДАЛГАА

Ц.Наранзул<sup>1</sup>, Н.Баясгалан<sup>1</sup>, С.Анхбаяр<sup>1</sup>,  
 Ч.Хишигмөнх<sup>1</sup>, У.Азаяа<sup>1</sup>, Х.Батчимэг<sup>1</sup>,  
 Б.Цэрэндулам<sup>1</sup>, Л.Алтанбумба<sup>1</sup>, Б.Жулдыз<sup>1</sup>,  
 Б.Пүрэвбат<sup>1</sup>, Б.Наранцэцэг<sup>1</sup>, О.Дашпагма<sup>1</sup>,  
 Б.Батсүх<sup>1</sup>, Г.Хосбаяр<sup>1</sup>, Ж.Нямсүрэн<sup>1</sup>,  
 Ж.Даваалхам<sup>1</sup>, Б.Бумдэлгэр<sup>1</sup>, Д.Баярсайхан<sup>1</sup>,  
 Ц.Чинбаяр<sup>1</sup>, О.Батбаяр<sup>1</sup>, П.Нямдаваа<sup>1</sup>,  
 Б.Дармаа<sup>1</sup>, Б.Мөнхбат<sup>2</sup>, Ж.Оюунбилэг<sup>3</sup>,  
 А.Шийрэвнямба<sup>2</sup>, Ж.Өлзийсайхан<sup>4</sup>, С.Энхболд<sup>5</sup>,  
 Ц.Эрдэмбилэг<sup>5</sup>, А.Баярзаяа<sup>5</sup>, Ц.Билэгтсайхан<sup>1,2</sup>,  
 Ж.Байгалмаа<sup>1</sup>, Г.Цогзолмаа<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ХӨСҮТ, <sup>2</sup>АШУУИС, <sup>3</sup>НЭМУТ, <sup>4</sup>УГТЭ, <sup>5</sup>ЭМЯ

SARS-CoV-2 ийн халдварлах чадвар, дархлааны хамгаалах хариу урвалаас дайжих чадвар, хоруу чанарыг КОВИД-19 халдварын эмнэлзүйн шинжтэй уялдуулан судлах, халдварын дэгдэлтийн хөдлөл зүйг үнэлэхэд вирусийн хувилбарыг тодорхойлох нь чухал байдаг. Бид 2021 оны 12 сараас 2022 оны 12 сарын хооронд Улаанбаатар болон хөдөө орон нутагт КОВИД-19 халдварын эерэг гарсан тохиолдлуудын Ct утга 25-аас доош сорьц, вакцин хийлгэснээс хойш КОВИД-19 халдвараар анх удаа болон давтан өвчилсний улмаас эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн үйлчлүүлэгчдийн сорьцоос санамсаргүй түүврийн аргаар сонгон SARS-CoV-2 ийн хувилбар илрүүлэх бх-ПГУ болон ийн геномын бүрэн нуклеотидын дараалал тогтоох (NGS) шинжилгээгээр Омикрон болон түүний мутаци бүхий дэд хувилбаруудыг тодорхойлов. Бх-ПГУ-ын шинжилгээгээр 2021 оны 12 сараас 2022 оны 4 сар хүртэл Дельта хувилбар бага хувьтай илэрч, Омикрон хувилбарын ВА.1,

ВА.2, ВА.4, ВА.5 панголинийжууд илэрсэн ба Омикрон хувилбарын ВА.1 панголинийж нь давамгайлан КОВИД-19 халдварын тархалтыг үүсгэж байв. 2022 оны 5-12 дугаар сар хүртэл Омикрон хувилбарын ВА.1, ВА.2, ВА.4, ВА.5 панголинийжууд холимог байдлаар илэрч байсан бөгөөд 2022 оны 5-8 дугаар сарын хооронд Омикрон хувилбарын ВА.1 панголинийжийн тархалтын хувь буурч зонхилох тархалтыг ВА.2 панголинийж үүсгэж, ВА.4, ВА.5 панголинийжуудын тархалтын хувь ойролцоо илэрсэн үр дүн тодорхойлогдов. NGS-ийн шинжилгээгээр Дельта хувилбар 30(4.2%), Омикрон болон түүний мутаци бүхий дэд хувилбарууд 671(95.8%) тодорхойлогдсон ба Дельта хувилбарын 4 дэд панголинийж, Омикрон хувилбарын 37 дэд панголинийж илэрсэн. Монгол улсад 2021 оны 12-р сараас 2022 оны 2-р сар хүртэл 21K (Омикрон ВА.1) панголинийж болон түүний 4 дэд панголинийж (ВА.1.15, ВА.1.1, ВА.1.1.14, ВА.1.9) илэрсэн бөгөөд ВА.1, ВА.1.1 дэд панголинийж давамгайлан; 2022 оны 3-р сараас 6-р сар хүртэл 21L (Омикрон ВА.2) панголинийж болон түүний 9 дэд панголинийж (ВА.2.3, ВА.2, ВА.2.10, ВА.2.65, ВА.2.56, ВА.2.3.14, ВА.2.3.2, ВА.2.3.10, ВА.2.68) илэрсэн ба ВА.2 панголинийж давамгайлан; 2022 оны 7-р сараас 9-р сар хүртэл 22B (Омикрон ВА.5) болон түүний 9 дэд панголинийж (BE.1(ВА.5.3.1.1), ВА.5.3, ВА.5.2, ВА.5.2.1, ВА.5, BE.1.1(ВА.5.3.1.1.1.), ВА.5.1.7, ВА.5.6, ВА.5.2.18)-ууд илэрч байсан ба ВА.5.2 панголинийж давамгайлан; 2022 оны 9 сараас 12 сар хүртэл 22B (Омикрон ВА.5) болон түүний 10 дэд панголинийж (ВА.5.1.12, ВА.5.2.16, ВА.5.1, ВА.5.2.7, ВА.5.2.34, BF.7(ВА.5.2.1.7), BF.5); 22E (BQ.1.2(ВА.5.3.1.1.1.1.2) BQ.1, BQ.1.1)-ууд илэрч байсан ба BQ.1.2(ВА.5.3.1.1.1.1.2) панголинийж давамгайлан тархалтыг үүсгэсэн үр дүн тодорхойлогдлоо. 2023 оны 3-р сараас эхлэн 22F (Омикрон ХВВ.1) панголинийж болон ХВВ.1.5 дэд панголинийж илэрсэн ба Омикрон ХВВ.1 панголинийж давамгайлан КОВИД-19 халдварын тархалтыг үүсгэх хандлагатай байна. КОВИД-19 халдварын эсрэг вакцины 2-4 тун хийлгэсэн SARS-CoV-2 ийн Омикрон хувилбараар анх болон давтан өвчилсөний улмаас эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн үйлчлүүлэгчдийн сорьцоос ВА.5.1.12, ВА.5.2, ВА.5.2.1, ВА.5.2.16, ВА.5.2.24, ВА.5.2.34, ВА.5.6, ВА.5.7, BE.1.1, BF.7, BQ.1.2, CH.1.1.2, ХВВ.1, ХВВ.1.5, ХВВ.1.9.2 панголинийжууд

## 2.12. IMMUNE RESPONSE AND POST VACCINATION REACTION COMPLICATION AFTER THE THIRD BOOSTER DOSE OF THE COVID-19 VACCINE STUDY OF REACTIONS

*B. Purevbat<sup>1</sup>, B. Narantsetseg<sup>1</sup>, E. Ulzijargal<sup>2</sup>, Ts. Daariimaa<sup>1</sup>, L. Shijir<sup>1</sup>, E. Purevjargal<sup>1</sup>, G. Sarangua<sup>1</sup>, E. Altansukh<sup>1</sup>, N. Munkhchimeg<sup>1</sup>, T. Bolortsetseg<sup>1</sup>, E. Oyun-Erdene<sup>1</sup>, B. Amгаа<sup>1</sup>, B. Batsukh<sup>1</sup>, G. Khosbayer<sup>1</sup>, J. Nyamsuren<sup>1</sup>, J. Davaalkham<sup>1</sup>, B. Bumdelger<sup>1</sup>, B. Azjargal<sup>1</sup>, N. Batnyam<sup>1</sup>, J. Bayarsaikhan<sup>1</sup>, E. Oyunchimeg<sup>1</sup>, B. Darmaa<sup>1</sup>, J. Baigalmaa<sup>1</sup>, D. Bayarsaikhan<sup>1</sup>, Ts. Chinbayar<sup>1</sup>, O. Batbayar<sup>1</sup>, O. Dashpagma<sup>1</sup>, P. Nyamdavaa<sup>1</sup>, B. Munkhbat<sup>3</sup>, A. Shiirevnyamba<sup>3</sup>, J. Ulziisaikhan<sup>4</sup>, E. Oyunsuren<sup>5</sup>, S. Enkhbold<sup>6</sup>, G. Tsogzolmaa<sup>1</sup>, Ts. Bilegtsaikhan<sup>1,3</sup>, J. Oyunbileg<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>NCCD, <sup>2</sup>NCPH, <sup>3</sup>MNUMS, <sup>4</sup>TSCH, <sup>5</sup>MOH

Mongolia used BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-Covid-Vac and BNT162b2 vaccines against COVID-19 in its vaccination program. In our study, we included 438 participants who received two pair full doses of these 4 vaccines and an additional dose of BBIBP or BNT162b2 (83 in the BBIBP+BBIBP group, 144 in the BBIBP+BNT162b2 group, 136 in the ChAdOx1n-CoV-19+BNT162b2 group, and 33 in the Gam-COVID-Vac+BNT162b2 group and 44 in the BNT162b2+BNT162b2 group), and the levels of total antibodies, S-RBD antibodies, neutralizing antibodies, parameters of whole blood, coagulation, biochemistry tests, and early and late post-vaccination reaction complications were determined before the booster dose or on day 0 and on days 14, 28, 90, 182 and 365 after the booster dose.

According to the results of the study, early reaction complications after immunization were not detected in participants of BBIBP+BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19+BNT162b2, Gam-COVID-Vac+BNT162b2, BNT162b2+BNT162b2 groups, and was detected in one participant of BBIBP+BNT162b2 group or in 0.69% of participants. Late reaction complications were manifested differently in each study group, and 54.34% of all participants reported reaction complication of injection site pain, 16.69% injection site redness, 22.72% restlessness, 20.68% joint pain, 16.10% headache, 15.64% fatigue, 16.68% weakness respectively.

Whole blood, coagulation and biochemical test parameters of the participants of 5 groups were within the reference values before the booster dose or on day 0 and on days 14, 28, 90, 182 and 365 after the booster dose. However, APTT of blood coagulation test was slightly prolonged from the upper limit of the reference value. Blood coagulation was increased up to 3 months after receiving the booster dose, but at 6 months after contrary, blood coagulation was decreased. Each study group differed in the ability to induce an immune response after the booster dose, and the highest levels of total antibodies, and S-RBD antibodies, and neutralizing antibodies were detected on the 14th day after the third dose, and a trend was observed to decrease with time. Also, the level of neutralizing antibodies in the BBIBP+BNT162b2 and BNT162b2+BNT162b2 groups was the highest, and the BBIBP+BBIBP group was the lowest, and it was close to the ChAdOx1nCoV-19 +BNT162b2 and Gam-Covid-Vac+BNT162b2 groups.

**Conclusions:** 99.77% of participants had no early reaction complications after the booster dose. Late immune reaction complications including injection site pain (54.34%), injection site redness (16.69%), restlessness (22.72%), joint pain (20.68%), fatigue (15.64%) were manifested at a higher rate than others. No pathological changes were detected in whole blood, coagulation and biochemical tests on days 14, 28, 90, 182, and 365 after the booster dose. In 5 study groups total antibody, S-RBD antibody, and neutralizing antibody titers were highest on day 14 after the booster dose and decreased over time and BBIBP+BNT162b2, BNT162b2+BNT162b2, ChAdOx1nCoV-19+BNT162b2, Gam-Covid-Vac+BNT162b2 group selection induced the immune response a more effectively than the BBIBP+BBIBP.

## 2.13. RESEARCH ON THE SARS-CoV-2 VIRUS NEUTRALIZATION ACTIVITY AFTER COVID-19 VACCINATION AND INFECTION

*B. Purevbat<sup>1</sup>, S. Ankhbayar<sup>1</sup>, B. Narantsetseg<sup>1</sup>, Ts. Daariimaa<sup>1</sup>, G. Sarangua<sup>1</sup>, E. Altansukh<sup>1</sup>, E. Purevjargal<sup>1</sup>, N. Munkhchimeg<sup>1</sup>, T. Bolortsetseg<sup>1</sup>, Ts. Naranzul<sup>1</sup>, N. Bayasgalan<sup>1</sup>, Ch. Khishigmunkh<sup>1</sup>, O. Dashpagma<sup>1</sup>, J. Nyamsuren<sup>1</sup>, J. Davaalkham<sup>1</sup>, J. Bayarsaikhan<sup>1</sup>, B. Bumdelger<sup>1</sup>, E. Oyunchimeg<sup>1</sup>, J. Baigalmaa<sup>1</sup>, D. Bayarsaikhan<sup>1</sup>, Ts. Chinbayar<sup>1</sup>, O. Batbayar<sup>1</sup>, P. Nyamdavaa<sup>1</sup>, B. Darmaa<sup>1</sup>*



*B. Munkhbat<sup>2</sup>, J. Oyunbileg<sup>3</sup>, A. Shiirevnyamba<sup>2</sup>,  
J. Ulziisaikhan<sup>7</sup>, S. Enkhbold<sup>8</sup>, E. Oyunsuren<sup>5</sup>,  
A. Bayarzaya<sup>5</sup>, Ts. Bilegtsaikhan<sup>1,2</sup>, G. Tsogzolmaa<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>NCCD, <sup>2</sup>MNUMS, <sup>3</sup>NCPH, <sup>4</sup>TSCH, <sup>5</sup>MoH

Mongolia started the vaccination program on February 23, 2021 using the 4 types of COVID-19 vaccine (BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, BNT162b2) and 2,284,136 people or 89.6% of the total population have received the first dose, and 2,185,597 people or 85.7% of the total population have received the second dose of the vaccine. In the study, the unvaccinated COVID-19 infection exposed group (COVID-19), 4 groups of fully vaccinated (2 doses) group by 4 types of vaccines against COVID-19 (BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, BNT162b2), 4 groups of COVID-19 infection exposed after vaccination (BBIBP+COVID-19, ChAdOx1n-CoV-19+COVID-19, Gam-COVID-Vac+COVID-19, BNT162b2+COVID-19), a total of 450 participants from 9 groups were included and determined the levels of total antibodies (anti-N and S1 RBD protein IgG), anti-SARS-CoV-2 S-RBD protein IgG, anti-SARS-CoV-2 N protein IgG and the percentage of inhibition by the S-ACE2 binding inhibitory-neutralizing antibodies in the peripheral blood of all participants.

The results showed that the total antibody levels of the participants in the COVID-19 group were higher than those of the participants in the fully vaccinated group. Participants of COVID-19 infection exposed after vaccination group had a significantly increased level of total antibodies compared to that of the fully vaccinated group. The level of anti-S-RBD protein IgG was the lowest in the COVID-19 and BBIBP groups, the highest in the BNT162b2 group, and higher in the ChAdOx1n-CoV-19 and Gam-COVID-Vac groups. The levels of anti-S-RBD protein IgG were higher in COVID-19 infection exposed after vaccination groups than those in the fully vaccinated groups, and were the highest in the BNT162b2 and BNT162b2+COVID-19 groups. No correlation was observed between age and gender in total antibody and anti-S-RBD IgG levels in the fully vaccinated groups. Anti-SARS-CoV-2 N protein IgG was produced in the COVID-19 and BBIBP groups, but not in the ChAdOx1n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, and BNT162b2 groups. Anti-SARS-CoV-2 N protein IgG levels in the COVID-19 infection exposed after vaccination groups were consistently higher than in the fully vaccinated groups.

Determination of S-ACE-2 binding inhibition is important for evaluating the efficacy of vaccines against COVID-19. The percentage of inhibition by S-ACE2 binding inhibitory-neutralizing antibodies was determined in the undiluted and 1:10<sup>1</sup>, 1:10<sup>2</sup>, 1:10<sup>3</sup>, 1:10<sup>4</sup>, and 1:10<sup>5</sup> diluted samples of the participants from unvaccinated COVID-19 exposed, fully vaccinated and COVID-19 exposed after vaccination groups. The percentage of inhibition by S-ACE2 binding inhibitory-neutralizing antibodies was higher in the COVID-19 exposed after vaccination groups than in the fully vaccinated and unvaccinated COVID-19 exposed groups.

**Conclusion:** Regardless of the type of vaccine, the level of immune response to COVID-19 infection was significantly higher when the immune response 6 months after receiving a full dose of 4 vaccines BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-COVID-Vac and BNT162b2 was compared with that of the unvaccinated COVID-19 exposed group. Exposure to COVID-19 infection after full doses of 4 vaccines: BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-COVID-Vac and BNT162b2, increases the immunity. Exposure to COVID-19 increases immunity after full doses of 4 vaccines: BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-COVID-Vac and BNT162b2. Immune response 6 months after full dose of BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-COVID-Vac, and BNT162b2 vaccine was compared with the COVID-19 exposed group and the percentage of inhibition by S-ACE2 binding inhibitory-neutralizing antibodies was higher in the fully vaccinated groups than in the unvaccinated COVID-19 exposed group.

#### 2.14. SURVEILLANCE STUDY OF GENOME VARIANTS OF SARS-COV-2 VIRUS CAUSING COVID-19 INFECTION IN MONGOLIA

*N. Bayasgalan<sup>1</sup>, Ts. Naranzul<sup>1</sup>, S. Ankhbayar<sup>1</sup>,  
Ch. Khishigmunkh<sup>1</sup>, U. Azzaya<sup>1</sup>, Kh. Batchimeg<sup>1</sup>,  
B. Tserendulam<sup>1</sup>, L. Altanbumba<sup>1</sup>, B. Juldiz<sup>1</sup>,  
B. Purevbat<sup>1</sup>, B. Narantsetseg<sup>1</sup>, O. Dashpagma<sup>1</sup>,  
B. Batsukh<sup>1</sup>, G. Khosbayar<sup>1</sup>, J. Nyamsuren<sup>1</sup>,  
J. Davaalkham<sup>1</sup>, B. Bumdelger<sup>1</sup>, D. Bayarsaikhan<sup>1</sup>,  
Ts. Chinbayar<sup>1</sup>, O. Batbayar<sup>1</sup>, P. Nyamdavaa<sup>1</sup>,  
B. Darmaa<sup>1</sup>, B. Munkhbat<sup>2</sup>, J. Oyunbileg<sup>3</sup>,  
A. Shiirevnyamba<sup>2</sup>, J. Ulziisaikhan<sup>4</sup>, S. Enkhbold<sup>8</sup>,  
Ts. Erdembileg<sup>5</sup>, A. Bayarzaya<sup>5</sup>, Ts. Bilegtsaikhan<sup>1,2</sup>,  
J. Baigalmaa<sup>1</sup>, G. Tsogzolmaa<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>NCCD, <sup>2</sup>MNUMS, <sup>3</sup>NCPH, <sup>4</sup>TSCH, <sup>5</sup>MoH

**Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төвийн  
Эрдмийн зөвлөлийн хурлын тэмдэглэл  
Дугаар № 02 (3)**

2021 оны 10-р сарын 08-ны өдөр

Улаанбаатар хот

Хурал ХӨСҮТ-ийн эрдмийн зөвлөлийн өрөөнд танхим болон цахимаар хосолсон байдлаар болов. Эрдмийн зөвлөлийн хурлыг Эрдмийн зөвлөлийн дарга АУ-ны доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайхан нээж, хэлэлцэх асуудлыг танилцуулж, хурлыг удирдав. Эрдмийн зөвлөлийн гишүүдийн ирц 80%, танхимд 5 гишүүн, цахимаар 7 гишүүн оролцов.

