

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	43
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 (Ct 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 St 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 (ChAdOx1nCov-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

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

Зураг 18 Вакцины хоёр тунд хамрагдсан болон КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн нийт эсрэгбиеийн түвшин.....	66
Зураг 19 Вакцины бүрэн тунд хамрагдсан болон вакцинд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшин.	67
Зураг 20 Вакцины хоёр тунд хамрагдсан болон КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн SARS-CoV-2 S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин.....	68
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.....	69
Зураг 22 Вакцины хоёр тунд хамрагдсан болон КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн SARS-CoV-2 N уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин.	70
Зураг 23 Вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан болон вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн SARS-CoV-2 N уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин.....	71
Зураг 24 КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараах нийт эсрэгбиеийн түвшин болон хүйсийн хамаарал.....	71
Зураг 25 Вакцины хоёр тунгаар өдөөгдсөн нийт эсрэгбиеийн түвшин болон насны хамаарал.	73
Зураг 26 Вакцины хоёр тунгаар өдөөгдсөн S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин болон насны хамаарал.	73
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.	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 коронавирусүүдээс илүү хурдан халдварлуулан тархах чадвартай бөгөөд хурдан хугацаанд мутацит 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 (мРНХ)-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 тодорхойлоно.

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.

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.

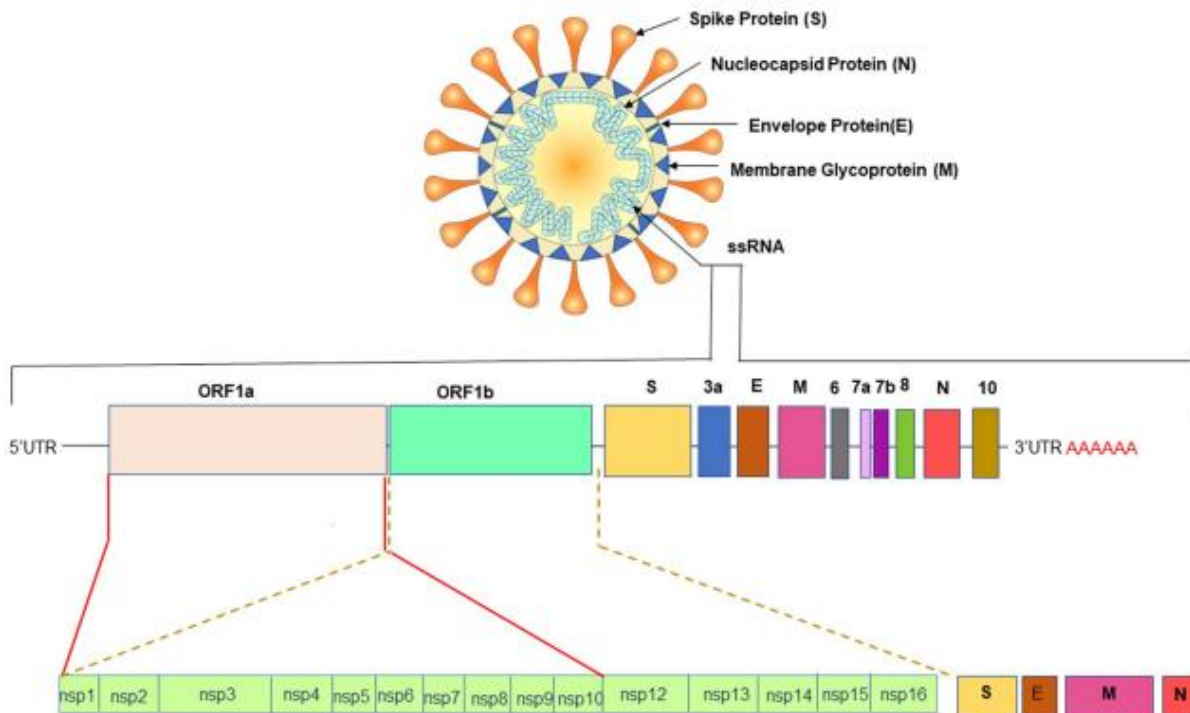
6. Б.Пүрэвбат, Л.Шижир, Б.Наранцэцэг, Ц.Даариймаа, Г.Сарангуа, Э.Алтансүх, Э.Пүрэвжаргал, Г.Энхтуяа, Т.Болорцэцэг, А.Баярзаяа, Б.Сайханхүү, Б.Бумдэлгэр, О.Дашпагма, Ж.Байгалмаа, Ц.Чинбаяр, Д.Баярсайхан, Ц.Билэгтсайхан, Г.Цогзолмаа. КОВИД-19 вакцины дараах дархлаа тогтцыг вакцины төрөл болон нас, хүйсийн хамаарлаар судалсан дүн. (Эрүүл мэндийн лаборатори сэтгүүлд өгөөд байна)

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 полипротейны (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 гликопротейн 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 цикл д 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 полипротейн (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 Е уураг нь эндоплазмын торлог болон Гольдж биеийн мембранд байрласнаараа вирусийн холболт, угсралтанд оролцдог болохыг тогтоосон [39]. Е 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, РНХ холбох домэйн, С терминал домэйн гэсэн гурван домэйныг агуулдаг. N уураг нь зөвхөн уургийн нуклеокапсидыг үүсгэж, коронавирусийн РНХ-тэй холбогддог анхдагч функц юм. N уураг нь вирусийн геномтой холбоотой процессуудад оролцдог ч тэр нь вирусийн РНХ-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].

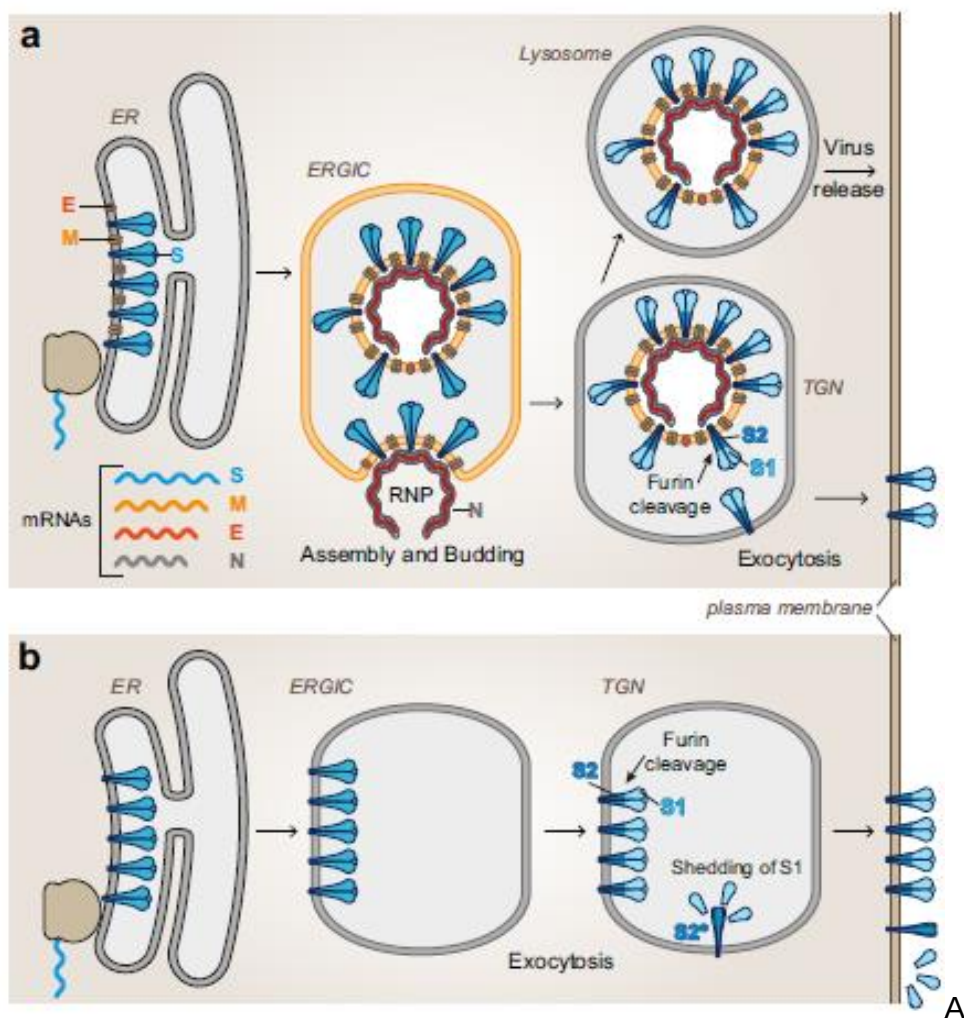
Мембран (M) уураг: M уураг нь коронавирусийн үндсэн дөрвөн бүтцийн уургийн хамгийн түгээмэл тохиолддог уураг юм. M уураг нь 25-30 кДа молекул жинтэй, 222 амин хүчлийн үлдэгдлээс бүрдэх бөгөөд богино урттай N терминал домэинтэй, гурван трансмембран домэйн (Transmembrane domain, TMD1-TMD3)-ыг агуулдаг [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 мРНХ-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 С-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 2а) [44]. Экзоцитозийн үед вирусийн хэсгүүд нь транс-Гольджи сүлжээ (trans-Golgi network)-нд титэм уургийг протеаза 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 лизосоомор дамжин эсүүдээс ялгардаг. Зөөвөрлөлтийн үед титэм уургийг транс Гольджи сүлжээнд протеаз фуринээр эсүүдээс S1, S2 болгон хуваагддаг. Виринд 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); Рибонуклеопротеин (Ribonucleoprotein, RNP); Титэм (Spike, S); Мембран (Membrane, M); Дугтуй (Envelope, E); Нуклеопротеин (Nucleoprotein, N).

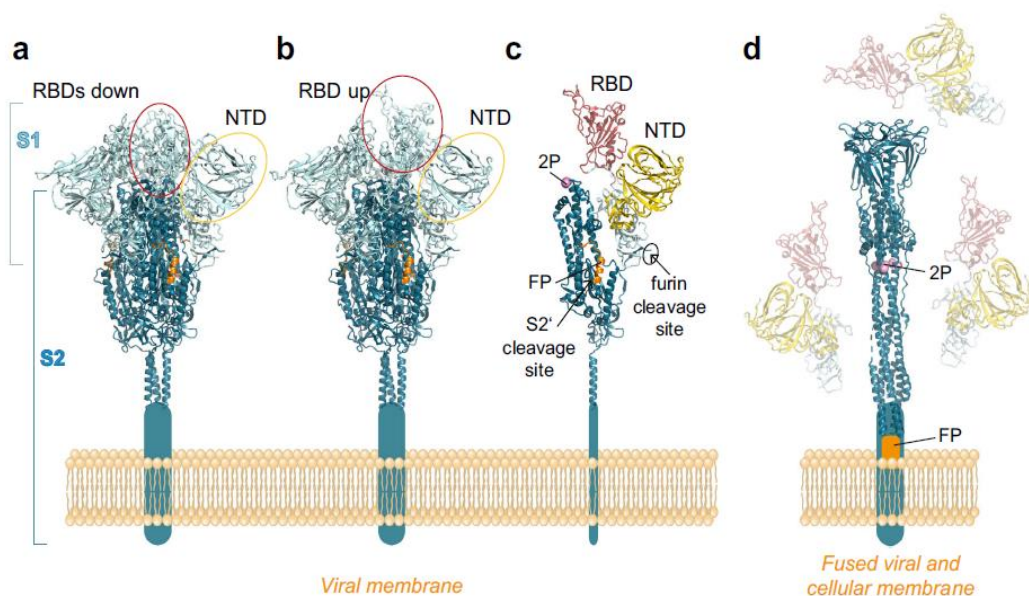
Титэм уургийн бүтцийн онцлог

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. b. Дээд байрлал дахь рецептор холбогч домэйн (Receptor binding domain, RBD)-той титэм уургийг нэгдүүлэхийн өмнөх тример. c. 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 мутацид 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*, E484K*, N501Y*, D614G	VOC:2020.12.29	
Гамма	P.1 /B.1.1.28.1/	2021.01	Бразил	E484K*, N501Y*, D614G, H655Y	VOC:2020.12.29	
Дельта	B.1.617.2	2020.10	Энэтхэг	L452R*, T478K*, D614G, P681R, T478K	VOC:2021.06.15	
Омикрон	B.1.1.529	2021.11.11 2021.11.14	Востон Өмнөд Африк	Δ69-70, K417N*, T478K*, N501Y*, D614G, H655Y, P681H	VOC:2021.11.26	
Эта	B.1.525	2020.12	Их Британи Нигер	E484K*, F888L, Q677H, Δ69-70	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*, E484Q*, P681R	VOI:2021.05.07	VUM:2021.09.21
Лямбда	C.37	2020.08	Перу	L452Q*, F490S*, D614G,	VOI:2021.06.14	VUM:
Мю	B.1.621 B.1.621.1	2021.01	Колумб	R346K*, E484K*, N501Y* D614G	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, W152C, L452R*, D614G	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*, N501Y*, D614G, P681H	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 (B.1.1.7), Бетта (B.1.351), Гамма (P.1), Дельта (B.1.617.2), Омикрон (B.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 (B.1.1.7) хувилбар

