

ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ЯАМ
ХАЛДВАРТ ӨВЧИН СУДЛАЛЫН ҮНДЭСНИЙ ТӨВ

ТӨСЛИЙН НЭР: "КОВИД-19-ИЙН ХАЛДВАР БОЛОН
ВАКЦИНЖУУЛАЛТЫН ДАРААХ ДАРХЛАА ТОГТЦЫН ҮНЭЛГЭЭ"

ЗАХИАЛАГЧ: ЭМЯ

ГҮЙЦЭТГЭГЧ: ХӨСҮТ

САНХҮҮЖҮҮЛЭГЧ: ЭМЯ

ЭХЭЛСЭН ОН: 2021.04.15

ДУУССАН ОН: 2022.04.15

ХУУДАСНЫ ТОО: 80

I. ТӨСЛИЙН ЕРӨНХИЙ МЭДЭЭЛЭЛ

Төслийн нэр: "КОВИД-19-ийн халдварт болон вакцинжуулалтын дараах дархлаа тогтцын үнэлгээ"

Төсөл гүйцэтгэх хугацаа (эхлэх, дуусах он, сар): 2021.04.15-2022.04.15

Төслийн захиалагч: Эрүүл Мэндийн Яам

Гүйцэтгэгч байгууллага: Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв

Санхүүжүүлэгч: Эрүүл Мэндийн Яам

Батлагдсан төсөв: 263,670,000.00 төгрөг

Төслийн удирдагч:

Ц.Билэгтсайхан - Эмнэлзүйн эмгэг судлаач, лабораторийн их эмч, АУ-ы доктор, дэд профессор, Ерөнхий захирал, ХӨСҮТ

Зөвлөхийн овог, нэр, мэргэжил, эрдмийн зэрэг цол:

1. Ж.Оюунбилэг- Генетикч, вирус судлаач, ШУ-ы доктор, профессор
2. Б.Мөнхбат - Молекул генетикч, иммунологич, АШУ-ы доктор, профессор

Гишүүдийн овог, нэр, мэргэжил, эрдмийн зэрэг цол:

1. С.Энхболд - АУ-ы магистр, Эрүүл мэндийн сайд, ЭМЯ
2. Ц.Эрдэмбилэг - АУ-ы доктор, дэд профессор, Төрийн нарийн бичгийн дарга, ЭМЯ
3. Э.Оюунсүрэн - АУ-ы доктор, дэд профессор, ЭМЯ
4. Ж.Байгалмаа - Тархвар судлаач, АУ-ы магистр, Халдварт өвчний тандалт эрхэлсэн дэд захирал, ХӨСҮТ
5. Ц.Чинбаяр - Хүний их эмч, АУ-ы магистр, клиникийн профессор, Эмнэлгийн тусламж, үйлчилгээ эрхэлсэн дэд захирал, ХӨСҮТ
6. Д.Баярсайхан - Стратеги төлөвлөлт гадаад харилцаа эрхэлсэн дэд захирал, ХӨСҮТ
7. С.Мөнхбаяр - Арьсны их эмч, АУ-ы доктор, Эрдэм шинжилгээний төв лабораторийн эрхлэгч, АУХ
8. Б.Батчимэг- Био-Анагаах судлаач, АУ-ы магистр, Эрдэм шинжилгээний төв лабораторийн эрдэм шинжилгээний дэд ажилтан, АУХ
9. Л.Энхсайхан - АУ-ы доктор, дэд профессор, АШҮҮИС
10. Д.Лхагвасүрэн - АУ-ы доктор, дэд профессор, МҮИС
11. Ц.Ганзориг - Мэдрэлийн их эмч, ТЗҮ-ы магистр, ЭХД захирал, УХТЭ
12. М.Мөнгөнхуяг - Дүрс оношилгооны их эмч, АУ-ны доктор, Дүрс оношилгооны тасгийн эрхлэгч, УХТЭ

13. С.Анхтуяа - Эмнэлзүйн эмгэг судлаач, лабораторийн Их Эмч, АҮ-ны магистр, Нэгдсэн лабораторийн тасгийн эрхлэгч, УХТЭ
14. Ц.Уянга - Тархвар судлаач, АҮ-ны магистр, Ариутгал халдвартгүйтгэлийн тасгийн эрхлэгч, УХТЭ
15. Ж.Буджав - Био-Анагаах судлаач, Дархлаа судлаач, АҮ-ы магистр, Этүгэн Их Сургууль
16. Г.Есөнзаяа - Био-Анагаах судлаач, Бичил амь судлаач, АҮ-ы магистр, Этүгэн Их Сургууль
17. Д.Баяржаргал - Эмнэлзүйн эмгэг судлаач, лабораторийн их эмч, Нэгдсэн лабораторийн тасгийн эмч, УХТЭ
18. Х.Доржханд - Эмнэлзүйн эмгэг судлаач, лабораторийн их эмч, Микробиологич, Нэгдсэн лабораторийн тасгийн эмч, УХТЭ
19. Б.Соёлоо - Эмнэлзүйн эмгэг судлаач, лабораторийн их эмч, Нэгдсэн лабораторийн тасгийн эмч, УХТЭ
20. Ж.Болортuya - Дотор, Ушги судлалын эмч, Ушги судлалын тасгийн эрхлэгч, УХТЭ
21. Э.Цээпил - Дотор, Ушги судлалын эмч, АҮ-ны магистр, Ушги судлалын тасгийн эмч, УХТЭ
22. М.Орхон - Нийгмийн эрүүл мэнд судлаач, тархвар судлаач, Ариутгал халдвартгүйтгэлийн тасгийн тархвар судлаач, УХТЭ
23. Х.Болор - Эрүүл мэндийн нийгмийн ажилтан, НЭМ-ийн магистр, захиргаа хүний нөөцийн албаны хүний нөөцийн менежер, УХТЭ-ийн
24. А.Бямбажав - Био-Анагаах судлаач, Дархлаа судлаач, Нэгдсэн лабораторийн тасгийн лаборант, УХТЭ
25. М.Ариунмарал - Хүний их эмч, алсын зайн оношилгоо, эмчилгээний хэсгийн мэргэжилтэн, УХТЭ
26. Г.Уранбилэг - Лабораторийн техникч, Нэгдсэн лабораторийн тасгийн лаборант, УХТЭ

ХУРААНГҮЙ

“КОВИД-19-ийн халдвар болон вакцинжуулалтын дараах дархлаа тогтцын үнэлгээ”

Судалгааны үндэслэл: Одоогоор дэлхий нийтэд хэрэглэгдэж буй SARS-CoV-2-ийн вакцинууд нь вирусийн титэм уургийн мэдээллийн РНХ-ийг ашиглах, вирусийг идэвхгүйжүүлэх, аденоовириусийн векторт угсрах зэрэг технологиудыг ашиглаж байна. SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA-ийн түвшин нь халдвар, өвчний үе шатыг илтгэх чухал үзүүлэлт болдог бол вакцинаар өдөөсөн дархлааны урвалыг саармагжуулагч эсрэгбие, S уургийн RBD-ийн эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA түвшингээр тодорхойлох боломжтой юм. Бид уг судалгаагаар КОВИД-19-ийн халдвар болон 4 төрлийн вакцинжуулалтын (ChAdOx1, B1BP, Gam-COVID-Vac, BNT162b2) дараах дархлааны хариу урвалыг үнэлэх зорилго тавьсан.

Материал арга зүй: Судалгаанд улсын хэмжээнд Коронавируст халдвар SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинжуулалтанд ашигласан дөрвөн төрлийн (B1BP, ChAdOx1, Gam-COVID-Vac, BNT162b2) вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан, судалгаанд хамруулах шалгуурыг хангасан нийт 419 сайн дурын оролцогчдыг таниулсан зөвшөөрлийн үндсэн дээр хамруулсан. Түүнчлэн ДЭМБ-ын зөвлөмжийн дагуу ChAdOx1 болон B1BP вакцины хоёр тунд хамрагдсан оролцогчдод нэмэлт тунгаар BNT162b2 болон ChAdOx1 вакциныг хийсэн нийт 552 оролцогчийг хамруулав. КОВИД-19-ийн халдвартын дараах дархлаа тогтцыг үнэлэхдээ SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинжуулалтанд хамрагдаагүй, халдварт өртөөгүй 100, халдварт өртсөн 70, SARS-CoV-2-ын вакцинжуулалтанд хамрагдсан боловч халдварт өртсөн 61 сайн дурын оролцогчдыг тус тус судалгаанд хамруулав. Судалгаанд хамрагдсан оролцогчдын захын цусан дахь эсрэгбиесийн титрийн түвшинг хоёр тун вакцинжуулалт болон нэмэлт тунгаас хойш 14, 28, 60 дахь хоногт, түүнчлэн КОВИД-19-ын халдвартын шинж тэмдэг илэрснээс хойш 1-7, 8-14, 15-аас дээш хоногт 3 төрлийн маркераар (Neutralizing antibody, S-RBD IgG, Total antibody) эсрэгбиесийн түвшинг тус тус тодорхойлсон. Өвөрмөц бус дархлааны үндсэн маркер болох интерлейкин-6 (IL-6) цитокиний түвшинг Roche компанийн Elecsys IL-6 (#49651502) оношлуур ашиглан Cobas-C501 бүрэн автомат анализатораар тодорхойлсон.

Үр дүн: Дөрвөн төрлийн вакцины хоёр тунгийн дараах дархлааны хариу урвал өдөөх чадвар вакцин тус бүрт ялгаатай байсан ба эсрэгбиесийн түвшин 14 дэх хоногт хамгийн өндөр буюу BIBP вакцины саармагжуулагч эсрэгбие 40.7 AU/ml, S-RBD IgG 136 AU/ml, IgM, IgG, IgA эсрэгбиесийн нийт хэмжээ 443.3 AU/ml, ChAdOx1 вакцины саармагжуулагч эсрэгбие 61.8 AU/ml, S-RBD IgG 170 AU/ml, IgM, IgG, IgA эсрэгбиесийн нийт хэмжээ 1002.9 AU/ml харин Gam-COVID-Vac вакцины саармагжуулагч эсрэгбие 153.5 AU/ml, S-RBD IgG 386.2 AU/ml, IgM, IgG, IgA эсрэгбиесийн нийт хэмжээ 1300.7 AU/ml, BNT162b2 вакцины саармагжуулагч эсрэгбие 159.4 AU/ml, S-RBD IgG 463.3 AU/ml, IgM, IgG, IgA эсрэгбиесийн нийт хэмжээ 719.8 AU/ml тус тус тодорхойлогдов. Улмаар эсрэгбиесийн түвшин 60 дахь хоногт аажим буурсан дүн ажиглагдлаа. Харин 60-аас дээш насны бүлгийн хүмүүс бусад насны бүлэгтэй харьцуулахад дархлаа тогтцын түвшин харьцангуй бага байв.

Нэмэлт тунгийн дараах эсрэгбиесийн титрийн түвшин статистик ач холбогдол бүхий өссөн ба нэмэлт тун хийснээс хойш 14 дэх хоногт эсрэгбиесийн титрийн түвшин хамгийн өндөр тодорхойлогдож хугацаа өнгөрөх тусам аажим буурсан дүн ажиглагдлаа. Мөн вакцины төрлөөс хамаарсан ялгаатай үр дүн тодорхойлогдсон бөгөөд BIBP вакцин болон ChAdOx1 вакцины хоёр тун хийлгэсэн бүлэг тус бүрт BNT162b2 вакциныг нэмэлт тунгаар хийхэд бүлэг хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илрээгүй боловч ChAdOx1 вакцины хоёр тун хийлгэсэн бүлэгт нэмэлт тунгаар ахин ChAdOx1 вакциныг ашиглахад 3 төрлийн эсрэгбиесийн титрийн хэмжээг дээрх 2 бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай буюу эсрэгбиесийн хэмжээ харьцангуй бага байлаа.

Түүнчлэн SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинд хамрагдаагүй, вирусийн халдварт өртсөн бүлгийн оролцогчдын өвөрмөц дархлаа тогтолцооны үндсэн маркер болох захын цусан дахь IL-6 цитокины хэмжээ SARS-CoV-2-ын халдварт өртсөн эхний 7 хоногт хамгийн өндөр буюу 12.5 пкг/мл байлаа.

Улмаар энэхүү бүлэгт саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшин 31.3 ± 27.2 AU/mL байсан бол SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинд хамрагдсан боловч вирусийн халдварт өртсөн бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшин түүнээс ~7.7 дахин өндөр буюу 241.1 ± 154.6 AU/mL тодорхойлогдоо.

Дүгнэлт: Бидний судалгаагаар дөрвөн төрлийн (ChAdOx1, BIBP, Gam-COVID-Vac, BNT162b2) вакцины 2 тунд бүрэн хамрагдсаны дараах дархлааны хариу

урвал өдөөх чадвар вакцин тус бүрт ялгаатай байсан ба эсрэгбиесийн титрийн түвшин 14 дэх хоногт хамгийн өндөр тодорхойлогдож цаашид хугацаа өнгөрөх тусам буурч байсан.

Түүнчлэн хоёр тун вакцинжуулалтыг нэмэлт З дахь тунгаар вакцинжуулах нь дархлааны хариу урвалыг өдөөх улмаар КОВИД-19-ийн халдвараас сэргийлэх, хүндрэл, нас баралтыг бууруулах ач холбогдолтой гэж үзэж байна. Нэмэлт тун вакцинжуулалтыг дараах хоёр бүлэг буюу BIBP (хоёр тун)+BNT162b2 (нэмэлт тун) болон ChAdOx1 (хоёр тун)+BNT162b2 (нэмэлт тун)-аар сонгон явуулах нь ChAdOx1 (хоёр тун)+ChAdOx1 (нэмэлт тун) хийснээс илүү үр дүнтэй байж болохоор байна.

SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинд хамрагдаагүй, вирусийн халдварт өртсөн тохиолдолд өвөрмөц дархлаа тогтолцоо идэвхжин вирусийн эсрэг дархлаа тогтох буй боловч вакцинд хамрагдсан оролцогчдын дархлаа тогтцын идэвхтэй харьцуулахад сул байна. Түүнчлэн SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг вакцинд хамрагдсан боловч халдварт өртсөн бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшин хамгийн өндөр хэмжээтэй байгаа нь вакцины ач холбогдлыг илтгэж байна.

Түлхүүр үг: Коронавирус, ChAdOx1, BIBP, Gam-COVID-Vac, BNT162b2, саармагжуулагч эсрэгбие, IgG, IL-6 цитокин

ABSTRACT

"Evaluation of Immune Response after COVID-19 infection and vaccination"

Background: Currently, SARS-CoV-2 vaccine technologies are based on mRNA of the viral Spike protein, viral inactivation, and recombinant adenovirus in the world. The level of IgM, IgG, and IgA against SARS-CoV-2 virus is an important indicator of the stage of infection and disease, while the level of these antibodies against the RBD of protein S and neutralizing antibodies can be used to monitor the vaccine-induced immune response. In this study, we intended to assess the level of COVID-19 infection and post-vaccination (ChAdOx1, BIBP, Gam-COVID-Vac, BNT162b2) immune response.

Materials and methods:

A total of 419 participants who met the study inclusion criteria and received two doses of the four types of vaccines (BIBP, ChAdOx1, Gam-COVID-Vac, and BNT162b2) used against SARS-CoV-2 nationwide were included in the study based on informed consent. In addition, a total of 552 participants who received two doses of ChAdOx1 and BIBP vaccine and an booster dose of BNT162b2 and ChAdOx1 vaccine according to WHO recommendations were included. In order to evaluate the immune system after the COVID-19 infection, unvaccinated but uninfected 100 and infected 70, and 61 volunteers vaccinated but infected with SARS-CoV-2 were included in the study.

From the peripheral blood, antibody titers of the study participants were measured at 14 days, 28 days, and 60 days after both doses of vaccination. Also, antibody levels were determined by 3 types of markers (Neutralizing antibody, S-RBD IgG, Total antibody) on days 1-7, 8-14, and >15 days after symptoms of COVID-19 infection. We determined levels of Neutralizing antibody, S-RBD IgG, and total antibody (IgM, IgG, IgA) by using Mindray CL-900i instrument (Mindray & Shinjuku LLC, China) IL-6 cytokine level determined by Elecsys IL-6 (#49651502) kit with Cobas-C501 automatic instrument (Roche LLC, Germany).

Results: The ability to activate an immune response after two doses of the four types of vaccines were different from each other. The highest antibody titer at day 14: BIBP vaccine's neutralizing antibody 40.7 AU/ml, S-RBD's IgG 136 AU/ml, total IgM, IgG, and IgA antibodies 443.3 AU/ml; ChAdOx1 vaccine's neutralizing antibody 61.8

AU/ml, S-RBD's IgG 170 AU/ml, total IgM, IgG, IgA antibodies 1002.9 AU/ml; Gam-COVID-Vac vaccine neutralizing antibody 153.5 AU/ml, S-RBD's IgG 386.2 AU/ml, total IgM, IgG, IgA antibodies 1300.7 AU/ml; BNT162b2 vaccine neutralizing antibody 159.4 AU/ml, S-RBD's IgG 463.3 AU/ml, total IgM, IgG, IgA antibodies 719.8 AU/ml were determined respectively. As a result, a gradual decrease in the antibody level was observed on the 60th day. However, people over 60 years of age had relatively low levels of antibodies compared to other age groups.

The level of antibody titer after the booster vaccine increased with statistical significance, and the highest level of antibody titer was determined on the 14th day after the booster vaccine and gradually decreased with time. There were also differences in the results depending on the type of vaccine, and no statistically significant difference was found between the groups when the booster dose of BNT162b2 vaccine was administered to each group receiving two doses of BIBP and ChAdOx1 vaccine. However, the titers of the 3 types of antibodies were statistically significantly lower when the booster dose of ChAdOx1 vaccine was given to the group receiving two doses of ChAdOx1 vaccine compared to the above 2 groups.

In addition, the level of IL-6 cytokine which is the main marker of adaptive immunity in the peripheral blood was the highest in the first 7 days of SARS-CoV-2 infection (12.5 pg/ml) in the group of participants who were not vaccinated and were infected with the virus. Consequently, the level of neutralizing antibody titer in the peripheral blood in this group was 31.3 ± 27.2 AU/mL, while in the participants who were vaccinated but infected with the SARS-CoV-2 virus was 241.1 ± 154.6 AU/mL or around 7.7 times higher.

Conclusion: In our study, the ability to activate an immune response after 2 full doses of four vaccines (ChAdOx1, BIBP, Gam-COVID-Vac, BNT162b2) were different for each vaccine, and the antibody titer level was highest on day 14 and decreased with time.