Хурлын хөтөлбөр, дэгийг гишүүд 100% санал нэгтэй батлав.

**Хэлэлцсэн асуудал:**

1. “КОВИД-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-COV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа” сэдэвт судалгааны арга, аргачлал - /Г.Цогзолмаа, АУ-ны доктор, ХӨСҮТ-ийн Вирус судлалын лабораторийн судлаач/
2. “Монгол улсад эргэлтэнд буй SARS-COV-2 вирусийн хувилбарын тархалтыг тодорхойлох, вирусийн удмын шинж төрхийг тогтоох судалгаа” сэдэвт судалгааны арга, аргачлал - /Ж.Байгалмаа, АУ-ны магистр, ХӨСҮТ-ийн ХӨТС эрхэлсэн дэд захирал/
3. “КОВИД-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь” сэдэвт судалгааны ажлын арга, аргачлал - /Б.Бумдэлгэр, АУ-ны доктор, ХӨСҮТ-ийн НЛА-ны дарга/
4. Клиникийн профессор цолд нэр дэвшигч Архангай аймгийн Зоонозын өвчин судлалын төвийн Халдвартын ахмад эмч Б.Энхтуяагийн ирүүлсэн материал

**Гуравдугаар асуудлын хүрээнд:**

“КОВИД-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь” сэдэвт судалгааны ажлын арга зүй-г АУ-ны доктор Б.Бумдэлгэр танилцуулав.

### **Шинжээчийн дүгнэлт:**

Хэлэлцэж буй "КОВИД-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь" судалгааны ажлын арга, аргачлалтай ХӨСҮТ-ийн эрдмийн зөвлөлөөс томилогдсон шинжээчийн багийн ахлагчаар АУ-ны доктор, дэд профессор Г.Зулхүү, гишүүдэд АУ-ны доктор Ч.Мөнхцэцэг, АУ-ны доктор, дэд профессор Д.Алтанцэцэг нар танилцаж, санал, дүгнэлтээ гаргасан. Шинжээчийн багийн дүгнэлтийг АУ-ны доктор, дэд профессор Г.Зулхүү танилцуулав. (Шинжээчийн багийн дүгнэлтийг хавсаргав).

### **Асуулт, хариулт:**

**1. Ж.Оюунбилэг, Академич, Биологийн ШУ-ны доктор, профессор:**

Манайд хэрэглэж байгаа 4 вакцин наад тал нь 6 сар, цаашлаад 6-8 сар хамгаална гэсэн байгаа. Тэгэхээр яагаад 3 сарын дараа бүүстэр тун хийж болно гэсэн юм яриад байгаа юм гэсэн нэг асуулт. 2-рт манай эрдмийн зөвлөлөөр нэг төсөл орж ирсэн. Тэгээд буцсан. Тэр бол замбараагүй бичсэн байсан. Арабын нэгдсэн Эмират зэрэг улсыг дуурайх ч шаардлагатай юм шиг бичсэн байсан. Өөрийнх нь вирус судлал огт байхгүй юм шиг. Ихэнх вирус судлал хөгжсөн Европ, Америк зэрэг орон нэмэлт тунг дэмжихгүй байгаа. Тэр төсөл хаана байна? Энэнээс их хамаармаар байх юм.

**Хариулт: Б.Бумдэлгэр, АУ-ны доктор:** Судалгаа хийж байгаа хэд хэдэн байгууллагууд байгаа. АШУҮИС-ийн баг байгаа. КИТөв эмнэлэг дээр явсан судалгааг танилцуулж байсан. Энэ бүгдээс хараад урьдчилан үндэслэл ч юм уу үр дүнг харчихсан байгаа. Ер нь ОУ-д 6 сар гэж яриад байгаа. Зарим улс 3 дахь тунг дэмжихгүй байгаа ч Монгол улс 3 дахь тунг хийсэн. Энийг бас судалж анхаарах байх.

**Хариулт: Ж.Байгалмаа, АУ-ны магистр:** Тэр төсөл чинь л энэ. Эрдмийн зөвлөлийн гишүүдийн өгсөн саналын дагуу засаж сайжруулаад явж байгаа. Маш олон оронд энэ бүүстэр тунгийн судалгаа хийгдэж байгаа. Энэ судалгаануудын арга аргачлалтай танилцаад явж байгаа. Бид нар аргачлалын хувьд нилээн засах шаардлагатай гэсэн саналууд авсан. Энэ аргачлалын дагуу өмнө нь когорт судалгаа гэж орж ирж байсан. Одоо

эмнэлзүйн 2-р шатны, эмнэлзүйн туршилт судалгаа гэж явж байгаа. Судалгаанд орж байгаа хүн ямар вакцин авахаа мэдэхгүй санамсаргүй түүврийн аргаар хийгдсэн. Судалгааны үндсэн 4 бүлэг, дэд бүлгүүдээ арай өөр байдлаар оруулсан.

2. **Г.Зулхүү, АУ-ны доктор, дэд профессор:** Таниулсан зөвшөөрлийн хуудас байгаа юу? Бидэнд ирүүлсэн материалд байгаагүй?

**Хариулт:** Ж.Байгалмаа, АУ-ны магистр: Байгаа.

3. **Д.Алтанцэцэг, АУ-ны доктор, дэд профессор:** Экспертийн дүгнэлтэнд гарсан асуултанд хариулт авья. Сонин хэллэгтэй зүйлс нилээд байгаа. Тухайлбал: Шинжилгээний хоруу чанар гэж юуг хэлээд байгаа? Энэ судалгаатай яаж холбогдох, тэрүүгээр юуг тодорхойлох гээд байгаа? талаар тайлбар өгөөч. Бас лабораторийн сөрөг нөлөөнд юу юу ороод байна вэ? Судалгааны эмийн бүтээгдэхүүн гэж юу вэ? Энэ судалгаатай яаж холбогдоод байна вэ?

**Хариулт:** Цогзолмаа, АУ-ны доктор: Шинжилгээний хоруу чанар гэдэг нь давтан шинжилгээ хийсний дараах хоруу чанарыг үнэлдэг лабораторийн шинжилгээний арга байгаа. Хавсралтаар бүх мэдээлэл нь өгөгдсөн байгаа. Тэрийг хэлж байгаа болов уу гэж бодож байна. Таниулсан зөвшөөрлийн хуудас бүгд хавсралтаар байгаа. Лабораторийн сөрөг нөлөө гэдэг нь вакцин хийсний дараах хоруу чанарыг хэлээд байгаа юм болов уу гэж бодож байна. Лабораторийн сөрөг нөлөө гэж хаана бичигдсэн байгааг сайн мэдэхгүй байна.

4. **Ц.Билэгтсайхан, АУ-ны доктор, дэд профессор:** Лабораторийн сөрөг нөлөө, шинжилгээний хоруу чанарыг англиар юу гэж хэлж байгаа вэ?

**Хариулт:** Цогзолмаа, АУ-ны доктор: 13-р хуудсан дээр хавсралтаар байгаа. Лабораторийн шинжилгээгээр үүсч байгаа үнэлж байгаа үнэлгээгээр хамгийн сүүлд хавсралтанд байгаа тэрийг хэлж байгаа байхаа гэж бодож байна. Хараагүй байгаа болохоор сайн мэдэхгүй байна. Хоруу чанартай холбоотой лабораторийн шинжилгээг хэлээд байгаа болов уу. Орчуулга дээр асуудалтай юмнууд байгаа. Лабораторийн хоруу чанар биш лабораторийн хоруу чанарыг үнэлэх гэж байсан байх.

**Хариулт: Ж.Байгалмаа, АУ-ны магистр:** Орчуулганд шинэ нэр томъёо их байгаа тул Монголчлох тал дээр асуудалтай зүйлс их байгаа. Асуудлын гол цаад утга нь Бумдэлгэр докторын хэлсэнчлэн ер нь 2 зорилт байгаа ш дээ, Үүний 2 дахь зорилт нь вакцины 3 дахь тунг хийсний дараах урвал хүндрэлийн асуудлыг үнэлэх. 3 дахь тунг хийхээр зөвхөн дархлааны урвалыг үзэхээс гадна биохимийн шинжилгээ, ЦДШ-г хийхээр цус авах гээд байгаа. Тэр нь АНУ-д вакцин хийсний дараа цусанд ямар нэгэн байдлаар хүнд урвал илэрсэн хүмүүст энэ шинжилгээг авч хариу урвалаас хамаарч хоруу чанарын зэргээр нь 4 хуваасан байгаа. Тухайн хүнд цусанд ямар шинж илэрснээс хамаарч I-IV зэрэгт хуваасан байдаг. Ингээд тухайн хүнд урвал хүндрэлийн талаас цусанд илэрч буй шинжээр нь ангилсан байгаа. Бид бол урвал хүндрэлийг үзэхдээ асуумжийн аргаар авч байгаа. Эхний 7 хоногт илрэх урвал, 7-21 хоногт илрэх, 21-с дээш хоногт илрэх урвалыг асуумжаар авахаас гадна цусны шинжилгээг авч байна.

**Санал:**

- 1. Ж.Оюунбилэг, Академич, Биологийн ШУ-ны доктор, профессор:** Энэ төсөл бол нилээн хүнд, түрүүнд орж ирээд буцсан. Эргээд сайжруулах гэхээр сайжирсан ч юм уу? дахин орж ирээд байгаа. Лабораторийн сөрөг үзүүлэлт гээд. Энийг сайжруулах нь чухал. Асуудал вакцин 6 сар хамгаална гээд байхад яагаад 3 сар гэдэг? Энэ хүнд асуудал. Бидний дуурайх дуртай АНУ чинь 2 хуваагдсан. Нэг хэсэг нь 3 дахь тунг хийхгүй. Нөгөө хэсэг хийе гэдэг нь эрсдэлтэй бүлэгт хийе гэсэн. Нас өндөр, архаг өвчтэй хүмүүст хийе гэсэн саналтай. ДЭМБ бол гол нь мөнгө санхүүгийн асуудал байх шиг байгаа юм. Дэлхийн хүн амын ядуу хэсэг бол юун 3 дахь тунг. Санхүүгээ л бодсон юм шиг. Тэгээд цар тахал дэлхий дахинаараа тэмцэх учраас ийм асуудал байна. Энэ төслийн удирдагч нь Билэгтсайхан дарга уу? Хэн билээ. Энэ хүнийг автомат аваачаад тавьчихдаг. Хэн бичээд байгаа нь тодорхой биш. Ийм л болоод байна. Энэ чинь Ёс зүйн хороонд очоод хүнд ш дээ. Бид бол дэмжээд байна. Шаардлага хангасан түвшинд оруулъя гэсэн юм л яриад байна. Ийм шалтгаан байна. Дээрээс нь эсрэг биеийн хэмжээ чухал мөн.

Гэхдээ эсийн дархлаа гэсэн юм байгаа ш дээ. 1 халдвар авсан юм уу. Ер нь л 1 вакцин хийлгэсэн хүн санамжийн эсэнд шаардлагатай бол давхиад ирдэг, ийм тогтолцоо байгаа, тэрийг үнэлдэг арга ч байна. Тэрийг огт дурьдаагүй байна лээ ш дээ. Эсийн дархлаа үздэг арга Орос-д байж л байна. Тэгэхээр энэ дээр вирусийн давтан тунг 3 сар гэхийн бол энэ вирус жил болгон өвчлөл үүсгэх магадлал 90% гэж үзэж байгаа. Томуу шиг болоод үлдэнэ гэж, бид 3 сар болоод тарина гэж байхгүй ш дээ. Ийм л юм. Тэгэхээр 6 сарын дараа 3 дахь тунг хийдэг үндэслэлийг гаргаж ирэх хэрэгтэй. Түрүүний төсөл иймэрхүү л юм хийхээр байсан, одоо бол өөрчлөгдсөн байна. Тэгээд дахиад 6-8 сарын дараа бүүстэр тунг хийгээд жилээ барьлаа. Дараагийн жил вакциндаа бэлэн байх. Ийм л байх юм шиг санагдаад байна. Дэмжихгүй байгаа юм биш. Сайжруулах шаардлагатай юм шиг л санагдаад байна. Эсрэг биеийн идэвхжүүлэх гэж юм байдаг юм шүү. Замбараагүй дархлаажуулалтын асуудал гаргаж болохгүй. Яг нотолгоо гаргаж ирэх хэрэгтэй. Сайжруулж л оруулж ирмээр байна. Эрдмийн зөвлөл бол дэмжээд байгаа. Билэгтсайхан дарга нухацтай үзэх хэрэгтэй. Ийм л байна.

2. **Д.Наранзул, АУ-ны доктор:** За баярлалаа. Миний хувьд 3 чиглэлээр санал хэлье. 1-рт энэ судалгаа бол эмнэлзүйн судалгаа. Өөрөөр хэлбэл хүний биед вакцин хийгээд вакцины дараа дархлал нь яаж байна, вакцин хийсний дараа урвал хүндрэл яаж илэрч байна гэдгийг авч үзэх нь, энэ талаас нь авч үзвэл энэ бол эмнэлзүйн судалгаа. Эмнэлзүйн судалгаа учраас баг бүрэлдэхүүн дээр бодолцох ёстой. Бид нар өмнө нь хэлэлцэж байх явцад хэлсэн. Судлаачид бол вирус судлал талаасаа байна. Гэхдээ зөвлөх нь эмнэлзүйч байх ёстой. 2 дахь асуудал болохоор дархлаажуулалтын дараахь урвал хүндрэлийн асуудал судалж байгаа учраас судалж байгаа багийг харахаар дархлаажуулалтын албанаас Дашпагма даргаас өөр хүн алга. Дархлаажуулалтын алба дээр дараахь урвал хүндрэлийн талаас судалдаг, хариуцсан мэргэжилтэн байгаа. Энийг судалгааны баг дотроо оруулах хэрэгтэй. Ер нь судалгааны багийг нилээн эмнэлзүйн чиглэл рүү оруулах. Судалгааны багт Чинбаяр захирал, Ууганцэцэг, Саруул доктор гээд байна. Гэхдээ л та бүхэн, судалгааны багууд анхаарах хэрэгтэй. Энэ судалгаа

эмнэлзүйн судалгаа, дагаж судлах судалгаа, 1 жил 2 сар үргэлжилнэ. Судалгаанд хамрагдаж байгаа хүн дор хаяж 7-8 удаа ирэх юм байна. Судалгаанд хамрагдаж байгаа хүмүүсээ алдахгүйн тулд зардал мөнгө хэрэгтэй. Хэдий хэмжээний санхүүжилтийг хаанаас авах, яаж судалгаанд хамрагдаж байгаа хүмүүсээ идэвхижүүлж, хугацаанд нь ирүүлэх вэ гэдэг нь өөрөө судалгааны дэд бүтцийн судалгааны чухал хэсэг, эцсийн үр дүн гарч ирэхэд. Санхүүжилт тодорхой байх хэрэгтэй. Зүйл ангиар нь санхүүжилтийг тодорхой гаргах хэрэгтэй. Дараагийн асуудал 4 бүлэг дотроо 10 дэд бүлэгтэй. Ийм түүвэр байгаа. Энэ судалгааны явцад хэдэн хүн нь алдагдсан байх вэ. Өөрөөр хэлбэл судалгааны явцад эцсийн дата анализ хийхэд хэдэн хүн үлдсэн байх вэ гэж бодож түүврийнхээ хэмжээг бодох нь эцсийн үр дүн гарахад хамаарна. Ёс зүйн таниулсан зөвшөөрөл тодорхой байх ёстой. Судалгаанд оролцож байгаа хүмүүсийн мэдээлэх хуудас байхгүй байгаа. Ялангуяа эмчилгээ, вакцин, эм биобэлдмэл гээд оруулж байгаа тохиолдолд мэдээлэх хуудас маш чухал. Асуумж тодорхой байх ёстой. Тэгэхээр эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга руу энэ саналуудыг тусгаад мэдээлэх хуудас, ёс зүйн таниулах хуудас, асуумжуудыг оруулж ирэх хэрэгтэй. Буцаагаад Даваалхам дарга экспертийн 3 гишүүд рүү явуулж хянуулаад ЭМЯ руу явуулах асуудал дээр та хэд анхаарах хэрэгтэй байхаа гэж бодож байна. За баярлалаа.

3. **Я.Дагвадорж, АУ-ны доктор, профессор:** За сайн байцгаана уу. Энэ ковидын вакцин үр дүнтэй байна уу гэдэг нь байна. Гэхдээ цаашдаа яахав гэдэг дээр учрыг нь олохгүй байна. 3 удаагийн вакцин хийлгэсэн хүн өвдөж байна. Эмнэлэгт хэвтэж байна. Тэгэхээр вакцины үр дүнд анхаарахгүй бол болохгүй. Ямар нэгэн байдлаар удаашруулж болохгүй байна. Бид нар байгаа хүчин чадалдаа тулгуурлаад энэ судалгааг яаралтай эхлүүлэх нь зүйтэй шүү. Анхаарал тавьсанд баярлалаа.
4. **Г.Зулхүү, АУ-ны доктор, дэд профессор:** За баярлалаа. Эсийн дархлааны асуудал ерөөсөө хөндөгдөөгүй байна. Асуумж карт байх ёстой. Ёс зүйн хороогоор ороход ХӨСҮТ-ийнхэн ийм хариуцлагагүй юм уу гэсэн юм яригдана. Түүрэн ЭМЯ руу очсон. Бүмдэлгэр дарга өөрөө энийг мэднэ.