Альфа (B.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 (B.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]. B.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]. B.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 домэйнд 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

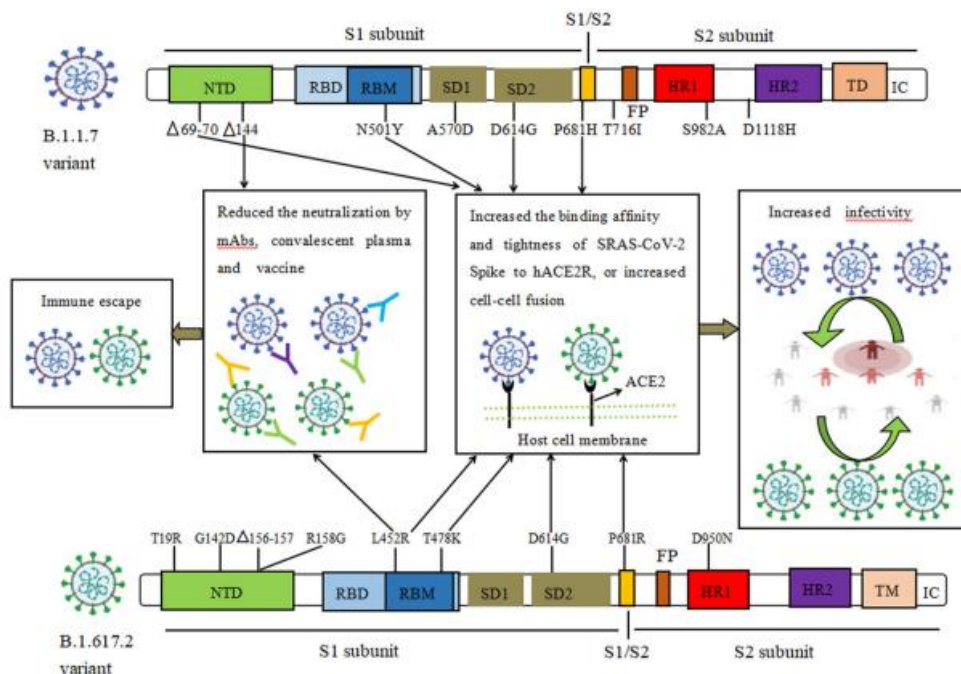
Энэ хувилбар нь 2020 оны 12 дугаар сард анх Энэтхэг улсад илэрсэн. Дельта хувилбар нь геном болон бүтцийн шинжилгээгээр нийт 13 мутациас бүрддэг бөгөөд үүний 9 (T19R, G142D, FR156-157del, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N) нь титэм уургийн мутациуд юм. Эдгээр мутациуд нь дархлаанаас зугтах болон 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 псевдовирүсийн 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.1.617.2 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.1.617.2 хувилбарын халдварлах чадварыг нэмэгдүүлдэг. 144del ба L452R мутаци нь B.1.1.7 болон B.1.617.2 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, TD).

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

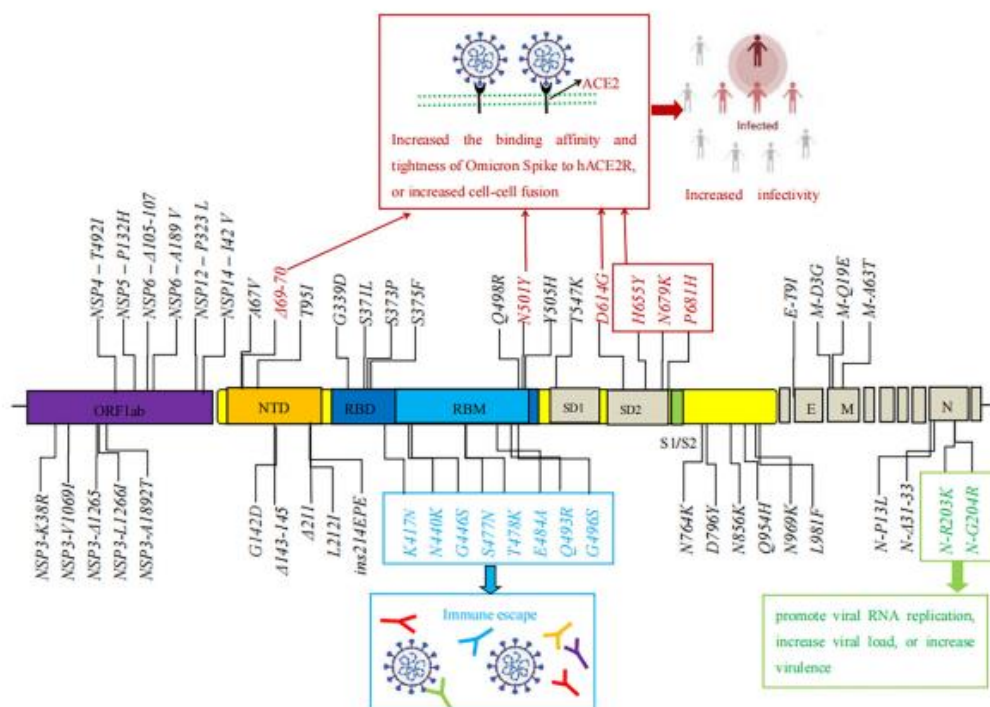
хувилбарынхаас 2 дахин их юм [14]. Омикрон хувилбарын амин хүчлийн мутациуд нь Титэм (S), Бүрхүүл (E), Мембран (M), Нуклеокапсид (N) гэсэн 4 төрлийн бүтцийн уураг, (NSP_s, NSP3, NSP4, NSP5, NSP6, NSP12, NSP1) гэсэн бүтцийн бус уургуудад өргөн тархсан.

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 фурин хуваагдлын хэсгийн ойролцоо “H655Y+N679K+P681H” гэсэн гурвалсан мутаци олдсон нь фурин 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 Т 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
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 өвчтний 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 мутаци 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 мутаци өөрчлөлтүүд ACE-2 рецептортой холбогдох чадамж өндөр байсан [20, 21, 24].	Альфа, Бета, Гамма, Омикрон
	Эсрэгбиеэс зайлсхийх	SARS-CoV-2 тархалтын хүрээнд N501Y мутаци 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 мутаци 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

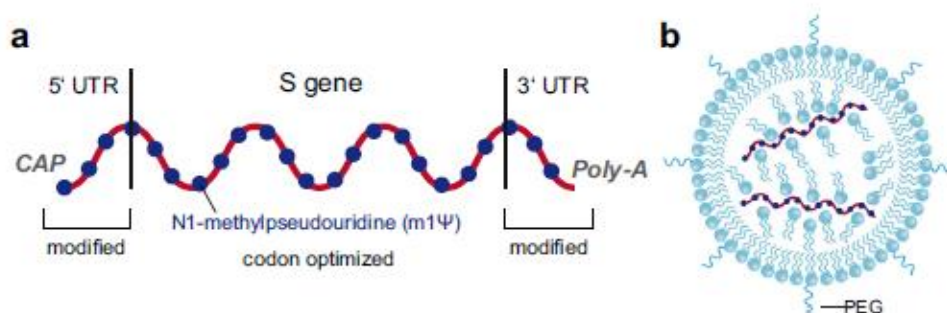
1.3.1 мРНХ вакцин

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 полимеразы 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 (methylpseudouridine-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 нанопартикул (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 нанопартикулын 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 нанопартигал 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 нанопартигалын бүдүүвч. Полиэтиленгликол (PEG)

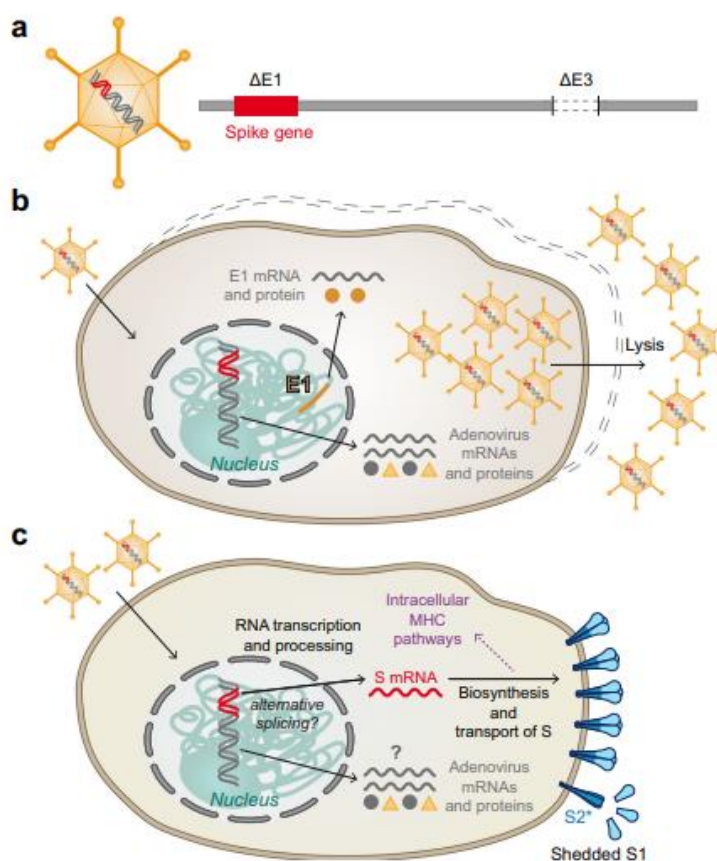
1.3.2 Аденовирус вектор вакцин

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 7а]. 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 2.7с).



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. b. 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 адъюванттай, найрлагадаа ямар нэгэн антибиотик болон хадгалах хугацаа уртасгагч агуулаагүй шингэн вакцин юм.

Хүснэгт 3 Вакцинуудын мэдээлэл

Төрөл	Үйлдвэрлэгч	Нэр	Тогтворжуулагч мутаци	Вирусийн омог	Үйлдвэрлэлд хэрэглэсэн эукариот 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	Оксфордын Их Сургууль АстраЗенека- AstraZeneca (Англи, Швед, БНЭУ)	COVID-19 vaccine AstraZeneca, AZD1222, ChAdOx1-S, Vaxzeria; Covisheild	Байхгүй	Wuhan-Hu-1	HEK293	5X10 ⁶ Adenovirus vector particles (2x)
	CanSino Biological Inc., Beijing Institute of BioNTech (Хятад)	Ad5 nCoV, Conivectavia	Байхгүй	Wuhan-Hu-1	HEK293	5X10 ⁶ Adenovirus vector particles (2x)
	Гемалеи- Gamaleya Судалгааны институт (Орос)	rAd26-S+rAd5-S, Gam-Covid-Vac, Sputnik V	Байхгүй	Wuhan-Hu-1	HEK293	10X10 ¹⁰ 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 ¹⁰ Adenovirus vector particles (1x)
Бүрэн идэвхгүйжүүлсэн вирус	Синофарм- Sinopharm, Beijing Institute of Biological Products Co (Хятад)	BBIBP-CorV, 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 бүлэгт оролцогчдыг хамруулсан байдал

Бид энэхүү судалгаанд 9 бүлгээр, бүлэг бүрт 50, нийт 450 оролцогч хамруулахаар төлөвлөж байсан. Гэтэл судалгаанд оролцогчдын асуумж, ажиглалт, сорьц цуглуулах явцад вакцины 2 тунд бүрэн хамрагдахын өмнө эсвэл 2 тунд бүрэн хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн оролцогчид нэлээд их, нөхцөл байдал ялгаатай байсан тул вакцины бүрэн тунгийн өмнөх ба дараах КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн оролцогчдын тоог нэмж, нийт 575 оролцогчийг хамрууллаа.