In addition, we believe that receiving two doses of vaccination with a booster vaccine will activate the immune response, prevent the infection of COVID-19 and reduce complications and mortality. It shows that BIBP (two doses)+BNT162b2 (booster dose) and ChAdOx1 (two doses)+BNT162b2 (booster dose) groups can be more effective than ChAdOx1 (two doses)+ChAdOx1 (booster dose).

In the case of participants who were not vaccinated but infected with the SARS-CoV-2 virus, adaptive immunity is activated and immunity against the virus is produced, but it is weak compared to the active immunity of participants who were vaccinated. In addition, the highest levels of neutralizing antibody titers in the peripheral blood were displayed in the group of participants who were vaccinated but infected. This shows the importance of the vaccine.

Keywords: Coronavirus, ChAdOx1, BIBP, Gam-COVID-Vac, BNT162b2, neutralization antibody, IgG, IL-6 cytokine

ГАРЧИГ

ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ	14
ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ	17
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ	18
УДИРТГАЛ	19
Судалгааны ажлын үндэслэл:	19
Судалгааны ажлын зорилго: КОВИД-19-ийн халдварт болон вакцинжуулалтын дараах дархлааны хариу урвалыг тодорхойлох	20
Судалгааны ажлын практик ач холбогдол, шинэлэг тал:.....	20
Судалгааны үр дүнг хэлэлцүүлсэн байдал:.....	20
Судалгааны үр дүнгээр хэвлэн нийтлүүлсэн өгүүлэл:	21
НЭГДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ	24
1.1 SARS-CoV-2 вирусийн бүтэц:	24
1.2 SARS-CoV-2 вирусийн геномын бүтэц:.....	24
1.3 SARS-CoV-2 олшрох механизм:.....	24
1.4 SARS-CoV-2-ын бүтцийн болон бүтцийн бус уураг (nonstructural protein-NSP), тэдгээрийн үүрэг:.....	26
1.5 SARS-CoV-2-ын мутаци:.....	29
1.6 SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцин:.....	30
1.6.2 B1B1P вакцины үндсэн бүтэц:.....	33
1.6.3 ChAdOx1 вакцины үндсэн бүтэц:	33
1.7 SARS-CoV-2-ын эсрэг дархлааны хариу урвал:	36
1.7.1 SARS-CoV-2 ба өвөрмөц бус дархлааны хариу урвал:	36
1.7.2 SARS-CoV-2 ба өвөрмөц дархлааны хариу урвал:	37
1.7.3 SARS-CoV-2 ба вакцинаар өдөөгдсөн дархлааны хариу урвал:	38
ХОЁРДУГААР БҮЛЭГ. ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ.....	40
2.1 Судалгааны загвар:.....	40
2.2 Судалгааны хүрээ ба түүвэр:	40
2.3 Судалгааны материал цуглувансан арга зүй:	43
2.4 Судалгааны ажлын хэрэглэгдэхүүн:	44
2.5 Сорьц шинжилсэн арга зүй:	45
2.6 Үр дүнгийн статистик боловсруулалт:.....	50
ГУРАВДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН	53

3.1 ChAdOx1 болон B1BP вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиесийн титрийн хугацаанаас хамаарлтай өөрчлөлтийг судалсан дүн:	53
3.2 ChAdOx1 болон B1BP вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиесийн титрийн наснаас хамаарлыг харьцуулан судалсан дүн:	58
3.3 Эсрэгбиесийн титрийн үүсэлт ба нөлөөлөх хүчин зүйлсийг судалсан дүн:	59
3.5 Нэмэлт (сэргээх тун) вакцинжуулалт хийсний дараах эсрэгбие титрийг судалсан дүн:	62
3.5.1 ChAdOx1 болон B1BP вакцины хоёр тун вакцинжуулалтын дараах нэмэлт тунгаар өдөөгдсөн эсрэгбиесийн титрийн хугацаанаас хамаарлтай өөрчлөлтийг судалсан дүн	63
ДӨРӨВДҮГЭЭР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ХЭЛЦЭМЖ	72
СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ДҮГНЭЛТ	82
ТАЛАРХАЛ	83
НОМ ЗҮЙ	84

ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ

Монгол товчилсон үгийн жагсаалт

АНУ	Америкийн Нэгдсэн Улс
БНХАУ	Бүгд Найрамдах Хятад Ард Улс
БНЭУ	Бүгд Найрамдах Энэтхэг Улс
ДЭМБ	Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллага
УХТЭ	Улсын Хоёрдугаар Төв Эмнэлэг
ПГУ	Полимеразын Гинжин Урвал
РНХ	Рибонуклеин хүчил
ЭМЯ	Эрүүл мэндийн яам

Гадаад товчилсон үгийн жагсаалт

SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IgA	Immunoglobulin A
RBD	Receptor Binding Domain
NAB	Neutralizing Antibody
ORF	Open Reading Frame
PP1a	Polyprotein 1a
PP1ab	Polyprotein 1ab
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
NSP	Nonstructural Protein
FP	Fusion Protein
HR	heptad repeat
CD	Connector Domain
TM	Transmembrane Domain
CT	Cytoplasmic Tail
RBM	Receptor Binding Motif
INF	Interferon
TLR	Toll Like Receptor
NK	Natural killer
NKT	Natural killer T
PAMP	Pathogen-Associated Molecular Patterns
DAMP	Damage-Associated Molecular Pattern
TNF	Tumor Necrosis Factor
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IP	Interferon-inducible protein
MCP	Monocyte Chemotactic Protein-3
CCL	Chemokine (C-C motif) Ligand
IL-1Ra	Interleukin 1-Receptor antagonist
MHC	Major Histocompatibility Complex

CD4+	Cluster of Differentiation 4
CD8+	Cluster of Differentiation 8
Th1	T helper type 1
CL-900i	Chemiluminescence-900i
ACE	Angiotensin-converting enzyme
RLU	Relative light unit
AU	Absorbance Unit
ANOVA	Analysis of Variance
OR	Odd Ratio

ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ

Хүснэгт 1	SARS-CoV-2 вирусийн мутацийн төрлүүд	27
Хүснэгт 2	Өргөн хэрэглэдэг зарим адъювант	29
Хүснэгт 3	Рекомбинант болон идэвхгүйжүүлсэн вирусийн вакцины бүтэц найрлагын харьцуулалт	31
Хүснэгт 4	Вакцины төрлүүд, тэдгээрийн бүтэц, өвөрмөц шинж чанар	32
Хүснэгт 5	Гурван төрлийн цомгийн үндсэн бүрэлдэхүүн	48
Хүснэгт 6	BIBP болон ChAdOx1 nCoV- 19 ChAdOx1 вакцины бүлгийн эсрэгбиенейн титр	52
Хүснэгт 7	ChAdOx1 болон BIBP вакцины хоёр тунгийн дараах эсрэгбиенейн титрийн хувь	53
Хүснэгт 8	ChAdOx1 болон BIBP вакцины бүлгүүд дэх эсрэгбиенейн титрийн харьцуулалт	54
Хүснэгт 9	Эсрэгбиенейн титр ба хүчин зүйлсийн нөлөөлөл	57
Хүснэгт 10	Gam-COVID-Vac болон BNT162b2 вакцины хоёр тунгийн дараах эсрэгбиенейн титрийн хувь	59
Хүснэгт 11	Нэмэлт тун вакцинжуулалтын дараах эсрэг биенейн титр	61
Хүснэгт 12	Халдварт өртсөн бүлгийн захын цусан дахь эсрэгбиенейн титрийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулсан дүн	68

ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ

Зураг 1	CL900i Анализаторын ажиллах зарчим	44
Зураг 2	Хемилюминесценци системийн урвалын бүдүүвч	45
Зураг 3	Хоёр вакцины бүлэг дэх 3 төрлийн эсрэгбиесийн түвшин ба хугацааны хамаарал	55
Зураг 4	Оролцогчдын захын цусан дахь эсрэгбиесийн түвшний наснаас хамаарсан логарифм функц	56
Зураг 5	Вакцины хоёр бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь саармагжуулагч эсрэгбиесийн түвшний наснаас хамаарсан логарифм функц	56
Зураг 6	Gam-COVID-Vac вакцины хоёр тунд хамрагдсан оролцогчдын захын цусан дахь эсрэгбиесийн титрийн түвшин ба хугацаанаас хамааралтай өөрчлөлт	59
Зураг 7	BNT162b2 вакцины хоёр тунд хамрагдсан оролцогчдын захын цусан дахь эсрэгбиесийн титрийн түвшин ба хугацаанаас хамааралтай өөрчлөлт	60
Зураг 8	BIBP вакцины хоёр тунд хамрагдсаны дараа BNT162b2 вакцинаар нэмэлт тун вакцинжуулалт хийсний дараах (BIBP+BNT162b2) эсрэгбиесийн титрийн түвшин ба хугацаанаас хамааралтай өөрчлөлт	62
Зураг 9	Эсрэгбие ChAdOx1 вакцины хоёр тунд хамрагдсаны дараа ChAdOx1 вакцинаар нэмэлт тун вакцинжуулалт хийсний дараах эсрэгбиесийн титрийн түвшин ба хугацаанаас хамааралтай өөрчлөлт	63
Зураг 10	ChAdOx1 вакцины хоёр тунд хамрагдсаны дараа BNT162b2 вакцинаар нэмэлт тун вакцинжуулалт хийсний дараах эсрэгбиесийн титрийн түвшин ба хугацаанаас хамааралтай өөрчлөлт	64
Зураг 11	Эсрэгбиесийн титр ба вакцины бүлэг хоорондын ялгаа	65
Зураг 12	Вакцинжуулалтанд хамрагдсан бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь эсрэгбиесийн титрийн түвшин ба хугацаанаас хамаарсан өөрчлөлт	66
Зураг 13	Коронавируст халдварт өртсөн болон вакцинжуулалтанд хамрагдсаны дараах саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшний харьцуулалт	68
Зураг 14	IL-6 цитокины захын цусан дахь хэмжээг харьцуулсан дүн	69

УДИРТГАЛ

Судалгааны ажлын үндэслэл:

SARS-CoV-2 нь Coronaviridae вирусийн бүлд хамрагдах, капсидаар багцлагдсан дан утаслаг РНХ агуулсан вирус юм¹. Капсид нь мембранны (M) уураг, гадна бүрхүүлийн (E) уураг, титэм гликопротейноос (Spike, S) тогтоно. вирусийн гадаргуугийн титэм уураг нь рецепторт холбоогдох домеин (Receptor binding domain, RBD) бүтцээрээ эзэн эсийн анготензин хувиргагч эсгэг-2 (Angiotensin converting enzyme-2, ACE-2) рецептортой холбогдсон эс рүү нэвтэрдэг². SARS-CoV-2-ын гадаргуугийн титэм уургийн мэдээллийг агуулсан генийн дарааллыг вакцин үйлдвэрлэхэд ашигладаг бөгөөд түүнчлэн уг уургийн эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA-ийн түвшин нь халдвэр, өвчний үе шатыг илтгэх чухал үзүүлэлт болдог бол вакцинаар өдөөгдсөн дархлаа тогтцыг саармагжуулагч эсрэгбие, S уургийн RBD-ийн эсрэг үүссэн IgG, IgM, IgG, IgA түвшнийгээр хянах боломжтой юм³. Одоогоор дэлхий нийтэд хэрэглэгдэж буй SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинууд нь вирусийн титэм уургийн мэдээллийн РНХ-ийг ашиглах, вирусыг идэвхгүйжүүлэх, аденоовирусийн векторт угсрах зэрэг технологиудыг ашиглаж байна. Тухайлбал; БНХАУ-ын Sinopharm үйлдвэрийн “BIBP” вакцин нь SARS-CoV-2-ыг эсийн өсгөвөрт олшруулан, дулааны болон химийн бодисоор идэвхгүйжүүлэн, вакцин үйлдвэрлэх уламжлалт технологит үндэслэгдсэн бол БНЭУ-ын Serum institute үйлдвэрийн “ChAdOx1” вакцин нь SARS-CoV-2-ын титэм уургийн мэдээллийг агуулсан нуклейн хүчлийн дарааллыг сармагчны аденоовирусийн векторт угсарч, улмаар бөөрний хучуур эсийн гаралтай HEK293 шугаман эсийн өсгөвөрт олшруулан гаргаж авсан рекомбинант ДНХ технологит суурилсан. АНУ-ын Үндэсний халдварт өвчин, харшлын институтын “Модерна” вакцин нь вирусийн титэм уургийн мэдээллийн РНХ-ийн дарааллыг липидийн нанопартиклд бэхлэн бэлтгэсэн вакцины шинэ технологиор үйлдвэрлэгдсэн байна⁴.

Одоогоор Монгол улсад коронавирусийн эсрэг вакцинжуулалттай холбоотой Эрүүл Мэндийн сайдын нийт 23 тушаал, тогтоол гарсан. Улсын хэмжээнд SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинжуулалт 2021 оны 02 сарын 23-ны өдрөөс эхлэсэн ба ChAdOx1/ChAdOx1 вакцинаар эрүүл мэндийн ажилчид болон төрийн албан хаагчдыг, BNT162b2 вакцинаар зорилтот бүлгийн хүн амыг, BIBP дийлэнх иргэдийг дархлаажуулсан билээ. SARS-CoV-2-ын эсрэг хэрэглэгдэж буй

вакцинууд нь богино хугацаанд яаралтайгаар хөгжүүлж гаргасан мөн түүнчлэн олон төрлийн шинэ технологид суурьлаж байгаа нь тухайн вакцины үр нөлөөг олон талаар судлах үндсэн нөхцөл болж байна. Өөрөөр хэлбэл олон улсад хүлээн зөвшөөрөгдсөн эдгээр вакцин нь бус нутаг тодорхой улс орны хүн амд хэр үр дүнтэй шингэний дархлаа тогтоож байгааг үнэлэх зайлшгүй шаардлагатай. Ингэснээр Монгол улсын хүн амыг цаашид дархлаажуулахад ямар вакциныг сонгоход тухай асуудалд ч мөн чухал ач холбогдол бүхий үр дүн болох юм.

Судалгааны ажлын зорилго: КОВИД-19-ийн халдварт болон вакцинжуулалтын дараах дархлааны хариу урвалыг тодорхойлох

Судалгааны ажлын зорилт:

1. SARS-CoV-2-ийн вакцинжуулалтын дараа үүссэн эсрэгбиесийн түвшнийг З төрлийн маркераар (NAbs, S-RBD IgG, Total Abs) тодорхойлох.
2. SARS-CoV-2-ийн халдвартын дараа үүссэн эсрэгбиесийн түвшнийг З төрлийн маркераар (NAbs, S-RBD IgG, Total Abs) тодорхойлох.

Судалгааны ажлын практик ач холбогдол, шинэлэг тал:

1. Манай орны нөхцөлд вирусийн халдварт өртсөн болон вакцины нөлөөгөөр дархлаа тогтсон бүлэг хүмүүсийн дархлаа тогтсон байдлыг хянасанаар хүн амын дундах вирусийн халдвартын эсрэг дархлаа тогтцын түвшнийг үнэлэх боломжыг бүрдүүлэх юм.
2. Вакцинжуулалтанд хамрагдсан бүлэг хүмүүст дархлаа тогтцын түвшнийг хянаснаар Монгол улсад хийгдэж буй 4 төрлийн вакцины дархлаа тогтоох чадварыг тус бүрт нь үнэлэх боломжтой болгож байна.

Судалгааны үр дүнг хэлэлцүүлсэн байдал:

1. Судалгааны арга, аргачлалыг Улсын Хоёрдугаар Төв Эмнэлгийн 2021 оны 04 дүгээр сарын 03-ны өдрийн Эрдмийн Зөвлөлийн хуралдаанаар хэлэлцүүлэн батлуулсан (Тогтоол №03).
2. Судалгааны арга, аргачлалыг Улсын Хоёрдугаар Төв Эмнэлгийн 2021 оны 04 дүгээр сарын 03-ны өдрийн Эрдмийн Зөвлөлийн хуралдаанаар хэлэлцүүлэн батлуулсан (Хурлын тэмдэглэл №03).
3. Улсын Хоёрдугаар Төв Эмнэлгийн судалгааны ёс зүйн салбар хороо 2021 оны 05-р сарын 05-ны хурлаар хэлэлцүүлэн судалгааг эхлүүлэх зөвшөөрөл авсан (Тогтоол 2021/01).

4. ЭМЯ-ны Анагаах Ухааны Ёс Зүй Хяналтын Хорооны 2021 оны 05 дугаар сарын 28-ны өдрийн хурлаар хэлэлцүүлэн судалгааг эхлүүлэх зөвшөөрөл авсан (Тогтоол №219).
5. ХӨСҮТ-ийн Эрдэмийн зөвлөлийн 2022 оны 12 дугаар сарын 23-ны өдрийн хурлаар хэлэлцүүлэн судалгааны ажлын тайланг ЭМЯ-ны АҮЁЗХХ-ны хурлаар хэлэлцүүлэх зөвшөөрөл авсан.

Судалгааны үр дүнгээр хэвлэн нийтлүүлсэн өгүүлэл:

1. Purevbat Bazarjav, Ankhbayar Sandagdorj, Enkhbold Sereejav, Oyunsuren Enebish, Batbayar Ochirbat, Bilegtsaikhan Tsolmon, Tsogzolmaa Ganbold. COVID-19 Vaccine Boosters: Rationale, Efficacy, and Implementation Strategies. Pacific International Journal, Vol. 6(1), 149-152; 2023.
2. Ж.Буджав, А.Бямбажав, Г.Есөнзаяа, Г.Уранбилэг, С.Анхтуяа, Д.Баяржаргал, Х.Доржханд, Б.Соёлоо, Ц.Уянга, М.Орхон, М.Ариунмарал, Х.Болор, Ж.Болортuya, Э.Цээпил, М.Мөнгөнхуяг, С.Мөнхбаяр, Б.Мөнхбат, Ж.Оюунбилэг, Я.Амаржаргал, Л.Энхсайхан, Д.Лхагвасүрэн, Ц.Билэгтсайхан “ChAdOx1 болон B19P вакцинаар дархлаажуулсан бүлгийн оролцогчдод SARS-CoV-2-ын титэм уургийн эсрэг үүссэн эсрэгбиенийн титр ба хугацааны хамаарлыг судалсан дүн” Эрүүл мэндийн шинжлэх ухаан сэтгүүл 2022 оны Vol.18, №1,(65) 2022, хуудас 82-85.
3. Ж.Буджав, А.Бямбажав, Г.Есөнзаяа, Г.Уранбилэг, С.Анхтуяа, Д.Баяржаргал, Х.Доржханд, Б.Соёлоо, Ц.Уянга, М.Орхон, М.Ариунмарал, Х.Болор, Ж.Болортuya, Э.Цээпил, М.Мөнгөнхуяг, С.Мөнхбаяр, Б.Мөнхбат, Ж.Оюунбилэг, Ц.Ганзориг, Я.Амаржаргал, Л.Энхсайхан, Д.Лхагвасүрэн, Ц.Билэгтсайхан “SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинаар өдөөгдсөн болон халдвараар өдөөгдсөн саармагжуулагч эсрэгбиенийн түвшнийг харьцуулсан дүн” Эрдмийн зул Олон улсын сэтгүүл 2022 он, тусгай дугаар №22/01, хуудас 465-468.