Судалгааны ажлыг ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөл татгалзсан. Ийм юм танилцуулж байсан. Үнэнийг хэлэхэд татгалзах биш сайжруулаад дахин хэлэлцээд оруулж ир гэсэн тийм л юм хэлсэн. Тийм биз? Яагаад ингээд байна гэхээр шалтгааныг Дагваа багш хэлсэн. Давтан вакциныг маш их эмх замбараагүй хийж байна. Ямар үр дүн гарах нь тодорхойгүй. Тийм учраас энийг их ул суурьтай тодруулж үзэх шаардалагатай. Шинжлэх ухааны үндэслэлтэй гаргаад ирвэл их хэрэгтэй байна. Хүнтэй тулж ажилладаг хүн ховор байна. Бидэнд хүнтэй тулж ажилладаг, асуумж авдаг, хийсэн шинжилгээ судалгааг нь авдаг ийм л хүн хэрэгтэй байдаг. Таниулах хуудас, судалгааны карт байхгүй ийм байж болох уу? Үр дүн нь юу вэ? Манай эрдмийн зөвлөлийн гишүүд сонсож анхаарах байх. Гадаадын судалгаанд тодорхой заасан байдаг. Тэрнээс гадна таниулсан зөвшөөрлийн хуудсанд зөндөө юм байх ёстой. Олон асуулт гарна. ХӨСҮТ-ийн хэвлэл мэдээллийн хэрэгслээр зарлаад сонирхсон хүн орох гэх мэт арга аргачлалыг нарийн хийх. Тэгэж байж л дараа дараагийн ажил явна. Цус авах өөр асуудал. Заавал олон хүн байх шаардлагатай юу. Чанаргүй 100 хүнээс цус авснаас чанартай 10 хүнээс авсан нь дээр. Хүн болгоныг оролцуулна гэдэг дээр манай судлаачид ойлгоорой. Сайжруулах л хэрэгтэй байна. За баярлалаа.

5. **Д.Алтанцэцэг, АУ-ны доктор, дэд профессор:** За баярлалаа. 2 санал хэлье. Судалгааны баг дээр эмнэлзүйн эмгэг судлаач нарыг оруулах нь зөв. Яагаад гэвэл лабораторийн шинжилгээг сайн дүгнэдэг хүмүүсийг оролцуулах нь зөв. Энэ дээр дандаа вирус судлаач нар орсон байна. Орчуулга дээр байсан алдааг монгол дээр зөв оруулж ирмээр байна. Шинжилгээний хоруу чанар гэж ярихын оронд шинжилгээний өөрчлөлт гэж яривал арай дөхөмтэй болов уу гэж бодож байна. Тэгээд энэ шинжилгээгээ яаж эмнэлзүйтэйгээ холбох юм бэ? Эмнэлзүйтэйгээ холбох хэрэгтэй. Вакцин хийх явцтай бас холбох хэрэгтэй. Жишээлбэл: вакцин хийлгэхийн өмнө ямар байсан, эмнэлзүйгээрээ зүрхний өвчтэй байж болно. Тэгэхээр эмнэлзүйтэйгээ шинжилгээг нь холбож авч үзэх хэрэгтэй. Вакцины дараа ямар өөрчлөлт гарсан. Энэ өөрчлөлтүүд ямар үед гарч ирээд байна. Аль хэсэгт нь тэр хүн ороод байна гэдэг. Хоорондоо уялдаа холбоо байхгүй бол



үр дүн гарахад бас нөлөөлөх байх гэж би бодоод байна. Энийг бүртгэдэг карт байх хэрэгтэй. За баярлалаа.

**Ц.Билэгтсайхан, АУ-ны доктор, дэд порфессор:** Эрдмийн зөвлөлийн 5 гишүүнээс тодорхой саналууд гарлаа. Вакцинжуулалтын дараах дархлааны хариу урвал, халдварын дараах дархлааны хариу урвал зэрэг олон төвтэй судалгаанууд хийгдэж байна. Түүний нэг нь энэ. Дархлаа сэргээх нэмэлт тун хийж буй үед бид хоцрохгүй судалгааг хийх ёстой. Гэтэл бид яг үнэндээ хоцорсон байгаа. Олон бүлэг, дэд бүлгүүдийг бүрдүүлнэ гэдэг, тухайлбал: 1 бүлэгт 300 хүн оруулна гэдэг хүнд даалгавар. Тэгээд тэр хүмүүсийг 7-8 удаа ирүүлнэ гэдэг бүр хүнд. Гэлээ ч бид ухрах гарцгүй. Зайлшгүй хийх шаардлагатай, эхлүүлэх хэрэгтэй. Эсрэг биеийн хэд хэдэн титрүүд үзэж байгаа. Сэртэнт эсэд үүсч буй эсрэг биеийн титр гэх мэт, мөн эсийн дархлааны хариу урвалыг төлөөлөх хэд хэдэн шинжилгээний аргууд байна. Мөн цитокины шуургыг үзэх тодорхойлох бололцоо бидэнд бий. IL6 гэх мэт.

Эрдмийн зөвлөлийн гишүүдийн саналыг маш сайн тусгаад, гарсан санал бүр дээр ажиллаад энэ төслийг зайлшгүй хийх, эхлүүлэх шаардлагатай гэдэг үндэслэлээр дараагийн шатанд дэмжих гэдэг томъёоллоор санал хураая. Үүнийг зөвшөөрч буй эрдмийн зөвлөлийн гишүүд гараа өргөнө үү.

Эрдмийн зөвлөлийн хуралд танхим болон цахимаар оролцсон нийт 12 гишүүнээс 11 зөвшөөрч 91.7% саналаар дэмжив.

**Шийдвэрлэсэн нь:**

“КОВИД-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь” судалгааны ажлын арга, аргачлалыг эрдмийн зөвлөлийн хурлаас гарсан санал, зөвлөмжийг маш нарийн тусган, засаж сайжруулснаа 7 хоногийн дотор дахин экспертийн гишүүдэд үнэлүүлэн, саналыг авах, мөн нэмэлтээр ХӨСҮТ-ийн эрдмийн зөвлөлийн тэргүүлэх гишүүн П.Нямдаваа /Академич, АШУ-ны доктор, профессор, Эрүүлийг хамгаалахын гавьяат ажилтан, Эрүүл мэндийн яамны Дархлаажуулалтын үндэсний зөвлөх хорооны дарга/, Ж.Оюунбилэг /Академич, БШУ-ны доктор, профессор,

Монголын вирус судлалын нийгэмлэгийн дэд тэргүүн/, ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөлийн өргөтгөсөн хурлын гишүүн С.Цогтсайхан /АУ-ны доктор, профессор, АШУҮИС-ийн Биоанагаахын сургууль, Дархлаа судлалын тэнхмийн багш/ нарт арга аргачлалыг дахин танилцуулж санал, зөвлөмжийг нь тусган засаж сайжруулсаны дараа ЭМЯ-ны дэргэдэх Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хороонд танилцуулахыг судалгааны багт, АУ-ны доктор Б.Бумдэлгэрт үүрэг болгов.

**Зөвшөөрсөн:**

ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөлийн дарга: *Ц.Билэгтсайхан*

Ц.Билэгтсайхан, АУ-ны доктор, дэд профессор

**Тэмдэглэл хөтөлсөн:**

Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга: *Ж.Даваалхам*

Ж.Даваалхам, АУ-ны доктор

**Төслийн судалгааны ажлын явцын үр дүнг танилцуулах  
хурлын албан тэмдэглэл**

2022 оны 04 дүгээр сарын 29-ний өдөр

ХӨСҮТ-ийн Нэгдсэн лабораторийн хурлын 114 тоот танхим

**Хурлын бүрэлдэхүүн:** ХӨСҮТ-ийн Ерөнхий захирал Ц.Билэгтсайхан, Тандалт, сэргийлэлт эрхэлсэн дэд захирал Ж.Байгалмаа, Нэгдсэн лабораторийн албаны дарга Б.Бумдэлгэр, Судалгааны багийн удирдагч АУ-ны доктор Г.Цогзолмаа, Судалгааны багийн гишүүн, судлаач Биологийн ухааны доктор Э.Өлзийжаргал, Судалгааны багийн гишүүн, судлаач Химийн ухааны магистр Б.Пүрэвбат, Судалгааны багийн гишүүн, судлаач Л.Шижир, Судалгааны багийн гишүүн, КХЛабораторийн техникч Б.Наранцэцэг, Судалгааны багийн гишүүн, халдварт өвчин тандалт судалгааны албаны сувилагч Ц.Даариймаа нар оролцов.

**Хэлэлцэх асуудал:**

1. "Ковид-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь", **"Ковид-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа"**, "Монгол улсад Ковид-19 халдварыг үүсгэж буй SARS-CoV-2 вирусийн геномын хувилбарын тандалт" төслүүдийн судалгааны ажлын явцын үр дүнг танилцуулах.
2. Төслийн судалгааны ажлыг хийж гүйцэтгэхэд шаардлагатай оношлуур урвалж, эмнэлгийн жижиг хэрэгсэл болон тоног төхөөрөмжийн тендерийн багцын нийлүүлэлт хэдэн хувьтай нийлүүлэгдэж байгаа, мөн шаардлагатай арга хэмжээ авах.

Г.Цогзолмаа: "Ковид-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь", **"Ковид-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа"**, "Монгол улсад Ковид-19 халдварыг үүсгэж буй SARS-CoV-2 вирусийн геномын хувилбарын тандалт" төслүүдийн судалгааны ажлын явцын үр дүн, төслийн судалгааны ажлыг хийж гүйцэтгэхэд шаардлагатай оношлуур урвалж, эмнэлгийн жижиг хэрэгсэл болон тоног төхөөрөмжийн тендерийн багцын нийлүүлэлт хэдэн хувьтай нийлүүлэгдэж буй талаар 15 минут танилцуулав.

**Асуулт, хариулт**

**Асуулт:** ХӨСҮТ-ийн Ерөнхий захирал Ц. Билэгтсайхан

Төслүүдийн судалгааны ажлын явцын үр дүнтэй танилцлаа. Судалгааны ажил сайн хийгдэж байгаа юм байна. "Ковид-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь" болон **"Ковид-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа"**, төслийн судалгаанд хамрагдсан нийт оролцогчдын сорьцод шинжилгээ хийгдэж, гарсан үр дүнг нь танилцуулж байна гэж ойлгож болох уу?

**Хариулт:** АУ-ы доктор Г.Цогзолмаа

Судалгаанд хамрагдсан нийт оролцогчдын шинжилгээг хараахан хийж дусаагүй байна. Энэ нь оношлуурын нийлүүлэлтийн хугацаа хоцорч байгаа учраас бид

судалгааны бүлэг тус бүр дээр тодорхой тооны оролцогчдын сорьцыг сонгон шинжилгээ хийж урьдчилсан байдлаар гарч ирсэн үр дүнгээ танилцуулж байна.

**Асуулт:** ХӨСҮТ-ийн Ерөнхий захирал Ц. Билэгтсайхан

1. “Ковид-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь” төслийн судалгааны ажлын сорьц цуглуулалт ямар шатандаа явж байна вэ?
2. Төслийн судалгааны анхны зорилгоо биелүүлж байгаа юу

**Хариулт:** АУ-ы доктор Г.Цогзолмаа

1. “Ковид-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь” төслийн судалгааны ажил нэг жилийн хугацаанд хийгдэх бөгөөд судалгааны ажлын явцад нийт 6 удаа удаа сорьц цуглуулна. Өнөөдрийн байдлаар бид 90 дэх хонгийн сорьцуудыг цуглуулж дуусаад байна.
2. Энэхүү судалгааны ажил маань анхны зорилго нь 10 бүлэгтэй бүлэг тус бүр 100 хүнийг хамруулах зорилготой байсан. Энэхүү зорилгоо биелүүлж чадахгүй байгаа. Үүнд дараах шалтгаанууд нөлөөлсөн.
  - Манай улс нийт хүн амынхаа дийлэнх хувьд БНХАУ-ын Синофрам компаний үйлдвэрлэсэн Вероцелл (BBIBP) вакцинаар вакцинжуулсан.
  - Пфайзер (BNT162b2) вакцинаар зорилтот бүлэг буюу вакцинд мэдрэг, архаг хууч өвчин нь хүндэрсэн болон хавдраар өвчилсөн хүмүүсийг вакцинжуулсан.
  - АстраЗенека (ChAdOx1n-Cov-19) вакцинаар эмнэлгийн салбарын ажилтан, албан хаагчид болон төрийн албаны ажилтан, албан хаагчид (цэрэг, цагдаа)-ыг вакцинжуулсан.
  - Спутник V вакциныг иргэдийн сонголтоор вакцинжуулсан /Төлбөртэй/.
  - Мөн манай улс нь бүрэн тунд хамрагдсан нийт иргэдэд гурав дахь тунгаар Вероцелл (BBIBP) , Пфайзер(BNT162b2) вакциныг хийж байгаа бөгөөд ямар вакцин хийлгэх нь хувь хүн өөрөө сонгон вакцинжуулалтанд хамрагдаж байна.
  - Энэхүү судалгааны ажил цаг хугацааны хувьд хожимдож эхэлсэн зэрэг шалтгаанууд нөлөөлсөн

**Асуулт:** ХӨСҮТ-ийн Тандалт, сэргийлэлт эрхэлсэн дэд захирал Ж.Байгалмаа

Бид дархлаа сэргээх 3 дахь тунд хамрагдаж байгаа иргэдийн тоог нэмэгдүүлэх шаардлагатай байгаа тул энэхүү судалгааны ажлыг үндэслээд иргэдэд зориулан вакцины талаар гарын авлага эсвэл санамж боловсруулж өгч болох уу?

**Хариулт:** АУ-ы доктор Г.Цогзолмаа

Энэхүү судалгааны ажил хараахан дуусаагүй байгаа учир вакцины талаар дүгнэлт хийж гарын авлага эсвэл санамж боловсруулахад учир дутагдалтай байна. Судалгааны ажил бүрэн дууссаны дараа гарын авлага болон санамжийг боловсруулж болно гэж үзэж байна.

**Асуулт:** ХӨСҮТ-ийн Нэгдсэн лабораторийн албаны дарга Б.Бумдэлгэр

1. Дээрх төслийн судалгааны ажлыг хийхэд шаардлагатай байгаа оношлуур, урвалж, эмнэлгийн жижиг хэрэгсэл болон тоног төхөөрөмжийн нийлүүлэлт хэрхэн нийлүүлэгдэж байна вэ?
2. Гэрээний хугацаандаа нийлүүлэгдэж чадаж байгаа юу?

**Хариулт:** АУ-ы доктор Г.Цогзолмаа

Энэхүү төслийн судалгааны ажлын хийж гүйцэтгэхэд шаардлагатай урвалж оношлуур, эмнэлгийн жижиг хэрэгсэл болон тоног төхөөрөмжийн худалдан авалтын тендер нь 19 багцтай бөгөөд түүний 9 багц нь 100%, 7 багц нь 45-90% нийлүүлсэн, 3 багц нь огт нийлүүлэлт хийгдээгүй байна. энэ нь хил гаалийн асуудлаас шалтгаалан тээвэрлэлт хугацаандаа хийгдэгдэхгүй байгаа учраас нийлүүлэлт хоцорч байна. Тендерийн багцын гэрээний нийлүүлэлтийн хугацааг сунгах шаардлагатай байна.

**Асуулт:** ХӨСҮТ-ийн Ерөнхий захирал Ц. Билэгтсайхан

Судалгааны үр дүнг олон улсын инфакт фактортой, сэтгүүлд өгүүлэл хэвлүүлэх ёстой энэ ажил хэр явж байгаа бэ?

**Хариулт:** АУ-ы доктор Г.Цогзолмаа

Төслийн судалгааны ажлын үр дүнгүүд хараахан бүрэн гүйцэд гараагүй байгаа бөгөөд үр дүн боловсруулалтын шатандаа явж байна. Өгүүлэл бичих бэлтгэл ажлаа хийж байгаа.

### Хурлын шийдвэр

1. Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв дээр хэрэгжиж “Ковид-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь”, “Ковид-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа”, “Монгол улсад Ковид-19 халдварыг үүсгэж буй SARS-CoV-2 вирусийн геномын хувилбарын тандалт” төслийн судалгааны явцын үр дүнгүүдтэй танилцлаа. Төсөл амжилттай хэрэгжиж тодорхой үр дүнд хүрсэн байна.
2. Төслийн судалгаанд хэрэглэгдэх оношлуур урвалж, тоног төхөөрөмж болон эм, эмнэлгийн хэрэгслийн тендерийн багцуудыг нийлүүлээгүй байгаа холбогдох байгууллагын хариуцаж байгаа хүнтэй холбогдож яаралтай татан авалт хийх хэрэгтэй.
3. Хил, гааль тээврийн асуудалтай холбоотойгоор тендерийн багцын нийлүүлэлтийн хугацаа хэтэрсэн тул нэн даруй нийлүүлэлтийн гэрээний хугацааг сунгаж, нэмэлт гэрээ байгуулах шаардлагатай.

Хурлын албан тэмдэглэл хөтлөсөн: ...../Б.Пүрэвбат/

**Төслийн судалгааны ажлын явцын үр дүнг танилцуулах  
хурлын албан тэмдэглэл**

2022 оны 07 сарын 28-ны өдөр  
ХӨСҮТ-ийн захиргааны 201 тоот

**Хурлын бүрэлдэхүүн:** ХӨСҮТ-ийн Ерөнхий захирал Ц.Билэгтсайхан, Тандалт, сэргийлэлт эрхэлсэн дэд захирлыг түр орлон гүйцэтгэгч Б.Азжаргал, Клиник эрхэлсэн дэд захирлыг түр орлон гүйцэтгэгч Б.Батсүх, Сургалт хөгжлийн албаны дарга Ж.Баярсайхан, Санхүү, бүртгэлийн албаны дарга Г.Хунзаяа, Сүрьеэгийн тандалт судалгааны хяналтын их эмч Д.Наранзул, Судалгааны багийн гишүүн, судлаач Э.Өлзийжаргал, Судалгааны багийн гишүүн, судлаач Б.Пүрэвбат нар оролцов.

**Хэлэлцэх асуудал:**

Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв дээр хэрэгжиж буй төслүүдийн явцын үр дүнтэй танилцах.

Э.Өлзийжаргал: “Ковид-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь”, “Ковид-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа”, “Монгол улсад Ковид-19 халдварыг үүсгэж буй SARS-CoV-2 вирусийн геномын хувилбарын тандалт” зэрэг гурван төслийн судалгааны ажлын явцын үр дүнг 15 минут танилцуулав.

**Асуулт, хариулт:**

**Асуулт:** ХӨСҮТ-ийн Ерөнхий захирал Ц. Билэгтсайхан

Төслийн судалгааны ажлын явцын үр дүнтэй танилцлаа. Судалгааны ажил амжилттай хийгдэж тодорхой үр дүнд хүрсэн байна. манай судалгааны багийнхан сайн ажилласан байна. Бид дээрх гурван төслийн эцсийн үр дүн нь олон улсын инфакт фактор өндөртэй сэтгүүлд эрдэм шинжилгээний 6 өгүүлэл хэвлүүлэх ёстой. Одоо хэдэн өгүүллийг хэдий хугацаанд хэвлүүлэхээр ажиллаж байна вэ?