Судалгааны бүлэг сонгосон байдал

1. Вероцелл (BBIBP) вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан бүлэг (BBIBP бүлэг, n=50).
2. АстраЗенека (ChAdOx1nCov-19) вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан бүлэг (ChAdOx1nCov-19 бүлэг, n=50).
3. Спутник V (Gam-Covid-Vac) вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан бүлэг (Gam-Covid-Vac бүлэг, n=50).
4. Пфайзер (BNT162b2) вакцины хоёр тунд бүрэн 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 хоёр тунд бүрэн хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн (BBIBP+КОВИД-19 бүлэг, n=26), хоёр тунд бүрэн хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэг (BBIBP+КОВИД-19 бүлэг, n=50).
7. АстраЗенека (ChAdOx1nCov-19) вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн (ChAdOx1nCov-19+КОВИД-19 бүлэг, n=23), хоёр тунд бүрэн хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэг (ChAdOx1nCov-19+КОВИД-19 бүлэг, n=50).
8. Спутник V (Gam-Covid-Vac) вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн (Gam-Covid-Vac-19+КОВИД-19 бүлэг, n=20), хоёр тунд бүрэн хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэг (Gam-Covid-Vac-19+КОВИД-19 бүлэг, n=50).
9. Пфайзер (BNT162b2) вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдахын өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн (BNT162b2+КОВИД-19 бүлэг, n=24), хоёр тунд бүрэн

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 өрөөнд 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 биоаюултай илгээмж, биобэлдмэл тээвэрлэх журмын дагуу гурвалсан баглааны зарчмыг баримтална. Сорьц цуглуулсан савны гадуур амыг нь битүүмжлэх боломж бүхий уутанд хийж, гадна талд нь “Биоаюултай”, “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 μ l-1 мл хүртэлх эзэлхүүнтэй пипеткийн хошуу
4. 1-10 μ 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 түбүүд

Гуравдугаар бүлэг. СУДАЛГААНЫ ҮР ДҮН

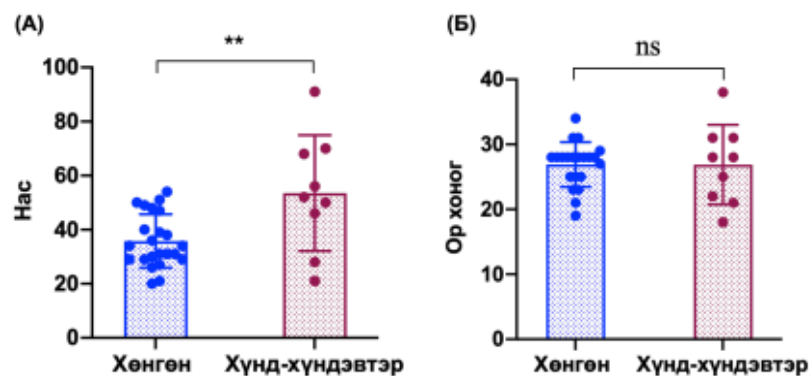
3.1 Монгол улсад КОВИД-19 халдвар анх илэрсэн тохиолдлуудын халдварын дараах SARS-CoV-2 IgG, IgM болон SARS-CoV-2 вирусийн титрийн динамик

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
Хөнгөн (n=23; 2%)	4(17.4%)	11(47.8%)	4(17.4%)	4(17.4%)	-	-	36(20-54)	16(69.6%)	7(30.4%)
Хүнд-хүндэвтэр (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%)
Нийт (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%)

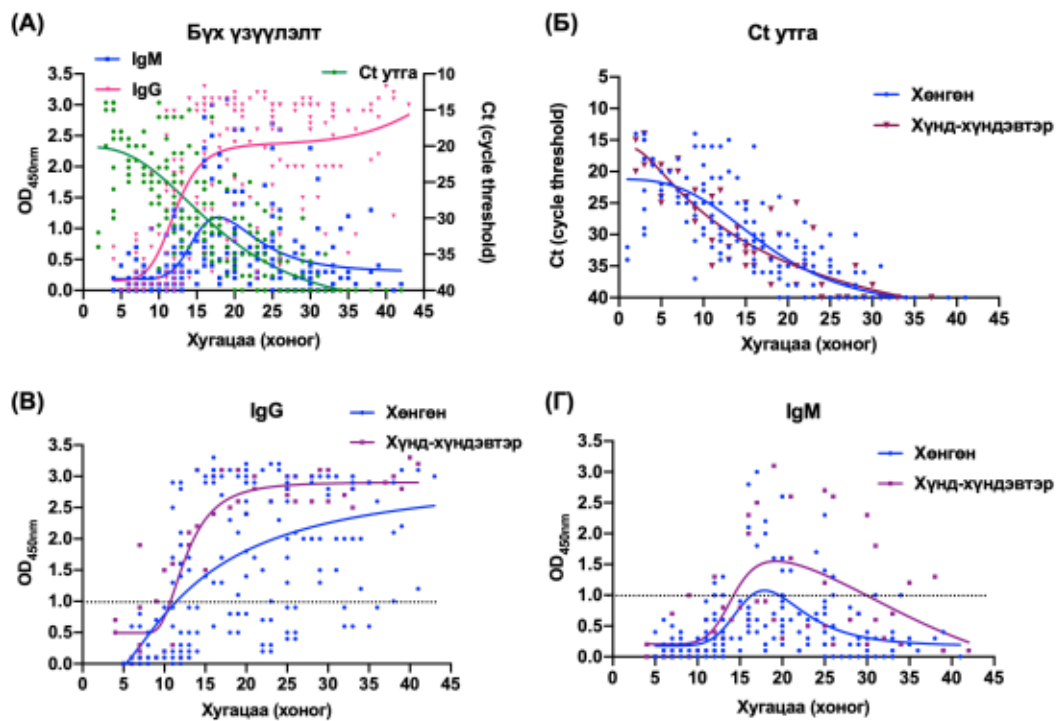


Зураг 8 SARS-CoV-2 халдвартай өвчтний эмнэл зүйн шинж тэмдгийн нас болон эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлсэн ор хоногийн хамраарал

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/.

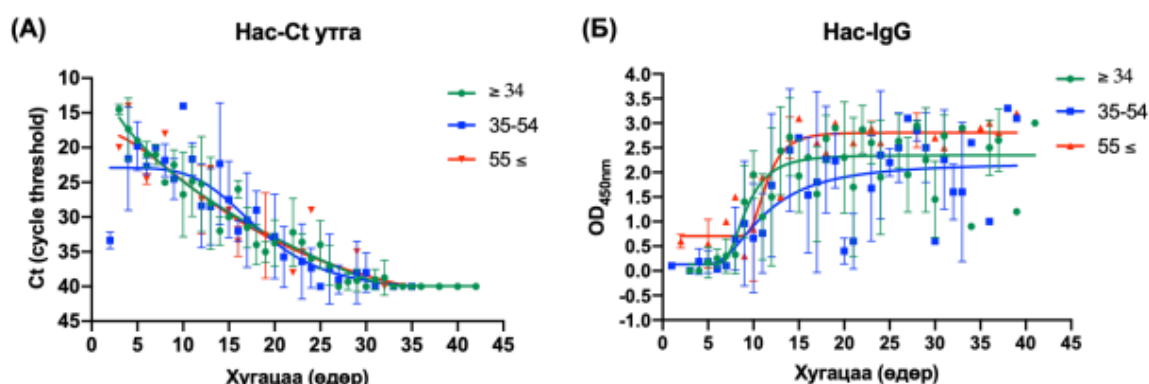
Судалгааны үр дүнгээс харахад халдвар авсан эхний 7 хоногт Бх-ПГУ-ын Ct утга нь хүнд-хүндэвтэр хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй бүлгийн өвчтөнд дунджаар 19 (14-29) байсан бол хөнгөн хэлбэрийн эмнэлзүйн шинж тэмдэгтэй бүлгийн өвчтөнд дунджаар 25 (15-33) байсан. Вирусийн ачаалал хүнд-хүндэвтэр хэлбэрийн 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 вирус 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).

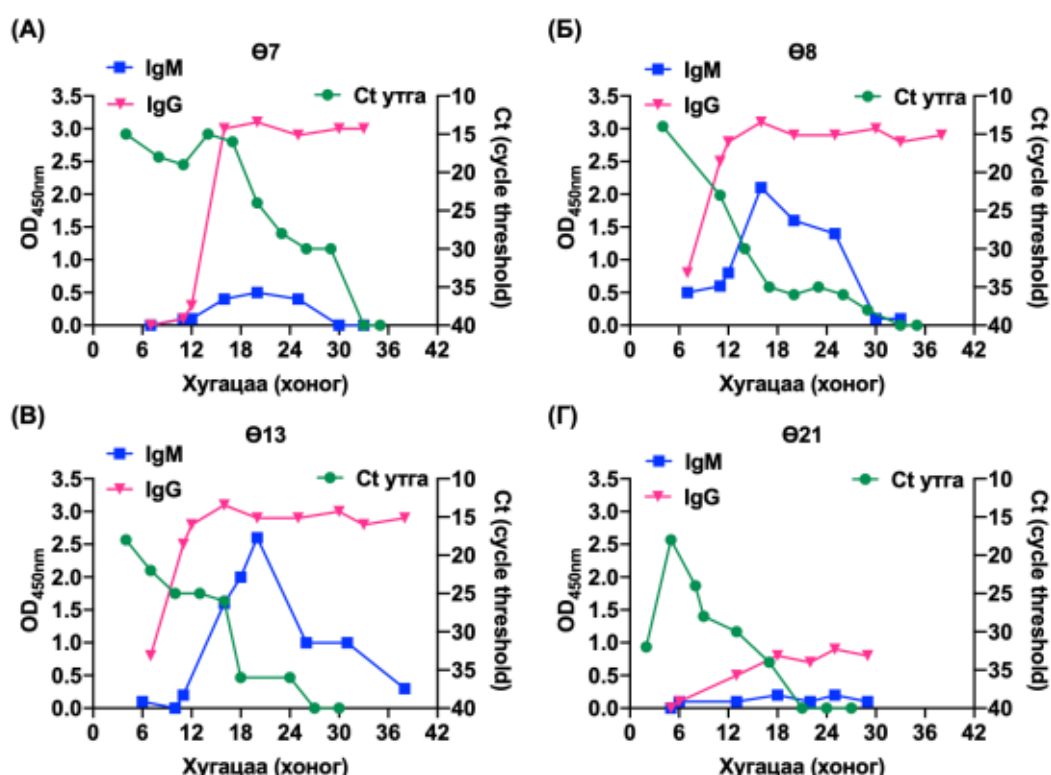


Зураг 10 SARS-CoV-2 халдвартай өвчтний амьсгалын дээд замын вирусийн ачаалал, цусан дахь эсрэгбиеийн таньцын хөдлөлзүй болон насны хамаарал.