Судалгааны үр дүнгээр хэвлэн нийтлүүлсэн илтгэл:

1. Ж.Буджав, Л.Энхсайхан, Ц.Билэгтсайхан, Д.Лхагвасүрэн “КОВИД-19-ийн вакцинжуулалтын дараах эсрэгбиенийн түвшнийг харицуулсан дүн” Хүрэлтогоот-2021 эрдэм шинжилгээний бага хурлын Анагаах Ухааны салбар хуралдааны илтгэлийн хураангуй, хуудас 99-104.

2. Budjav J, Byambajav A, Yesunzaya G, Uranbileg G, Ankhtuya S, Bayarjargal D, Dorjkhand Kh, Soyoloo B, Uyanga Ts, Orkhon M, Ariunmaral M, Bolor Kh, Bolortuya J, Tseepil E, Mungunkhuyag M, Munkhbayar S, Munkhbat B, Oyunbileg J, Ganzorig Ts Amarjargal Ya, Enkhsaikhan L, Lkhagvasuren D, Bilegtsaikhan Ts "Comparison of two control groups for estimation of SARS-CoV-2 vaccine effectiveness" Best Paper Awards-2022 Master and Ph.D students research conference, Volume №1, page 69-72.
3. Ж.Буджав, А.Бямбажав, Г.Есөнзаяа, Г.Уранбилэг, С.Анхтуяа, Д.Баяржаргал, Х.Доржханд, Б.Соёлоо, Ц.Уянга, М.Орхон, М.Ариунмарал, Х.Болор, Ж.Болортuya, Э.Цээпил, М.Мөнгөнхуяг, С.Мөнхбаяр, Б.Мөнхбат, Ж.Оюун билэг, Ц.Ганзориг, Я.Амаржаргал, Ц.Билэгтсайхан "Ковид-19-н халдвар болон вакцинжуулалтын дараах дархлаа тогтцыг тодорхойлсон дүн" Радиологи сэтгүүл, хуудас 39-49.
4. Ж.Буджав, А.Бямбажав, Г.Есөнзаяа, Г.Уранбилэг, С.Анхтуяа, Д.Баяржаргал, Х.Доржханд, Б.Соёлоо, Ц.Уянга, М.Орхон, М.Ариунмарал, Х.Болор, Ж.Болортuya, Э.Цээпил, М.Мөнгөнхуяг, С.Мөнхбаяр, Б.Мөнхбат, Ж.Оюун билэг, Ц.Ганзориг, Я.Амаржаргал, Ц.Билэгтсайхан "Ковид-19 халдвар болон вакцинжуулалтын дараах дархлаа тогтцыг тодорхойлсон дүн" Халдварт өвчин судлалын Монголын сэтгүүл, 2021 №6 (101) 11-12.
5. J.Budjav, A.Byambajav, G.Yesunzaya, G.Uranbileg, S.Ankhtuya, D.Bayarjargal, Kh.Dorjkhand, B.Soyoloo, Ts.Uyanga, M.Orkhon, M.Ariunmaral, Kh.Bolor, J.Bolortuya, E.Tseepil, M.Mungunkhuyag, S.Munkhbayar, B.Munkhbat, J.Oyunbileg, Ts.Ganzorig, Ya.Amarjargal, Ts.Bilegtsaikhan "Evaluation of Immune Response after COVID-19 infection and vaccination" Translational and Clinical Research in Mongolia, 2021, 71-72.
6. Ж.Буджав, А.Бямбажав, Г.Есөнзаяа, Г.Уранбилэг, С.Анхтуяа, Д.Баяржаргал, Х.Доржханд, Б.Соёлоо, Ц.Уянга, М.Орхон, М.Ариунмарал, Х.Болор, Ж.Болортuya, Э.Цээпил, М.Мөнгөнхуяг, С.Мөнхбаяр, Б.Мөнхбат, Ж.Оюун билэг, Ц.Ганзориг, Я.Амаржаргал, Л.Энхсайхан, Д.Лхагвасүрэн, Ц.Билэгтсайхан "SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинаар өдөөгдсөн болон халдвараар өдөөгдсөн саармагжуулагч эсрэгбиесийн түвшнийг харьцуулсан дүн" Коронавируст халдвар (Ковид-19) судалгааны эмхэтгэл, тусгай дугаар №22/01, хуудас 465-468.

7. Bilegtsaikhan Ts, Tsogbadrakh N, Enkhsaikhan L, "Strategic response to the COVID-19 pandemic in Mongolia", The II international scientific and practical conference St. Petersburg, December 9-10, 2021
8. Budjav J, Byambajav A, Yesuzaya G, Uranbileg G, Ankhtuya S, Bayarjargal D, Dorjkhand Kh, Soyoloo B, Uyanga Ts, Orkhon M, Ariunmaral M, Bolor Kh, Bolortuya J, Tseepil E, Mungunkhuyag M, Munkhbayar S, Munkhbat B, Oyunbileg J, Ganzorig Ts, Amarjargal Ya, Tsogbadrakh N, Enkhsaikhan L, Bilegtsaikhan Ts, "Evaluation of Immune Response after COVID-19 infection and vaccination in Mongolian people", The II international scientific and practical conference St. Petersburg, December 9-10, 2021

НЭГДҮГЭЭР БҮЛЭГ. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ

1.1 SARS-CoV-2 вирусийн бүтэц:

2019 оны сүүлээр БНХАУ-ын Хубей мужийн Ухань хотод маш олон хүн нэг дор уушгины хатгаа өвчнөөр өвчилсөн тухай мэдээллэж байсан ба богино хугацаанд БНХАУ улмаар дэлхий даяар тархсан билээ. 2020 оны 2 сард Дэлхийн Эрүүл Мэндийн Байгууллага (ДЭМБ) коронавируст халдварт (КОВИД-19)-ыг цар тахал хэмээн зарласан. Коронавируст халдвартыг үүсгэгч SARS-CoV-2 нь Coronaviridae вирусийн бүл, *Betacoronavirus*-ийн төрөлд хамаарна. Вирусийн геном нь 29 мяанган нуклеотидын урттай, нэмэх гинжит дан утаслаг РНХ-ээс тогтох ба 14 нээлттэй уншигдах хүрээ (ORF), 29 уургийг кодлодог⁵.

1.2 SARS-CoV-2 вирусийн геномын бүтэц:

SARS-CoV-2-ын геномын 5' төгсгөл нь ойролцоогоор 2 полипротеины (pp1a pp1ab) хагас давхацлыг агуулах ба вирусийн ураг задлагч эсгэгийн тусламжтай уг вирусийн репликаци болон транскрипцийн голлох уургууд болох 16 бүтцийн бус ураг болон хэлбэрждэг (N)⁵⁻⁷. Дөрвөн нээлттэй уншигдах хүрээ (ORF)-ний 3' төгсгөлөөс вирусийн бүтцийн уургууд болох мембрани M ураг, нуклеокапсидын N ураг, титэм ураг болон бүрхүүлийн E уургийн дараалал кодлогдон оршино. Бүтцийн уургууд нь вирусийн вирион эзэн эсрүү зөөвөрлөгдхөх, үржих олширох зэрэг голлох үүргийг тус тусдаа гүйцэтгэдэг. Вирус эзэн эсрүү 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.

1.3 SARS-CoV-2 олшрох механизм:

SARS-CoV-2-ын амьдралын мөчлөг нь вирус эзэн эсрүү нэвтрэн орох, геномын бүрдэл үүсэх, вирус олшрох, эзэн эсээс гарч бусад эсэд халдварлах гэх зэрэг үйл явцаас тогтох ба эдгээр нь 5 үе шатанд хуваан тайлбарлагдана⁸.

1.3.1 SARS-CoV-2 эзэн эсийн гадаргуутай харилцан үйлчлэлцэх механизм:

SARS-CoV-2-ын гадаргуугийн титэм (S) уургийн бүтэц нь гомотример буюу 3 ширхэг S уургийн мономерээс тогтох ба мономер полипептид тус бүр S1, S2 дэд нэгжийг агуулдаг. S уургийн S1 дэд нэгжийн бүтцийн гол хэсэг болох рецепторт холбогдох домеин (receptor binding domeain-RBD) нь хүний уушги, зүрх, бөөр, нарийн гэдэс гэх мэт олон эрхтэн системийн эпителийн эсийн гадаргууд экспресслэгдэхээс гадна цусны урсгалд ихээр агуулагдах ангиотензин

хувиргагч эсгэг-2 (Angiotensin converting enzyme-2/ ACE-2) гэж нэрлэгдэх цайрхолбогч карбоксипептидазагийн рецептортой өвөрмөцөөр холбогддог⁹⁻¹¹. ACE-2 рецептор нь ренин-ангиотензин-альдостерины тогтолцооны бүрэлдэхүүн хэсэг бөгөөд ангиотенизин I-ийг ангиотензин II болгон хувиргах процесст оролцдог, 805 аминхүчлийн үлдэгдлээс тогтох ураг юм¹².

1.3.2 SARS-CoV-2 –ын бүрхүүл задрах болон эзэн эсрүү вирион нэвчих процесс:

Вирусийн титэм уургийн S1 дэд нэгжийн RBD болон эзэн эсийн ACE2 рецептор холбогдонон дараа титэм уургийн S1S2 протеаза холбоот задралын процесс явагдах ба энэ үед титэм уургийн бүтцийн гол хэсэг болох S1/S2 нэгжид задрал үүсч улмаар S2 дэд нэгжийн орон зайн бүтэц өөрчлөгдөн эзэн эсийн цитоплазмуу вирион нэвтрэх идэвхтэй болдог байна^{13, 14}.

1.3.3 Репликаци-транскрипцийн бүрдэл хэлбэржих процесс:

Вирусийн нуклеокапсидад багцлагдсан вирион эзэн эсийн цитоплазмуу чөлөөлөгдмөгц дан утаслаг нэмэх гинжит РНХ-ийн ORF1a, ORF1b дараалалд кодлогдон орших 440-500 кДа молекул жинтэй полипротейн-1a, 740-810 кДа молекул жинтэй полипротейн-1b-ийн нийлэгжиж эхлэнэ. Дээрх хоёр уургийн нь автопротеолитик задралын дунд бүтцийн бус уураг-16 үүсгэх ба эдгээр 3 уураг нэгдэн вирусийн репликаци-транскрипцийн бүрдэл үүсдэг байна.

1.3.4 SARS-CoV-2 –ын РНХ нийлэгжих процесс:

Репликаци-транскрипцийн бүрдлийн тусламжтай вирусийн нэмэх гинжит дан утаслаг РНХ-ээс хасах гинжит дан утаслаг РНХ үүсгэх репликаци явагдах ба цаашид дахин репликацийн дунд нэмэх цэнэгт дан утаслаг РНХ олон тоогоор үүсч олшрохоос гадна олон төрлийн уургууд үүсэх транскрипцийн процесс явагддаг байна^{15, 16}. Вирусийн дан утаслаг РНХ-ийн 5' төгсгөлөөс хасах гинжит дан утаслаг РНХ үүсэх бол 3' төгсгөлөөс нэмэх гинжит дан утаслаг РНХ-ийн нийлэгжил явагддаг бөгөөд вирусийн бүтцийн болон нэмэлт уургуудын нийлэгжил эзэн эсийн рибосомд явагддаг¹⁷.

Мембрантай холбоотой ихэнх бүтцийн болон нэмэлт уургууд тухайлбал S, M, E зэрэг уураг барзгар эндоплазмын торонд боловсордог бол нуклеокапсидын уураг зэрэг бусад уураг нь эзэн эсийн челеөт рибосомд боловсордог байна. Вирионы бүрдэл нь барзгар эндоплазмын торлогт үүсдэг бөгөөд энд M уураг нь M-S, M-E зэрэг бусад бүтцийн уургуудтай гетеротип байдлаар харилцан

үйлчлэлцэж, вироны молекулын нийлэгжилтийг хөнгөвчилж морфогенезийг удирддаг¹⁷.

1.4 SARS-CoV-2-ын бүтцийн болон бүтцийн бус ураг (nonstructural protein-NSP), тэдгээрийн үүрэг:

1.4.1 Бүтцийн бус ураг (NSP)-ийн үүрэг:

SARS-CoV-2 нь 16 төрлийн бүтцийн бус уургаас тогтох ба эдгээр нь өөр өөрийн гэсэн өвөрмөц үүрэгтэй. Nsp-1 нь РНХ үүсэх болон репликацийн процесст оролцдог бол Nsp-2 нь эзэн эсийн амьд үлдэх дохио дамжилтыг нь саатуулж өөрчилдөг. Nsp-3 трансляцид орсон уургийг тусгаарлах үүрэгтэй гэж таамаглагдаж байна. Nsp-4 нь трансмембранны уураг-2-ийг агуулахаас гадна эндоплазмын торны мембраниг хувиргахад оролцдог. Nsp-5 нь репликацийн явцад олон уураг үүсэх процесст оролцдог. Nsp-6 нь трансмембранны уураг гэж таамаглагдаж байна. Nsp-7, Nsp-8 нь Nsp-12 болон РНХ-ийн праймер үүсэхэд хэмжээ нь ихэсдэг байна. Nsp-9 нь дан утаслаг РНХ холбогддог уурагтай ижил үүрэгтэй. Nsp-10 нь вирусийн мэдээллийн РНХ-ийн метилжилтэнд маш чухал үүрэг гүйцэтгэдэг. Nsp-12 нь коронавирусийн репликаци болон транскрипцид голлох үүрэг гүйцэтгэдэг РНХ полимеразаг агуулдаг. Nsp-13 нь АТФ болон цайр холбох домеинтэй холбогддог ба вирусийн репликаци; транскрипцид оролцдог. Nsp-14 нь экзорибонуклеазагийн домеинийг засварлах үүрэг гүйцэтгэдэг. Nsp-15 нь Манган ($Mn(2+)$) хамааралт эндорибонуклеазагийн идэвхитэй. Nsp-16 гэдэг нь 2'-О-рибоз метилтрансфераза юм¹⁸.

1.4.2 SARS-CoV-2 –ын нэмэлт уургууд, тэдгээрийн үүрэг:

Вирус эзэн эсрүү нэвтрэхэд зохицуулгын үүрэг гүйцэтгэдэг хэд хэдэн нэмэлт уургууд тодорхойлогдоод байна. Үүнд:

- ORF3a- уг уураг нь сувгийн хэлбэржилтийг хариуцдаг бөгөөд вирусийн хоруу чанар болон вирус эзэн эсээс чөлөөлөгдөх зэрэгт маш чухал нөлөө үзүүлдэг¹⁹.
- ORF3b- 22 амин хүчлийн үлдэгдлээрээ ORFa-ийн дараалалтай давхсан байрлах жижиг пептид бөгөөд 1-р төрлийн INF-ний антагонист юм²⁰.
- ORF6- SARS-CoV вирусийн хувьд ORF6 нь INF-ийн антагонист бөгөөд эзэн эсийн транскрипцийн хүчин зүйлс зөөврөлөгдөх механизмиг таслах үүрэг гүйцэтгэдэг^{21, 22}.

- ORF7a- SARS-CoV вирусийн ORF7a нь BST2-ын гликозжилтийг зогсоох үүрэгтэй бөгөөд ORF7a нь BST2-той холбогдоноор IFN-ий эсрэг хариу үйлдэл үзүүлэх чадамжтай болдог^{23, 24}.
- ORF7b- 44 амин хүчлийн үлдэглээр ORF7a-ийн дараалалтай давхцан ORF7a- ийг хучиж байрладаг.
- ORF 7b/ORF8- ORF7b/ORF8-aap хөтлөгдсөн вирусийн нэвчигч уургийн 382 нуклеин хүчлийн делецийн дунд N генийн транскрипцийн зохицуулга нэмэгдэж буйг тодорхойлсон бөгөөд энэ нь вирус эзэн биений дархлааны хариу урвалаас зайллахад гол нөлөө үзүүлдэг байж болох юм.
- ORF8- SARS-CoV-ийн ORF8 уурагтай харьцулахад тогтвортой бөгөөд дархлааны хариу урвал болон N уургийн транскрипцид хөндлөнгөөс оролцох үүрэг гүйцэтгэдэг²⁵.
- ORF9b- Эзэн эсийн метахондрийн TOM-7 рецептортой харилцан үйлчлэлцэсний дунд IFN-3-ийг идэвхжүүлдэг²⁶.
- ORF9c- Эзэн эсийн уургуудтай харилцан үйлчлэлцэн NF-кВ дохионы зам болон IkB киназаг өөрчлөн хувиргах нөлөө үзүүлдэг²⁶.
- ORF10- SARS-CoV-2-ын ORF 10-ийн 38 амин хүчлийн үлдэгдэл нь SARS-CoV-ээс ялгаатай төдийгүй, SARS-CoV-тэй гомолог биш юм. Уг уургийн үндсэн үүрэг болон голлох нөлөө нь одоогоор тогтоогдоогүй байна²¹.

1.4.3 SARS-CoV-2-ын бүтцийн уураг, тэдгээрийн үүрэг:

SARS-CoV-2 нь эзэн эсрүү нэвтрэх, цаашид олшрох гэх мэт голлох нөлөө бүхий бүтцийн 4 уургаас тогтоно²⁷.

Титэм уураг (Spike protein): SARS-CoV-2 хүний эстэй харилцан үйлчлэлцэхэд оролцдог гол уураг нь мембрани гадаргууд илчлэгдэх 180 кДа молекул жинтэй, гомотример бүтэцтэй титэм хэлбэртэй гликопротеин юм²⁸. Титэм (S) уураг нь S1, S2 гэсэн 2 дэд нэгжээс ба S1 дэд нэгж нь N-терминал төгсгөлдөө рецепторт холбогдох домеинийг агуулах ба уг бүтцийн тусламжтай вирус эзэн эсийн өвөрмөц рецептортэй холбогддог. S2 дэд нэгж нь C-терминал төгсгөлдөө нэвчигч пептид-fusion peptide (FP), heptad repeat 1,2 (HR1), төвийн хеликс-central helix (CH), холбогч домеин-connector domain (CD), трансмембранны домеин-transmembrane domain (TM), цитоплазмын сүүл-cytoplasmic tail (CT) гэсэн хэсгүүдээс тогтоно. S2 дэд нэгж нь эзэн эсрүү вирус нэвчиж орох үүргийг гүйцэтгэдэг.