**Хариулт:** БУ-ны доктор Э.Өлзийжаргал

Бид 2 өгүүлэл хэвлүүлэхээр ажиллаж байна. Хугацааны хувьд ирэх 9 сарын сүүлээр 10 сард хэвлүүлэхээр төлөвлөөд ажиллаж байна.

**Асуулт:** ХӨСҮТ-ийн Ерөнхий захирал Ц. Билэгтсайхан

Хоёр өгүүлэл хэвлүүлнэ гэж байна. Яг ямар төслүүдийн үр дүнгээр өгүүлэл бичиж байгаа вэ?

**Хариулт:** БУ-ны доктор Э.Өлзийжаргал

“Ковид-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь”, “Ковид-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа” эдгээр төслүүдийн явцын үр дүнгүүдээр өгүүлэл хэвлүүлэхээр төлөвлөн өгүүллээ бичиж эхлээд байна.

**Асуулт:** ХӨСҮТ-ийн Ерөнхий захирал Ц. Билэгтсайхан

1. Төслийг хийж гүйцэтгэхэд шаардлагатай эм, эмнэлгийн хэрэгсэл болон тоног төхөөрөмжийн тендерийн нийлүүлэлт ямар байгаа вэ?
2. Тэдгээр нийлүүлэлт хугацаандаа амжиж байгаа юу?
3. Урвалж, оношлуурын нийлүүлэлт хийгдэж дууссан уу? Нөөц нь хэр байгаа вэ?

**Хариулт:** Судалгааны багийн гишүүн Б.Пүрэвбат

Тендерийн багцууд хугацааны хувьд ихэнх нь гэрээний нийлүүлэлтийн хугацаанд нийлүүлэгдэж амжаагүй учраас манай байгууллагын зүгээс нэг удаа гэрээний хугацааг сунгасан. Тухайн сунгасан хугацаанд эмнэлгийн жижиг хэрэгсэл болон тоног төхөөрөмж бүгд нийлэгдсэн байгаа. Урвалж, оношлуур нийлүүлэлтийн хувьд ихэнх нь нийлүүлэгдэж дууссан. Харин 4 төрлийн шингэрүүлэгч уусмал хараахан нийлүүлэгдээгүй байна.

**Асуулт:** ХӨСҮТ-ийн Ерөнхий захирал Ц. Билэгтсайхан  
Төсөл тус бүрийн нийт санхүүжилт нь хэд вэ?

**Хариулт:** Судалгааны багийн гишүүн Б.Пүрэвбат

1. "Ковид-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь" төслийн нийт санхүүжилт нь 277,060,000₮
2. "Ковид-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа" төслийн нийт санхүүжилт нь 512,030,000₮
3. "Монгол улсад Ковид-19 халдварыг үүсгэж буй SARS-CoV-2 вирусийн геномын хувилбарын тандалт" төслийн нийт санхүүжилт нь 309,040,000₮

**Асуулт:** ХӨСҮТ-ийн Санхүү, бүртгэлийн албаны дарга Г.Хунзаяа

Манай байгууллага дээр хэрэгжиж байгаа энэ 3 төслөөс гадна АШУҮИС-ийн хоёр төслийн санхүүжилтийн эрх нь манай байгууллагад шилжиж ирсэн. Тэдгээр төслүүдийн судалгааны ажлыг хийж гүйцэтгэхэд шаардлагатай эм, эмнэлгийн хэрэгсэл болон тоног төхөөрөмжийн тендерийн худалдан авалтуудыг манай байгууллага зохион байгуулсан. Үүнтэй холбогдон 68,450,000₮-ний тоног төхөөрөмжийг худалдан авалт хийж дээрх төслүүдэд одоогоор ашиглаж байгаа. Эдгээр тоног төхөөрөмжийг ХӨСҮТ-ийн данснаас АШУҮИС-ийн данс руу шилжилүүлэх ажлыг яаралтай хийх хэрэгтэй. Ингэхийн тулд тухайн 2 төслийн удирдагч нар сургуулийнхаа зүгээс эдгээр тоног төхөөрөмжийг шилжүүлж авах хүсэлтэй байгаа албан бичгийг ЭМЯ-руу илгээж, ЭМЯ Төрийн өмчийн хороо руу эдгээр тоног төхөөрөмжийг ХӨСҮТ-ийн данснаас АШУҮИС-ийн данс руу шилжүүлэх албан бичиг илгээж, Төрийн өмчийн хорооноос зөвшөөрсөний дагуу манай байгууллага шинжүүлэх боломжтой болно. Энэ асуудлыг анхааран ажиллаарай.

**Хариулт:** Судалгааны багийн гишүүн Б.Пүрэвбат

АШУҮИС-ийн хоёр төсөлтэй холбоотой энэхүү асуудлыг тухайн төслүүдийн удирдагч нарт мэдэгдсэн байгаа. Одоогоор их, дээд сургуулиуд амарсан байгаа учраас ямар нэгэн хариу ирүүлээгүй байна. Энэ асуудал дээр анхааран ажиллая.

### Хурлын шийдвэр

1. Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв дээр хэрэгжиж дээрх 3-н төслийн судалгааны явцын үр дүнгүүдтэй танилцлаа. Төсөл амжилттай хэрэгжиж тодорхой үр дүнд хүрсэн байна. 2022 оны 8 дугаар сарын сүүлээр эсвэл 9 дүгээр сарын эхээр төсөл тус бүрийн явцын тайланг ХӨСҮТ-ийн эрдмийн зөвлөлийн хурлаар хэлцүүлнэ. Судалгааны тайлангуудыг бичиж гүйцэтгээрэй.
2. Төслийн судалгааны тайлангийн Б хавсралт болох мөнгөн гүйлгээний тайлан мөн урвалж, оношлуурын нөөцийн тайлан гаргаж танилцуулаарай. Нийлүүлэгдээгүй байгаа 4 төрлийн шингэрүүлэгч урвалжыг нийлүүлэх байгууллагатай нь холбогдож ажиллаарай.

Хурлын албан тэмдэглэл хөтлөсөн:  /Б.Пүрэвбат/



**Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төвийн**  
**Эрдмийн зөвлөлийн хурлын тэмдэглэл**  
**№07(22)**

2022 оны 9-р сарын 21-ний өдөр

Улаанбаатар хот

Эрдмийн зөвлөлийн хурлыг ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөлийн өрөөнд 16 цагт зохион байгууллаа.

Хуралд оролцсон Эрдмийн зөвлөлийн бүрэлдэхүүн:

1. Ц.Билэгтсайхан, АУ-ы доктор, дэд профессор, Эрдмийн зөвлөлийн дарга
2. Ж.Даваалхам, АУ-ы доктор, Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга
3. Я.Дагвадорж, АУ-ы доктор, профессор, Тэргүүлэгч гишүүн
4. Б.Мөнхбат, АШУ-ы доктор, профессор, Тэргүүлэгч гишүүн
5. Ч.Мөнхцэцэг, АУ-ы доктор, Тэргүүлэгч гишүүн
6. Б.Бумдэлгэр, АУ-ы доктор, Тэргүүлэгч гишүүн

Эрдмийн зөвлөлийн хурлыг нээж Эрдмийн зөвлөлийн дарга, АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайхан хэлэлцэх асуудал, дэгийг танилцуулсан.

Хурлаар хэлэлцэх асуудлууд болон дэгийг хуралд оролцсон гишүүд 100% санал нэгтэй батлав.

**Хэлэлцсэн асуудал:**

1. "D-LIVR" эмнэлзүйн 3-р шат судалгааны нэг жилийн (2021 -2022) үйл ажиллагааны тайлан - Д.Наранжаргал, Элэгний төв, АУ-ы доктор
2. ХӨСҮТ дээр явагдаж буй судалгааны ажлуудын явцын тайлан- Б.Бумдэлгэр, АУ-ы доктор, ХӨСҮТ-ийн Нэгдсэн лабораторийн албаны дарга
  - 2.1. "КОВИД-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-COV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа" -ны явцын тайлан
  - 2.2. "Монгол улсад эргэлтэнд буй SARS-COV-2 вирусийн хувилбарын тархалтыг тодорхойлох, вирусийн удмын шинж төрхийг тогтоох судалгаа" -ны явцын тайлан
  - 2.3. "КОВИД-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь" судалгааны явцын тайлан



3. Клиникийн профессор цолд нэр дэвшигч халдвартын Зөвлөх эмч Түвдэнгийн Түмэнтогтох, тэргүүлэх зэргийн эмч Эрдэнэ-Очирын Цэнд, тэргүүлэх зэргийн эмч Чадраабалын Саранцэцэг нарын ирүүлсэн материалд шинжээчийн дүгнэлтийг танилцуулж, хэлэлцэх

**Хоёрдугаар асуудлын хүрээнд:**

1. КОВИД-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа”
2. “Монгол улсад эргэлтэнд буй SARS-CoV-2 вирусийн хувилбарын тархалтыг тодорхойлох, вирусийн удмын шинж төрхийг тогтоох судалгаа”
3. “КОВИД-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь” судалгаануудын явцын үр дүнг ХӨСҮТ-ийн НЛА-ны дарга, АУ-ы доктор Б.Бумдэлгэр танилцуулав.

**Асуулт, хариулт:**

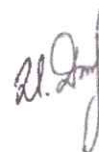
**1) Б.Мөнхбат, АШУ-ны доктор, профессор:**

Эдгээр 3 төслийн гол үзүүлэх гэсэн үр дүн, дүгнэлт нь юу байсан бэ?

**Хариулт: Б.Бумдэлгэр, Судалгааны багийн гишүүн, АУ-ы доктор:** “КОВИД-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь” төслийн хүрээнд вакцинжуулалт хийгдсэн аль ч бүлэгт онцгой ноцтой эмгэг, урвал хүндрэл илрээгүй. Вакцинжуулалт хийгдсэнээс хойш 28 хоног хүртлэх эсрэгбиеийн титр өсч байна. Судалгааны 90, 182 хоног дахь цусны сорьцонд эсрэгбиеийн титрийн шинжилгээний үр дүнгийн боловсруулалт бүрэн хийгдсэний дараа урьдчилсан байдлаар дүгнэлт гарахаар байна.

“Монгол улсад эргэлтэнд буй SARS-CoV-2 вирусийн хувилбарын тархалтыг тодорхойлох, вирусийн удмын шинж төрхийг тогтоох судалгаа” төслийн хүрээнд SARS-CoV-2 вирусийн халдварын давалгаа бүрийн хувилбарыг амжилттай тодорхойлж байна. Зөөвөрлөгдөн орж ирсэн тохиолдолуудыг батлан харуулах бололцоо гарч байна.

“КОВИД-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа” төслийн хүрээнд дан вакцинжуулалт хийсэн бүлэг, вакцинжуулалтын дараа халдвар авсан бүлэг, Ковид-19 халдвар авсан



бүлгүүдээс вакцинжуулалтын дараа халдвар авсан бүлэгт саармагжуулах идэвхи илүү ажиглагдав.

**2) Ч.Мөнхцэцэг, АУ-ы доктор:**

1. Эрт үеийн урвал хүндрэлийг ямар хугацаагаар үнэлсэн бэ?
2. "Дотор муухайрах" шинж тэмдэг нь вакцины дараах урвал хүндрэлд орох уу?
3. Вакцины дараа хүндрэлийн шалтгааныг юуг үндэслэж тогтоосон бэ?

**Хариулт: Э.Өлзийжаргал, Судалгааны багийн гишүүн, БУ-ны доктор:**

Дархлаажуулалтын дараах эрт үеийн урвал хүндрэлийг үнэлэхдээ вакцин хийлгэснээс хойш 15-30 минутын дотор илрэх шинж тэмдэгийг ажиглан үнэлгээг хийсэн. Дотор муухайрах шинж тэмдэг нь эрхтэн тогтолцооны урвал хүндрэлд хамаарна. Дархлаажуулалтын тухай хууль, Дархлаажуулалтын тухай ЭМС-ын тушаал, Дархлаажуулалтын дараах урвал хүндрэлийг тандах журамд үндэслэн судалгаанд оролцогчдоос дархлаажуулалтын дараах урвал хүндрэлийн карт, дархлаажуулалтын дараах хөнгөн урвалыг тандах асуумжийн дагуу урвал хүндрэлийг үнэлсэн. Судалгааны асуумжийг ХӨСҮТ-ийн тандалтын албаны мэргэжилтнүүд боловсруулсан.

**3) Ж.Даваалхам, Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга, АУ-ы доктор:**

1. "Монгол улсад эргэлтэнд буй SARS-CoV-2 вирусийн хувилбарын тархалтыг тодорхойлох, вирусийн удмын шинж төрхийг тогтоох судалгаа" төслийн үр дүнгийн слайд №34, 37-г тайлбарлаж өгнө үү. NGS аргыг яаж үнэлсэн бэ? Яагаад шинжилгээ хийгдсэн 7 хоног дахь үр дүн ялгаатай байна вэ?
2. Судалгааны түүврийг хэрхэн цуглуулж байна вэ?

**Хариулт: Судалгааны багийн гишүүн, АУ-ы доктор Б.Бумдэлгэр:** ПГУ-ын аргаар вирусийн хувилбар илрүүлсэн үр дүнгийн зураглал нь нийт шинжилгээнд авсан сорьцоо 100% гэж үзвэл дотор нь аль хувилбар илүү давамгайлж байгааг харуулсан. NGS-ын аргаар вирусийн хувилбар илрүүлсэн үр дүнгийн зураглал нь тухайн үеийн шинжилгээ хийгдсэн сорьцын тоог хувилбар тус бүрээр задлан харуулж боловсруулалт хийгдсэн тул ялгаатай зураглалын илэрхийлэл харагдаж байна. Судалгааны түүврийн хэмжээг SARS-CoV-2 эерэг гарсан батлагдсан, Ct утга нь 20-оос доош утгатай тохиолдолоос 2.5-5% санамсаргүй байдлаар түүвэрлэн сонгож байна. Тухайн 7 хоногт цуглуулсан сорьцноос хамаараад харилцан адилгүй түүврийг авч байна.



**Хариулт: Б.Пүрэвбат, Судалгааны багийн гишүүн, ХУ-ны магистр:** ПГУ-ын аргаар, Variants VII оношлуур ашиглан омикроны хувилбар илрүүлэх шинжилгээг хийсэн. Одоогоор омикроны мутацит хувилбарыг илрүүлэх ПГУ-ын оношлуур манайд байхгүй байна. NGS аргаар илрүүлэлт хийгдсэн.

**4) Асуулт: Ж.Даваалхам, Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга, АУ-ы доктор:**

"КОВИД-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа" төслийн хүрээнд Vero E6 эсэд өсгөвөрлөлт хийхээр тусгагдсан байсан. Энэ өсгөвөрийг хэрхэн хийхээр болсон бэ, Vero E6-г хэрэглэх үү?

**Хариулт: Б.Бумдэлгэр, Судалгааны багийн гишүүн, АУ-ы доктор:**

ХӨСҮТ-ийн судлаач, АУ-ы доктор Г.Цогзолмаа АНУ-руу сургалтанд хамрагдахаар явсан байгаа, Vero E6-г хэрэглэх эсэх нь одоогоор шийдэгдээгүй байна. Тиймээс худалдааны Elisa оношлуур (RayBio., Spike-ACE2 Binding Assay Kit II) ашиглан саармагжуулах идэвхийг тодорхойлоод байна.

**5) Асуулт: Я.Дагвадорж, АУ-ы доктор, профессор:** "КОВИД-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь" төслийн хүрээнд тромбоцитийн үзүүлэлтэнд өөрчлөлт байсан уу?

**Хариулт: Э.Өлзийжаргал, Судалгааны багийн гишүүн, БУ-ны доктор:**

Стандарт лавлагаа утгын хүрээнд байсан, ямар нэгэн эмгэг өөрчлөлт гараагүй.

**Санал, шүүмж:**

**1) Б.Мөнхбат, АШУ-ы доктор, профессор:**

1. Төслийн багийн гишүүд баг дотроо маш сайн зөвлөлдөх, гол үр дүнг бусад үр дүнгээс ялгаж өгөх, эцсийн дүгнэлтийг гаргах;
2. Дархлаажуулалтын дараа илэрсэн нийт урвал хүндрэлээс элбэг тохиолдож байгаа гол урвал хүндрэлийг бүлэг хооронд харьцуулан гаргах;
3. Монгол улсад илэрсэн SARS-CoV-2 вирусийн геномын зураглалыг олон улсад илэрсэн үр дүнтэй харьцуулах, хөрш орнуудад илэрсэн динамик үр дүнтэй харьцуулах;
4. Саармагжуулах идэвхийн судалгааг бүлэг хооронд харьцуулах, аль бүлэгт илүү халдвар авснаар нь эрэмбэлэх, шингэрүүлэлт тус бүрээр нь бүлгүүдийг харьцуулах, үр дүнгүүдээс аль үр дүнг онцлож харуулахаа багаараа шийдэх;

**2) Ч.Мөнхцэцэг, АУ-ы доктор:**



1. Ковид 19-ын халдварын эсрэг хэрэглэж байгаа 4 төрлийн вакцины үйлдвэрлэгчийн зааврыг харах;
2. “Дотор муухайрах” шинж тэмдэг бол урвал хүндрэлд хамаарахгүй гэж бодож байна.

3) Я.Дагвадорж, АУ-ы доктор, профессор: Төслийн үр дүнгээр өгүүлэл бичих ажилд их цаг хугацаа шаарддаг тул судалгааны багийн гишүүд хэвлэгдэх хугацааг сайтар тооцож, анхаарах хэрэгтэй байх

### ШИЙДВЭРЛЭСЭН НЬ:

Эрдмийн зөвлөлийн гишүүдийн саналын дагуу дараах төслүүдийг гүйцэтгэж, төлөвлөгөөний дагуу үргэлжүүлэхийг 100%-ийн саналаар дэмжив.

Үүнд:

1. АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайхан удирдагчтай “КОВИД-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь”
2. АУ-ы доктор Г.Цогзолмаа удирдагчтай “КОВИД-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа”
3. АУ-ы магистр, докторант Ж.Байгальмаа удирдагчтай “Монгол улсад эргэлтэнд буй SARS-CoV-2 вирусийн хувилбарын тархалтыг тодорхойлох, вирусийн удмын шинж төрхийг тогтоох судалгаа”

### Зөвшөөрсөн:

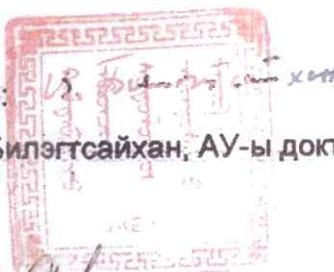
ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөлийн дарга:

Ц.Билэгтсайхан, АУ-ы доктор, дэд профессор

Тэмдэглэл хөтөлсөн:

Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга:

Ж.Даваалхам, АУ-ы доктор



*Handwritten signature*

**Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төвийн**  
**Эрдмийн зөвлөлийн хурлын тэмдэглэл**  
**№ 01/23**

**2023 оны 5-р сарын 12-ны өдөр**

**Улаанбаатар хот**

Эрдмийн зөвлөлийн хурлыг ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөлийн өрөөнд 12 цагт зохион байгууллаа .