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

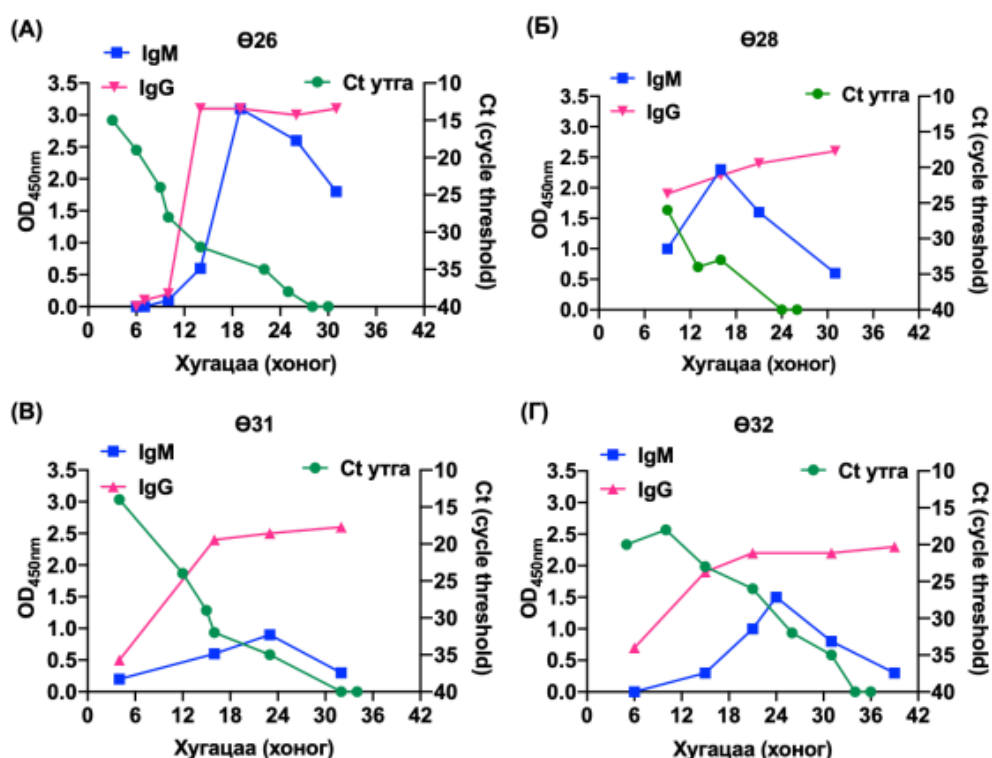
Судалгаанд хамрагдсан 32 өвчтний 30 (93.75%) өвчтөнд SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг эсрэгбие үүссэн (шинжилгээний цомгийн “эерэг” гэсэн босго шалгуур ≥ 1 -т хүрсэн) бол 2 (6.25%) өвчтөнд IgG эсрэгбиеийн таньц сул (босго шалгуурт хүрээгүй) байв. Шинж тэмдэггүй, эмнэлзүйн хөнгөн явцтай зарим тохиолдолд SARS-CoV-2 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 эсрэгбиеийн 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 (≥ 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 таныц 15 дахь хоногоос эхлэн буурч, IgG-ийн таныц 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
КОВИД-19 (n=22)	3(13.6%)	4(18.2%)	5(22.7%)	4(18.2%)	4(18.2%)	2(9.1%)	10(45.5%)	12(54.5%)
BBIBP (n=28)	8(28.6%)	6(21.4%)	7(25.0%)	4(14.3%)	2(7.1%)	1(3.6%)	12(42.9%)	16(57.1%)
BBIBP+КОВИД-19 (n=26)	4(15.5%)	5(19.2%)	6(23.1%)	5(19.2%)	3(11.5%)	3(11.5%)	11(42.3%)	15(57.6%)
ChAdOx1nCoV-19 (n=25)	6(24%)	7(28%)	8(32%)	4(16%)	-	-	14(56%)	11(44%)
ChAdOx1nCoV-19 +КОВИД-19 (n=23)	3(13.1%)	7(30.4%)	6(26.1%)	5(21.7%)	2(8.7%)	-	13(56.5%)	10(43.5%)
Gam-Covid-Vac (n=21)	2(9.4%)	4(19.1%)	3(14.3%)	4(19.1%)	5(23.8%)	3(14.3%)	9(42.9%)	12(57.1%)
Gam-Covid-Vac +КОВИД-19 (n=20)	2(10%)	3(15%)	5(25%)	6(30%)	2(10%)	2(10%)	7(35%)	13(65%)
BNT162b2 (n=25)	4(16%)	5(20%)	6(24%)	6(24%)	3(12%)	1(4%)	11(44%)	14(56%)
BNT162b2 +КОВИД-19 (n=24)	3(12.5%)	5(20.8%)	7(29.2%)	4(16.7%)	3(12.5%)	2(8.3%)	10(41.7%)	14(58.3%)
Нийт (n=214)	35(16.4%)	46(21.5%)	53(24.8%)	42(19.6%)	24(11.2%)	14(6.5%)	97(45.3%)	117(54.7%)

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

Тайлбар: Гурван төрлийн эсрэгбиеийн түвшин нь дундаж утга $\pm$ стандарт хазайлтаар илэрхийлэгдсэн.

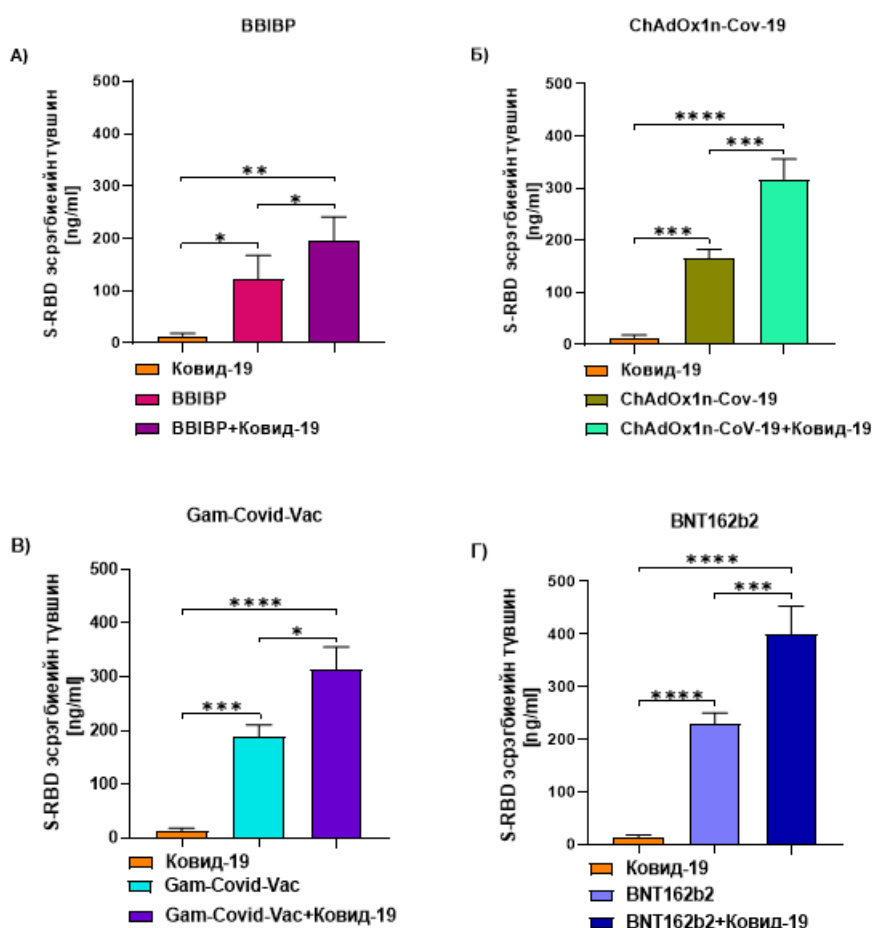
3.2.1 Нийт эсрэгбиеийн түвшин

Нийт эсрэгбиеийн түвшинг бүлэг тус бүрээр авч үзвэл КОВИД-19 бүлэгт 13.98 $\pm$ 6.06; BBIBP бүлэгт 16.49 $\pm$ 1.07, BBIBP+КОВИД-19 бүлэгт 18.75 $\pm$ 1.63; ChAdOx1nCoV-19 бүлэгт 18.02 $\pm$ 1.35, ChAdOx1nCoV-19+КОВИД-19 бүлэгт 20.82 $\pm$ 0.51; Gam-Covid-Vac бүлэгт 18.32 $\pm$ 3.90, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлэгт 20.97 $\pm$ 3.25; BNT162b2 бүлэгт 18.47 $\pm$ 0.79, BNT162b2+КОВИД-19 бүлэгт 21.07 $\pm$ 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. * $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$

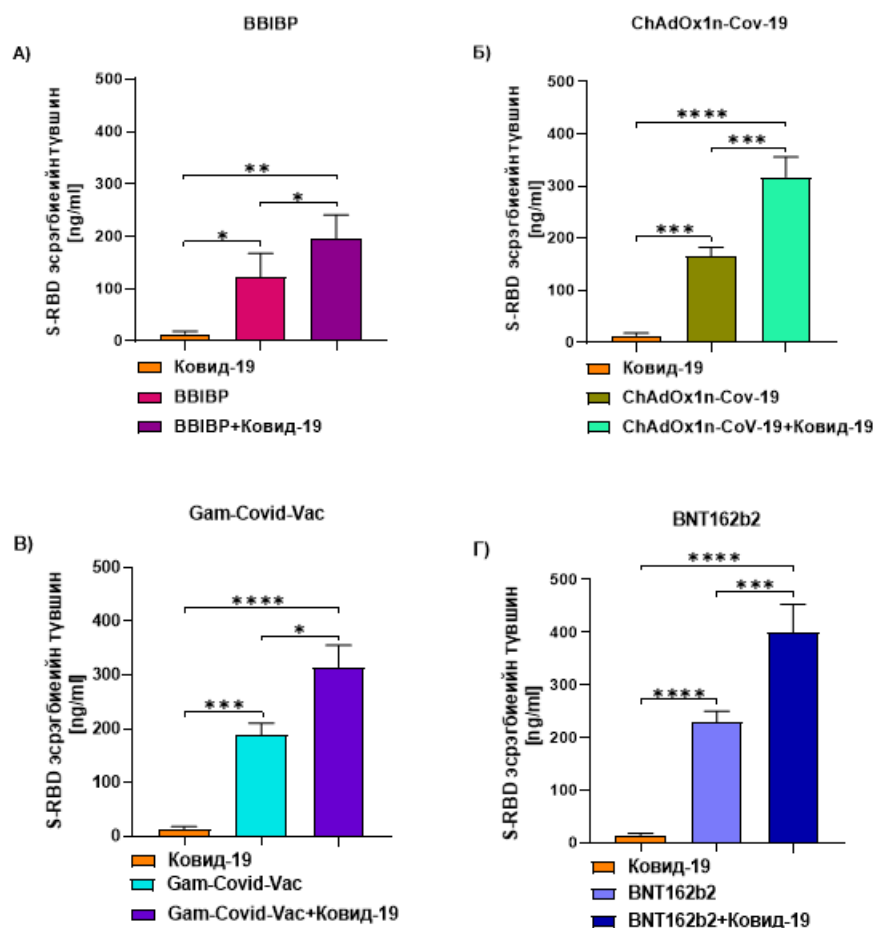
3.2.2 S-RBD эсрэгбиеийн түвшин

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

+КОВИД-19 бүлэгт 317.14 ± 122.53 ; Gam-Covid-Vac бүлэгт 187.88 ± 45.08 , Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлэгт 318.32 ± 171.04 ; BNT162b2 бүлэгт 228.71 ± 68.33 , BNT162b2+КОВИД-19 бүлэгт 400.0 ± 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 эсрэгбиеийн түвшин.