SARS-CoV-2 нь титэм уураг нь SARS-CoV вирусийн гадаргуугийн уурагтай маш төстэй бүтэцтэй. Коронавирусүүдийн өвөрмөц бүтэц болох S1 дэд нэгжийн рецепторт холбогдох хэсэг нь бусдаасаа ялгаатай ба энэ бүтцээрээ эсийн өвөрмөц рецепторуудтай холбогдон эзэн эсрүү халдвартладаг. Тухайлбал SARS-CoV-2 болон SARS-CoV нь рецепторт холбогдох домеин (RBD)-ээрээ эзэн эсийн мембранны гадаргуу дээр илчлэгдэх ангеотензин хувиргагч эсгэг-2 (ACE-2) рецептортой холбогдсоноор эзэн эсрүү нэвтрэх боломжтой болдог. Титэм уургийн RBD нь өөр хоорондоо парлелль бус орших 5 бетта утаслагийг ороон байрлах нэг богино утаслаг бүхий бүтэцтэй бөгөөд β4, β5 домеин нь холбогдон RBM-ийг бий болгодог. RBM нь хоорондоо дисулфидын холбоогоор тогтвортодог. RBD нь бүтцийн нээлттэй, хаалттай гэсэн 2 хэлбэртэй. Хаалттай хэсэгт нь 3 промотрын тусламжтай титэм уураг хэлбэржин, тогтвортой байдалд хадгалагддаг бол нээлттэй хэлбэр нь рецепторт холбогдох домеин орон зайн бүтцээ олж вирусийн гадаргуу дээр илчлэгддэн улмаар эзэн эсийн өвөрмөц рецептортэй холбогдон эсрүү нэвчин ороход чухал үүрэг гүйцэтгэдэг²⁷.

Бүрхүүлийн (E) уураг: Вирус үүсч хэлбэржих, вирусийн эмгэг нэлөө болон вирус үржиж олширход голлох үүрэг гүйцэтгэдэг 8-12 кДа молекул жинтэй SARS-CoV-2-ын бүтцийн уургуудын хамгийн жижиг хэмжээтэй уураг нь E уураг юм. Вирус эзэн эсрүү нэвтрэн орсоны дараа уг уураг нь вирусийн задрал болон вирусийн геном чөлөөлөгдөх процесст оролцдог^{29, 30}.

Мембранны (M) уураг: Мембранны (M) уураг нь хоорондоо ялгаатай 4 трансмембранны домеиноос тогтох 25-30 кДа молекул жинтэй гомотример О-гликопротейн юм³¹. Уг уураг нь вирусийн бүтцийн бусад уурагтай холбоотой орших төдийгүй нуклеокапсидыг өөртөө агуулдаг. M уураг нь вирусийн бүрдэл үүсэх, вирус эзэн эсийг хордуулах эмгэг үйлчлэлд дэмжих нэлөө үзүүлхээс гадна вирусийн өөр өөр амин хүчил хэлбэржих бүтцээ олох процессит нэлөөлдөг байна³². β-CoV болон δ-CoV вируст О гликолизжилт явагддаг бол бусад төрлийн коронавируст N- гликолизжилт явагддаг байна^{33, 34}. Вирусийн гликолизжилт нь эд эрхний анхдагч дархлааны хариу урвал болон INF-ий дохио дамжилтыг эхлүүлэх чухал нэлөө үзүүлдэг³⁵.

Нуклеокапсидын уураг (N): N уураг нь бүцийн гол уургуудын нэг бөгөөд, N төгсгөлийн домеин, РНХ холбох домеин, С терминал домеин гэсэн маш бат бөх 3 домеинээс тогтоно³⁶. Эдгээр 3 домеин нь хамтдаа РНХ-ийн холбоог

зохицуулдаг байх магадлалтай бөгөөд эдгээр домеин нь вирусийн бус РНХ-ийн фосфоржилтонд нөлөөлдөг гэж таамаглагдаж байна^{37, 38}. Н уураг нь РНХ-ийг багцлан бөмбөлөг хэлбэрт шилжихэд оролцдог төдийгүй транскрипци явагдах, вирусийн вирион хэлбэржих зэрэгт чухал нөлөөтэй оролцдог^{36, 39}. Уг уураг нь маш хүчтэй дархлаа төрүүлэх шинжтэй учир вирусийн эсрэг вакцин үйлдвэрлэлд бай болгон ашиглах бүрэн боломжтой юм.

1.5 SARS-CoV-2-ын мутаци:

Дэлхий даяар коронавируст халдвартархсанаас хойш ойролцоогоор жилийн дараа буюу 2020 оны 12 сард Энэтхэг улсад Дельта хувилбар бүртгэгдэн асар богино хугацаанд дэлхий даяр дахин тархсан.

SARS-CoV-2-ын мутаци нь титэм уургийн генийн дараалалд тодорхой амин хүчлийн үлдэгдлийг кодлох кодоны өөрчөлтөөр амин хүчлийн дараалал солигдсоноос үүдэлтэй. Тухайлбал D614G буюу титэм уургийн 614 дахь глицин аспаргиний хүчлээр солигдсон G614 полиморфизм нь D614-тай харьцуулахад амьсгалын эрхтэн тогтолцоог гэмтээх хоруу чанар өндөр, ACE2 рецептортой холбогдон халдвартархах чадвар нь нэмэгдсэн мутаци ажээ.

Хүснэгт 1. SARS-CoV-2 вирусийн мутацийн төрлүүд

Мутацийн нэр	Одоогоор мэдэгдэж байгаа мутацийн мэдээллийн төрлүүд ⁴⁰
(B.1) ^a	SARS-CoV-2-ын хамгийн анхны мутант хувилбар ⁴¹ .
Альфа (B.1.1.7) ^a	Халдварлах чадвар нь 50%-р ёссэн ⁴² , нас баралт болон эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлэгчдийн тооноос хүндрэлийн зэрэг хамаарна. Саармагжуулагч моноклон эсрэгбиесийн эмчилгээний үр дүн муу. Эдгэрсэний дараа болон вакцинжуулалтын дараа үүссэн эсрэгбиесийн түвшин хамгийн бага.
Бетта (B.1.351) ^a	Халдварлах чадвар нь 50%-р ёссэн ⁴³ , Моноклон саармагжуулагч эсрэгбиесийн эмчилгээ үр дүнтэй. Вакцинжуулсаны дараах саармагжуулагч эсрэгбиесийн үүсэлт нь дунд зэрэг.
Гамма (P.1) ^a	Моноклон саармагжуулагч эсрэгбиесийн эмчилгээ үр дүн бага. Вакцинжуулалтын дараа үүссэн саармагжуулагч эсрэгбиесийн түвшин буурсан.
Дельта (B.1.617.2) ^a	Альфа хувилбартай харьцуулахад халдварт хурдан тархдаг. Халдвараас хамаарсан хүндрэл, нас баралт ихэссэн. Саармагжуулагч эсрэгбиесийн эмчилгээний үр дүн дунд зэрэг. Вакцины нөлөөгөөр вирусийн халдварт өртсөн ч шинж тэмдэг балархай илэрч вакцины хамгаалах нөлөө буурч болзошгүй.
Омикрон (B.1.1.529) ^a	Дельта хувилбараас илүү хурдтай олширдог, Моноклон саармагжуулагч эсрэгбиесийн эмчилгээний үр дүн: Өмнө нь халдварт авсан хүмүүс эсвэл анхны 2 тун вакцин хийлгэсэн хүмүүсийн ийлдээс дэх саармагжуулагч эсрэгбиесийн түвшин мэдэгдэхүйц буурсан байгаа нь вирус хурдан хугацаанд тархах нөхцлийг улам нэмэгдүүлж байж болох юм. Халдвараар хүндрэх эрсдэл бага байдаг.

Тайлбар: ^a- PANGO lineage хувилбар

1.6 SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцин:

Вакцин нь Vacca - үхэр Vaccin - үхэрнээс гэсэн латин үгнээс гаралтай бөгөөд одоогоос 500 жилийн тэртээ буюу 18-р зуунд (1796 оны 5 сарын 14-нд) Эдвард Женер үхрийн цэцэг өвчний вирусийг цэцэг өвчнөөр шаналж байсан 8 настай хүүд тарьснаар анх цагаан цэцэг өвчний эсрэг дархлаа хүний биед үүсч улмаар вакцин үүссэн түүхтэй^{4, 44}.

Вакцин нь өвчлөлийн эсрэг хамгаалах хүчтэй нөлөөтэй хэдий ч сүүлийн жилүүдэд дэлхий даяар тархсан SARS-CoV-2-ын халдвараас бүрэн урьдчилан сэргийлэх вакцин хараахан гаралгүй байгаа юм. Гэсэн хэдий ч одоогоор дэлхийн бүх улс оронд хэрэглэгдэж байгаа SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинууд нь уг вируст халдвараас үүдэлтэй өвчний хүндрэлээс урьдчилан сэргийлэх, халдварын нөхцөл байдлыг бууруулахад чухал нөлөө үзүүлж байна.

2020 оны байдлаар SARS-CoV-2-ын эсрэг 189 вакцин эмнэлзүйн туршилтын шатанд байсан бөгөөд эдгээрийн 67 нь вирусийн дэд нэгжийг агуулсан вакцин байсан бол 15 нь идэвхгүйжүүлсэн вирусийн вакцин байв.

1.6.1 Вакцины бүрэлдэхүүн хэсэг:

Вакцины үндсэн бүрэлдэхүүнд дархлааны хариу урвалыг өдөөгч хүчин зүйлс, тэдгээрийг удаан хугацаанд тогтвортой хадгалахад зориулагдсан тогтвортжуулагчид болон шингэлэгч, гадны бохирдоос хамгаалах хүчин зүйлс болон антиген олшруулах технологит ашиглагдсан зарим бодис, уургийн маш бага хэсэг ордог.

Антиген: Вакцины бүрэлдэхүүний гол хэсэг нь бөгөөд тухайн өвчин үүсгэгч вирус, бактерийн тодорхой бүтцийн хэсэг эсвэл идэвхгүйжүүлсэн хэсгийг нь өвчин үүсгэгчийн эсрэг дархлааны хариу урвал өрнүүлэх, эсрэгбие үүсгэхэд ашигладаг.

Адъювант: Тухайн антигений эсрэг үүсэх дархлааны хариу урвалыг хүчтэй идэвхжүүлэгчийг адъювант гэж нэрлэдэг. Анх 1920 онд Францын эрдэмтэн Гастон Рамон адъювантыг нээсэн бөгөөд өдгөө маш олон төрлийн адъювант вакцин үйлдвэрлэлийн технологит нэвтэрсээр байна. Хамгийн өргөн хэрэглэгддэг адъювант нь хөнгөн цагааны нэгдлүүд тухайлбал хөнгөн цагааны гидроксид, хөнгөн цагааны сульфид, кали хөнгөн цагааны сульфид (Алюум) зэрэг юм. Адъювантыг вакцин үйлдвэрлэлд нэвтрүүлснээр хүний биед маш бага хэмжээний антигенээр хүчтэй дархлааны хариу урвал өдөөх боломжтой болсон бөгөөд энэ нь вакциныг илүү аюулгүй болгож өгсөн юм⁴⁵.

Коронавирусийн эсрэг дархлаажуулалтанд ашиглагдаж буй вакцинууд өөр өөр төрлийн адъювантуудаас бүрдсэн учир эзэн биед дархлааны хариу урвал өдөөх байдал нь ялгаатай юм. Тухайлбал аденоовирусийн векторт суурилсан рекомбинант вакцины хувьд аденоовирусийн уураг нь толл төст рецепторуудтай (TLRs) харилцан үйлчлэлцсэний дунд төрөлхийн дархлааны хариу урвалыг богино хугацаанд өдөөдөг⁴⁶.

Хүснэгт 2. Өргөн хэрэглэдэг зарим адъювант

Адъювант	Дархлааны хариу урвалд үзүүлэх нэлээ	Ашиглагдсан вакцин
Хөнгөн цагааны давс (Alum)	CD4+ Т эсийн ялгаран хөгжил болон эсрэгбиеийн нийлэгжилтийг өдөөнө. Сэرتэнт эс хамааралт өвөрмөц дархлааны хариу урвалыг өдөөнө.	BIBP /Sinopharm/ ⁴⁵
Эмулсэн адъювант: AS03	NF-кВ-ийн идэвхжил, хемокиний хариу урвалыг өдөөнө. а-Токоферол нь хүний моноцит макрофагийн идэвхийг нэмэгдүүлнэ.	Influenza A (H1N1)pdm09 vaccine (Pandemrix) ⁴⁷
MF59	Вакцин хийсэн хэсэг газар дахь макрофаг, сэргүүтэй эсийг идэвхжүүлнэ. Хемокиний ялгаралтыг өдөөнө.	Influenza vaccine FLUAD® ⁴⁸
CpG	TLR9-ийг идэвхжүүлсэний дунд MyD88 дохио дамжилтын зам идэхвжин I-р төрлийн интерферон хамааралт дархлааны хариу урвал өрнөнө.	Heplisav-B (HBV vaccine) ⁴⁵

Тогтвортжуулагч бодис: Антиген болон вакцины бусад агуулагдахууныг үйлчлэх идэвхийг нь удаан хугацаад хадгалах, бүтэц, үйлчлэлийг нь алдагдуулахгүй байлгахын тулд тогтвортжуулагч бодис ашигладаг. Түгээмэл хэрэглэдэг тогтвортжуулагч бодис: сахар (лактоз, сахароз, лактоз-сорбитол,); амин хүчил эсвэл амин хүчлийн давс (глицин, глутамат натри), уураг (хүний эсвэл үхрийн ийлдсийн альбумин, сорбитол-желатин) болон химийн нэгдлүүд (магни хлорид MgCl₂, магний сульфат MgSO₄) ордог.

Хамгаалах бодис: Хадгалах, хамгаалах бодисыг мөөг бактерийн бохирдоос сэргийлэх зорилгоор вакцины бүрэлдэхүүнд хэрэглэдэг ба бүх вакцинд энэхүү бодис агуулагдаггүй байна. Ихэвчлэн хэрэглэдэг хадгалагч бодисоор тиомерсал (Thiomersal/thimerosal), феноксиэтанол зэргийг ашигладаг. Тиомерсал нь бүрэлдэхүүндээ мөнгөн үс агуулдаг бол феноксиэтанол нь маш олон гоо сайхны бүтээгдэхүүнд ашигладаг анхилуун үнэртэй эфир юм.

Бүрэлдэхүүн хэсгийн үлдэгдэл: Орчин үеийн вакцин бүтээх технологит асар их дэвшил гарч байгаа бөгөөд антигенийг вакцины бусад бүтэцтэй нэгтгэх үед антигенийг олшруулахад ашигласан технологийн зарим жижиг хэсэг тухайлбал эсийн өсгөврийн орчин, өндөгний уураг, мөөгний жижиг хэсэг, антибиотик, идэвхгүйжүүлэгч бодисийн үлдэгдэл вакцины эцсийн бүрэлдэхүүнд нь маш бага хэмжээгээр агуулагддаг⁴⁹.

1.6.2 BIBP вакцины үндсэн бүтэц:

БНХАУ-ын Синофарм үйлдвэрийн BIBP вакцин нь SARS-CoV-2-ын CZ02 омгийг Африкийн ногоон сармагчны шугаман эсийн өсгөвөрт олшруулан, дулаан болон химиийн аргаар идэвхгүйжүүлж, цэвэршүүлэн гарган авсан, хөнгөнцагааны гидроксид адъюванттай, найрлагадаа ямар нэгэн антибиотик болон хадгалах хугацаа уртасгагч агуулаагүй шингэн вакцин юм (Хүснэгт 3,4).

1.6.3 ChAdOx1 вакцины үндсэн бүтэц:

ChAdOx1 /ChAdOx1 аденоовирусийн рекомбинант вакцины үндсэн бүтэц нь эдийн плазминогений идэвхжүүлэгчийн эхний дарааллийн 5' төгсгөлд SARS-CoV-2-ын генийн дарааллын 2-1273-р амин хүчлийн дараалал болох титэм уургийн генийн хэсгийг угсарч бэхлэсэн зөөгч плазмид юм. Уг рекомбинант векторыг хүний хөврөлийн бөөрний шугаман эс T-rex HEK293-д олшруулан гарган авсан (Хүснэгт 3,4).

1.6.4 Gam-COVID-Vac вакцины үндсэн бүтэц:

Рекомбинант аденоовирусийн векторт суурилсан вакцины өөр нэгэн төрөл нь Gam-COVID-Vac юм. Энэхүү вакцины эхний тун нь рекомбинант аденоовирус 26 (rAd26) агуулсан бол 2 дахь тундаа рекомбинант аденоовирус 5 (rAd5)-ийг агуулсан байдаг. Вакцины эхний тунг хийлгэснээс 21 хоногийн дараа 2 дахь тунг хийлгэнэ. Рекомбинант аденоовирус нь хүний биед нэвтрэн хуваагдах чадваргүй зөвхөн вектороо эс рүү нэвтрүүлэх үүрэгтэй. Тухайн векторт SARS-CoV-2-ын спайк уургийг кодлох генийг оруулж өгсөн.

1.6.5 BNT162b2 вакцины үндсэн бүтэц:

BNT162b2 болон mRNA-1273 нь вакцинууд нь титэм уургийг кодлодог PHX болон липидын нанопартиклийн төгтөх комплекс бүтэцтэй боловч энэхүү 2 вакцины ялгаа нь PHX-н хэмжээгээрээ ялгаатай байдаг⁵⁰. BNT162b2 вакцины нэг тунд агуулагдах PHX-н хэмжээ нь 30 мкг байдаг бөгөөд липидүүд ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldecanoate), 2[(polyethyleneglycol)-2000]-N,N-ditetradecylacetamide,1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, and холестрол), калийн хлорид, нэг суурьт калийн фосфат, натрийн хлорид, 2 суурьт натрийн фосфат дигидрат, ба сахарозыг агуулдаг.