Хуралд оролцсон Эрдмийн зөвлөлийн бүрэлдэхүүн:


1. Ц.Билэгтсайхан, АУ-ы доктор, дэд профессор, Эрдмийн зөвлөлийн дарга
2. Д.Наранзул, АУ-ы доктор, Эрдмийн зөвлөлийн орлогч дарга /цахимаар/
3. Ж.Даваалхам, АУ-ы доктор, Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга
4. Ж.Оюунбилэг, Академич, БШУ-ны доктор, профессор, Тэргүүлэгч гишүүн
5. Г.Зулхүү, АУ-ы доктор, дэд профессор, Тэргүүлэгч гишүүн
6. Г.Цогзолмаа, АУ-ы доктор, Тэргүүлэгч гишүүн /цахимаар/
7. Ц.Сэлэнгэ, АУ-ы доктор, Тэргүүлэгч гишүүн
8. Б.Бумдэлгэр, АУ-ы доктор, Тэргүүлэгч гишүүн
9. Э.Оюунчимэг, АУ-ы доктор, Тэргүүлэгч гишүүн
10. Б.Батсүх, АУ-ы доктор, Тэргүүлэгч гишүүн

Эрдмийн зөвлөлийн хурлыг нээж Эрдмийн зөвлөлийн дарга, АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайхан хэлэлцэх асуудал болон хурлын дэгийг танилцуулав. Үүнд: хурлын нэгдүгээр асуудлыг Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга, АУ-ы доктор Ж.Даваалхам удирдан явуулахаар хурлын дэгийг танилцуулсан.

Хурлаар хэлэлцэх асуудлууд болон хурлын дэгийг хуралд оролцсон гишүүд 100% санал нэгтэй батлав.

**Хэлэлцсэн асуудал:**

1. Эрүүл Мэндийн Яамны санхүүжилтээр ХӨСҮТ-д хэрэгжиж буй төслүүдийн судалгааны ажлын эцсийн тайлан-Ц.Билэгтсайхан, АУ-ы доктор, дэд профессор, ХӨСҮТ-ийн Ерөнхий захирал
  - 1.1. “Ковид-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь” судалгааны ажлын эцсийн тайлан
  - 1.2. “Ковид-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа”-ны ажлын эцсийн тайлан



1.3. "Монгол улсад Ковид-19 халдвар үүсгэж буй SARS-CoV-2 вирусийн геномын хувилбарын тандалтын судалгаа"-ны ажлын эцсийн тайлан.

2. Клиникийн профессор цолд нэр дэвшигч ХӨСҮТ-ийн 2-р тасгийн эрхлэгч С.Гамуугийн ирүүлсэн материалд шинжээчийн дүгнэлтийг танилцуулж, хэлэлцэх

**Нэгдүгээр асуудлын хүрээнд:**

1. "Ковид-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь"
2. "Ковид-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа"
3. "Монгол улсад Ковид-19 халдвар үүсгэж буй SARS-CoV-2 вирусийн геномын хувилбарын тандалтын судалгаа" гэсэн судалгааны ажлуудын эцсийн тайлангийн үр дүнг ХӨСҮТ-ийн Ерөнхий захирал АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайхан танилцуулав.

**Шинжээчийн дүгнэлт:**

"Ковид-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь", "Ковид-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа", "Монгол улсад Ковид-19 халдвар үүсгэж буй SARS-CoV-2 вирусийн геномын хувилбарын тандалтын судалгаа"-ны ажлуудын эцсийн тайлангийн үр дүнтэй ХӨСҮТ-ийн эрдмийн зөвлөлөөс томилогдсон шинжээчийн багийн ахлагчаар АУ-ы доктор, клиникийн профессор Б.Батсүх, гишүүдэд АУ-ы доктор Б.Азжаргал, АУ-ы доктор С.Мөнхбаяр нар танилцаж, санал дүгнэлтээ гаргасан. Шинжээчийн багийн дүгнэлтийг АУ-ы доктор, клиникийн профессор Б.Батсүх танилцуулав. (Шинжээчийн багийн дүгнэлтийг хавсаргав).

**Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга, АУ-ы доктор Ж.Даваалхам:**

Шинжээчийн багийн гишүүд АУ-ы доктор, клиникийн профессор Б.Батсүх, АУ-ы доктор Б.Азжаргал, АУ-ы доктор С.Мөнхбаяр нартаа баярлалаа. Бас тодорхой зөвлөмж болон саналуудыг гаргасан байна.

Хурлын дэгийн дагуу төслийн танилцуулга болон шинжээчдийн багийн дүгнэлтүүдийг сонслоо. Одоо асуулт, хариулт хэлэлцүүлгийн цаг эхэлж байна. Энэ 3 төсөлтэй холбоотой асуулт асуух эрдмийн зөвлөлийн гишүүд гараа өргөнө үү.



**Асуулт:**

**Г.Зулхүү, АУ-ы доктор, дэд профессор:**

1. Ковид-19 халдвараар нас барсан тохиолдлууд нь SARS-CoV-2 вирусийн ямар хувилбар зонхилж байсан түүний талаар тодорхойлсон зүйл байгаа юу? Мөн түүний талаар үр дүн байгаа юу?
2. Adverse effect, сөрөг үзэгдэл, хэсэг газрын үрэвсэл, хүндрэл гээд ялгаатай танилцуулагдлаа. Эдгээр нь ямар харьцаатай байсан бэ? Хэрхэн тооцож гаргасан бэ?
3. Панго ланежууд гэдэг нэр томъёо гарч ирж байна. Би үүний талаар мэдэхгүй байна. Монголоор орчуулагдах боломжгүй юу? Ямар утгатай вэ? сонирхож асууж байна.

**Хариулт:**

**Ц.Наранзул, АУ-ы доктор:**

АУ-ы доктор, дэд профессор Г. Зулхүү багшийн асуултанд хариулъя. Ковид-19 халдвараар нас барсан тохиолдлууд бүртгэгдэж байгаа боловч SARS-CoV-2 вирусийн ямар хувилбар зонхилж буйг илрүүлэх NGS-ийн шинжилгээнд нилээнд өндөр концентраци сорьц шаардагддаг учраас энэ талаар ямар нэгэн судалгаа хийх боломж одоогоор бүрдээгүй байна. "Монгол улсад Ковид-19 халдвар үүсгэж буй SARS-CoV-2 вирусийн геномын хувилбарын тандалтын судалгаа"-ны ажлын үр дүнд дурдагдсан вакцинжуулалтанд хамрагдсанаас хойш Ковид-19 халдвараар өвдөж хүндэрсэн нэг тохиолдол гарсан нь сэхээн амьдруулах эрчимт эмчилгээний тасагт хэвтэн эмчлүүлсэн 64 настай, эрэгтэй өвчтөн байсан. Энэ хүнээс сорьц авч NGS-ийн шинжилгээ хийн хувилбарыг илрүүлэхэд BQ.1 гэсэн панго ланеже тодорхойлогдсон. Вирус судлалын нэршил, ангилал бол вирус тодорхойлсон өвөрмөц хэлбэр болгонд өвөрмөц онцлогтой байдаг. Жишээ нь: Томуугийн вирус дээр хэв шинж, дэд хэв шинж цаашлаад удмын холбоогоор задлавал ланеже гэх мэтчилэн задардаг. Үүнийг Ж.Оюунбилэг академичийн зөвлөснөөр удмын бүлэг гэсэн тодорхойлолтонд хамааруулан бичиглээд явж байгаа. Энэхүү судалгааны ажлын үр дүнг бичиж байх явцдаа "Pango lineage" гэдэг нэршлийг панго ланеже гэдгээр галиглаад үр дүнгийн тайлан, илтгэлийн хураангуй болон эрдэм шинжилгээний өгүүлэл дээр бичиж байгаа, монголоор яг яаж орчуулагдахыг тодорхой хэлж мэдэхгүй байна





Панго ланеже нь мөн дэд панго ланеже болон задарч байгаа П.Нямдаваа академичийн зааж зөвлөснөөр панго ланеже гэж галиглан бичиж байгаа.

**Б.Батсүх, АУ-ы доктор, клиникийн профессор:**

Ковид-19-тэй холбоотой нас баралт болон хүнд тохиолдлууд нь 2021 оны дунд үе болон оны сүүлээр хамгийн их гарч байсан, 2021 болон 2022 оны нас баралтуудыг харьцуулан авч үзвэл 2021 онд Ковид-19 халдварын шалтгаант нас баралт өндөр байсан бөгөөд энэ дельта хувилбарын дэгдэлтэй давхцаж байна. Дельта болон омикрон хувилбарын эмнэлзүйн харьцуулсан жижиг судалгаа хийж үзэхэд дельта хувилбар нь эмнэлзүйн илүү хүнд хэлбэрийн шинж тэмдэгтэй байсан.

**Б.Бумдэлгэр, АУ-ы доктор:**

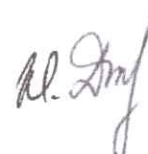
Вакцины дараах хариу урвал хүндрэлийн гол зорилго нь вакцин хийлгэсний дараа эрт үе болон хожуу үеийн урвал хүндрэл илэрч байгаа эсэхийг мэдэх зорилготой байсан. ДДУХ-ийг үнэлэх олон арга байдаг боловч бид судалгаандаа оролцогч өөрөө өөрийнхөө вакцины хариу урвалыг үнэлэх асуумжийн аргыг хэрэглэсэн. Эрт үеийн урвал хүндрэл дээр дотор муухайрах гэсэн шинж тэмдэг илэрсэн. Хожуу үеийн урвал хүндрэл дээр тарилга хийлгэсэн хэсгийн өвдөлт, улайлт, ядрах, толгой эргэх, булчин өвдөх гэх мэт ерөнхий шинж тэмдгүүд судалгааны бүлгээс хамааран өөр өөрөөр илэрсэн үр дүнгүүд гарсан. Судалгаанд хамрагдсан нийт оролцогчдод вакцин хийлгэсний дараа эмнэлзүйн хүнд хэлбэрийн урвал хүндрэл гараагүй.

**Асуулт:**

**Ж.Оюунбилэг, Академич, БШУ-ны доктор, профессор:**

Тайлангийн үр дүнг тодорхой танилцууллаа. Шинжээчийн баг их сайн ажилласан байна. Шинжээчийн багийн дүгнэлттэй санал нэг байна. Надад 2 асуулт байна.

1. 9-р дендограммын зураг дээр вакцинтай болон вакцин хийлгээгүй Ковид-19 халдвараар өвдөж хүндэрсэн тохиолдлуудыг тэмдэглэсэн байна. Вакцинтай болон вакцингүй Ковид-19 халдвараар өвдөж хүндэрсэн тохиолдлуудын хооронд эмнэлзүйн ялгаа байна уу? Мөн тоо хэмжээний хувьд вакцин хийлгээгүй хүмүүс илүү хүндэрч байна уу? Вакцин хийлгэсэн хүмүүс илүү хүндэрч байна уу?



2. Вакцин хийлгэсний дараах эсийн болон шингэний дархлаа тогтцын лабораторийн шинжилгээний үр дүн өндөр гарч байгаа. Тархвар зүйн хувьд яг аль вакцин нь халдвараас илүү сайн хамгаалж байна вэ?

**Хариулт:**

**Ц.Наранзул, АУ-ы доктор:**

Омикрон хувилбар гарснаас хойш ХӨСҮТ-д хэвтэн эмчлүүлсэн хүмүүсийн эмнэлзүйн болон бусад мэдээлэл дээр тархвар судлаач нар ажиллаж, вакцин хийлгэсний дараа Ковид-19 халдвараар өвдсөн болон вакцин хийлгээгүй Ковид-19 өвдсөн тохиолдлуудыг гаргаж ирсэн. Тэдгээр тохиолдлуудын дунд вакцин хийлгэсний дараа Ковид-19 халдвараар өвдөж хүндэрсэн болон вакцин хийлгээгүй Ковид-19 халдвараар өвдөж хүндэрсэн 2 тохиолдолд байсан. Бид энэ 2 тохиолдлын сорьцонд NGS-ийн шинжилгээ хийн удмын модыг зурах нь зүйтэй байх гэж бодсоны үндсэн дээр энэхүү дендограммыг зурсан. Энэ 2 тохиолдол эмнэлзүйн хувьд ямар ялгаатай байсныг судалж үзээгүй.

**Г.Цогзолмаа, АУ-ы доктор:**

Вакцин хийлгээгүй Ковид-19 халдвараар өвдсөн болон вакцины дараа Ковид-19 халдвараар өвдсөн оролцогчдын эмнэлзүйн хүндийн зэрэг, эмчилгээ хийгдсэн байдлыг асуумж судалгаагаар авч үр дүнг хувьчлан илэрхийлсэн. Үүнээс нэгдсэн нэг дүгнэлт хийхэд учир дутагдалтай байсан. Учир нь бидний судалгааны ажлын сорьц цуглуулалт Омикрон хувилбарын дэгдэлтийн үетэй давхцаж байсан. Омикрон хувилбар маш хурдан тархаж байсан учраас яг вакцинжуулалтын дараа Ковид-19 халдвар авч байна уу үгүй юу гэдгийг тооцоолоход хүндрэлтэй байсан. Энэхүү үр дүнг дүгнэж вакцин хийлгээд халдвар авсан тохиолдлыг зөвхөн Ковид-19 халдвараар өвдсөн тохиолдлуудтай харьцуулахад эмнэлзүйн хүндийн зэрэг нь бага байна.

**Ц.Билэгтсайхан, АУ-ы доктор, дэд профессор:**

Бид ДДУХ-ийг бүртгэхдээ сайдын тушаал дээр байдаг эрт болон хожуу үеийн урвал хүндрэл, мөн эдгээр нь дотроо хэд хэдэн ангилал байдагтай уялдуулсан. Тэдгээр ангиллаар хийсэн хэд хэдэн анализ бол байгаа гэхдээ дархлаажуулалтын багийнхан өнөөдөр олон улсын эрдэм шинжилгээний хурал давхацсан учир эрдмийн зөвлөлийн хуралд оролцож чадсангүй. Дархлаажуулалтын багийнхан байсан бол илүү өргөн тодорхой тайлбар өгөх байсан. Цаашид бид Ж.Оюунбилэг академичийн хэлснээр эпидемиологи талаас нь вакцинтай, вакцингүй, хүнд, хөнгөнийг нь хувилбарын тандалтай уялдуулан



судлах нь зүйтэй гэдгийг хүлээн зөвшөөрч байна. Мэдээлэл нь байгаа учир энэ анализуудыг хийх боломжтой гэдгийг хэлмээр байна.

**Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга, АУ-ы доктор Ж.Даваалхам:**

Эрдмийн зөвлөлийн бусад гишүүдэд асуулт байна уу? Шинжээчидэд нэмж тодруулах асуулт байна уу? Асуулт хариултаа ингээд дуусгаад санал, шүүмж рүүгээ оръё. Цаашид эдгээр төслийг ЭМЯ-ны Шинжлэх ухаан технологийн зөвлөлд хүлээлгэн өгөх хариуцлагатай ажил байгаа.

**Санал, шүүмж:**

**Г.Зулхүү, АУ-ы доктор, дэд профессор:**

Төслүүдийн явцын үр дүнтэй өмнө нь танилцаж байсан. Төслийн үр дүнгийн танилцуулага сайхан боллоо. Ковид-19 халдварын өвчлөл, хүндрэл, вакцинжуулалт, хувилбарын талаар хийгдсэн маш сайхан өргөн хүрээний судалгаа хийгдсэн байна. Олон улсын судалгаанаас дутах зүйл алга. Ер нь цаашдаа бусад улс орны ийм судалгааны үр дүнтэй харьцуулан дүгнэх нь зүйтэй гэж бодож байна. Эдгээр судалгааны үр дүнг олон нийтэд танилцуулахад ойлгож, хүлээн авах хүн цөөн, тийм учраас ЭМЯ-аар дамжуулан судалгааны ажлын үр дүнг олон нийтэд ойлгомжтойгоор тайлбарлах нь зүйтэй юм. Яагаад гэвэл олон нийтийн дунд вакцины талаар сөрөг мэдээлэл их байдаг. Жишээлбэл: Ковид-19 халдвараар өвдсөн, вакцин хийлгэсний дараа зүрх өвдсөн, цус бүлэгнэсэн, нас барсан гэх мэт мэдээллүүд байдаг. Тэгэхээр, энэ судалгааны үр дүнг олон нийтэд танилцуулж өвдсөний дараа, вакцины дараах үр дүн, сөрөг нөлөөний талаар шинжлэх ухаанчаар ойлголт өгөх шаардлагатай. Энэ талаар сургалт, сурталчилгаа явуулах хэрэгтэй байна. Цаашид бид нар вакцины ямар бодлого барих юм бэ? Хуучин вакцинууд дээр ч гэсэн өөрчлөгдсөн зүйл байгаа юу? Зарим халдвар устаад дахин сэргэсэн гэдэг. Вакцин дээр ч гэсэн маш сургамжтай зүйл их боллоо. Энэ олон вакцинуудын аль нь сайн аль муу гэдгийг ХӨСҮТ-хөн бүрэн судлах ёстой, үүний тулд маш олон тоног төхөөрөмж шаардлагатай. Аль халдварын үед ямар хувилбар нь давамгайлж байна вэ? гэдгийг сайтар судалж вакцинжуулах шаардлагатай байна. Энэ утгаараа маш чухал судалгааны ажил болсон байна. Зорилго, зорилтондоо хүрсэн байна. Харин судалгааны ажлын дүгнэлтүүдээ улам нарын тодорхой болговол зүгээр гэж бодож байна. Энэ судалгааны ажлуудыг маш олон мэргэжилтнүүдийн оролцоотой том багаар хийсэн гэдэг нь харагдаж байна.

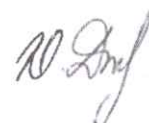
Энэ судалгааны ажлын үр дүнг үндэслэн ЭМЯ хүн амын эрүүл мэндэд ач тустай олон ажлыг зохион байгуулаасай гэж хүсэж байна.