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

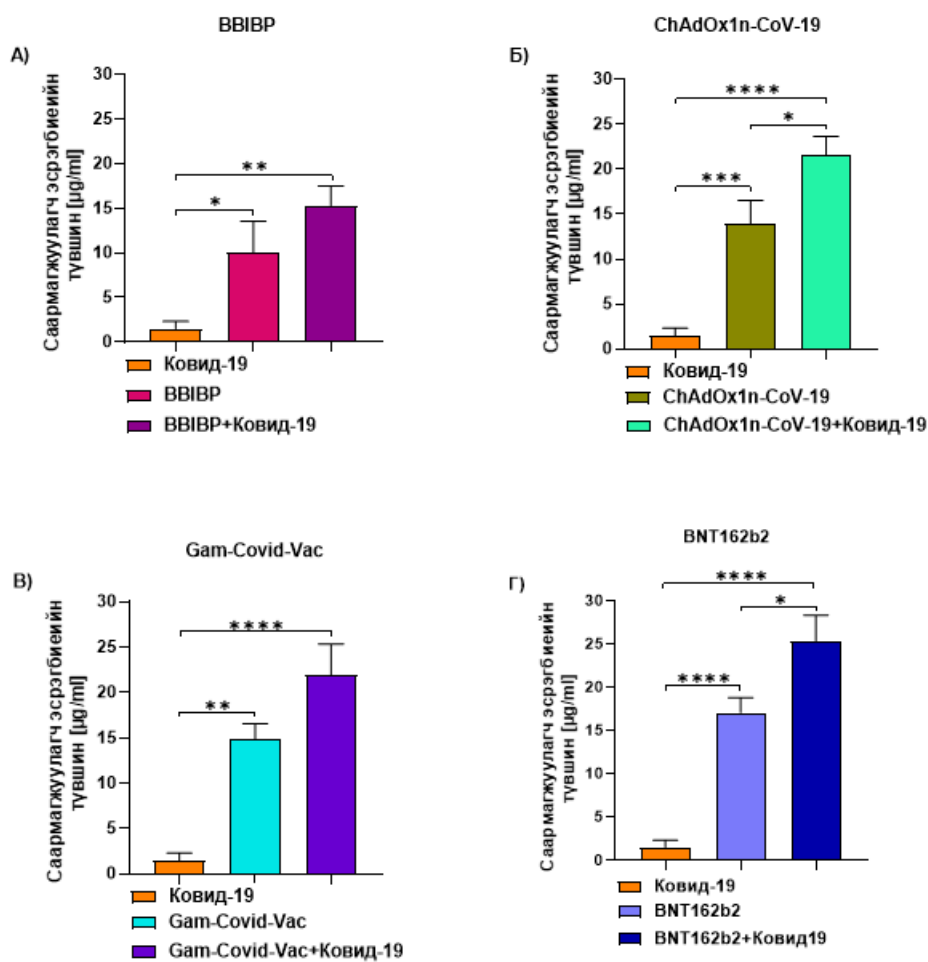
3.2.3 Саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин

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

КОВИД-19 бүлгийн саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшинг вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн болон вакцины бүрэн тунд хамрагдахаас өмнө КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн саармагжуулагч эсрэгбиеийн 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 15Б); 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 эсрэгбиений 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 эсрэгбиений түвшин вакцины төрлөөс хамаарах нь

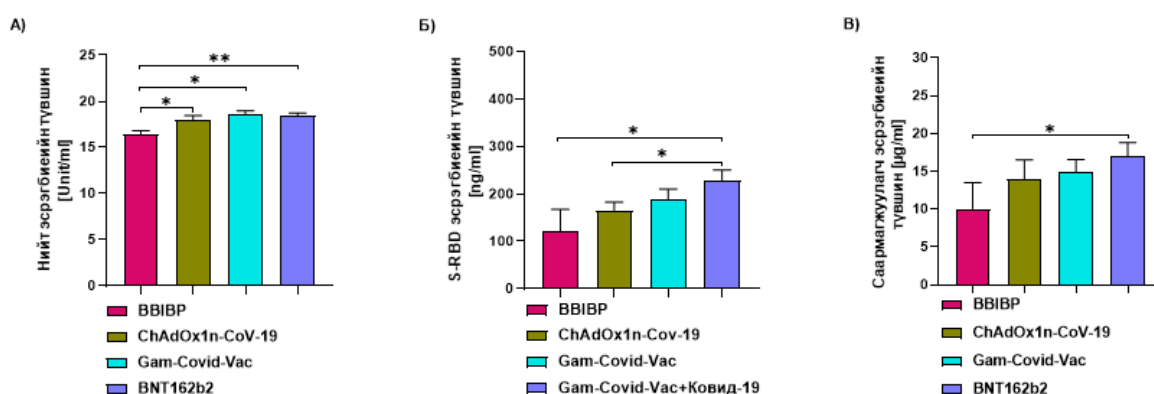
BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиений түвшинг харьцуулан судлав.

Нийт эсрэгбиений 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 эсрэгбиений 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)



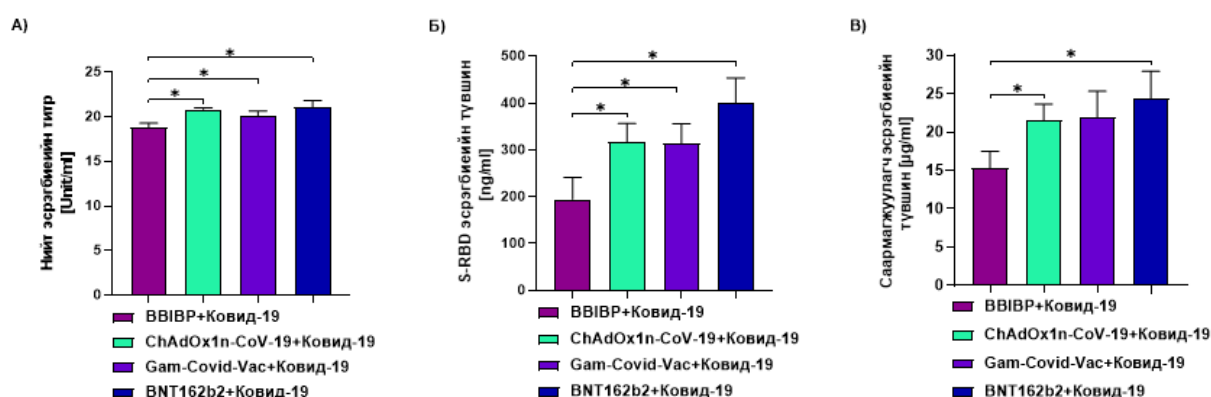
Зураг 16 Вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин.

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 ± 16.25 ; BBIBP бүлгийн 50 оролцогчийн 24 (48%) нь эрэгтэй, 26 (52%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь 39.98 ± 15.8 ; BBIBP +КОВИД-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 22 (44%) нь эрэгтэй, 28 (56%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь 41.26 ± 16.44 ; ChAdOx1nCov-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 28 (56%) нь эрэгтэй, 22 (44%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь 33.96 ± 8.58 ; ChAdOx1nCov-19+КОВИД-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 26 (52%) нь эрэгтэй, 24 (48%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь 37.49 ± 9.94 ; Gam-Covid-Vac бүлгийн 50 оролцогчийн 23 (46%) нь эрэгтэй, 27 (54%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь 50.54 ± 16.27 ; Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 21 (42%) нь эрэгтэй, 29 (58%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь 47.38 ± 15.11 ; BNT162b2 бүлгийн 50 оролцогчийн 24 (48%) нь эрэгтэй, 26 (52%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь 48.76 ± 13.86 ; BNT162b2+КОВИД-19 бүлгийн 50 оролцогчийн 23 (46%) нь эрэгтэй, 27 (54%) нь эмэгтэй, дундаж нас нь 53.50 ± 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%)
BBIBP (n=50)	15(30%)	11(22%)	7(14%)	10(20%)	5(10%)	2(4%)	24(48%)	26(52%)
BBIBP+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%)
Нийт (n=450)	85(18.9%)	99(22%)	87(19.3%)	91(20.2%)	58(12.9%)	30(6.7%)	213(47.3%)	237(52.7%)

КОВИД-19, BBIBP+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. BBIBP+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
КОВИД-19 (n=50)	6(12%)	18(36%)	21(42%)	5(10%)	-	18(36%)	32(64%)
BBIBP+КОВИД-19 (n=50)	18(36%)	21(42%)	8(16%)	3(6%)	-	14(28%)	36(72%)
ChAdOx1nCoV-19 +КОВИД-19 (n=50)	16(32%)	26(52%)	7(14%)	1(2%)	-	19(38%)	31(62%)
Gam-Covid-Vac +КОВИД-19 (n=50)	12(24%)	25(50%)	10(20%)	3(6%)	-	17(34%)	33(66%)
BNT62b2+КОВИД-19 (n=50)	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).

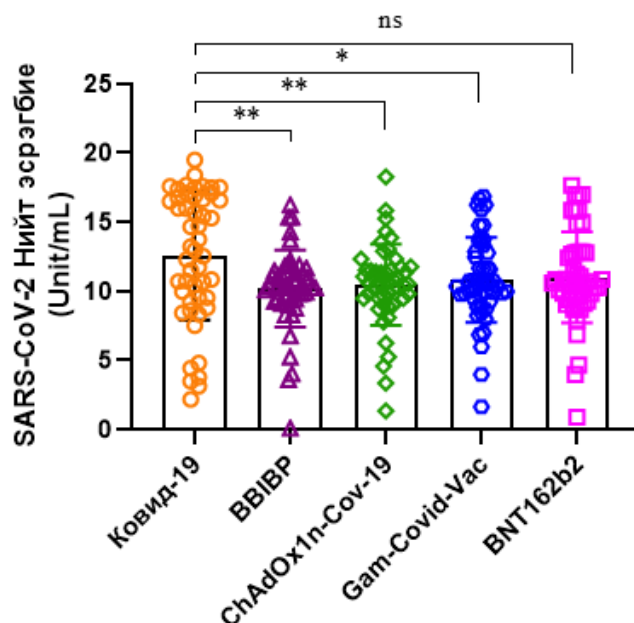
Хүснэгт 9 КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцинтай, вакцины дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн оролцогчдын нийт эсрэгбие, S-RBD эсрэгбие, N уургийн эсрэг эсрэгбиеийн түвшин

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
BBVP (n=50)	39.98±15.8	10.28 Unit/ml	26.19 ng/ml	57.85 ng/ml
BBVP+ 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, BBVP 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:BBVP ($P<0.01$), 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)

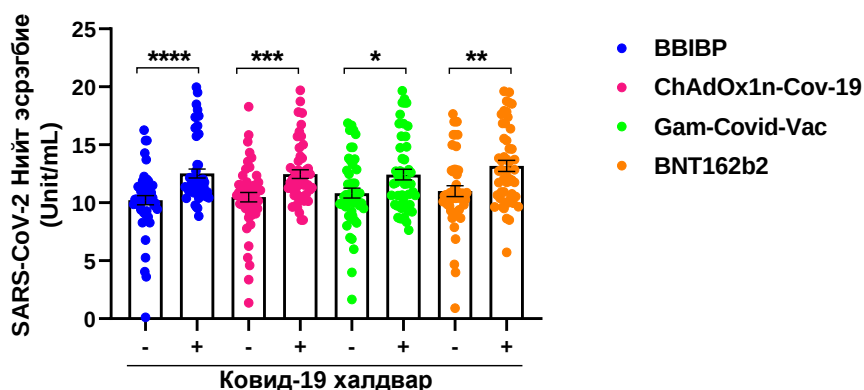
КОВИД-19 бүлгийн нийт эсрэгбиеийн түвшин нь дөрвөн төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшнээс өндөр тогтсон байв.



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 BBIBP:BBIBP+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).