Хүснэгт 3. Рекомбинант болон идэвхгүйжүүлсэн вирусийн вакцины бүтэц найрлагын харцуулалт

Мэдээлэл	BIBP/Коронавак (БНХАУ, Beijing Institute of Biological Products, Sinopharm)	ChAdOx1 / ChAdOx1 (БНЭҮ, Serum Institute of India; (Oxford/ AstraZeneca formulation))
Вакцины технологи	Идэвхгүйжүүлсэн вирусийн вакцин	Рекомбинант вирусийн вектор
Өсгөвөр	Vero cells culture (Африкийн ногоон сармагчингийн шугаман эс) ⁵¹	HEK293 (Хүний хөврөлийн бөөрний шугаман эс) ⁵²
Идэвхитэй найрлага	Идэвхгүйжүүлсэн SARS-CoV-2-ын CZ02 омог (3.9-10.4 нэгж)	Сармагчины аденоовирусийн вектор SARS-CoV-2-ын титэм уургийн генийн бүрэн дараалал
Адъювант	Хөнгөн цагааны гидроксид (0.3-0.6 mg/mL)	-
Туслах найрлага	Disodium phosphate dodecahydrate ($H_{25}Na_2O_{16}P$) Sodium dihydrogen phosphate monohydrate (H_4NaO_5P) Sodium chloride (NaCl)	Disodium edetate dihydrate (EDTA) Ethanol L-histidine L-histidine hydrochloride monohydrate Magnesium chloride hexahydrate Polysorbate 80 Sodium chloride Sucrose water for injection
Хадгалах нөхцөл	+2°C-с +8°C	+2°C -с +8°C
Санал болгож буй тун хоорондын зайд	21-28 хоног	28-84 хоног

Хүснэгт 4. Вакцины төрлүүд, тэдгээрийн бүтэц, өвөрмөц шинж чанар

Вакцины төрөл ^{4, 28}	Давуу тал	Сул тал	Анхны вакцин /Зөвшөөрөгдсөн вакцин
Амьд сулруулсан патоген вакцин	<ul style="list-style-type: none"> Эсийн болон шингэний дархлааны хариу урвалыг нэг тун вакцинаар өдөөх боломжтой. Удаан хугацааны дархлааны хариу урвал үүсгэнэ. 	<ul style="list-style-type: none"> Дархлаа дарангуйлагдсан хүмүүст аюулгүй байдлын асуудал их үүсдэг. Хөгжүүлэхэд хугацаа их шаарддаг. Тээвэрлэлт болон хадгалалтанд онцгой анхаарах шаардлагатай. 	<ul style="list-style-type: none"> 1798 онд Салхин цэцгийн вакцин Амны хөндийн полиомиелит, шар чичрэг, Салхин цэцэг, гахайн хавдар, Улаанбурхан, ротавирус, Улаанууд, Вакциниа, БЦЖ
Идэвхгүйжу үлсэн эмгэг төрөгчийн вакцин	<ul style="list-style-type: none"> Эмгэг чанарыг нь устгасан эмгэг төрөгчийн уургуудыг агуулсан учир аюулгүй. Тээвэрлэх болон хадгалахад асуудал бага. 	<ul style="list-style-type: none"> Дархлааны хариу урвал өдөөхөд их хэмжээний эмгэг төрөгч шаардлагатай. Идэвхгүйжүүлэх процесс нь дархлааны хариу урвал өдөөх байдалд ихээхэн нелөөлдөг. Үүссэн эсрэгбие нь хугацаа хамааралтайгаар буурах хандлагатай. Хэд хэдэн удаа сэргээх дархлаажуулалт хийх шаардлагатай. Эсийн дархлааны хариу урвал өдөөхгүй. 	<ul style="list-style-type: none"> 1896 онд Хижиг өвчний вакцин Галзуу өвчин, полиомиелит, Гепатит А SARS-CoV-2: BIBP
Ургийн дэд нэгжийн вакцин	<ul style="list-style-type: none"> Үйлдвэрлэхэд аюулгүй. Дархлаа дарангуйлагдсан хүмүүст аюулгүй. Өвчин үүсгэгчтэй харьцах шаардлагагүй. 	<ul style="list-style-type: none"> Маш бага хэмжээтэй антиген нь сэргээнт эсэд танигдахгүй байх магадлалтай. Дархлааны урвал үүсгэх чадвар нь бага. Хэд хэдэн сэргээх тун хийхээс гадна өдөөгч бодис их хэмжээтэйгээр шаарддаг. Эсийн дархлааны хариу урвалыг өдөөхгүй байх боломжтой. Антиген үйлдвэрлэх үйлдвэр нь хязгаарлагдмал. 	<ul style="list-style-type: none"> 1970 онд Бoom өвчний вакцин Гепатит В, Гепатит С, Томуу, Хөхүүл ханиалга, Хүний папилома вирусийн вакцин NVX-CoV2373 (Novavax)
Вирусийн векторийн вакцин	<ul style="list-style-type: none"> Зөвхөн нэг тун вакцинаар эсийн болон шингэний дархлааны хариу урвалыг өдөөх боломжтой. Аюул багатай. 	<ul style="list-style-type: none"> Рекомбинант вектороор ашиглаж буй вирусийн эсрэг хүний биед ямар нэг дархлаа үүссэн бол түүний эсрэг үүсэх дархлааны хариу урвал бага байх боломжтой. Зарим вакцин -20° С-т хадгалах шаардлагатай. 	<ul style="list-style-type: none"> 2019 онд Эбола вирусийн эсрэг вакцин AZD1222 (AstraZeneca) Gam-COVID-Vac/Sputnik V

Нуклейн хүчлийн вакцин	<ul style="list-style-type: none"> Богино хугацаанд бүтээгдсэн маш аюулгүй вакцин, эмгэг төрөгчтэй харьцах шаардлагагүй, асар богино хугацаанд эсийн болон шингэний дархлааны хариу урвалыг өдөөх боломжтой. 	<ul style="list-style-type: none"> Хадгалах тээвэрлэх нөхцөл асуудалтай. Заавал -20°C-т хадгалах шаардлагатай. 	<ul style="list-style-type: none"> 2020 онд Коронавирусийн эсрэг вакцин mRNA-1273 (Moderna) mRNA-BNT162b2 (Pfizer)
------------------------	---	---	---

1.7 SARS-CoV-2-ын эсрэг дархлааны хариу урвал:

1.7.1 SARS-CoV-2 ба өвөрмөц бус дархлааны хариу урвал:

Өвөрмөц бус дархлааны эсүүд болох хучуур эс, гранулоцит, мононуклеар залгиур эсүүд, сэргтэент эс, NK, NKT эсүүд нь бичил биетний бүтцийн эмгэг төрөгч холбоот молекул загвар (Patogen-Associated Molecular Patterns-PAMPs) гэж нэрлэгдэх харьцангуй тогтвортой бүтэцтэй молекулууд мөн гэмтсэн үхсэн эсээс үүссэн эндоген молекул болох DAMPs (Damage-Associated Molecular Pattern) молекулыг PRR рецепторын тусламжтай таньж идэвхжидэг⁵³⁻⁵⁵.

SARS-CoV-2-ын халдвартын үед сийвэн дэх DAMPs-ийн хэмжээ ихэсдэг ба энэ нь магадгүй амьсгалын замын цочмог зовиурын хам шинж үүсэхэд нөлөөлдөг байж болох юм⁵³. Вирус биед нэвтэрсний дараа эзэн эсийн өвөрмөц бус дархлааны хариу урвалын хэвийн үйл ажиллагаа алдагдан улмаар их хэмжээний халдварт, үрэвслийн медиаторууд чөлөөлөгдөн вирус цааш халдвартлахаас өмнө хэсэг газарт үрэвслийн урвал хүчтэй өрнөх ба уг өвөрмөц бус дархлааны хариу урвалын хяналтгүй байдал нь уушги, холбох эд зэрэг эрхтэн тогтолцооны гэмтэл үүсэх гол шалтгаан байж болох юм^{56, 57}.

Толл тест рецептор зэрэг олон төрлийн дархлааны хариу урвалын цитокинууд дархлааны эсийн гадаргууд илчлэгддэг. SARS-CoV-2-ын бүтцийн болон бүтцийн бус олон төрлийн уураг нь TLR2, TLR4, TLR6-тай харилцан үйлчлэлцэх бөгөөд үүний дүнд бие махбодид цитокиний хэт идэвхжил үүсдэг⁵⁸⁻⁶². SARS-CoV-2-ын уургуудаар өдөөгдсөн цитокиний хэт идэвхжлийн улмаас үрэвслийн хариу урвал, INF-ий зохицуулга алдагдаж байгаа нь ажиглагдаж байна. Меилиод эгнээний эсүүдээс TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-1 α , IL-1 рецепторын антогонист (IL-1Ra), IP-10, MCP-1, MCP-3, CCL3 зэрэг үрэвслийн цитокин, хемокиний ялгаралт идэвхжсэнээр цитокиний шуурга үүсдэг ба эдгээр үрэвслийн молекул нь Т эсийн хомсдол, үрэвсэлт өвчний хүндрэл үүсгэх ба эрхтэн

тогтолцооны гэмтлийг өдөөж олон эрхтний дутагдалыг үүсгэн улмаар үхэлд хүргэх аюултай⁶³⁻⁶⁵. Мөн I-р хэлбэрийн IFN-р өдөөгдсөн эдийн гэмтэл нь вирусийн үржих боломжийг нэмэгдүүлж байдаг^{64, 66}.

Төрөлхийн дархлааны хариу урвалын дунд үүссэн хөмөкин, цитокин нь өвөрмөц дархлааны хариу урвалыг идэвхжүүлэх зохицуулгын эсүүдийг идэвхжүүлэх ба өвөрмөц дархлааны хариу урвалын процесс нь вирусийн халдвартыг сааруулж, өвчтөний эдгэрэлийн процесст чухал нөлөө үзүүлдэг.

1.7.2 SARS-CoV-2 ба өвөрмөц дархлааны хариу урвал:

Өвөрмөц дархлааны хариу урвал нь антиген илчлэгч эсийн тусламжтай идэвхжсэн Т болон В эсийн оролцоотой өрнөнө.

Антиген илчлэгч эс, амьсгалын замын эпителийн эсүүд нь SARS-CoV-2-ын пептидийг MHC ангийн молекулын хамтаар гадаргуудаа илчлэх ба үүний дунд гэнэн Т эсийн ялгаран хөгжил эрчимжин хүний бие махбодид өвөрмөц дархлааны хариу урвал өрнөж эхлэн^{67, 68}. Антиген илчлэгч эс нь антигенийг MCH II ангийн молекулын хамтаар гадаргуудаа илчлэх ба CD4+ T эс өвөрмөцөөр таньж идэвхжсэний дунд Th эс болон цааш ялгаран хөгждөг. CD4+T эсээс ялгарсан цитокиний нөлөөгөөр дархлааны эсүүдийн ялгаран хөгжил идэвхжинэ. Эпителийн эсүүд нь харийн антигенийг MHC I ангийн молекултай гадаргуу дээрээ илчлэхэд CD8+ эс таниж цаашид эс хордуулагч T эс (CTL) болон ялгаран хөгжинө. Вирусийн халдварт өртсөн эсийн илчилсэн MHC I ангийн молекултай илчилсэн антигений пептидийг эс хордуулагч T эс (CTL) таньж бай эстэй холбогдоноор мөхлөгтөө хуримтлагдсан эс хордуулагч уургууд болох гранзим, перфориныг чөлөөлсөний дунд халдварт өртсөн бай эсийн аппоптозыг эхлүүлдэг⁶⁹.

Коронавиуст халдвараар хүндрэл үүссэн ихэнх өвчтөнд тромбоцитопени болон лимфопени үүсдэг гол шалтгаан нь вирусийн халдвар нь гематопоэтик згнээний эсүүд, тромбоцитын нөхөн төлжилтийг дарангуйлдагт оршино. Мөн түүнээс гадна вирусийн халдварын нөлөөгөөр үүссэн дархлааны эсүүдийн хэт идэвхжил нь ялтас эсийн үүсэлт болон аggergациыг идэвхжүүлэх ба энэ нь захын цусанд их хэмжээний бичил тромб үүсэх шалтгаан болдог. Үүний улмаас автоэсрэгбиеүүд үүсч ялтас эсийн бөөгнөрөлийг устгаж эхэлдэг байна^{7, 70}. Мөн ихээр идэвхжсэн лимфоцит эсүүд нь дархлааны зохицуулах механизмын

нөлөөгөөр устаж улмаар захын цусан дахь ялтас эс болон дархлааны эсийн тоо буурдаг аж⁷¹⁻⁷³.

Шингэний дархлааны хариу урвал нь халдвартын эсрэг хүний биед үүссэн хамгаалах механизмын бас нэгэн гол хэсэг нь юм. Коронавирусийн халдварт өртсөн өвчтнүүдэд 7-14 хоногт захын цусанд үүссэн IgM-ийн түвшин хурдтай өсдөг ба халдварт авсанаас хойш 2 сарын дараа захын цусанд тодорхойлогдоггүй⁷⁴⁻⁷⁶. Харин халдвартын шинж тэмдэг илэрч эхэлснээс хойш 10 хоногт өвчтний захын цусанд вируст өвөрмөц IgG үүсч эхэлдэг ба халдварт авснаас хойш 21-25 хоногт IgG-ийн түвшин дээд хэмжээндээ хурдэг байна⁷⁷.

Халдвартын шинж тэмдэг илэрч эхэлснээс хойш 2-3 сарын дотор захын цусанд үүссэн өвөрмөц IgG-ийн түвшин буурч эхэлдэг боловч 8 сарын дараа ч захын цусны ийлдэст IgG тодорхойлогдоор байдаг.

Хэдийгээр захын цусанд дахь эсрэгбиесийн түвшин хугацаа хамааралтайгаар буурдаг боловч SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн В эсүүд нь хурдан хугацаанд өвөрмөц эсрэгбие үйлдвэрлэгч санамжийн эс болон хөгждөг болох нь судалгаагаар тогтоогдсон^{78, 79}.

1.7.3 SARS-CoV-2 ба вакцинаар өдөөгдсөн дархлааны хариу урвал:

Вакцин бүр өөр өөрийн онцлог давуу талтай өвөрмөц технологиор бүтээгдсэн ба эсийн болон шингэний дархлааны хариу урвал өдөөх чанар нь ялгаатай юм. Идэвхгүйжүүлсэн вируст суурилсан вакцин нь антиген илчлэгч эсийг сонгомолоор идэвхжүүлэх ба антиген илчлэгч эсээс IFN-ү ялгарч CD4 T, CD8 T эс, В эс зэрэг дархлааны хариу урвалд голлон оролцдог эсүүдийг идэвхжүүлдэг⁸⁰.

Вирусийн векторт суурилсан рекомбинант вакцинууд нь SARS-CoV-2 титэм уургийн геномын бүрэн дарааллыг аденоовирусийн векторт угсарсан бүтэцтэй бөгөөд уг трансгенээр дамжуулан байгалийн халдвартай ижил байдлаар эзэн эсрүү нэвтэрч сэргээнт эсэд илчлэгдэн улмаар TLR9 идэвхжих ба үүний дунд өвөрмөц бус дархлааны хариу урвалын гол цитокин болох нэгдүгээр төрлийн интерфероны ялгаралтыг эрчимжүүлдэг. Сэргээнт эсээс ялгарсан I-р төрлийн интерфероны шүүрэл нь вакцин хийсэн хэсэг газрын ойролцоо лимфийн зангилаа дахь гэнэн T эсэд очих ба үүний дунд CD8+T эс нь эс хордуулах үйлчлэл бүхий CTL, CD4+ T эс нь Т туслах эс болон ялгаран хөгжинө.

mPHX-д суурилсан вакцин нь антиген илчлэгч эсүүдийг идэвхжүүлэх ба антиген илчлэгч эсийн гадаргууд илрэх толл төст рецептор, 1-р төрлийн IFN-ий нөлөөгөөр Th1 эсийн идэвхжил өдөөгддөг. Мөн вирусийн титэм ургийг эзэн эс MHC I ангийн молекулын хамтаар гадаргуудаа илчлэх ба үүний дунд эс хордуулах урвал өрнөдөг байна^{67, 81}.

1.8 Нэмэлт вакцинуулалт буюу Booster вакцин:

КОВИД-2019-ын халдварт Дэлхий дахинд хурдацтай тархан цаг хугацаа өнгөрөхийн хэрээр КОВИД-2019-ийн эсрэг вакцины үр нөлөө буурч түүнчлэн SARS-CoV-2 вирусийн омикрон (эсвэл B.1.1.529) омог хүн амын дунд хурдацтай тархсанаар 2021 оны сүүлийн хагаст эрдэмтэд, нийгмийн эрүүл мэндийн байгууллагууд, засгийн газрууд вакцины нэмэлт тунг, өөрөөр хэлбэл, тус улсын хууль тогтоомжийн дагуу тогтоосон вакцины тунгаас нэмэлтээр хэрэглэх талаар хэлэлцэж өхэлсэн. Нэмэлт вакцины тунгийн аюулгүй байдал, бие махбодийн дархлааны хариу урвалыг өдөөх үүсгэгчийн талаарх мэдээлэл нь КОВИД-2019-ийн эсрэг ихэнх вакцинд батлагдсан бөгөөд эсрэгбие болон саармагжуулах хариу урвалыг нэмэгдүүлж байсан үр дүн гарсан байна. Нэмэлт тунгийн үр дүнтэй байдлын талаар Израиль улсад хийсэн хэд хэдэн судалгаагаар вакцины нэмэлт тун нь халдварт, хүнд хэлбэрийн КОВИД-2019, түүнчлэн КОВИД-2019 халвараас шалтгаалсан эмнэлэгт хэвтэх хүмүүсийн тоо, нас баралтыг бууруулахад үр дүнтэй болохыг тогтоожээ.

Дэлхий даяар 2021 оны 12-р сарын 31-ний байдлаар 500 сая гаруй нэмэлт тунг ихэвчлэн өндөр орлоготой болон дундаас дээш орлоготой орнуудад хэрэглэсэн байна. КОВИД-2019-ийн нэмэлт тунг хэрэглэх стратегийн үйл ажиллагааг явуулахын тулд ДЭМБ-аас гаргасан заавар зөвлөмжийн дагуу хийдэг. Тухайлбал, “Анхан шатны вакцинуулалтыг хийлгэсэн хүн амд нэмэлт тунг хийнэ (вакцины төрлөөс хамаарч КОВИД-2019-ийн вакцины нэг эсвэл хоёр тун)” гэж заасан байна^{82, 83}.

ХОЁРДУГААР БҮЛЭГ. ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ

2.1 Судалгааны загвар:

Энэхүү судалгааг байгууллагад суурилсан нэг агшингийн судалгааны загвараар хийж гүйцэтгэв.