**Ж.Оюунбилэг, Академич, БШУ-ны доктор, профессор:**

Гурван төслийн үр дүнтэй танилцлаа. Шинжээчийн багийн гишүүдийн дүгнэлттэй санал нэг байна. Нэгдүгээрт, Ковид-19 цар тахалтай тэмцэхэд хувь нэмрээ оруулсан сайхан ажил болжээ. Хоёрдугаарт, Шийдвэр гаргагчдад бодлого боловсруулахад маш чухал ач холбогдолтой зүйл болсон байна. Энэ 3 төслийг захиалаад хийлгүүлээд тодорхой зорилго, зорилттой хэрэгжүүлжээ. Одоо бүх мэдээллээ авсан дүгнэж байгаа учраас цаашид цар тахал гарвал яах вэ? Коронавирусийн цар тахал дууссан ч гэсэн уг вирус устаагүй байгаа, улирлын томуугийн хэлбэр рүү орсон тул цаашдаа вакцины асуудал хуучрахгүй. Хэд хэдэн төрлийн вакцин гарсан, одоо бодит байдлаа дүгнээд цаашид вакцины асуудлаа шийдэхэд дөхөм боллоо. Вакцин гэдэг бол уураг юм гэж хандах хэрэгтэй. Зарим вакциныг өөр төрлийн өвчинд ч хэрэглэх боломжтой байж магадгүй. Энэ тоо баримтыг маш тодорхой гаргаж ирэх шаардлагатай байна. Ер нь бид зарчмаа сайн барих ёстой. Сайн вакцин байх юм бол ямар ч байсан халдвараас хамгаална гэдгийг харууллаа. Олон улсад маш олон төрлийн судалгаа хийгдэж байна. Бид ч гэсэн эдгээр судалгааны явцыг тасралтгүй ажиглаж байх ёстой. Энэ судалгаанууд маш ач холбогдолтой болжээ. Ялангуяа тархвар зүй, вакцинжуулалтын талаар дэлгэрэнгүй болсон байна. Цаашдаа ч вакцины талаарх судалгааг өргөжүүлэн хийх боломжтой болсон юм байна. Ингээд дэмжиж байна. Эрүүл мэндийн яамны ёс зүйн хяналтын хорооны хурлаар хэлэлцүүлэх ёстой. ЭМЯ бодлого боловсруулагч байгууллагын хувьд эдгээр судалгааны үр дүнг сайтар ойлгож хүлээн авах байх гэж бодож байна.

**Э.Оюунчимэг, АУ-ы доктор:**

Судалгааны багийн хамт олонд бүгдэд нь баяр хүргэе. Г.Зулхүү доктортой санал нэг байна. Нэгдүгээрт, Судлаачдын хийх гол ажил нь судалгаагаа хийх. Хоёрдугаарт, Гаргасан үр дүнгээ хэвлэн нийтлүүлэх, тараан түгээх, бусад гадаад болон дотоодын судлаачидтай үр дүнгээ хуваалцах, оюун дүгнэлт хийх, хэлэлцүүлэх, тараах ажил байдаг. Одоогоор 8 өгүүлэл бичигдсэн байна цаашлаад нэмээд арван ч өгүүлэл гарах боломжтой дата цугларсан байх гэж харагдаж байна. Тэгэхээр зөвхөн судалгаанд оролцож ажилласан судлаачид гэхээсээ гадна одоо байгаа хүний нөөц болон нөөц бололцоогоо дайчилж



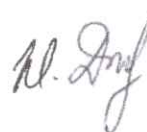
байгаад нэмэлтээр бусад судлаачдыг оролцуулан цугларч, боловсруулагдсан датануудаар өгүүлэл бичих, хэвлэн нийтлүүлэх мөн олон нийтэд вакцины талаар зөв мэдээлэл өгөх зэрэг ажлуудыг хийлгэвэл ямар вэ? гэсэн саналтай байна. Дэмжиж байна.

**Ц.Билэгтсайхан, АУ-ы доктор, дэд профессор:**

Энэхүү гурван төслийг ЭМЯ-наас бодлогоор бидэнд өгсөн даалгавар байна. Энэ даалгаврын үр дүнг нэхэх, шаардах эрх нь ЭМЯ-нд байгаа. ЭМЯ-наас богино хугацаанд төслийн үр дүн, тайланг хүлээлгэж өг гэсэн чиглэл бидэнд ирүүлсэн. Энэ нь зөв зүйтэй гэж бодож байна. Тайлангаа богино хугацаанд төслийн эцсийн тайлан бичигдэх загвар, стандарт шаардлагын дагуу бичиж нэгтгээд бид тайлангаа хүлээлгэж өгье. Тайлан хүлээлгэж өгөх гэдэг нэг хэрэг тайлангийн цаана байгаа энэ их дата мэдээллийг олон улсад хүргэх, бусдад мэдээлэх энэ үүрэг бидэнд үлдэж байгаа. Энэ дээр Эрдмийн зөвлөлийн гишүүд хүч нэмэх, хамтрах санлууд хэлж байна. Үүнийг төслийн баг баяртайгаар хүлээж авч байна. Эдгээр төслүүд хэрэгжсэнээр цаг тухайн үед бодлого шийдвэр гаргахад явцын үр дүнгүүд үнэхээрийн чухал хэрэг гарсан. Ялангуяа дархлаа сэргээх 3 дахь тунг хийх, түүнтэй холбоотой тушаал шийдвэрүүд гаргах, нийт дунд байсан олон эргэлзээтэй асуултуудад эхний байдлаар тодорхой хариулт өгөхөд энэ төслийн үр дүнгүүд ач холбогдлоо өгсөн. Энэ төсөл дээр ХӨСҮТ нийтээрээ ажилласан гэж хэлж болно. Энэхүү судалгааны ажил Үндэсний төв дээр хийгдсэн Үндэсний хэмжээний сайхан судалгаа болсон жишиг болж үлдэж байгаа. Залуу докторууд ч мөн идэвхи оролцоогоо оруулсан. Г.Цогзолмаа доктор судалгааны ажлуудыг хийж гүйцэтгэхэд судалгааны багийг удирдаж, үр дүнгээр өгүүлэл бичих, хэвлэн нийтлүүлэх зэрэгт хамгийн их манлайлалтай ажиллаж байгаа. Энэ төслийг хэрэгжүүлэхэд идэвхтэй оролцсон бүх хүмүүстээ талархаж байгаагаа илэрхийлье. Эрдмийн зөвлөлийн гишүүд маань санаагаа уралдуулан сайн, мууг нь шүүгээд цаашдаа анхаараарай гээд маш олон сайхан санал, сэтгэгдлүүд хэллээ. Шинжээчдийн баг тодорхой сайхан саналуудыг хэллээ үүнийг төслийн баг цаашдаа онцгой анхаараад нэгж болгон дээр засаад явах нь зүйтэй гэсэн саналтай байна.

**Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга, АУ-ы доктор Ж.Даваалхам:**

Эрдмийн зөвлөлийн 3 гишүүн саналаа хэллээ. Дахин санал хэлэх гишүүд байхгүй бол санал, шүүмжийн хэсгээ өндөрлөө.



Ингээд энэхүү судалгааны ажлын тайланг дэмжиж дараагийн шатанд илгээе гэсэн томъёоллоор санал хураая.

Эрдмийн зөвлөлийн 9 гишүүдээс ил санал хураахад гишүүдийн 100% саналаар дэмжив.

**Шийдвэрлэсэн нь:**

1. "Ковид-19 вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах нь"
2. "Ковид-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа"
3. "Монгол улсад Ковид-19 халдвар үүсгэж буй SARS-CoV-2 вирусийн геномын хувилбарын тандалтын судалгаа" гэсэн 3 судалгааны ажлын тайланг ХӨСҮТ-ийн эрдмийн зөвлөлийн хурлаар 100% санал нэгтгэйгээр дэмжиж, эрдмийн зөвлөлийн гишүүд болон шинжээчийн багаас дэвшүүлсэн санал, зөвлөмжүүдийг тусган ЭМЯ-ны дэргэдэх Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хороонд танилцуулах, Шинжлэх ухаан технологийн зөвлөлөөр хэлэлцүүлж нэг хувийг хүлээлгэн өгөх, мөн ХӨСҮТ-д тайлангийн нэг хувийг хүлээлгэн өгөхийг төслийн удирдагч, АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайханд үүрэг болгов.

**Зөвшөөрсөн:**

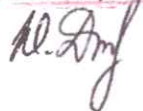
ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөлийн орлогч дарга:



Д.Наранзул, АУ-ы доктор

**Тэмдэглэл хөтөлсөн:**

Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга



Ж.Даваалхам, АУ-ы доктор

**КОВИД-19 ВАКЦИНЖУУЛАЛТ БОЛОН ХАЛДВАРЫН ДАРААХ SARS-  
COV-2 ВИРУСИЙГ СААРМАГЖУУЛАХ ИДЭВХИЙН СУДАЛГАА**

**Улаанбаатар хот  
2021-2022**

**Судалгааны баг**

**Судалгааны удирдагч:** Г.Цогзолмаа, АУ-ны доктор, ХӨСҮТ-ийн Вирус судлалын лабораторийн судлаач

**Судалгааны ажлын зөвлөх:**

П.Нямдаваа, Академич, Анагаахын шинжлэх ухааны доктор, профессор, Монголын анагаах ухааны академи

Б.Дармаа, , АУ-ны доктор, ХӨСҮТ-ийн вирус судлалын лабораторийн эрхлэгч

**Судлаачид:**

Ц.Билэгтсайхан, АУ-ны доктор, дэд профессор, ХӨСҮТ-ийн ерөнхий захирал

С.Цогтсайхан, , АУ-ны доктор, АШУҮИС-ийн сургуулийн профессор

Ж.Байгалмаа, магистр, докторант, ХӨСҮТ-ийн Тандалт судалгаа эрхэлсэн дэд захирал

Б.Бумдэлгэр, АУ-ны доктор, ХӨСҮТ-ийн НЛА-ны дарга

Л.Баттөр, АУ-ны доктор, дэд профессор

Ц. Чинбаяр, ХӨСҮТ-ийн Клиник эрхэлсэн дэд захирал

О.Дашпагам, ХӨСҮТ-ийн Дархлаажуулалтын албаны дарга

Ц.Наранзул, ХӨСҮТ-ийн Вирус судлалын лабораторийн вирус судлаач

С.Анхбаяр, ХӨСҮТ, Вирус судлалын лабораторийн судлаач

Н.Баясгалан, ХӨСҮТ-ийн вирусологийн лабораторийн эмч

Б.Ганцоож, ХӨСҮТ-ийн Томуугийн үндэсний нэгжийн дата менежер

Ч.Хишигмөнх, ХӨСҮТ, Вирус судлалын лабораторийн судлаач

Б.Сарангуа, АУ-ны магистр, ХӨСҮТ-ийн Иммунологийн лабораторийн эрхлэгч



Э.Алтансүх, АУ-ны магистр, ХӨСҮТ-ийн Иммунологийн лабораторийн эмч

Б.Цэрэндулам, ХӨСҮТ, Вирус судлалын лабораторийн техникч

Б.Пүрэвбат, ХӨСҮТ-ийн гэрээт ажилтан

С.Ундаръяа, АШУҮИС-ийн Халдвартын резидент, судалгааны туслах ажилтан

Б.Туул, ХӨСҮТ-ийн судалгааны гэрээт туслах ажилтан

А.Алтанзул, ХӨСҮТ-ийн судалгааны гэрээт туслах ажилтан

Бусад судлаачид

## Гарчиг

1. СУДАЛГААНЫ ҮНДЭСЛЭЛ	5
1.1. ЗОРИЛГО, ЗОРИЛТ	7
1.2. ШИНЭЛЭГ ТАЛ	7
1.3. АЧ ХОЛБОГДОЛ	7
1.4. ГАРАХ ҮР ДҮН	8
1.5. СУДАЛГААНЫ ТӨЛӨВЛӨГӨӨ	8
1.6. СУДАЛГААНЫ ТӨСӨВ	9
2. СУДАЛГААНЫ АРГАЧЛАЛ	10
2.1. БИЧИЛСААРМАГЖУУЛАХ УРВАЛ	10
2.1.1. Эс өсгөвөрлөх	10
2.1.2. Вирус өсгөвөрлөх	10
2.1.3. Ийлдэс идэвхгүйжүүлэх	10
2.1.4. 50% эсийн өсгөвөрт халдварлах тун (50% tissue culture infectious dose, TCID50)-г тодорхойлох	11
2.1.5. Бичил саармагжуулах туршилтыг хийх (MNA, microneutralization assay)	11
2.1.6. Будах аргачлал	13
2.2. ВАКЦИНЖУУЛАЛТЫН ДАРААХ SARS-COV-2 ВИРУСИЙГ СААРМАГЖУУЛАХ ИДЭВХИЙГ ҮНЭЛЭХ	14
2.2.1. Судалгааны бүлэг ба түүврийн хэмжээ	14
2.2.2. СУДАГДААНД ОРУУЛАХ/ХАСАХ ШАЛГУУР	15
2.2.3. Судалгааны ёс зүй	16
2.2.4. Судалгааны мэдээ, материал цуглуулах	16
2.2.5. Судалгааны нууцлал	16
2.2.6. Судалгаа үргэлжлэх хугацаа	16
3. НОМЗҮЙ	17

## 1 Судалгааны үндэслэл

Монгол улсад одоогоор коронавируст халдвар (Ковид-19)-ын лабораториор батлагдсан тохиолдол 300 мянга гаруй бүртгэгдээд байна. Уг халдварын эсрэг вакцинжуулалт 2021 оны 2 сарын 23-наас эхлэн улсын хэмжээнд хийгдэж байгаа бөгөөд нийт хүн амын 66% нь 2 тун вакцинжуулалтанд хамрагдаад байна[1]. Гэсэн хэдий ч өдөрт шинээр бүртгэгдэж буй тохиолдлын тоо хүн амын тоотой харьцуулахад өндөр хэвээр байна. Дэлхий нийт цар тахалтай тэмцэн вакцинжуулалт хийж байгаа боловч SARS-CoV-2 вирусийн мутаци нь “анхаарал татах” төрлийн хувилбар үүсгэн тархаж байна. Зарим төрлийн хувилбар нь вирусийн халдварлах чадварыг нэмэгдүүлж, вакцинжуулалт болон халдварын дараах эсрэг биеийн саармагжуулах урвалын идэвхийг сулруулдаг болохыг зарим судалгаа дурдаад байна [2-4]. Тухайлбал: Альфа хувилбар анх 2020 оны 12 сард Их Британид бүртгэгдсэнээс хойш дэлхийн ихэнх улсуудад тархаж байсан. Уг хувилбар нь халдварын тархалтыг ~50%-иар нэмэгдүүлж, өвчний эмнэл зүйн хүндрэх эрсдлийг нэмэгдүүлэх хандлагатай бөгөөд EUA monoclonal antibody (нэг удмын эсрэг биеийн эмчилгээ) эмчилгээ болон вакцины дараах эсрэг биеийн саармагжуулалтын нөлөөг багасгаж байгааг судлан тогтоогдоод байна [5, 6]. Одоогоор коронавирусийн дотор хамгийн “аюултай” хувилбар хэмээгдэж буй Дельта хувилбар маш хурдацтай дэлхийн ихэнх улсуудад тархаад байна [7, 8]. Сүүлийн үеийн судлаачдын анхаарлыг татаад буй хувилбарууд болох лямбда, мю нь вакцины дараах дархлааны урвалаас зугтдаг байх магадлалтай байна (Хүснэгт 1) [4, 9, 10].

Вирусийн бүрэн геномын дараалал тогтоох шинжилгээгээр тогтоогдсон B.1.1.46 хувилбар нь манай улсад 2021 оны 5 дугаар сар хүртэл хугацаанд Ковид-19 халдварын зонхилох тархалтыг үүсгэж байсан бол B.1.1.7 (Альфа) хувилбар 6-8 сарын хооронд, B.1.617 (Дельта) хувилбар одоогийн зонхилох тархалтыг эзэлж байна. Гэсэнч SARS-CoV-2 вирус нь халдварлах явцдаа нэмэлт мутаци өөрчлөлтөнд орж, өөр төрлийн хувилбар үүсгэн тархах боломжтой юм. Иймээс Ковид-19 вакцинжуулалт болон халдварын дараах дархлааны хамгаалах идэвхийг дэлхий нийтэд “Алтан стандарт” болгон ашиглаж буй эсрэг биеийн саармагжуулах урвалаар тодорхойлж, уг шинжилгээний аргыг нутагшуулан хэрэглээ болгох бодит шаарлага тулгараад байна.

**Хүснэгт 1. SARS-CoV-2 вирусийн S уураг дээрх зарим мутацит өөрчлөлт, тэдгээрийн фенотип нөлөө**

Гол мутаци	Эрсдэл	Фенотип нөлөө	Хувилбар
L452R	Халдварлалт	S уураг-ACE2 рецепторын харилцан үйлчлэлийг тогтворжуулснаар халдварлалтыг ихэсгэх боломжтой ба хэд хэдэн хувилбарт илэрдэг [18].	Дельта, Иота, Эпсилон, Каппа
	Эсрэгбиеэс зайлсхийх	Моноклон эсрэгбие (mAbs) болон эдгэрсэн өвчний ийлдсээр эмчлэх эмчилгээний үр нөлөөг бууруулдаг [19].	
E484K	Халдварлалт	ACE2 рецепторт холбогдох чадварыг ихэсгэдэг. Энэ нь K417N мутацитай холбоотой байх боломжтой бөгөөд вирусийн рецептор холбох домэйн (RBD) болон ACE2 рецепторт холбогдох гол хэсгийн шилжилт; in vitro судалгаанд S:E484K, S:N501Y, S:S477N мутацит өөрчлөлтүүд ACE2 рецептортой холбогдох чадамж өндөр байсан [20, 21].	Альфа, Бета, Гамма, Эта, Иота
	Эсрэгбиеэс зайлсхийх	E484K нь SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулдаг моноклон эсрэгбиеэс зайлсхийх мутаци E484K, K417N, N501Y (B.1.351 ба P.1-н) хослол нь дан N501Y мутацид өөрчлөлтөөс илүү бүтцийн өөрчлөлт үүсгэдэг [22, 23].	
N501Y	Халдварлалт	ACE2 рецептортой холбогдох чадвар нэмэгдсэн; in vitro S:E484K, S:N501Y, S:S477N мутацит өөрчлөлтүүд ACE-2 рецептортой холбогдох чадамж өндөр байсан [20, 21, 24].	Альфа, Бета, Гамма, Омикрон
	Эсрэгбиеэс зайлсхийх	SARS-CoV-2 тархалтын хүрээнд N501Y мутацит сайт ихээр шилжин хадгалагдаж байна. Шилжилтийн нарийн шалтгаан нь тодорхойгүй байна. In vitro судалгаагаар эсрэгбиеийн хариу урвалаас зайлсхийж байна [24].	
K417N	Эсрэгбиеэс зайлсхийх	Эсрэгбиед танигдахаас зайлсхийх мутациудын нэг. E484K, K417N, ба N501Y (B.1.351 болон P.1-хувилбарт) хослол нь дан N501Y мутациас илүү бүтцийн өөрчлөлт үзүүлдэг [11, 20, 23].	Бета, Дельта, Гамма, Омикрон
P681H/R	Халдварлалт	S1/S2 холболтын цэгт байрлан халдварлалт болон мембран нэвчилтийг ихэсгэдэг. S уураг дээрх P681H болон P681R мутацит өөрчлөлтүүд нь халдварлах болон эмгэг төрүүлэх чадварыг нэмэгдүүлдэг [25,26].	Альфа, Дельта, Каппа, Омикрон
H69/V70del	Халдварлалт	N-төгсгөлт домэйны утаслагыг илрүүлснээр конформацийн өөрчлөлтөнд орж халдварлах чадварыг нэмэгдүүлдэг [54].	Альфа, Эта, Омикрон

### 1.1. Зорилго, зорилт

Монгол улсад тархалт үүсгэж байгаа SARS-CoV-2 вирусийг эсийн өсгөвөрт цэврээр өсгөвөрлөж, вакцины дараах ийлдсээр саармагжиж байгаа эсэхийг лабораторийн орчинд туршин судалж вакцинжуулалтын бодлого боловсруулахад нотолгоо гаргах зорилго дэвшүүлээ.