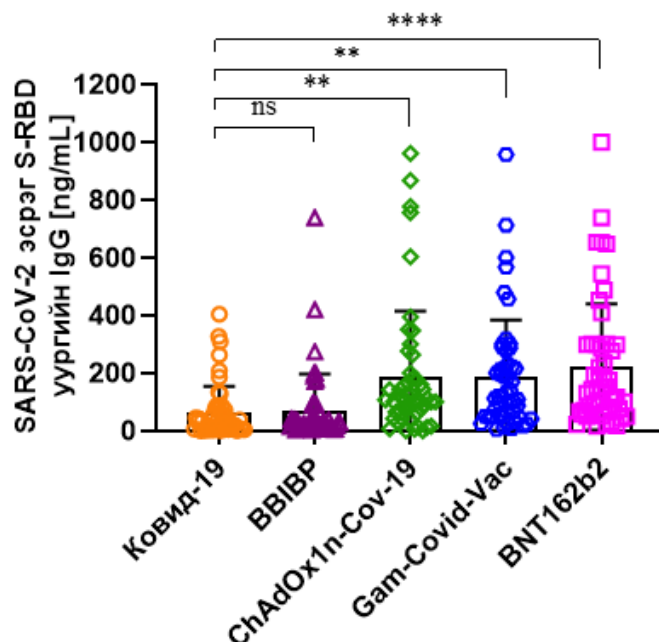


Зураг 19 Вакцины бүрэн тунд хамрагдсан болон вакцинд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшин.

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)

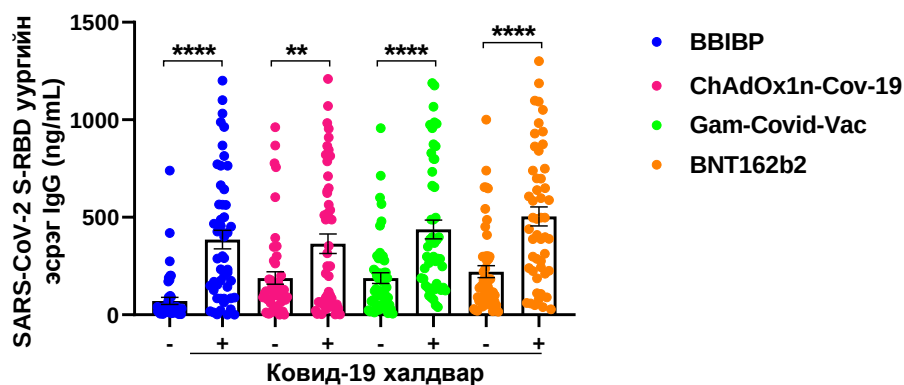
КОВИД-19 бүлэгт S-RBD эсрэгбиеийн түвшин 93 ng/ml, BBIBP бүлэгт 26.184 ng/ml, ChAdOx1nCov-19 бүлэгт 110.14 ng/ml, Gam-Covid-Vac бүлэгт 121.725 ng/ml, BNT162b2 бүлэгт 140.761 ng/ml, BBIBP+КОВИД-19 бүлэгт 289 ng/ml, ChAdOx1nCoV-19+КОВИД-19 бүлэгт 230.3 ng/ml, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19 бүлэгт 298.7 ng/ml, BNT162b2+КОВИД-19 бүлэгт 465.7 ng/ml үр дүн тодорхойлогдлоо (Хүснэгт 9). SARS-CoV-2 вирусийн S-RBD эмрэгбиеийн түвшин КОВИД-19, BBIBP бүлгүүдэд хамгийн бага, BNT162b2 бүлэгт хамгийн өндөр тогтсон байсан бол ChAdOx1nCov-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:ChAdOx1nCov-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 эсэргбиеийн түвшин вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн S-RBD эсэргбиеийн түвшнээс өндөр байв. BNT162b2 вакцинаар өдөөгдсөн бүлэг болон уг вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгийн S-RBD эсэргбиеийн түвшин хамгийн өндөр тогтсон байв (Зураг 21).



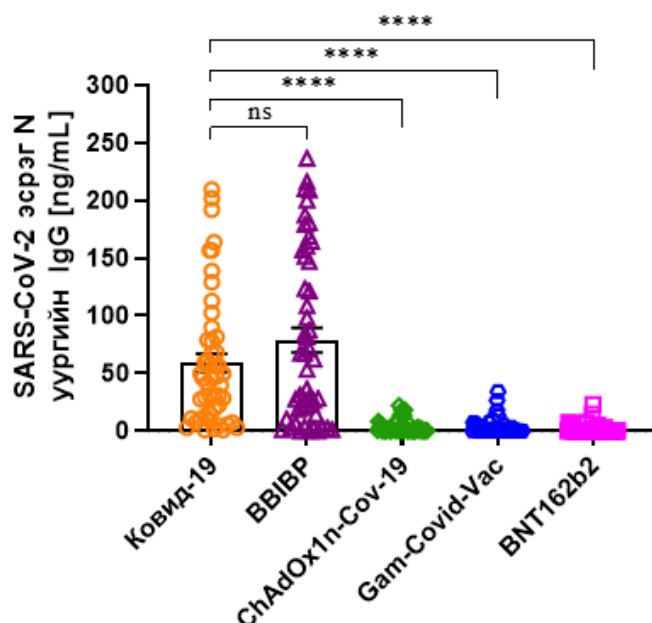
Зураг 21 Вакцины хоёр тунд хамрагдсан болон вакцинд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн SARS-CoV-2 S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин.

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).

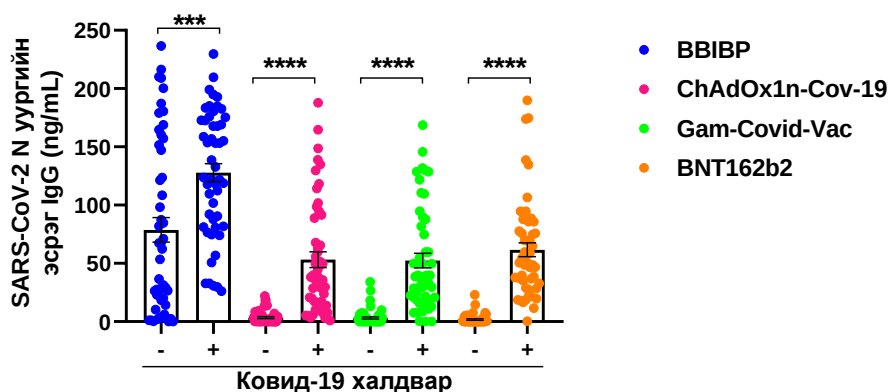
КОВИД-19 бүлгийн N уургийн эсрэгбиеийн түвшинг КОВИД-19 халдварын эсрэг хийлгэсэн дөрвөн төрлийн вакцины бүрэн тунд хамрагдсан бүлгүүдийн N уургийн эсрэгбиеийн түвшинтэй харьцуулахад КОВИД-19, BBIBP вакцин хийлгэсэн бүлгүүдэд SARS-CoV-2 вирусийн N уургийн эсрэгбие үүссэн боловч тухайн 2 бүлгийн хооронд (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).

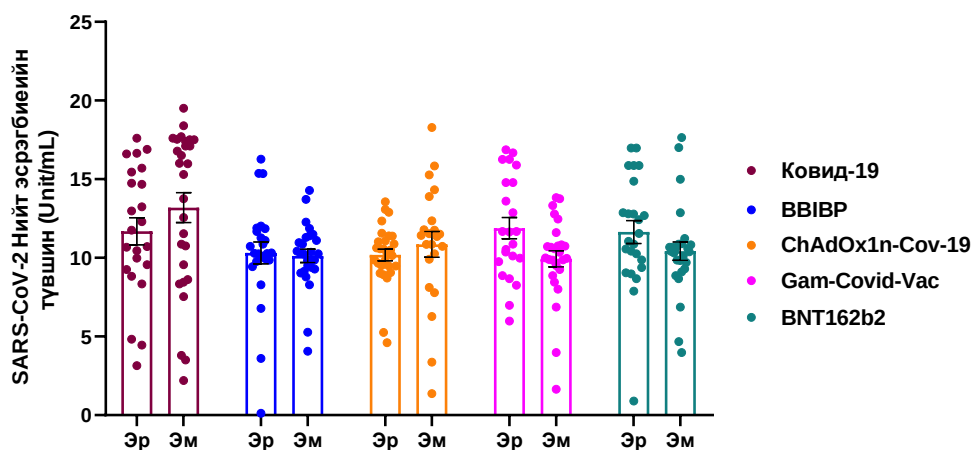


Зураг 23 Вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан болон вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлгүүдийн SARS-CoV-2 N уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин.

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

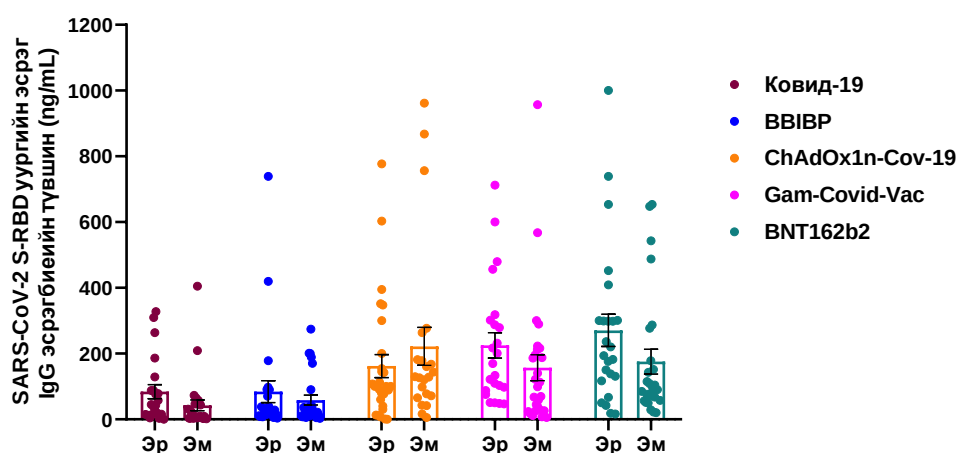
КОВИД-19, BBIBP, ChAdOx1n-CoV-19, Gam-Covid-Vac болон BNT162b2 бүлгүүдийн нийт эсрэгбиеийн түвшинг хүйсээр нь авч үзвэл КОВИД-19 бүлгийн эрэгтэйд 11.76 Unit/ml, эмэгтэйд 15.64 Unit/ml; BBIBP бүлгийн эрэгтэйд 10.70 Unit/ml, эмэгтэйд 10.27 Unit/ml; ChAdOx1n-CoV-19 бүлгийн эрэгтэйд 10.37 Unit/ml, эмэгтэйд 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

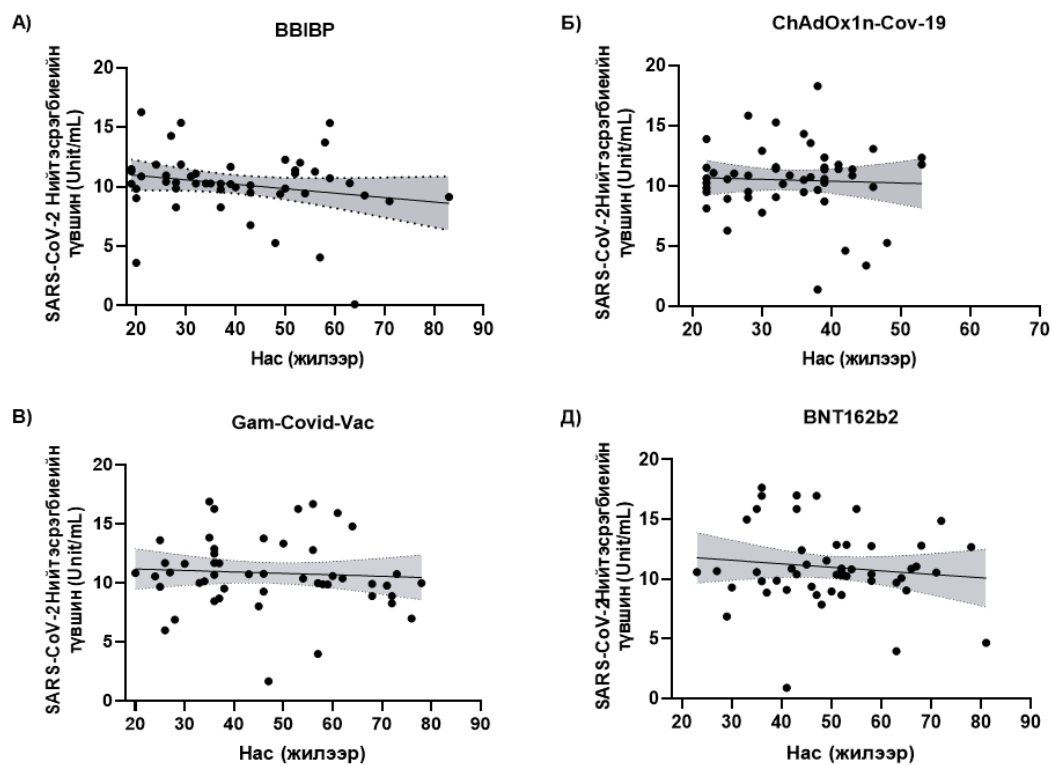
эрэгтэйд 28.06 ng/ml, эмэгтэйд 23.19 ng/ml; ChAdOx1nCoV-19 бүлгийн эрэгтэйд 100.0 ng/ml, эмэгтэйд 128.9 ng/ml; Gam-Covid-Vac бүлгийн эрэгтэйд 169.7 ng/ml, эмэгтэйд 98.68 ng/ml; BNT162b2 бүлгийн эрэгтэйд ng/ml, эмэгтэйд 95.32 ng/ml үр дүн тус тус тодорхойлогдов. BBIBP, Gam-Covid-Vac болон BNT162b2 бүлгүүдийн 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).