2.2 Судалгааны хүрээ ба түүвэр:

Сайн дурын оролцогчдыг таниулсан зөвшөөрлийн үндсэн дээр судалгаанд хамруулсан бөгөөд улсын хэмжээнд Коронавируст халдварт SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинжуулалтанд ашигласан BIBP, ChAdOx1, Gam-COVID-Vac болон BNT162b2 гэсэн дөрвөн төрлийн вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан, судалгаанд хамруулах шалгуурыг хангасан 419 сайн дурын оролцогчид; SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинжуулалтанд хамрагдаагүй, халдварт өртөөгүй 100, SARS-CoV-2-ын халдварт өртсөн 131 сайн дурын оролцогчдыг судалгаанд хамруулав. Түүнчлэн ДЭМБ-ийн зөвлөмжийн дагуу ChAdOx1 болон BIBP вакцины хоёр тунд хамрагдсан оролцогчдод нэмэлт тунгаар BNT162b2 болон ChAdOx1 вакциныг хийсэн нийт 552 оролцогчийг хамруулав. Судалгаанд оролцсон нийт оролцогчдоос вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш 14, 28, 60 дахь хоногт захын цусны сорьц цуглуулав.

Уг судалгаа нь Эрүүл Мэндийн Яамны санхүүжилтээр хийгдсэн бөгөөд судалгааг санхүүжүүлэгч байгууллага ямар нэгэн ашиг сонирхол агуулаагүй болно.

Судалгаанд оролцогчдыг сонгосон байдал: Судалгаанд оролцогчдыг сонгохдоо дээрх 4 төрлийн вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан сайн дурын оролцогчдоос таниулсан зөвшөөрөл авч судалгаанд хамруулсан ба оролцогчид нь судалгааны явцад Коронавируст халдварт (Ковид-19)-т өртсөн бол судалгаанаас хасагдах шалгуур болсон. Судалгаанд оролцогчдын SARS-CoV-2-ын халдварт өртсөн эсэхийг батлах ПГУ шинжилгээг УХТЭ-ийн Нэгдсэн лабораторийн тасгийн Молекул биологийн лабораторит хийж гүйцэтгэв.

Сайн дурын үйлчлүүлэгчдийг судалгаанд хамруулах шалгуур:

1. Судалгаанд оролцогч нь нэг үйлдвэрийн вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан байх.
2. Судалгаанд оролцогч нь вакцины хоёр тунд хамрагдахын өмнө болон хамрагдсаны дараа Коронавируст халдварт (КОВИД-19)-аар өвдөөгүй байх.

3. Судалгаанд оролцогч нь судалгааны сорьц цуглуулахаас З хоногийн өмнө ПГУ-ын шинжилгээгээр Коронавируст халдвар (КОВИД-19)-т өртөөгүй нь батлагдсан байх.
4. Судалгаанд оролцогч нь вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш 14, 28, 60 дахь хоногт цусны сорьц өгсөн байх.
5. Судалгаанд оролцогч нь вакцины хоёр тунд хамрагдсан ба хамрагдсанаас хойш 14, 28, 60 дахь хоногт цусны сорьц өгсөн байх.

Сайн дурын үйлчлүүлэгчдийг судалгаанаас хасах шалгуур:

1. Судалгаанд оролцогч нь вакцины хоёр тунд хамрагдахын өмнө судалгааны явцад Коронавируст халдвар (КОВИД-19)-аар өвдсөн, халдвар нь ПГУ-ын урвалаар батлагдсан бол судалгаанаас хасах шалгуур болно.
2. Судалгаанд оролцогч нь хоёр өөр үйлдвэрийн эсвэл хоёр өөр төрлийн вакцинд хамрагдсан бол судалгаанаас хасах шалгуур болно.
3. Судалгаанд оролцогч нь вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш 14, 28, 60 дахь хоногт аль нэг хугацаанд нь цусны сорьц өгөөгүй тохиолдолд судалгаанаас хасах шалгуур болно.

Дөрвөн төрлийн вакцинд хамрагдсан бүлгийг сонгосон байдал:

- 1.1 Их Биртаний “AstraZeneca/ ChAdOx1” вакцины патентаар БНЭУ-д үйлдвэрлэсэн “ChAdOx1” вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан бүлэг (n=91).
- 1.2 БНХАУ-ын Sinopharm үйлдвэрийн BIBP вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан бүлэг (n=87).
- 1.3 ОХУ-ын Медгамал үйлдвэрийн Gam-COVID-Vac вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан бүлэг (n=218).
- 1.4 ХБНГУ-ын BioNTech үйлдвэрийн BNT162b2 вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан бүлэг (n=23).

Насны бүлгээр:

- a. 18-29
- b. 30-39
- c. 40-49
- d. 50-с дээш насны бүлэг тус бүрээс 14 дэх хоног, 28 дахь хоног, 60 хоногийн дараа буюу нийт 3 удаа сорьцыг цуглуулав.

A. Судалгаанд хамрагдагсдын шаардлагатай мэдээлэл:

1. Нас, хүйс, вакцины үйлдвэрлэгч, анхны тун хийлгэсэн огноо, хоёр дахь тун хийлгэсэн огноо, сорьц цуглуулсан огноо гэх мэт.

В. Судалгаанд хамрагдагсдын нэмэлт мэдээлэл:

1. Архаг өвчтэй эсэх
2. Вакцин хийлгэхийн өмнө болон дараа SARS-CoV-2-ын халдварт өртсөн эсэх (ПГУ-аар баталгаажсан)
- 3.Судалгаанд оролцогчид нь судалгааны явцад коронавирусийн халдварт өртсөн бол судалгаанаас хасагдахаар тооцов.

SARS-CoV-2-ын халдварт өртсөн бүлгийг сонгосон байдал: Вакцинд хамрагдаагүй, SARS-CoV-2-ын халдварт өртсөн бүлэг (n=71) 61 нь вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан боловч SARS-CoV-2-ын халдварт өртсөн (n=61) оролцогчид байлаа. Вакцинд хамрагдаагүй, халдварт өртсөн 2 бүлгийн оролцогдчын сорьцыг халдварт өртсөн нь батлагдсанаас хойш 14 дэх хоногт сорьц цуглуулсан.

Нэмэлт тунд хамрагдсан бүлгийг сонгосон байдал:

- 1.1 BIBP вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан нэмэлт тунгаар BNT162b2 вакцин хийлгэсэн бүлэг (BIBP+BNT162b2; n=219) .
- 1.2 ChAdOx1 вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан нэмэлт тунгаар BNT162b2 вакцин хийлгэсэн бүлэг (ChAdOx1+BNT162b2; n=214).
- 1.3 ChAdOx1 вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан нэмэлт тунгаар ChAdOx1/ChAdOx1 хийлгэсэн бүлэг (ChAdOx1+ ChAdOx1; n=109)

Насны бүлгээр:

- a. 18-29
- b. 30-39
- c. 40-49
- d. 50-с дээш насын бүлэг тус бүрээс 14 дэх хоног, 28 дахь хоног, 60 хоногийн дараа буюу нийт 3 удаа сорьцыг цуглуулав.

Таниулсан зөвшөөрөл авсан байдал: Бид судалгаанд оролцогчдын ерөнхий мэдээлэл (Овог, нэр, регистрийн дугаар, утасны дугаар, гэрийн хаяг гэх мэт) болон вакцинтай холбоотой асуулт, мэдээлэл мөн SARS-CoV-2-ын халдварт өртөлтийн талаарх мэдээлэл бүхий асуумж бүхий судалгааны зорилго, судалгаатай холбоотой бүхий л мэдээллийг агуулсан таниулсан зөвшөөрлийн хуудас бөглүүлэн судалгаанд сайн дураараа оролцогчдыг сонгон авсан.

2.3 Судалгааны материал цуглуулсан арга зүй:

Судалгааны ChAdOx1 болон B1BP вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан, Коронавируст халдварт (Ковид-19)-т өртөөгүй нийт 178 оролцогчийн цусны сорьцыг вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш 14, 28, 60 дахь хоногт тус тус цуглуулав.

Нийт 178 оролцогчийн 91 нь ChAdOx1 вакцины, 87 нь B1BP вакцины хоёр тунд тус тус хамрагдсан үйлчлүүлэгчид байлаа. Оролцогч тус бүрээс вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш 14, 28, 60 дахь хоногт сорьц цуглуулан нийт 534 сорьцонд дүн шинжилгээ хийлзээ. BNT162b2 болон ChAdOx1 вакцины нэмэлт тунд хамрагдсан оролцогчдоос мөн адил 14, 28, 60 дахь хоногт сорьц цуглуулан дүн шинжилгээ хийв.

Захын венийн судаснаас сорьц цуглуулсан арга зүй: Бид БНЭУ-ын ChAdOx1; БНХАУ-ын B1BP вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан, халдварт өртөөгүй нийт 178 оролцогч мөн нэмэлт тунд хамрагдсан 552 оролцогчыг таниулсан зөвшөөрлийн үндсэн дээр судалгаанд хамруулсан. Судалгаанд оролцогчдоос хоёр тун вакцин хийлгэсэнээс хойш болон нэмэлт тун хийлгэсэнээс хойш 14, 28, 60 хоногийн хугацаанд нийт 3 удаа захын венийн судаснаас MNS:4621:2008 стандартын дагуу 3-5 мл сорьц цуглуулсан. Судалгаанд оролцогчдын мэдээллийг нууцлах үүднээс оролцогч тус бүрт лабораторийн дугаар олгож кодлосон ба зөвхөн уг судалгааны зорилгоор судалгааны багийн гишүүд оролцогчдын талаарх мэдээллийг ашиглсан болно. Венийн судаснаас сорьц цуглуулах ажилбарт зөвхөн нэг удаагийн ариун хэрэгсэл ашигласан ба судалгаанд оролцогчдыг ямар нэг халдварт авах эрсдлээс бүрэн хамгаалж ажилласан⁸⁴.

Ажилбарт хэрэглэгдэх зүйлс:

1. 5 мл-ийн бүлэгнэлт идэвхжүүлэгч агуулсан вакум орчин бүхий нэг удаагийн хуруу шил
2. Сорьц авах нэг удаагийн зүү
3. Чангалаур
4. Зөөлөвч дэр
5. Ариутгалын спирт
6. Ариун хөвөн
7. Хөвөн тогтоох туузан наалт

Ажилбарын явц: Судалгаанд оролцогчийг өөрт нь эвтэй байрлалаар сорьцын ширээний ард суулган ямар ажилбарыг ямар зорилгоор хийх гэж байгаа тухайгаа тодорхой тайлбарласаны дараа гараа ариутган нэг удаагын цэвэр бээлий өмсэн нэг удаагийн зүү болон хуруу шилийг шалган үйлчлүүлэгчид танилцуулав.

Үүний дараа үйлчлүүлэгчийн нэг гарыг зөөлөвч дээр байрлуулаж, хатгах хэсгээс 2-3 см зайд чангалаурыг тавьж үйлчлүүлэгчийн гарыг атгуулав. Хатгах талбайг 70% спиртээр цусны урсгалын дагуу арчиж ариутгав. Нэг удаагын зүүг задлан хатгах талбайд 15 хэмийн өнцөг үүсгэн судсанд хатгалт хийж, цус зүүний үзүүрт орж ирмэгц вакум хуруу шилэнд зүүний нөгөө үзүүрийг бэхлэн үйлчлүүлэгчийн гарын атгалтыг тавиулж, чангалаурыг аажим суллав. Цус авч дуусмагч хатгалтын шархан дээр спирттэй хөвөн тавьж 2-5 минут цус тогтол дарахыг үйлчлүүлэгчид сануулав. Хэрэглэсэн зүү, хөвөн бээлий зэргийг зохих журмын дагуу ариутгаж, устгав. Авсан сорьцыг хаяглаж тэмдэглэгээ хийв.

Оролцогдоос цуглуулсан сорьцыг центрифугт (Rotina 300R, Hettich) 2000 эрг/минут хурдаар 15 минут эргүүлэн ийлдсийг ялгав. Ялгаж авсан сорьцыг -80°C (DF8520S-JABA, ShinBioBase) гүн хөлдөөгчинд хадгалав. Эсрэгбиен титрийн шинжилгээг Миндрей компани CL900i хемилюминесценци анализатораар SARS-CoV-2 Саармагжуулагч эсрэгбие/Neutralizing antibody, S-RBD-IgG, Total antibody тус тус цомгийг ашиглан тодорхойлов.

Судалгааны хүрээнд цуглуулсан 534 сорьцонд лабораторийн дугаар олгож УХТЭ-ийн Нэгдсэн лабораторийн тасгийн клиник лабораторийн хэсгийн -80°C (DF8520S-JABA, ShinBioBase) гүн хөлдөөгчинд хадгалсан бөгөөд зөвхөн уг төсөлт судалгааны зорилгоор ашиглагдах ба өөр зорилгоор ашиглагдахгүй болно.

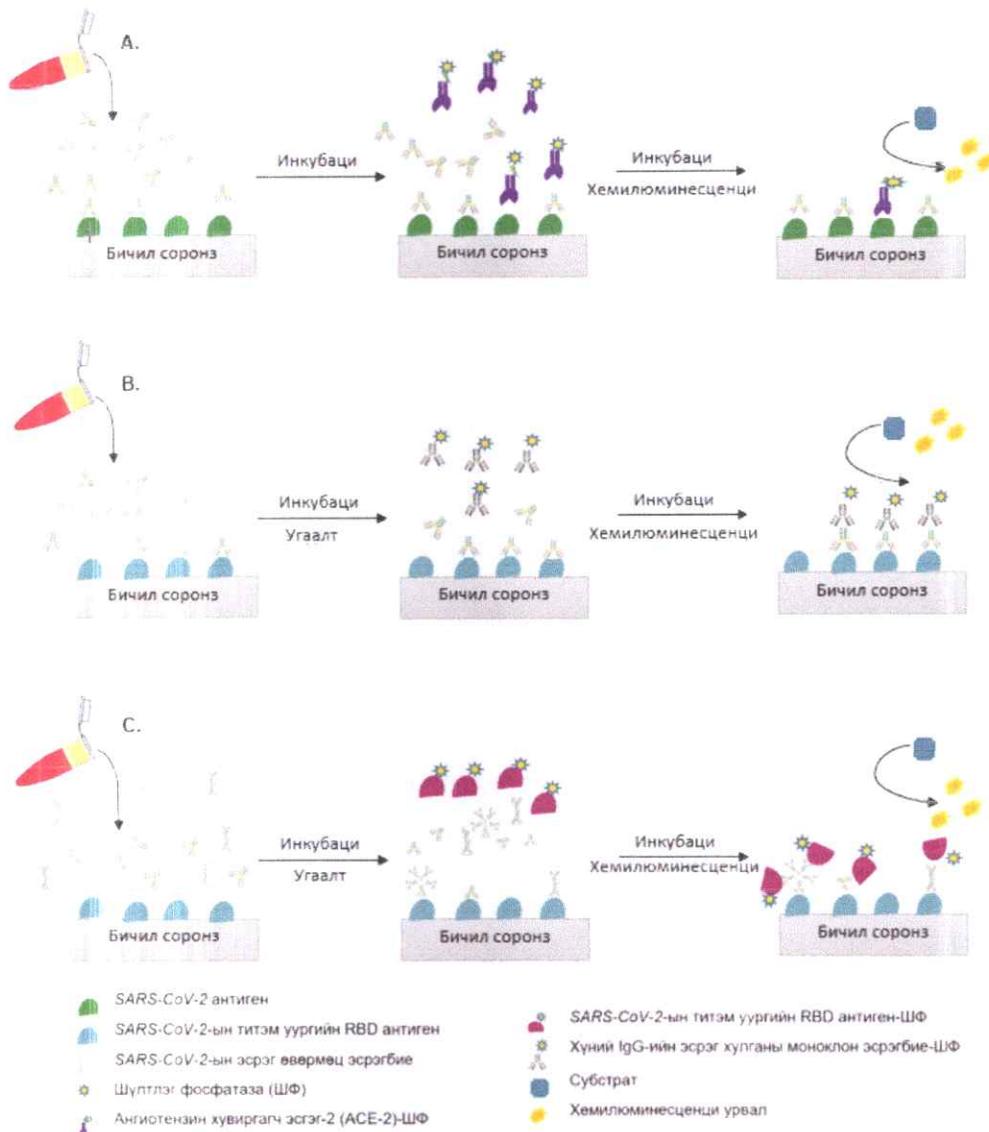
2.4 Судалгааны ажлын хэрэглэгдэхүүн:

Судалгаанд оролцогчдын захын цусны ийлдэс дэх SARS-CoV-2-ын титэм ургийн эсрэг үүссэн өвөрмөц саармагжуулагч эсрэгбиен түвшин, рецепторт холбогдох домеины эсрэг үүссэн эсрэгбиен түвшин, IgM, IgG, IgA түвшнийг Миндрей компанийн SARS-CoV-2 Neutralizing antibody ((CLIA) #2021010100), SARS-CoV-2 S-RBD-IgG ((CLIA) #2021030100), SARS-CoV-2 Total antibody ((CLIA) #2021010400) тус тус цомог ашиглан CL-900i хемилюминесцент анализатораар шинжлэв.

Манай орны хэмжээнд Коронавируст халдварт (Ковид-19)-ын эсрэг вакцинжуулалт 2021 оны 02 сарын 23-ны өдрөөс эхлэсэн бөгөөд эмч, эрүүл мэндийн ажилчид, цагдаа, цэргийн байгууллагын ажилчдыг вакцинжуулалтанд хамруулж эхлсэн билээ. Бид судалгаанд 2021 оны 03 сарын 10-аас 2021 оны 05 сарын 23-ны хугацаанд сайн дураараа судалгаанд оролцсон УХТЭ-ийн эрүүл мэндийн ажилчид болон Шинэ Монгол сургуулийн багш ажилчдаас цусны сорьц цуглуулж ийлдэс дэх SARS-CoV-2-ын титэм уургийн эсрэг үүссэн З төрлийн өвөрмөц эсрэгбиенеийн титрийн түвшнийг шинжилсэн.