1. Монгол улсанд илэрсэн Ковид-19 анхны тохиолдлуудын халдварын дараах SARS-CoV-2 IgG, IgM эсрэгбиеийг тодорхойлон, бх-ПГУ-аар хамар залгиурын арчдаст SARS-CoV-2 вирус илрэхгүй болох хугацаа, түүний эмнэлзүйн хамаарал зэргийг харьцуулан судлах.
2. Ковид-19 халдварт өртсөн, вакцины хос 2 тунтай болон вакцины 2 тунгийн өмнө эсэвэл дараа Ковид-19 халдварт өртсөний дараах дархлаа тогтоц (нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, N уургийн эсрэг эсрэгбие)-ыг харьцуулан судрах.
3. Ковид-19 халдварт өртсөн, вакцины хос 2 тунтай болон вакцины 2 тунгийн өмнө эсэвэл дараа Ковид-19 халдварт өртсөний дараах SARS-CoV-2 вирусийн S-ACE2 холболтын саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувийг тодорхойлох.

### 1.2. Шинэлэг тал

Эсийн өсгөвөрт саармагжуулагч эсрэг бие тодорхойлох шинжилгээ нь халдварын эсрэг үүссэн эсрэг биеийн үр нөлөөг үнэлэх “Алтан стандарт” хэвээр байна. Дэлхий нийтэд уг шинжилгээг вирусийн халдварын дараах болон вакцины дараах дархлааны хамгаалах идэвхийг үнэлэх, дархан ийлдсийн эмчилгээ болон вакцин хөгжүүлэх ажлын үнэлгээний бүх үе шатанд өргөн ашиглаж байна. Энэ судалгаа нь цаашид Монгол улсад КОВИД-19 халдварын эсрэг вакцин хөгжүүлэх ажилд суурь судалгаа болох юм.

### 1.3. Ач холбогдол

Ковид-19 халдварын эсрэг хэрэглэсэн вакцины дараах дархлаа тогтоц буюу эсрэг бие нь Монгол хүн амын дунд өвчлөл үүсгэн тархаж буй SARS-CoV-2 вирусийн хувилбаруудыг саармагжуулж байгаа эсэхийг тогтоож, цаашид вакцины сонголтыг зөв хийх, давтан вакцинжуулалтын шийдвэр гаргахад туслах ач холбогдолтой.

#### 1.4 Гарах үр дүн

1. Монгол улсад Vero эсэд SARS-CoV-2 вирусийн өсгөвөр бэлтгэн ийлдэст саармагжуулах эсрэг бие тодорхойлох шинжилгээ хийх нөхцөл бүрдэнэ;
2. Вакцины дараах болон өвдөөд эдгэсэн хүмүүсийн цусанд үүссэн SARS-CoV-2 эсрэг, эсрэг биеийн саармагжуулах идэвхи/таньцыг тодорхойлсон үр дүн гарсан байна;
3. Вирусийн халдварын болон вакцины дараах дархлааны хамгаалах идэвхийг үнэлэх шинжилгээний арга нутагшиж, тогвортой хэрэглээ болно;
4. Манай улсад дархан ийлдсийн эмчилгээ болон вакцин хөгжүүлэх технологи нэвтрүүлэх суурь нөхцөл бүрдэнэ;
5. Олон улсыг Impact factor (IF) өндөртэй сэтгүүлд 2 судалгааны ажил хэвлүүлнэ;

#### 1.5 Судалгааны төлөвлөгөө

SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийг тодорхойлох шинжилгээг биологийн аюулгүй ажиллагааны III зэрэглэл (BSL-3)-ийн лабораторид хийж гүйцэтгэнэ. Судалгааны арга нь дараах үндсэн хэсгүүдээс бүрдэнэ. Үүнд:

- Vero E6 эсийг ургуулан тэжээх;
- SARS-CoV-2 вирусийг цэврээр ялгах;
  - Манай улсад зонхилон тархаж буй хувилбарыг сонгох;
  - NGS хийх судалгаатай хамтран мутацит орсон вирусийн хувилбарыг сонгох;
- Ковид-19 вакцинжуулалтанд хамрагдсан, халдвараар өвдсөн, вакцинжуулалтын өмнө/хойно халдвараар өвдсөн хүмүүсээс ийлдэс цуглуулах;
  - Дархлаажуулалтанд (4 төрлийн вакцин)-д бүрэн хамрагдаад 14 дээш хоносон, Ковид-19 халдвар авсан болон вакцинжуулалтын өмнө/хойно халдвар авсан хүмүүсийг сонгох;
- SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах эсрэг биеийн идэвхийг тодорхойлох шинжилгээг бичилсаармагжуулах урвалаар хийх;
- Үр дүнд анализ хийж, мэдээлэх (Хүснэгт 2);

## Хүснэгт 2. Судалгааны ерөнхий төлөвлөгөө

	Үндсэн үйл ажиллагаа	2021 он				2022 он												
		IX	X	XI	XII	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	
1	Судалгааны аргачлалаа ХОСУТ-ийг ЭЗ-өөр батлуулах, ёс зүйн хороогоор хэлэлцүүлэх																	
2	Эсийн өсгөр хийх лабораторийн нөхцөлийг тогтворжуулж, эс өсгөвөрлөн туршиа																	
3	SARS-CoV-2 вирусийн лабораторийн нөхцөлд ялган авч, эсийн өсгөвөр дээр өсгөвөрлөнө																	
4	Ялгасан SARS-CoV-2 вирусийн бүрэн геномын дараалал тогтоох (NGS) шинжилгээ хийнэ																	
5	Vero E6 (American Type Culture Collection, ATCC) эсийн өсгөврийн лабораторийн нөхцөлд өсгөвөрлөж, бэлтгэнэ																	
6	20-30 ийддэт бичил саармагжуулах урвалын шинжилгээ хийж, шинжилгээний аргыг тогтворжуулна																	
7	Сонгосон сорьцонд бичил саармагжуулах урвалын шинжилгээ хийнэ																	
8	NGS-р онцгой мушгиа илрэн вирусийг ялган сонгомол ийддэт саармагжуулах урвалын шинжилгээ хийнэ																	
9	Үр дүнд анализ хийж, вакцин тус бүрийн саармагжуулах идэвхийг тооцоолно																	
10	Манай улсад эргэлтэд SARS-CoV-2 вирусийн хувилбар эсрэг вакцины дарга үүсгэн дархлаагаар саармагжиж буй эсхийг таныгдан тодорхойлж, зөв нэмж гаргана																	
11	Үр дүнг хэвлэлд бэлтгэж, хэвлүүлнэ																	

## 1.6 Судалгааны төсөв

Судалгааны нийт төсөв 512,030.000 төгрөг (Хүснэгт 3).

## Хүснэгт 3. Судалгааны зардал, ерөнхий задаргаа

№	Зардлын нэр, төрөл	х/н	Тоо хэмжээ	Нэгжийн өртөг, зардал	Нийт дүн
1	Багаж тоног төхөөрөмжийн зардал	ширхэг			193,000,000
2	Урвалж оношлуурын зардал	Багц/			162,940,000
3	Эс өсгөвөрлөхөд хэрэглэгдэх дагалдах хэрэгсэл	Багц/ширхэг			80,190,000
4	Сорьц цуглуулах/тээвэрлэх зардал	удаа			13,000,000
5	Гэрээт ажилтнуудын цалингийн зардал	Хүн/сар	12*17 сар	247,549.00	50,500,000
6	Үндсэн судлаачдын цалингийн зардал	Хүн/сар	3/17 сар	147,058.00	7,500,000
7	Төслийн явц, үр дүнд хяналт шинжилгээ хийх зардал /1%/				5,000,000
		<b>Бүгд</b>			<b>512,030,000</b>

## 2. Судалгааны аргачлал

### 2.1. Бичил саармагжуулах урвал

#### 2.1.1. Эс өсгөвөрлөх

Vero E6 эсийг 10%-ийн FBS, 1% Penicillin- Streptomycin бүхий Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) тэжээлт орчинд 5% CO<sub>2</sub>, 37°C нөхцөлд өсгөвөрлөнө.

#### 2.1.2. Вирус өсгөвөрлөх

SARS-CoV-2 вирусийн халдвартай нь батлагдсан хүний хамар залгиурын эсвэл ам залгиурын арчдас цуглуулж Vero E6 эсэд 5% CO<sub>2</sub>, 37°C нөхцөлд өсгөвөрлөнө. Vero E6 эсийг 10%-ийн идэвхгүйжүүлсэн үхрийн ургийн ийлдэс (heat-inactivated fetal bovine serum, FBS) бүхий эс өсгөвөрлөх тэжээл (Dulbecco minimal essential medium, DMEM)-д ургуулна. Эсийн эхний тарилтыг 25 см<sup>2</sup> хэмжээтэй эс өсгөвөрлөх саванд 5×10<sup>5</sup> эс/мл концентрацаар тарьж 24 цагийн дараа тэжээлт орчинг авч, гурван удаа FBS байхгүй тэжээлт орчин (free-DMEM)-оор угааж, ~500 мкл эмнэлзүйн сорьцыг (цуглуулсан арчдас) нэмнэ. 1 цаг инкубаци хийсний дараа (шингээлт), 5 мл-ийн эзэлхүүнтэй 2.5% FBS болон 1% пенициллин-стрептомицин бүхий DMEM нэмж 5% CO<sub>2</sub>, 37°C нөхцөлд ургуулж, цитопатик нөлөө (cytopathic effect, CPE)-г 72 цаг хүртэл өдөр бүр ажиглана. Эсийн тэжээлт орчинг өдөр бүр цуглуулж, вирусийн репликацийг цитопатик нөлөө, вируийн ген илрүүлэх арга, электрон микроскопоор баталгаажуулна [20, 21].

#### 2.1.3. Ийлдэс идэвхгүйжүүлэх

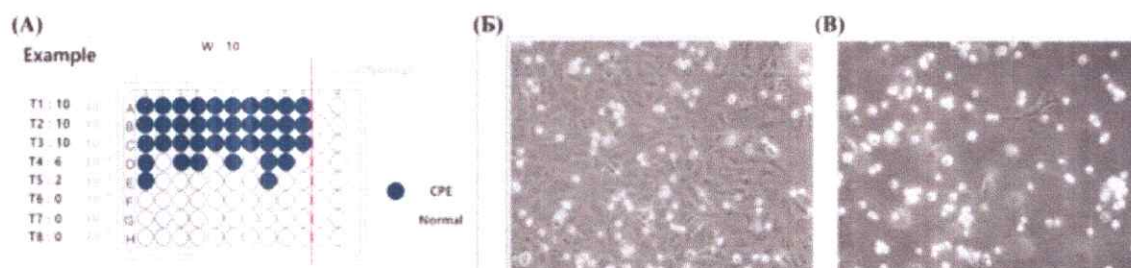
Ийлдэс дэх саармагжуулах эсрэг биеийн идэвхийг хэмжихээс өмнө ийлдсэнд агуулагдаж буй бусад бүрэлдэхүүн нь тухайн шинжилгээнд нөлөөлөхөөс сэргийлж, ийлдсийг идэвхгүйжүүлнэ. Тубэнд цуглуулсан ийлдсийг 2000 г эргэлтээр 10-30 секунд эргүүлсний дараа халааж бэлтгэсэн усан вананд (56°C (±1°C)) 30-40 минут байрлуулна.



#### 2.1.4. 50% эсийн өсгөвөрт халдварлах тунг (50% tissue culture infectious dose, TCID50)-г тодорхойлох

Vero.E6 эсийг урьдчилан бэлтгэсэн DMEM-д өсгөвөрлөж, вирусээр халдварлуулахын өмнөх өдөр 96 нүхт эс тарих хавтан (96-well cell culture plate)-д нүх бүрт  $2 \times 10^4$  эс байхаар тарина. Дараагийн өдөр нь 2% FBS агуулсан  $1 \times \text{MEM}$  ( $1 \times \text{MEM}/2\% \text{FBS}$ )-д вирусын 10 дахин шингэрүүлэлтийг бэлтгэнэ.  $1 \times \text{MEM}/2\% \text{FBS}$ -ийг бэлтгэхдээ  $2 \times \text{MEM}$  болон WFI-ийг тэнцүү хэмжээгээр авч дээр нь 2% FBS-ийг нэмнэ. 100 мкл анхны вирусын сток уусмалаас авч 900 мкл  $1 \times \text{MEM}/2\% \text{FBS}$  дээр нэмж хийснээр  $10^{-1}$  шингэрүүлэлт болно. Шингэрүүлэлтийг  $10^{-1}$  -  $10^{-8}$  хүртэл 10 дахин шингэрүүлэлтийн аргаар хийнэ. Шингэрүүлэлт тус бүрийг 6-8 удаа давталттай хийх бөгөөд вирусгүй хяналтыг мөн давхар хийнэ (Жишээ зураг 1).

Эсийн нягтрал 90%-100% байгааг шалгаад эсийн тэжээлт орчныг авч, вирусийн шингэрүүлэлт тус бүрээс 100 мкл/нүх нэмнэ. Вирусгүй  $1 \times \text{MEM}/2\% \text{FBS}$  100 мкл-ийг хэдэн нүхэнд нэмж хяналт болгоно. Хавтанг  $37^\circ\text{C}$ -т 1 цагийн турш байрлуулсны дараа тэжээлт орчинг  $200 \mu\text{l}$   $1 \times \text{MEM}/2\% \text{FBS}$ -ээр солино.  $37^\circ\text{C}$ -т 3 өдөр байлгасны дараа эсийн цитопатик нөлөөг электрон микроSCOPOOR шалган Reed & Muench аргыг ашиглан TCID50/мл -ийг тооцоолно [22, 23].



Зураг 1. 50% эсийн өсгөвөрт халдварлах тунг тогтоох шингэрүүлэлтийн жишээ.

#### 2.1.5. Бичилсаармагжуулах туршилтыг хийх (MNA, microneutralization assay)

Шинжилгээний өмнөх өдөр Vero E6 эсийг 96 нүхт эс өсгөвөрлөх хавтанд  $2 \times 10^4$  хэмжээтэй тариж бэлтгэнэ. Цуглуулсан ийлдэсийг хэрэглэхээс өмнө  $56^\circ\text{C}$ -т 1 цагийн турш байлгаж идэвхгүй болгоно. Ийдэсний шингэрүүлэлтийг  $1 \times \text{MEM}/2\% \text{FBS}$  тэжээлт орчинд шинэ 96 нүхт эс өсгөвөрийн хавтанд бэлтгэнэ. Жишээ зураг 2-т үзүүлснээр  $270 \mu\text{l}$   $1 \times \text{MEM}/2\% \text{FBS}$ -ийг А эгнээнд нэмж, В-Г эгнээнд  $200 \mu\text{l}$   $1 \times \text{MEM}/2\% \text{FBS}$  нэмнэ. Дээж тус бүрээс  $30 \mu\text{l}$ -ийг А эгнээнд нэмэн сайтар холино. Бүх дээжийг нэмсний

дараа 100 мкл-ийг А эгнээнээс В хүртэл шилжүүлж, хольсны дараа дараагийн эгнээд 100 мкл-ийг шилжүүлэх маягаар G эгнээ хүртэл шилжүүлнэ. G мөрөнд хүрсний дараа 100 мкл эсийн тэжээлт орчинг хаяна. Ингэснээр нүх бүрт 200 мкл үлдэх болно. H эгнээ нь хяналтын эгнээ бөгөөд вирус нэмсэн болон нэмээгүй хэсгүүд байрлана (А хавтан).

Дахин шинэ 96-нүхт хавтанд тухайн шингэрүүлэлт тус бүрээс 80 µl-ийг авч хийнэ. Энэ хавтан (Б хавтан)-гийн шингэрүүлэлт болон дээжний дараалал А хавтантай ижил байна.

SARS-CoV-2 вирусийг 10,000 TCID50/мл концентрацаар 1×MEM/2%FBS тэжээлт орчинд бэлтгэсний дараа Б хавтангийн H7-H12 бусад нүхнүүдэд 80 мкл нэмнэ. 80 мкл 1×MEM/2%FBS тэжээлт орчинг H7-H12 нүхэнд нэмнэ. 96-нүхт хавтанг тагласны дараа зөөлөн хөдөлгөн ийлдсийг вирустай холисны дараа өрөөний температурт 1 цаг байлгана.

	Sample 1		Sample 2		Sample 3		Sample 4		Sample 5		Sample 6	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1:10	1:10	1:10	1:10	1:10	1:10	1:10	1:10	1:10	1:10	1:10	1:10
B	1:30	1:30	1:30	1:30	1:30	1:30	1:30	1:30	1:30	1:30	1:30	1:30
C	1:90	1:90	1:90	1:90	1:90	1:90	1:90	1:90	1:90	1:90	1:90	1:90
D	1:270	1:270	1:270	1:270	1:270	1:270	1:270	1:270	1:270	1:270	1:270	1:270
E	1:810	1:810	1:810	1:810	1:810	1:810	1:810	1:810	1:810	1:810	1:810	1:810
F	1:2430	1:2430	1:2430	1:2430	1:2430	1:2430	1:2430	1:2430	1:2430	1:2430	1:2430	1:2430
G	1:7290	1:7290	1:7290	1:7290	1:7290	1:7290	1:7290	1:7290	1:7290	1:7290	1:7290	1:7290
H	Virus only	Virus only	Virus only	Virus only	Virus only	Virus only	No virus	No virus	No virus	No virus	No virus	No virus

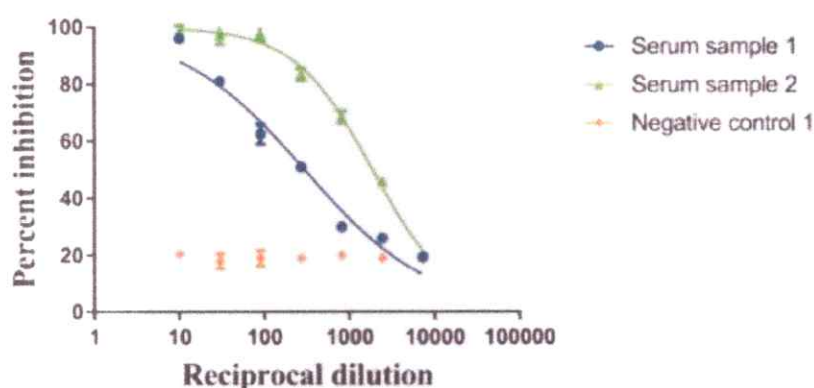
Зураг 2. Бичилсаармагжуулах туршилтыг хийх шингэрүүлэлтийн жишээ.