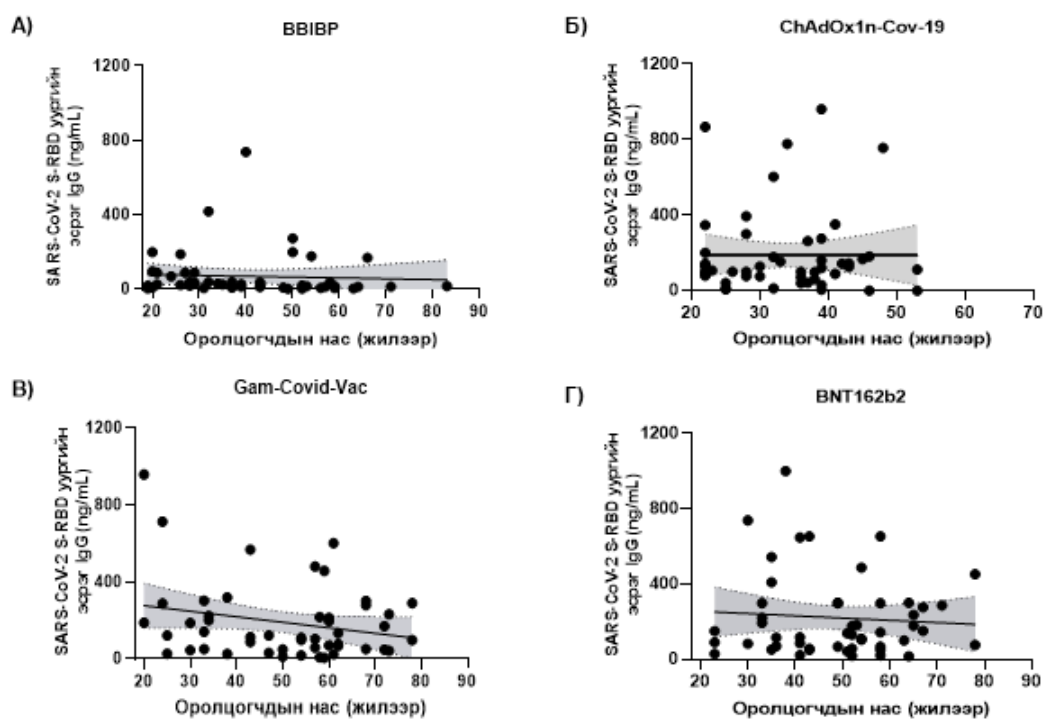
Зураг 4.18 КОВИД-19 халдварт өртсөн, вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараах S-RBD уургийн эсрэг IgG-ийн түвшин болон хүйсийн хамаарал.

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 эсрэгбиений 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.

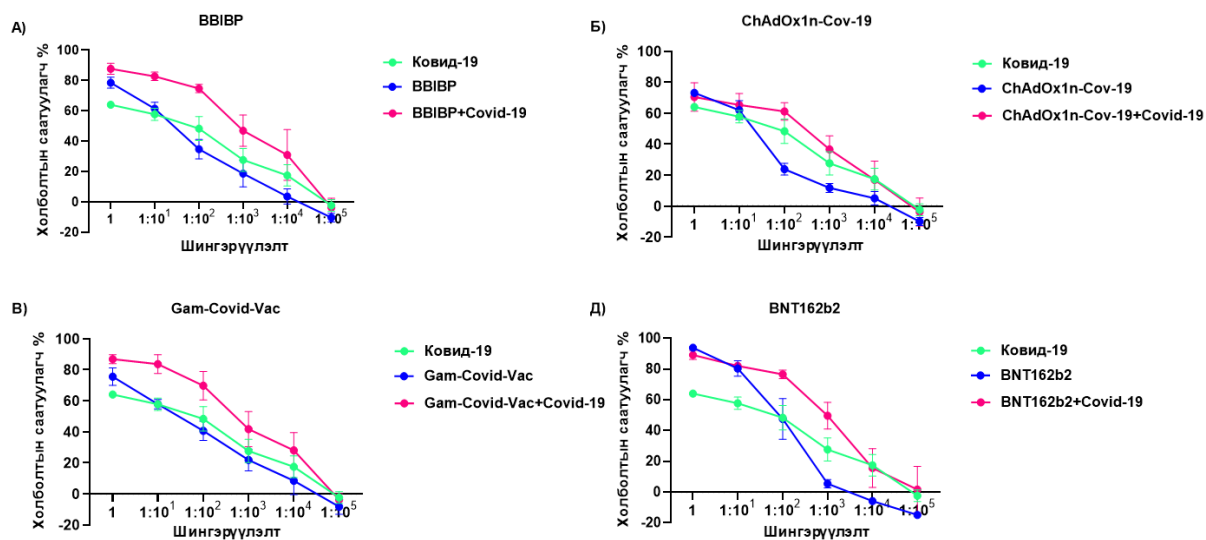
BBIBP, ChAdOx1nCov-19, Gam-Covid-Vac, BNT162b2 вакцины бүрэн тунд хамрагдсаны дараа КОВИД-19 халдварт өртсөн бүлэг (BBIBP+КОВИД-19, ChAdOx1nCov-19+КОВИД-19, Gam-Covid-Vac+КОВИД-19, BNT162b2+КОВИД-19)-үүдийн оролцогчдын S-ACE2 холболтыг саатуулагч-саармагжуулагч эсрэгбиеийн саатуулагчийн хувь SARS-CoV-2 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 ($1:10^1$)-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 $1:10^2$, $1:10^4$ 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 $1:10^2$ болон $1:10^3$ 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 $1:10^1$ болон $1:10^2$ 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)** BBIBP (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. Но 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 мочевины, лактат дегидрогеназы, 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 байгаагаар 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 β 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]. Sugnayer 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.

ДҮГНЭЛТ

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 тогтсон 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. Veisler, 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. Robbani, 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- κ B Signalling. *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. β -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., Perdiguer, 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 Δ H69/ Δ 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.

74. Di. Giacomo. S., Mercatelli. D., Rakhimov. A., Giorgi. FM., et al. Preliminary Report on Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Mutation T478K. *J Med Virol* (2021) 93:5638–43.
75. Shang, J., Wan, Y., Luo, C., Ye G, Geng, Q., Auerbach, A., et al. Cell Entry Mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci USA* (2020) 117:11727–34
76. Peacock, TP., Goldhill, DH., Zhou, J., Baillon, L., Frise, R., Swann, OC., et al. The Furin Cleavage Site in the SARS-CoV-2 Spike Protein Is Required for Transmission in Ferrets. *Nat Microbiol* (2021) 6:899–909.
77. Johnson, BA., Xie, X., Bailey, AL., Kalveram, B., Lokugamage, KG., Muruato, A., et al. Loss of Furin Cleavage Site Attenuates SARS-CoV-2 Pathogenesis. *Nature* (2021) 591:293–9.
78. PHE. Public Health England. “3 June 2021 Risk Assessment for SARS-CoV- 2 Variant: Delta (VOC-21APR-02, B.1.617.2)” (2021).
79. Saito, A., Nasser, H., Uriu, K., Kosugi, Y., Irie, T., Shirakawa, K., et al. SARS-CoV-2 Spike P681R Mutation Enhances and Accelerates Viral Fusion. *bioRxiv preprint* (2021).
80. Vogel, A. B. et al. BNT162b vaccines protect rhesus macaques from SARS-CoV-2. *Nature* 592, 283–289 (2021). 45. Corbett, K. S. et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* 586, 567–571 (2020).
81. World Health Organization. Classification of omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 variant of concern. 2021. [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern). [Accessed 2 December 2021].
82. Centers for Disease Prevention and Control. Science brief: omicron (B.1.1.529) variant. 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/scientific-brief-omicron-variant.html>. [Accessed 4 December 2021].
83. Karim S, Karim Q. Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02758-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02758-6).
84. Corbett, K. S., et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature* 586 (2020) 567–571.
85. Polack, F. P. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 383, 2603–2615 (2020).
86. Baden, L. R. et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 384, 403–416 (2021)
87. Pardi, N., Hogan, M. J., & Weissman, D., et al. Recent advances in mRNA vaccine technology. *Curr. Opin. Immunol.* 65 (2020) 14–20.
88. Vaidyanathan, S., et al. Uridine depletion and chemical modification increase Cas9 mRNA Activity and reduce immunogenicity without HPLC purification. *Mol. Ther.—Nucleic Acids* 12 (2018) 530–542.
89. Rosa, S. S., Prazeres, D. M. F., Azevedo, A. M., & Marques, M. P. C., et al. mRNA vaccines manufacturing: challenges and bottlenecks. *Vaccine* 39 (2021) 2190–2200.
90. Nance, K. D., & Meier, J. L., et al. Modifications in an emergency: the role of N1-methylpseudouridine in COVID-19 vaccines. *ACS Central Sci.* 7 (2021) 748–756.
91. Nelson, J., et al. Impact of mRNA chemistry and manufacturing process on innate immune activation. *Sci. Adv.* 6 (2021) eaaz6893 (2020).
92. Verbeke, R., Lentacker, I., De Smedt, S. C. & Dewitte, H., et al. The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case. *J. Control. Release* 333 (2021) 511–520.
93. Buschmann, M. D., et al. Nanomaterial delivery systems for mRNA vaccines. *Vaccines (Basel)* 9 (2021) 65.
94. Buschmann, M. D. et al. Nanomaterial delivery systems for mRNA vaccines. *Vaccines (Basel)* 9, 65 (2021).
95. Zhu, F.-C., et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5- vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 396 (2020) 479–488.

96. 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.
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 TCID₅₀ for Quantitation of Virus Infectivity, *Virol Sin*, 36 (2021) 141-144.
111. Teijaro 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. Adjibimey 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. Torreale, 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,
Олимпийн гудамж 2, Засгийн газрын VIII байр,
Утас: 26-36-95, Факс: (976-11) 32-35-41, 32-09-16
И-мэйл: moh@moh.gov.mn, http://www.mohs.mn

2021.11.08 № 2/5931
танай _____-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,
Олимпийн 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.С. Байгалмаа

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:.....