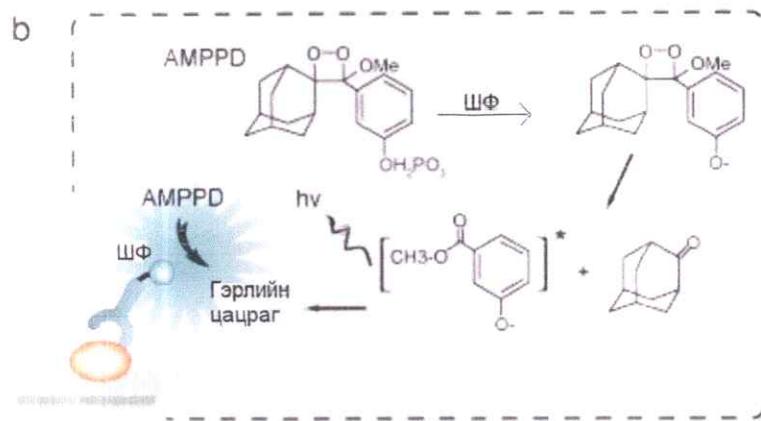
2.5 Сорьц шинжилсэн арга зүй:

БНХАУ-ын Миндрей ХХК-ийн CL900i нь ФХЭҮ -ын үечилсэн болон өрсөлдөн холбогдох хоёр төрлийн арга зүйд суурилсан бүрэн автомат хемилюминесценци аналзатор юм. Уг анализатор нь шүлтлэг фосфатаза (ШФ) эсгэгийн оролцоотой AMPPD (химийн нэршил нь 3 - (2' спироадмантан) - 4 - метокси - 4 - (3" - фосфорилокси) фенил - 1,2 - диоксетан)-ын катализын урвалын дүнд үүсэх 470 нм долгионы урттай хемилюминесценцийг фото мултифликатор хэсэгтээ бүртгэх ба тохируулгын мастер утга, харьцангуй гэрлийн нэгж (Relative light unit-RLU) болон З түвшний тохируулгын утга зэрэгт үндэслэн захын цусны ийлдсэнд тодорхойлогдсон өвөрмөц эсрэгбиенеийн түвшнийг тооцоолон тоон утгаар харуулдаг.



Зураг 1. CL900i Анализаторын ажиллах зарчим А

Тайлбар: Саармагжуулагч эсрэгбиеийн титрийг тодорхойлох өрсөлдөх арга зүйн зураглал, **B**-SARS-CoV-2-ын титэм уургийн рецептор холбогч домеины эсрэг үүссэн IgG-ийн титрийг тодорхойлох хоёр шатлалт үечилсэн арга зүйн зураглал, **C**-SARS-CoV-2-ын титэм уургийн рецептор холбогч домеины эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA титрийг тодорхойлох нэг шатлалт үечилсэн арга зүйн зураглал.



Зураг 2. Хемилюминесценци системийн урвалын бүдүүвч

Тайлбар: ШФ-АДМАНТАН хемилюминесценци урвалын зарчим нь 3-(2' спироадмантан)-4 метокси-4-3'- фосфорилокси) фенил-1,2-диоксетан нь шүлтлэг фосфатазын оролцоотой катализын урвалд орсны дунд үүссэн гэрлийн цацраг анализаторын фото мултифликатор хэсэгт бүртгэгдэнэ.

2.5.1 SARS-CoV-2-ын титэм уургийн эсрэг үүссэн саармагжуулагч эсрэгбиейн түвшнийг тодорхойлох оношлуурын цомог:

CL900i анализаторын SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн өвөрмөц саармагжуулагч эсрэгбиейн түвшнийг тодорхойлох цомог нь хемилюминесценци, өрсөлдөн холбогдох ФХЭУ шинжилгээний аргад үндэслэгдэх ба захын цусны ийлдэс дэх титэм уургийн эсрэг үүссэн саармагжуулагч эсрэгбиейн титрийн түвшнийг тоон аргаар илэрхийлдэг.

Эхний шатанд бичил соронзонд бэхлэсэн антиген бүхий урвалын хундагат хүний захын цусны ийлдсээс 10 мкЛ хэмжээтэйг нэмнэ. 10 минутын инкубацийн дараа шүлтлэг фосфатаза эсгэг бэхлэсэн ACE-2 урвалын хундагат нэмэгдэх ба саармагжуулагч эсрэгбие болон ACE-2 зэрэг нь бичил соронзонд бэхлэсэн антигены комплекстой өрсөлдөн холбогдоно. Угаагч уусмалын тусламжтай бичил соронзонд бэхлэсэн антигентэй холбогдоогүй бусад бүрдлүүд зайлуулагдана. Үүний дараа урвалын хундагат субстрат уусмал нэмэх ба бичил соронз-антигентэй холбогдсон ACE-2-шүлтлэг фосфатаза эсгэг субстратыг задлан катализын урвалд орж улмаар гэрэл үүсгэнэ. Уг урвалын дунд үүссэн гэрэл анализаторын фото мултифликатор хэсэгт бүртгэгдэх ба анализатор гэрлийн шингээлтийн утгыг харьцангуй гэрлийн нэгж (Relative light unit-RLU)-д хувирган тохируулгын мастер утга, 3 түвшний тохируулгын утга зэрэгт үндэслэн захын цусны ийлдсэнд тодорхойлогдсон өвөрмөц саармагжуулагч эсрэгбиейн түвшнийг тоон утгаар илэрхийлнэ. Шинжилгээний хариу AU/mL (Absorbance Unit

per mL) нэгжээр илэрхийлэгдэх ба босго утга нь 10 AU/ml байна. Цомог нь нийт 4 хэсгээс бүрдэнэ (Зураг 1, Хүснэгт 5).

2.5.2 SARS-CoV-2-ын титэм уургийн рецептор холбогч домеины (RBD) эсрэг үүссэн IgG-ийн түвшнийг тодорхойлох оношлуурын цомог:

CL900i анализаторын SARS-CoV-2-ын рецептор холбогч домеины эсрэг үүссэн өвөрмөц IgG-ийн түвшнийг тодорхойлох цомог нь хемилюминесценци, давхар үечилсэн (double sandwich) ФХЭУ аргад үндэслэгдэх ба захын цусны ийлдэс дэх титэм уургийн рецептор холбогч домеины эсрэг үүссэн IgG-ийн титрийн түвшнийг хоёр шатлалаар тодорхойлж тоон аргаар хариуг олгодог.

Эхний шатанд бичил соронзонд бэхлэсэн антиген бүхий хэсэгт хүний захын цусны ийлдээс 10 мкл хэмжээтэйг нэмэх ба ~10 минут инкубацийн хугацаанд ийлдэс дэх рецептор холбогч домеины эсрэг үүссэн IgG бичил соронzon бөмбөлөгт бэхлэгдсэн антигентэй өвөрмөцөөр холбогдох ба цомгийн угаагч уусмал антиген эсрэгбие бүхий дархан бүрдлээс бусад холбогдоогүй антиген, эсрэгбиенеийг урвалжийн талбраас угааж зайлцуулна. Үүний дараа хүний IgG-ийн эсрэг хулганы моноклон эсрэгбиед бэхлэсэн шүлтлэг фосфатаза эсгэгийг нэмэх ба антиген+anti-S-RBD-IgG+хүний иммуноглобулины эсрэг хулганы моноклонт эсрэгбие бүхий бүрдэл үүсэх ба угаагч уусмалын тусламжтай холбогдоогүй эсрэгбие зайлцуулагдана. Үүний дараа субстрат нэмэгдэх ба хулганы моноклон эсрэгбиед бэхлэсэн шүлтлэг фосфатаза эсгэгийн оролцоотой субстрат катализын урвалаар гэрэл үүснэ. Энэхүү хемилюминисценци урвалын дунд үүссэн гэрэл анализаторын фото мултифликатор хэсэгт бүртгэгдэх ба анализатор гэрлийн шингээлтийн утгыг харьцангуй гэрлийн нэгж (Relative light unit-RLU)-д хувирган тохируулгын мастер утга, З түвшний тохируулгын утга зэрэгт үндэслэн захын цусны ийлдсэнд тодорхойлогдсон өвөрмөц эсрэгбиенеийн титрийг тоон утгаар илэрхийлдэг. Шинжилгээний хариу AU/mL (Absorbance Unit per mL) нэгжээр илэрхийлэгдэх ба босго утга нь 10 AU/ml байна. Цомог нь нийт 5 хэсгээс бүрдэнэ (Зураг 1, Хүснэгт 5).

2.5.3 SARS-CoV-2-ын титэм уургийн RBD-ын эсрэг үүссэн нийт эсрэгбие (IgM, IgG, IgA)-ийн түвшнийг тодорхойлох оношлуурын цомог:

CL900i анализаторын SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн өвөрмөц эсрэгбиенеийн түвшнийг тодорхойлох цомог нь давхар үечилсэн (double sandwich) ФХЭБУ аргад үндэслэгдэх ба захын цусны ийлдэс дэх титэм уургийн RBD-ын эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA хэмжээг нэг шатлалаар тодорхойлж, хариуг тоон аргаар илэрхийлнэ.

Эхний шатанд бичил соронзонд бэхлэсэн антиген бүхий хэсэгт хүний захын цусны ийлдсээс 10 мкл хэмжээтэйг нэмэх ба ~10 минут инкубацийн хугацаанд ийлдэс дэх SARS-CoV-2-ын S-RBD-ын эсрэг эсрэгбиеүүд, бичил соронzon бөмбөлөгт бэхлэгдсэн антигентэй өвөрмөцөөр холбогдоноы дараа цомгийн угаагч уусмалаар дархан бүрдлээс бусад холбогдоогүй эсрэгбиийг урвалжийн талбраас угааж зайлцуулна. Үүний дараа шүлтлэг фосфатаза эсгэг бэхлэсэн S-RBD антиген нэмэх үед антиген+эсрэгбиет+антиген гэсэн бурдэл үүсэх ба угаагч уусмалын тусламжтай холбогдоогүй антиген зайлцуулагдана. Үүний дараа субстрат уусмал нэмэгдэх ба энэ үед S-RBD антигенд бэхлэгдсэн шүлтлэг фосфатаза эсгэгийн оролцоотой субстрат катализын урвалд орж улмаар гэрэл үүснэ. Энэхүү хемилюминесценци урвалын дунд үүссэн гэрлийг анализаторын фото мултифликатор хэсэгт бүртгэгдэх ба анализатор гэрлийн шингээлтийн утгыг харьцангуй гэрлийн нэгж (Relative light unit-RLU)-д хувирган тохируулгын мастер утга, 3 түвшний тохируулгын утга зэрэгт үндэслэн захын цусны ийлдсэнд тодорхойлогдсон SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн нийт өвөрмөц эсрэгбиийн түвшнийг тоон утгаар илэрхийлдэг. Шинжилгээний хариу AU/mL (Absorbance Unit per mL) нэгжээр илэрхийлэгдэх ба босго утга нь 10 AU/ml байна. Цомог нь нийт 4 хэсгээс бүрдэнэ (Зураг 1, Хүснэгт 5).

Хүснэгт 5. Гурван төрлийн цомгийн үндсэн бүрэлдэхүүн

Агуулагдахуун	Саармагжуулагч IgG	S-RBD IgG	IgM, IgG, IgA
Шинжилгээний үндсэн зарчим	Өрсөлдөх ФХЭУ -ын зарчимд үндэслэгдэнэ	Шууд бус үечилсэн ФХЭУ -ын аргад үндэслэгдэнэ.	Шууд ФХЭУ-ын аргад үндэслэгдэнэ.
Анхдагч антиген ^a	MES буфер бүхий Соронзон бөмбөлөгт бэхлэсэн SARS-CoV-2 S-RBD антиген	Соронзон бөмбөлөгт бэхлэсэн SARS-CoV-2 S-RBD антиген	Соронзон бөмбөлөгт бэхлэсэн SARS-CoV-2 S антиген
Хоёрдогч антиген/ эсрэгбие ^b	MES буфер бүхий Шүлтлэг фосфатаза бэхлэсэн Ангиотензин хувиргагч эсгэг-2	MES буфер бүхий Шүлтлэг фосфатаза бэхлэсэн хүний IgG-ийн эсрэг хулганы моноклоント IgG	MES буфер бүхий Шүлтлэг фосфатаза бэхлэсэн SARS-CoV-2-ын S-антиген
Идэвхжүүлэгч болон шингэлэгч уусмал Нэмэлт уусмал	MES буфер бүхий идэвхжүүлэгч уусмал	TRIS буфер бүхий сорьц шингэлэх уусмал	TRIS буфер бүхий сорьц шингэлэх уусмал
Тохируулгын уусмал	З түвшний (бага, дунд, өндөр) уусмал	З түвшний (бага, дунд, өндөр) уусмал	З түвшний (бага, дунд, өндөр) уусмал

Тайлбар: ^a- Захын цусан дахь өвөрмөц эсрэгбиетэй холбогдох антиген, ^b- хемилюминесценци урвалын бүрэлдэхүүн болох Шүлтлэг фосфатаза бэхлэсэн өвөрмөц антиген/эсрэгбие, хоёрдогч антиген/эсрэгбие нь эдгээр З цомог тус бүрт ялгаатай байна.

2.6 Үр дүнгийн статистик боловсруулалт:

Судалгааны үр дүнд дескриптив ба аналитик статистикийн аргуудыг ашиглан дүн шинжилгээ хийв. Үүнд: судалгаанд оролцогчдын нас, хүйс болон захын цусанд үүссэн эсрэгбиенеийн титрийн түвшин зэргийг түүврийн хувьсагчийн дундаж (mean, M) ба түүний стандарт хазайлт (standard deviation, SD), дундгийн 95%-ийн итгэмжлэх интервал (95% confidence interval, 95 CI), голч (түүврийг эрэмбэлэхэд голын байрлалтай байсан хувьсагч) ба хязгаарыг (түүврийн хамгийн бага ба хамгийн их утга) тодорхойлов.

Судалгааны ижил эрэмбийн бүлгүүд дэх хувьсагчийн дундаж үзүүлэлтийг хэлбэлзлийн дүн шинжилгээний арга (analysis of variance, ANOVA) ашиглан харьцуулж $p < 0.05$ үед статистикийн үнэн магадтай гэж үзэв. Судалгааны бүлгүүд эсрэгбие үүсэлтийн тархалтыг Пирсоны коэффициент (Pearson's Chi square, χ^2) ашиглан тодорхойлж $p < 0.05$ үед тархалтын үнэн магадтай ялгаа байна гэж үзэв.

Судалж буй үзэгдэл нь нэгэнт тогтоогдсон үзэгдэлтэй харилцан хамааралтай эсэхийг 2×2 хүснэгт зохиож⁸⁵ үнэлэв. Зохиосон хүснэгтээс дараах үзүүлэлтийг тооцоолж олов⁸⁶. Харьцуулсан харьцаа (Odd Ratio)-г олохдоо:

$$XX = \frac{a/b}{c/d}$$

Харьцуулсан харьцаа (XX, англ. odds ratio, OR) нь судалж буй ба тогтоогдсон эсрэгбиен титр (үзэгдэл)-ийн хооронд хамаарал байгаа эсэхийг заана. $XX = 1.0$ байх нь хоорондоо хамааралгүйг, $XX > 1.0$ байх нь шууд хамааралтайг, $XX < 1.0$ байх нь урвуу хамааралтайг илтгэнэ.

$$X\mathcal{E} = \frac{a/(a+c)}{b/(b+d)}$$

Харьцангуй эрсдэл (relative risk, RR) нь судалж буй эсрэгбиен түвшин (үзэгдэл) үүссэн ба үүсээгүй бүлэгт тогтоогдсон эсрэгбиен титр үүсэх харьцуулсан харьцааг харуулна. $X\mathcal{E} = 1.0$ үед судалж буй ба тогтоогдсон эсрэгбиен түвшин хоорондоо хамааралгүйг, $X\mathcal{E} < 1.0$ үед судалж буй эсрэгбиен түвшин (үзэгдэл) илрэх нь тогтоогдсон түвшин (үзэгдэл)-гүй байхыг, $X\mathcal{E} > 1.0$ үед тогтоогдсон түвшинтэй (үзэгдэл)-тэй байхыг илтгэнэ. XX ба X\mathcal{E} нь Пирсоны Хи-квадрат (Pearson's Chi square, χ^2) ба Фишерийн нарийвчилсан сорилын (Fisher's exact test) статистик магадлал $p < 0.05$ үед ач холбогдолтой байна.

Судалгаанд оролцогчдын захын цусанд үүссэн эсрэгбиен түвшинд нөлөөлж буй хүчин зүйлсийг дараах аргаар үнэлэв. Үүнд:

1. Хоёр тун вакцинуулалтаас хойших эсрэгбиен титрын тархалтыг хувиар илэрхийлж, харьцуулсан статистикийн ач холбогдлыг Пирсоны коэффициент (Pearson's Chi square, χ^2), эсвэл харьцуулсан харьцаа (XX) ба Фишерийн нарийвчилсан сорил (Fisher exact test)-оор үнэлэв.
2. Харьцангуй эрсдэл бүхий хүчин зүйл нь тодорхой нөхцөлд, тухайлбал цаг хугацаа болон үйлчлүүлэгчдийн нас нь эсрэгбиен үүсэлтэд нөлөөлөх магадлалыг эрсдлийн харьцаагаар (ЭХ, англ. hazard ratio, HR) үнэлэв. ЭХ=1.0 үед тухайн хүчин зүйл эрсдэлгүй, < 1.0 үед эрсдэл буурч байгааг, > 1.0 үед эрсдэл нэмэгдэж байгааг илэрхийлнэ. ЭХ ба түүний 95%-ийн итгэмжлэх интервалыг Коксийн регрессийн сорил ашиглан (exp/B) тодорхойлж $p < 0.05$ үед статистикийн үнэн магадтай эрсдэл байна гэж үзэв. Эрсдэлийн харьцааг

тодорхойлох томъёог энд үзүүлэв.

3. 2 төрлийн вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиенийн үүсэлт ба наснаас хамаарсан нөлөөллийн хөдлөл зүйг Каплан-Мейерийн муруйгаар дүрслэн үзүүлж муруйн хөдлөл зүйг Мантел-Коксын сорилоор (Mantel-Cox Log-Rank test) харьцуулан $p < 0.05$ үед статистикийн ач холбогдолтой нөлөөлөл байна гэж үзэв.

$$\chi^2 = \frac{O_A(t)/E_A(t)}{O_B(t)/E_B(t)}$$

Энд: $O_{A(t)}$ – А хүчин зүйл үйлчилсэн бүлэгт t хугацаанд илэрсэн (observed) тохиолдлын тоо; $E_{A(t)}$ – А хүчин зүйл үйлчилсэн бүлэгт t хугацаанд илрэх (expected) тохиолдлын тоо; $O_{B(t)}$ – А хүчин зүйл үйлчлээгүй бүлэгт t хугацаанд илэрсэн (observed) тохиолдлын тоо $E_{B(t)}$ – А хүчин зүйл үйлчлээгүй бүлэгт t хугацаанд илрэх (expected) тохиолдлын тоо

Статистик боловсруулалтыг GraphPad Prism (version 9.3.1) статистикийн программ ашиглан гүйцэтгэв.