96-нүхт хавтанд урьдчилан бэлтгэсэн Vero E6 эсийн тэжээлт орчныг соруулж, В хавтангаас 120 мкл ийлдэс-вирусын хольцыг нэмнэ. Сийвэнгийн шингэрүүлэлтийн дарааллыг тухайн хавтан дээр тэмдэглэнэ. 37°C 5% CO<sub>2</sub> нөхцөлд 1 цагийн турш байрлуулсны дараа вирус-ийлдэсийн хольцыг зайлуулна. Дараа нь А хавтангийн нүхэн дэх 100 мкл уусмалыг эс дээр нэмнэ. Мөн 100 мкл 1× MEM/2%FBS тэжээлт орчин нэмж, 48 цагийн турш өсгөвөрлөнө. Цитопатик нөлөөг шалгана. Эсийн тэжээлт орчинг шилжүүлсний дараа 100 мкл 10% формальдегид нэмж 24 цаг идэвхгүйжүүлэлт хийнэ.

### 2.1.6. Будах аргачлал

Формальдегидийг эсийн өсгөврөөс болгоомжтой зайлуулсны дараа нүх бүрт 200 мкл фосфат буфертай давсны уусмал (PBS) нэмж эсийг угаана. 500 мкл Triton X-100-ийг 500 мл of PBS (0.1%PBS/Triton)-д хольж бэлтгэсний дараа 150 мкл-ийг эс дээр нэмэн 15 минут өрөөний дулаанд байлгана. 200 мкл PBS уусмалаар угаасны дараа 3% сүү агуулсан 100 мкл PBS нэмэн өрөөний дулаанд 1 цагийн турш байлгана. Анхдагч эсрэг биеийн уусмалыг 1% сүү агуулсан PBS-д бэлтгэж, эс дээр нэмсний дараа өрөөний дулаанд 1 цагийн турш байлгана. 200 мкл PBS-ээр угаасны дараа 1% сүү агуулсан PBS-д бэлтгэсэн хоёрдогч эсрэг бие (IgG HRP) 100 мкл нэмж, тасалгааны хэмд 1 цагийн турш байлгана. 200 мкл PBS-ээр угаасны дараа хөгжүүлэгч уусмал (SIGMAFAST™ OPD)-ыг нэмж 10-15 минут байлгасны дараа 50 мкл 3 M давсны хүчил нэмж урвалыг зогсооно. Microplate Reader төхөөрөмж дээр 490 нанометрийн оптик нягтралыг хэмжинэ. Шингэрүүлэлт (нүх тус бүр)-ийн үр дүнг тооцоолохдоо дараах томъёог ашиглана.

$100 - ((X - \text{вирусгүй нүхний дундаж}) / (\text{вирустэй нүхний дундаж} - \text{вирусгүй нүхний дундаж}) * 100) X$  - нүх бүрийн уншилтыг илтгэнэ. ID50-ийг тооцоолохын тулд тухайн шингэрүүлэлтийн дээрх шугаман бус муруйгаас тооцоолно. Дээд ба доод хязгаарлалтыг 100% ба 0% -аар тогтоосон (Жишээ: зураг 3).



Зураг 3. Бичилсаармаргжуулах урвалын үр дүнг үнэлэх жишээ.

## 2.2 Вакцинжуулалтын дараах SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийг үнэлэх

Ковид-19 халдварын эсрэг АстраЗенека, BBIBP-CoV, Комирнати BNT162b2, Спутник V гэсэн 4 төрлийн вакцины хоёр тунгийн болон халдварын дараах дархлааны хариу урвал SARS-CoV-2 вирусийн хувилбарыг саармагжуулах идэвхийг судална. Судалгаанд Ковид-19 вакцинжуулалтанд хамрагдаад 14-өөс дээш хоносон, Ковид-19 халдвараар өвдсөн, вакцинжуулалтын өмнө/хойно халдвараар өвдсөн 18-аас дээш насны оролцогчийг хамруулна.

### 2.2.1. Судалгааны бүлэг ба түүврийн хэмжээ

Судалгаанд 18-аас дээш насны 4 төрлийн вакцинжуулалтанд хамрагдсан (II тун хийлгэснээс хойш 14-өөс дээш хоносон), халдвар авсан болон вакцинжуулалтын өмнө/дараа Ковид-19 халдвар авсан хүмүүсийг хамруулна. Судалгаанд санамсаргүй байдлаар түүвэрлэн, нэг бүлэгт 50 оролцогчийг хамруулна (Хүснэгт 4).

**Хүснэгт 4.** “SARS-CoV-2-саармагжуулах идэвхи” судалгааны бүлэг ба түүврийн хэмжээ.

№	Бүлэг	Судалгаанд оролцогчдын тоо
1	АстраЗенека-СКБио	50
2	BBIBP-CoV	50
3	Спутник V	50

4	Комирнати BNT162b2	50
5	Ковид-19	50
6	АстраЗенека-СКБио+Ковид-19	50
7	BBIBP-CorV+Ковид-19	50
8	Спутник V+Ковид-19	50
9	Комирнати BNT162b2+Ковид-19	50
<b>Бүгд</b>		<b>450</b>

### 2.2.2. Судагдаанд оруулах/хасах шалгуур

**1-р бүлэг:** 18-49 насны КОВИД-19 эсрэг вакцины 2 тунг хийлгэсэн болон Ковид-19 халдвар авсан хүмүүс оролцоно.

#### Судалгаанд хамруулах шалгуур:

- 18-аас дээш настай
- КОВИД-19 эсрэг Пфайзер BNT162b2, АстраЗенека ChAdOx1-n, BBIBP-CorV, Спутник V вакцинуудын аль нэгний 2 бүрэн тунг авсан § 2 дахь тунг дор хаяж 14 хоногийн өмнө хийлгэсэн
- Архаг хууч эмгэггүй § Судалгаанд оролцохыг зөвшөөрч таниулсан зөвшөөрлийн хуудсанд гарын үсэг зурсан

#### Судалгаанаас хасах шалгуур:

- 18-аас доош настай § Ковид-19 халдварын эсрэг 2 өөр төрлийн вакцин хийлгэсэн
- Ковид-19 халдварын эсрэг вакцины 2-р тунг хийлгээд 14 хоног болоогүй § 2 өөр төрлийн вакцины 2 тунг авсан
- Ямар нэгэн дархлаа дарангуйлах/зохицуулах эмчилгээ хийдэг
- Асуумжийг өөрөө бөглөх чадваргүй.

### **2.2.3. Судалгааны ёс зүй**

Судалгааны ажлыг ЭМЯ-ны харъяа ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөлийн хурлаар хэлэлцүүлж арга аргачлалыг батлуулан, ЭМЯ-ны Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооноос судалгааг эхлүүлэх зөвшөөрлийг авна. Судалгаанд оролцогч бүрт судалгааны зорилгыг танилцуулж, судалгаанд өөрийн хүслээр оролцох, мэдээллийг зөвхөн эрдэм шинжилгээний зорилгоор ашиглахыг тайлбарлаж, зөвшөөрлийн хуудсанд гарын үсэг зуруулсны үндсэн дээр судалгааг явуулна. Уг судалгааг судалгаанд хүнийг хамруулах ёс зүйн үндсэн зарчмуудыг чанд баримтлан хийж гүйцэтгэнэ (Хавсралт 1. Таниулсан зөвшөөрлийн хуудас).

### **2.2.4. Судалгааны мэдээ, материал цуглуулах**

Судалгааны талаарх мэдээллийг нийтийн сүлжээний бүх урсгалаар нээлттэй зарлаж, судалгаанд оролцохыг сонирхсон хувь хүмүүстэй судалгааны багын төлөөлөл нэг бүрчлэн цаг товлон уулзаж, судалгаанд оруулах шалгуурыг хангаж буй эсэхийг үнэлнэ.

### **2.2.5. Судалгааны нууцлал**

Судалгаанд оролцогчид болон лабораторийн шинжилгээ, статистик боловсруулалт хийх мэргэжилтнүүд судалгааны бүлгийн нарийн мэдээллийг мэдэхгүй байна. Судалгааны багийн ерөнхий гишүүд судалгааны бүлгийн мэдээллийг мэдэж байна.

### **2.2.6. Судалгаа үргэлжлэх хугацаа**

Судалгааны үргэлжлэх хугацаа 1 жил 4 сар буюу 2021 оны 9 дүгээр сарын 1-ээс 2022 оны 12 сарын 30 хүртэл үргэлжилнэ.

### 3. Номзүй

- [1] Монгол Улс дахь Коронавируст халдварын нөхцөл байдлын мэдээ, Available at: <https://covid19.mohs.mn/p/cat/post/57/>, accessed september 24, 2021.
- [2] W.T. Harvey, A.M. Carabelli, B. Jackson, R.K. Gupta, E.C. Thomson, E.M. Harrison, C. Ludden, R. Reeve, A. Rambaut, S.J. Peacock, D.L. Robertson, C.-G.U. Consortium, SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape, *Nature Reviews Microbiology*, 19 (2021) 409-424.
- [3] I. Lazarevic, V. Pravica, D. Miljanovic, M. Cupic, Immune Evasion of SARS-CoV-2 Emerging Variants: What Have We Learnt So Far?, *Viruses*, 13 (2021).
- [4] M.L. Acevedo, L. Alonso-Palomares, A. Bustamante, A. Gaggero, F. Paredes, C.P. Cortés, F. Valiente-Echeverría, R. Soto-Rifo, Infectivity and immune escape of the new SARS-CoV-2 variant of interest Lambda, *medRxiv*, (2021) 2021.2006.2028.21259673.
- [5] J. Fernández, N. Bruneau, R. Fasce, H.S. Martín, M. Balanda, P. Bustos, S. Ulloa, J. Mora, E. Ramírez, Neutralization of alpha, gamma, and D614G SARS-CoV-2 variants by CoronaVac vaccine-induced antibodies, *Journal of Medical Virology*, n/a (2021).
- [6] V. Upadhyay, A. Lucas, S. Panja, R. Miyauchi, K.M.G. Mallela, Receptor binding, immune escape, and protein stability direct the natural selection of SARS-CoV-2 variants, *Journal of Biological Chemistry*, (2021) 101208.
- [7] D. Planas, D. Veyer, A. Baidaliuk, I. Staropoli, F. Guivel-Benhassine, M.M. Rajah, C. Planchais, F. Porrot, N. Robillard, J. Puech, M. Prot, F. Gallais, P. Gantner, A. Velay, J. Le Guen, N. Kassis-Chikhani, D. Edriss, L. Belec, A. Seve, L. Courtellemont, H. Péré, L. Hocqueloux, S. Fafi-Kremer, T. Prazuck, H. Mouquet, T. Bruel, E. Simon-Lorière, F.A. Rey, O. Schwartz, Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization, *Nature*, 596 (2021) 276-280.
- [8] G.M.N. Behrens, A. Cossmann, M.V. Stankov, I. Nehlmeier, A. Kempf, M. Hoffmann, S. Pöhlmann, SARS-CoV-2 delta variant neutralisation after heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination, *The Lancet*, 398 (2021) 1041-1042.
- [9] S. Pascarella, M. Ciccozzi, M. Bianchi, D. Benvenuto, R. Cauda, A. Cassone, Cutting epitopes to survive: the case of lambda variant, *bioRxiv*, (2021) 2021.2008.2014.456353.

- [10] K. Uriu, I. Kimura, K. Shirakawa, A. Takaori-Kondo, T.-a. Nakada, A. Kaneda, C. The Genotype to Phenotype Japan, S. Nakagawa, K. Sato, Ineffective neutralization of the SARS-CoV-2 Mu variant by convalescent and vaccine sera, *bioRxiv*, (2021) 2021.2009.2006.459005.
- [11] C. Motozono, M. Toyoda, J. Zahradnik, T. Ikeda, A. Saito, T.S. Tan, I. Ngare, H. Nasser, I. Kimura, K. Uriu, Y. Kosugi, S. Torii, A. Yonekawa, N. Shimono, Y. Nagasaki, R. Minami, T. Toya, N. Sekiya, T. Fukuhara, Y. Matsuura, G. Schreiber, c. The Genotype to Phenotype Japan, S. Nakagawa, T. Ueno, K. Sato, An emerging SARS-CoV-2 mutant evading cellular immunity and increasing viral infectivity, *bioRxiv*, (2021) 2021.2004.2002.438288.
- [12] Q. Li, J. Wu, J. Nie, L. Zhang, H. Hao, S. Liu, C. Zhao, Q. Zhang, H. Liu, L. Nie, H. Qin, M. Wang, Q. Lu, X. Li, Q. Sun, J. Liu, L. Zhang, X. Li, W. Huang, Y. Wang, The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity, *Cell*, 182 (2020) 1284-1294.e1289.
- [13] T.N. Starr, A.J. Greaney, S.K. Hilton, D. Ellis, K.H.D. Crawford, A.S. Dingens, M.J. Navarro, J.E. Bowen, M.A. Tortorici, A.C. Walls, N.P. King, D. Veelsler, J.D. Bloom, Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding, *Cell*, 182 (2020) 1295-1310.e1220.
- [14] J. Zahradník, S. Marciano, M. Shemesh, E. Zoler, J. Chiaravalli, B. Meyer, O. Dym, N. Elad, G. Schreiber, SARS-CoV-2 RBD *in vitro* evolution follows contagious mutation spread, yet generates an able infection inhibitor, *bioRxiv*, (2021) 2021.2001.2006.425392.
- [15] A.J. Greaney, T.N. Starr, P. Gilchuk, S.J. Zost, E. Binshtein, A.N. Loes, S.K. Hilton, J. Huddleston, R. Eguia, K.H.D. Crawford, A.S. Dingens, R.S. Nargi, R.E. Sutton, N. Suryadevara, P.W. Rothlauf, Z. Liu, S.P.J. Whelan, R.H. Camahan, J.E. Crowe, J.D. Bloom, Complete mapping of mutations to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain that escape antibody recognition, *bioRxiv*, (2020) 2020.2009.2010.292078.
- [16] Y. Weisblum, F. Schmidt, F. Zhang, J. DaSilva, D. Poston, J.C.C. Lorenzi, F. Muecksch, M. Rutkowska, H.-H. Hoffmann, E. Michailidis, C. Gaebler, M. Agudelo, A. Cho, Z. Wang, A. Gazumyan, M. Cipolla, L. Luchsinger, C.D. Hillyer, M. Caskey, D.F. Robbiani, C.M. Rice, M.C. Nussenzweig, T. Hatziioannou, P.D. Bieniasz, Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants, *bioRxiv*, (2020) 2020.2007.2021.214759.



- [17] F. Tian, B. Tong, L. Sun, S. Shi, B. Zheng, Z. Wang, X. Dong, P. Zheng, Mutation N501Y in RBD of Spike Protein Strengthens the Interaction between COVID-19 and its Receptor ACE2, *bioRxiv*, (2021) 2021.2002.2014.431117.
- [18] M.M. Rajah, M. Hubert, E. Bishop, N. Saunders, R. Robinot, L. Grzelak, D. Planas, M. Zivaljic, C. Planchais, F. Guivel-Benhassine, F. Porrot, H. Mouquet, L. Chakrabarti, J. Buchrieser, O. Schwartz, B.1.1.7 and B.1.351 SARS-CoV-2 variants display enhanced Spike-mediated fusion, *bioRxiv*, (2021) 2021.2006.2011.448011.
- [19] A. Saito, T. Irie, R. Suzuki, T. Maemura, H. Nasser, K. Uriu, Y. Kosugi, K. Shirakawa, K. Sadamasu, I. Kimura, J. Ito, J. Wu, K. Iwatsuki-Horimoto, M. Ito, S. Yamayoshi, S. Ozono, E.P. Butlertanaka, Y.L. Tanaka, R. Shimizu, K. Shimizu, K. Yoshimatsu, R. Kawabata, T. Sakaguchi, K. Tokunaga, I. Yoshida, H. Asakura, M. Nagashima, Y. Kazuma, R. Nomura, Y. Horisawa, K. Yoshimura, A. Takaori-Kondo, M. Imai, C. The Genotype to Phenotype Japan, S. Nakagawa, T. Ikeda, T. Fukuhara, Y. Kawaoka, K. Sato, SARS-CoV-2 spike P681R mutation, a hallmark of the Delta variant, enhances viral fusogenicity and pathogenicity, *bioRxiv*, (2021) 2021.2006.2017.448820.
- [20] W.B. Park, N.J. Kwon, S.J. Choi, C.K. Kang, P.G. Choe, J.Y. Kim, J. Yun, G.W. Lee, M.W. Seong, N.J. Kim, J.S. Seo, M.D. Oh, Virus Isolation from the First Patient with SARS-CoV-2 in Korea, *Journal of Korean medical science*, 35 (2020) e84-e84.
- [21] D.B. Araujo, R.R.G. Machado, D.E. Amgarten, F.M. Malta, G.G. de Araujo, C.O. Monteiro, E.D. Candido, C.P. Soares, F.G. de Menezes, A.C.C. Pires, R.A.F. Santana, A.O. Viana, E. Dorlass, L. Thomazelli, L.C.S. Ferreira, V.F. Botosso, C.R.G. Carvalho, D.B.L. Oliveira, J.R.R. Pinho, E.L. Durigon, SARS-CoV-2 isolation from the first reported patients in Brazil and establishment of a coordinated task network, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 115 (2020) e200342.
- [22] M.A. Ramakrishnan, Determination of 50% endpoint titer using a simple formula, *World J Virol*, 5 (2016) 85-86.
- [23] C. Lei, J. Yang, J. Hu, X. Sun, On the Calculation of TCID<sub>50</sub> for Quantitation of Virus Infectivity, *Virol Sin*, 36 (2021) 141-144.