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

Судалгаанд хамрагдсан огноо: оны сарын өдөр

ХАВСРАЛТ Б

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

Сорьцоос нуклейн хүчлийг ялгахдаа “SEEGENE” компанийн 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
PRIMER	SCV2 MOM	500 мкл	Олиго холимог (MOM): -Илрүүлэх ба олшруулах урвалж
PREMIX	EM5	500 мкл	-РТазе -ДНХ полимераза -Урацил-ДНХ гликозилаз -dNTP агуулсан буфер
BUFFER	EM5 Buffer	500 мкл	-Бх-ПГУ-ын буфер -BSA ба глицерол агуулсан буфер
CONTROL +	SC2V2 PC	50 мкл	Эерэг хяналт (PC) -Эмгэгтөрөгч ба дотоод хяналтын клоны холимог
WATER	RNase-free water	1,000 мкл	-Өндөр цэвэршүүлэлттэй; -ПГУ-ын түвшний чанарын
	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 _t 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 этаноолоор халдваргүйжүүлнэ. Зөвхөн шүүлтүүртэй хошуу ашиглах ба түб бүрт 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 түбнүүдэд нуклейн хүчил нэмэх явцад алдаа гарсан	Нуклейн хүчил агуулсан түбын сорьцын дугаарыг шалгах, нуклейн хүчлийг ПГУ-ын зөв түб 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 түб дотор бөмбөлөг үлдсэн	Шинжилгээ эхлэхийн өмнө ПГУ-ын түбыг 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

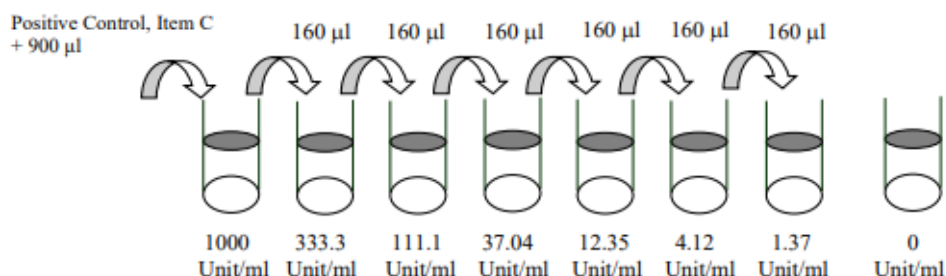
1. Шинжилгээнд хэрэглэгдэх бүх урвалж болон дээжүүдийг хэрэглэхээсээ өмнө тасалгааны температур (18 – 25⁰C)-т гэсгээж, тогтворжуулна.
2. 5X дээж шингэрүүлэх уусмал (J)-ыг шинжилгээнд хэрэглэхээсээ өмнө ионжуулсан эсвэл нэрсэн усаар 5 дахин шингэлж, 1X дээж шингэрүүлэгч уусмал болгон бэлтгэнэ.
3. 5X шинжилгээний 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 түб тус бүр хийнэ. Энэхүү шингэрүүлтийг 2 багц болгон хийнэ. 1000 Unit/ml эерэг хяналтын уусмалыг ашиглан 2 багц шингэрүүлэлтийг хийнэ. Дараагийн шингэрүүлэлт хийхийн өмнө түб 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°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°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.

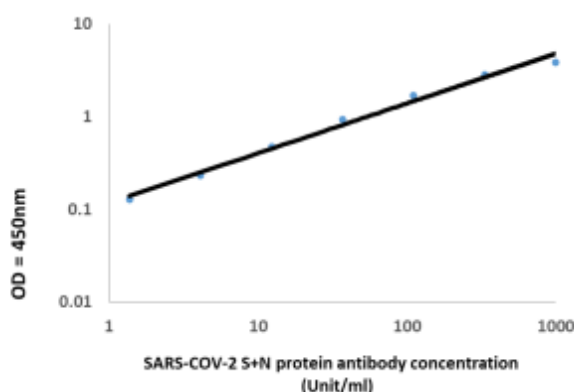
4. Уусмалыг хаяж, 1X угаагч уусмалаар 4 удаа угаана. Олон сувагт пипетик эсвэл автомат угаагчийг ашиглан бичил хавтангийн нүх тус бүрийг 300 μ l 1X угаагч уусмалаар угаана. Алхам бүртээ бүх шингэнийг арилгах нь шинжилгээний гүйцэтгэлд хамгийн чухал ач холбогдолтой. Хамгийн сүүлийн угаалтын дараа угаагч 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

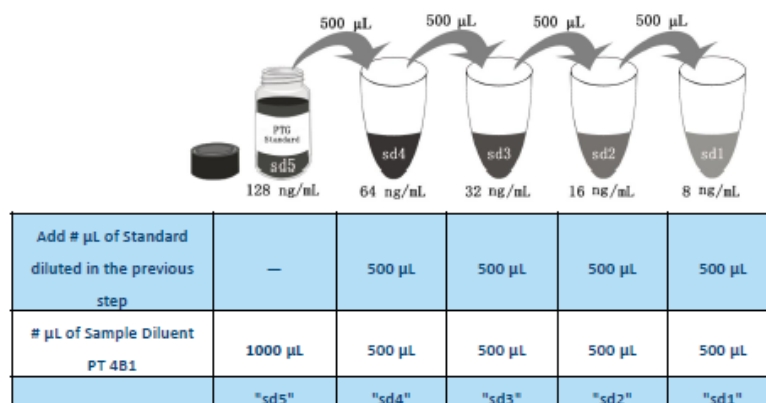
1. HRP-конъюгат хоёрдогч эсрэгбие: Шинжилгээ хийхийн өмнө 100X HRP-конъюгат anti-Human IgG эсрэгбиеийг илрүүлэх шингэрүүлэгч уусмалыг ашиглан 1:100 харьцаагаар шингэлнэ. 10 мкл HRP-конъюгат anti-Human IgG эсрэгбие + 990 мкл илрүүлэх шингэрүүлэгч уусмал нэмнэ.
2. Угаагч уусмал: 20X угаагч буфер уусмалыг 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



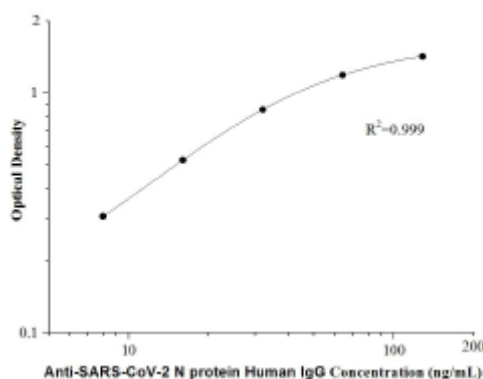
Шинжилгээ хийх үйл явц

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 уусмлаас 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 У 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	0.319	0.307
	0.321		
16	0.521	0.539	0.527
	0.556		
32	0.84	0.867	0.855
	0.894		
64	1.176	1.204	1.192
	1.231		
128	1.406	1.437	1.425
	1.467		

- 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

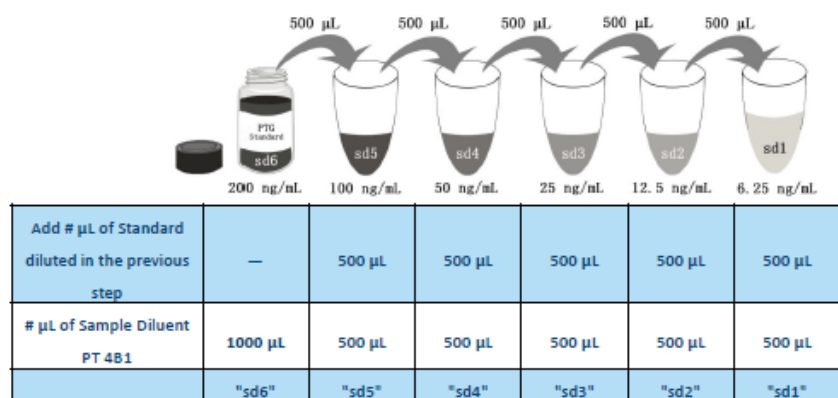
Уусмал бэлтгэх

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.

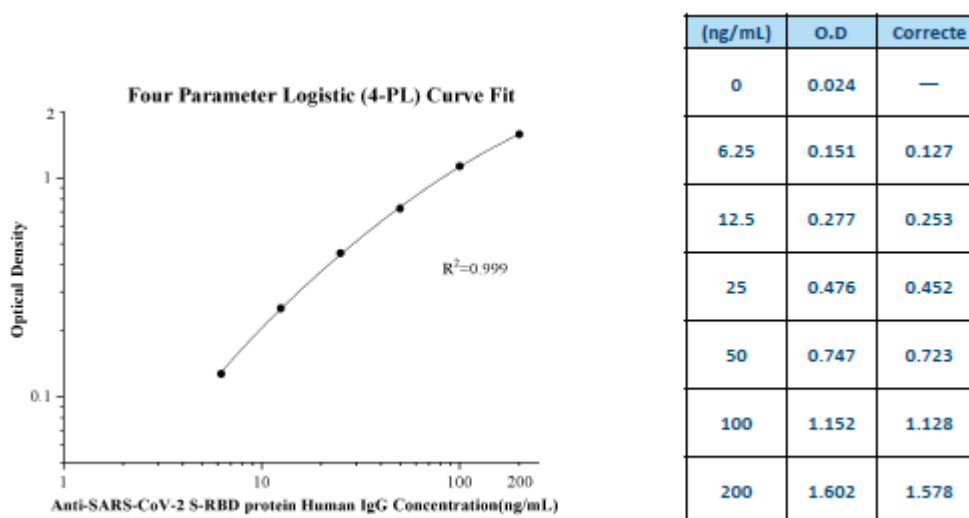
1. Хяналтын уусмал болон шинжлэх дээжийг бичил хавтан "plate"-гийн нүх тус бүр хос хосоор нь хийнэ
2. Бичил хавтангийн нүх тус бүрт байгаа 1:100 шингэрүүлсэн дээж тус бүр дээр стандарт уусмалаас 100 мкл-ыг нэмнэ. Бичил хавтанг битүүмжлэн таглаад, зөөлөн холино. Тасалгааны температурт 30 минут байлгана.
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-конъюгат 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.



“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 түбүүдийг дугаарлана.
2. Нэмэлт: Хоосон бланкны цуврал шингэрүүлэлтэнд хэрэглэгдэх түбүүдыг шинжилгээний уусмалын түбүүдтэй 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.

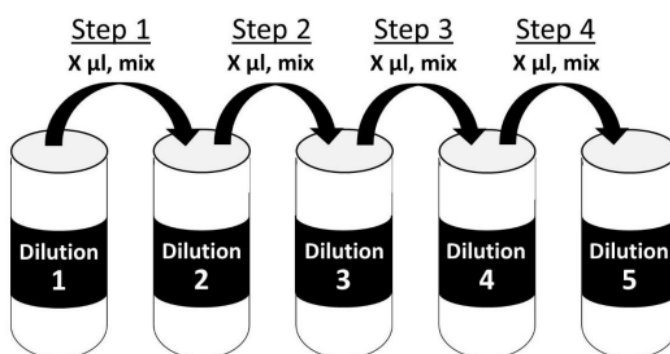
Тайлбар: Тيوبны хана дээр үлдэх дээж болон соролтын алдаа зэргийг тооцоохын тулд олшруулалт бүрт 125 мкл байхаар тэмдэглэсэн.

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.

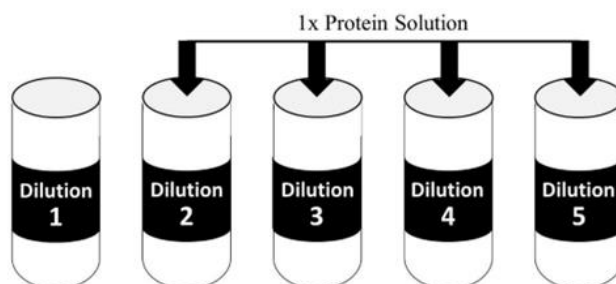
5. Үлдсэн цуврал шингэрүүлэлтүүдийг хийнэ.

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 түбэнд хийж “Урвалжийн бланк” гэж хаяглана. Энэхүү түбтэй 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°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°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-конъюгат 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. TBM 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.