ГУРАВДУГААР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН

ChAdOx1 болон B1BP вакцины хоёр тунд хамрагдсан 178, Cam-COVID-Vac болон BNT162b2 вакцины хоёр тунд хамрагдсан 241 нийт 419 сайн дурын оролцогчдыг таниулсан зөвшөөрлийн үндсэн дээр судалгаанд хамруулсан бөгөөд эдгээр оролцогчдын 87 нь B1BP вакцины хоёр тунд хамрагдсан, 91 оролцогч ChAdOx1 вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан үйлчлүүлэгчид байв. Нийт оролцогчдын 51(32.0%) нь 18-29 насны, 68 (38.2%) нь 30-39 насны, 36 (20.2%) нь 40-49 насны иргэд байсан бол 23 (12.9%) нь 50-аас дээш насны, 50 (28.1%) нь эрэгтэй, 128 (71.9%) нь эмэгтэй сайн дурын оролцогч байсан (Хүснэгт 6).

3.1 ChAdOx1 болон B1BP вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиесийн титрийн хугацаанаас хамааралтай өөрчлөлтийг судалсан дүн:

ChAdOx1 болон B1BP вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн 3 төрлийн эсрэгбиесийн титр вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш 14 дэх хоногт хамгийн өндөр байсан бөгөөд 60 дахь хоногт ийлдэс дэх эсрэгбиесийн түвшин буурсан дүн ажиглагдлаа. Тухайлбал саармагжуулагч IgG-ийн титр вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш 14 дэх хоногт 50.9 ± 62.5 AU/ml буюу нийт оролцогчдын 20 (11.2%)-д нь саармагжуулагч эсрэгбие 10AU/ml-с бага үүссэн үр дүн гарсан. Харин хоёр тун вакцинжуулалтаас хойш 60 дахь хоногт саармагжуулагч эсрэгбиесийн титр 21.5 ± 25.3 AU/ml буюу нийт оролцогчдын 65 (36.5%)-д 10 AU/ml-с бага тодорхойлогдсон байлаа.

Оролцогчдын захын цусанд SARS-CoV-2-ын S-RBD IgG вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш 14 дэх хоногт 179.5 ± 156.5 AU/ml буюу нийт оролцогчдын 13 (7.03%)-д нь 10AU/ml-с бага тодорхойлогдсон бол 60 дахь хоногт 99.3 ± 135.4 AU/ml буюу 25 (14.0%)-д нь 10AU/ml-с бага болж буурсан үр дүн тодорхойлогдов.

Мөн захын цусанд SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA эсрэгбиесийн титр хоёр тун вакцинжуулалтаас хойш 14 дэх хоногт 179.5 ± 156.5 AU/ml буюу оролцогчдын 10 (5.6%)-д 10AU/ml-с бага тодорхойлогдсон бол 60 дахь хоногт 336.9 ± 338.6 болж буурсан буюу оролцогчдын 12 (6.7%)-д нь 10AU/ml-с бага тодорхойлогдсон байлаа (Хүснэгт 6,7).

ChAdOx1 болон B1BP вакцины бүлгийн оролцогчдод үүссэн эсрэгбиесийн титрийг 14, 28, 60 хоногийн хугацаанд харьцуулан судлахад хоёр тун вакцинжуулалтаас хойш 60 дахь хоногт хоёр вакцины бүлгийн оролцогчдод

SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн 3 төрлийн эсрэгбиесийн титр тус бүр статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн ажиглагдав. BIBP вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн саармагжуулагч IgG-ийн титр 34 (39.08%)-д нь 10 AU/mL-ээс их хэмжээтэй үүссэн бол ChAdOx1 вакцины бүлгийн оролцогчдын 79 (86.81%)-д 10 AU/mL-ээс их хэмжээнд үүссэн байлаа ($\bar{X} = 10.26$ (4.74-21.56), $p < 0.0001$). S-RBD IgG BIBP вакцины бүлгийн оролцогчдод 65 (74.71%)-д нь 10 AU/mL-ээс их хэмжээтэй үүссэн бол ChAdOx1 вакцины бүлгийн оролцогчдын 88 (96.70%)-д 10 AU/mL-ээс их хэмжээтэй үүссэн байлаа ($\bar{X} = 9.93$ (3.13-32.22), $p < 0.0001$). SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA эсрэгбиесийн титр BIBP вакцины бүлгийн оролцогчдын 76 (87.36%)-д нь 10 AU/mL-ээс их хэмжээтэй үүссэн бол 90 (98.90%)-д 10 AU/mL-ээс их хэмжээтэй үүссэн ($\bar{X} = 13.03$ (2.21-142), $p < 0.05$) үр дүн тодорхойлогдоо (Хүснэгт 8).

Хүснэгт 6. BIBP болон ChAdOx1 вакцины бүлгийн эсрэгбиесийн титр

	Үзүүлэлт	BIBP (n=87)	ChAdOx1 nCoV-19 (n=91)	Нийт (n=178)
Насны бүлэг	18-29	25.7±2.4	25.3±2.5	25.5±0.2
	30-39	34.8±2.9	35.0±2.5	34.9±0.1
	40-49	44.8±2.6	44.4±2.7	44.6±0.2
	50<	57.5±5.8	56.8±6.9	56.9±6.5
Хүйс	Эрэгтэй	27 (31.0%)	23 (25.2%)	50 (28.1%)
	Эмэгтэй	60 (68.9%)	68 (74.7%)	128 (71.9%)
Саармагжуулагч IgG (AU/ml)	14 дэх өдөр	40.1±50.5	61.8±74.4	50.9±62.5
	28 дахь өдөр	38.1±61.8	45.0±58.9	41.5±60.3
	60 дахь өдөр	14.6±28.8	28.4±21.8	21.5±25.3
S-RBD IgG (AU/ml)	14 дэх өдөр	136.0±126.6	223.0±186.5	179.5±156.5
	28 дахь өдөр	119.6±133.2	170.0±166.3	144.8±149.8
	60 дахь өдөр	50.3±113.4	148.2±157.3	99.3±135.4
IgM, IgG, IgA (AU/ml)	14 дэх өдөр	443.3±423.8	1002.9±510.4	732.1±509.4
	28 дахь өдөр	385.6±466.1	735.9±510.4	560.58±488.3
	60 дахь өдөр	155.8±292.3	518.0±384.9	336.9±338.6

Тайлбар: S-RBD IgG-титэм уургийн рецепторт холбогдох домеинийн эсрэг үүссэн иммуноглобулин G, AU/ml absorbance/ml (мл дэх гэрлийн шингээлтийн утга), хүснэгтэнд бичигдсэн утгууд нь хувь болон дундаж утга± стандарт хазайлтаар илэрхийлэгдсэн.

Хүснэгт 7. ChAdOx1 болон BIBP вакцины хоёр тунгийн дараах эсрэгбиесийн титрийн хувь

Үзүүлэлт		BIBP n=87	ChAdOx1 n=91	Нийт n=178
Насны бүлэг	18-29	19 (21.8%)	27 (29.6%)	51(32.0%)
	30-39	28 (32.2%)	34 (37.3%)	68 (38.2%)
	40-49	21 (24.2%)	22 (24.1%)	36 (20.2%)
	50≤	19 (21.8%)	8 (8.7%)	23(12.9%)
Хүйс	Эрэгтэй	27 (54%)	23 (46.0%)	50 (28.1%)
	Эмэгтэй	60 (46.8%)	68(53.13%)	128 (71.9%)
(14 дэх хоног)	Саармагж уулагч IgG	Сөрөг (<10AU/mL) Эрэг (≥10AU/mL)	11 (12.64%) 76 (87.36%)	9 (9.89%) 82(90.11%)
	S-RBD-IgG*	Сөрөг (<10AU/mL) Эрэг (≥10AU/mL)	6 (6.9%) 81 (93.10%)	7 (7.69%) 84 (92.31%)
	IgM, IgG, IgA	Сөрөг (<10AU/mL) Эрэг (≥10AU/mL)	3 (3.45%) 84 (96.55%)	7 (7.69%) 84(92.31%)
	Саармагж уулагч IgG	Сөрөг (<10AU/mL) Эрэг (≥10AU/mL)	15 (17.24%) 72 (82.76%)	8 (8.79%) 83(91.21%)
(28 дахь хоног)	S-RBD-IgG*	Сөрөг (<10AU/mL) Эрэг (≥10AU/mL)	8 (9.20%) 79 (90.80%)	2 (2.20%) 89(97.80%)
	IgM, IgG, IgA	Сөрөг (<10AU/mL) Эрэг (≥10AU/mL)	5 (5.75%) 82 (94.2%)	0 (0.00%) 91(100.0%)
	Саармагж уулагч IgG	Сөрөг (<10AU/mL) Эрэг (≥10AU/mL)	53(60.92%) 34 (39.08%)	12(13.19%) 79(86.81%)
	S-RBD-IgG*	Сөрөг (<10AU/mL) Эрэг (≥10AU/mL)	22 (25.29%) 65 (74.71%)	3 (3.3%) 88 (96.7%)
(60 дахь хоног)	IgM, IgG, IgA	Сөрөг (<10AU/mL)	11 (12.64%)	1 (1.10%)
				12 (6.7%)

Э е р э г (≥10AU/mL)	76 (87.36%)	90 (98.9%)	166 (93.2%)
-------------------------	-------------	------------	-------------

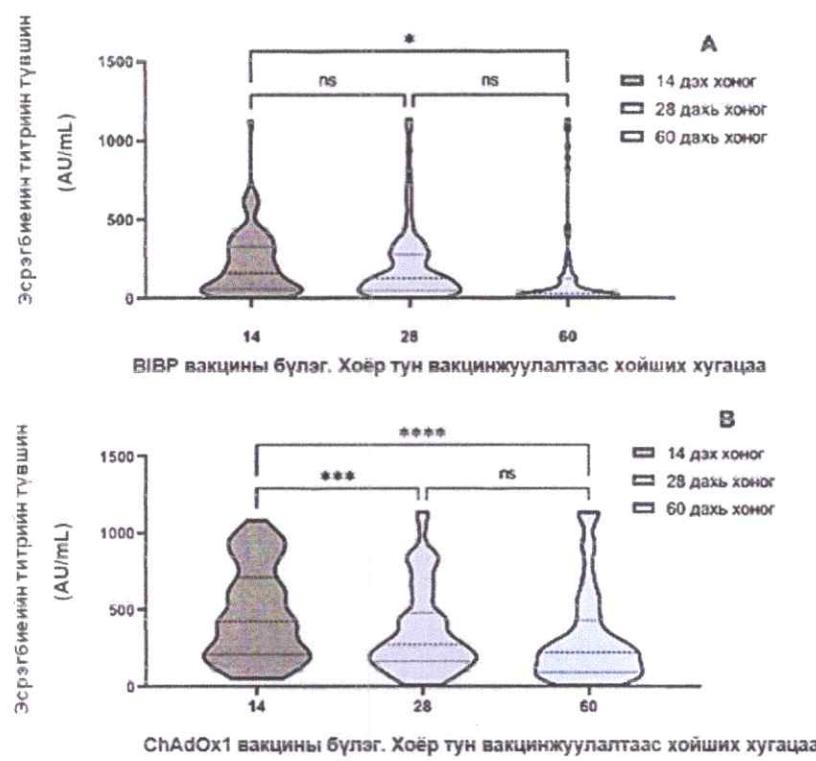
Тайлбар: S-RBD-IgG*-титэм уургийн рецепторт холбогдох домеины эсрэг үүссэн иммуноглобулин-G, AU/ml absorbance/ml (мл дэх гэрлийн шингээлтийн утга), (Пирсоний Хи квадрат сорил).

Хүснэгт 8. ChAdOx1 болон BIBP вакцины бүлгүүд дэх эсрэгбиесийн титрийн харьцуулалт

Хугацаа	Вакцины бүлэг	Саармагжуулагч IgG			95 CI ^b				
		Э е р э			Нийт	XX ^a	Бага	Их	pValue
		Сөрөг 10>U/mL	Г 10≤U/m L						
14 дэх хоног	BIBP	11 (12.64%)	76 (87.36%)	87	91	1.31 9	0.52	3.149	0.6385
	ChAdOx1	9 (9.89%)	82 (90.11%)	91					
28 дахь хоног	BIBP	15 (17.24%)	72 (82.76%)	87	91	2.16 1	0.86	5.238	0.1184
	ChAdOx1	8 (8.79%)	83 (91.21%)	91					
60 дахь хоног	BIBP	53 (60.92%)	34 (39.08%)	87	91	10.2 6	4.74	21.56	<0.0001
	ChAdOx1	12 (13.19%)	79 (86.81%)	91					
S-RBD IgG			95 CI ^b						
Хугацаа	Вакцины бүлэг	Э е р э			Нийт	XX ^a	Бага	Их	pValue
		Сөрөг 10>U/mL	Г 10≤U/m L						
		6 (6.9%)	81 (93.10%)	87					
14 дэх хоног	BIBP	7 (7.69%)	84 (92.31%)	91	91	0.89	0.28	2.515	>0.9999
	ChAdOx1	2 (2.20%)	89 (97.80%)	91					
28 дахь хоног	BIBP	22 (25.29%)	65 (74.71%)	87	91	4.50	1.05	21.45	0.0536
	ChAdOx1	3 (3.30%)	88 (96.70%)	91					
IgM, IgG, IgA			95 CI ^b						
Хугацаа	Вакцины бүлэг	Сөрөг 10>U/mL	Э е р э Г	Нийт	XX ^a	Бага	Их	pValue	

		10≤U/m				L							
		3 (3.45%)	84 (96.55%)	87		0.43	0.12	1.625	0.3308				
14 дэх хоног	BIBP	3 (3.45%)	84 (96.55%)	87						-	1.58	-	0.0263
	ChAdOx1	7 (7.69%)	84 (92.31%)	91									
28 дахь хоног	BIBP	5 (5.75%)	82 (94.25%)	87						-	1.58	-	0.0263
	ChAdOx1	0 (0.00%)	91 (100.0%)	91									
60 дахь хоног	BIBP	11 (12.64%)	76 (87.36%)	87						13.0	2.21	142	0.0021
	ChAdOx1	1 (1.10%)	90 (98.90%)	91									

Тайлбар: S-RBD IgG-титэм уургийн рецепторт холбогдох домеинийн эсрэг үүссэн иммуноглобулин G, ^a Харьцуулсан харьцаа (англ. Odd ratio), ^b 95% итгэлцлийн интервал, (Фишерийн нарийвчилсан сорил).

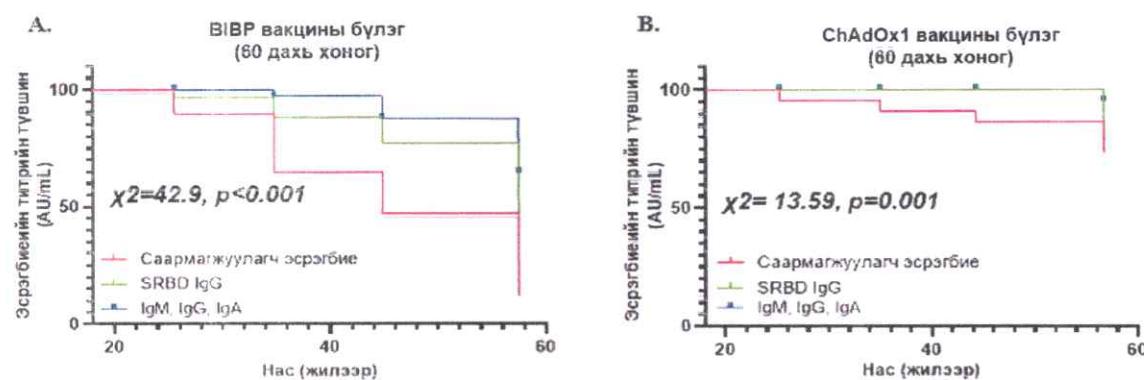


Зураг 3. Хоёр вакцины бүлэг дэх 3 төрлийн эсрэгбиийн титрийн түвшин ба хугацааны хамаарал.

Тайлбар: А-БИВР вакцины бүлгийн оролцогчдод үүссэн 3 төрлийн эсрэгбиийн титрийн түвшин ба хугацааны хамаарал, В-ЧАДОХ1 вакцины бүлгийн оролцогчдод үүссэн 3 төрлийн эсрэгбиийн түвшин ба хугацааны хамаарал, вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш 14 дэх хоног (тод саарал), 28 дахь хоног (ягаан), 60 дахь хоног (цэнхэр) дахь эсрэгбиийн титрийн харьцуулалт (ANOVA).

3.2 ChAdOx1 болон B1BP вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиесийн титрийн наснаас хамаарлыг харьцуулан судалсан дүн:

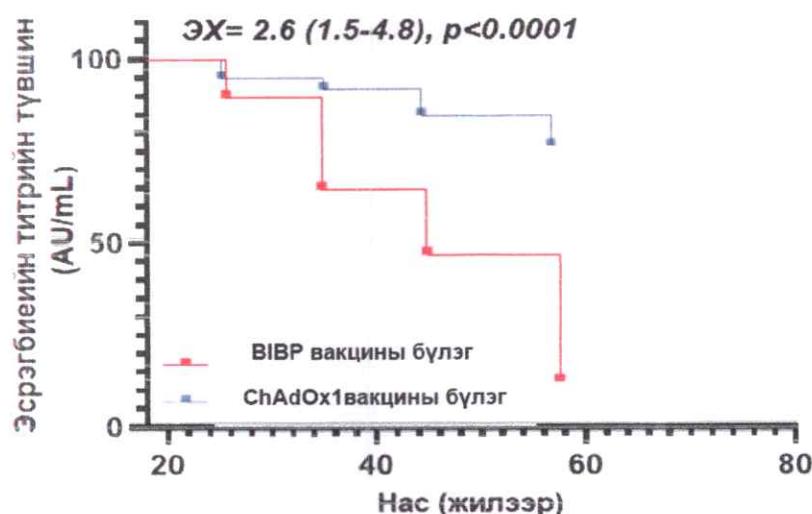
Оролцогчдын захын цусанд үүссэн 3 төрлийн эсрэгбиесийн түвшин нь оролцогчдын наснаас хамаарсан эрсдэл байгаа эсэхийг судлахад B1BP вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшин бусад 2 төрлийн эсрэгбиесийн титрийн түвшнийгээс эрс ялгаатай үр дүн ажиглагдлаа ($p<0.001$, $p=0.001$), (Зураг.4).



Зураг 4. Оролцогчдын захын цусан дахь эсрэгбиесийн түвшний наснаас хамаарсан логарифм функц

Тайлбар: А-B1BP вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн саармагжуулагч IgG (улаан шугам), S-RBD IgG (ногоон шугам), IgM, IgG, IgA (хөх шугам)-ийн наснаас хамаарсан логарифм функц, В-ChAdOx1 вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн саармагжуулагч IgG (улаан шугам), S-RBD IgG (ногоон шугам), IgM, IgG, IgA (хөх шугам)-ийн наснаас хамаарсан логарифм функц.

Иймээс бид саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн наснаас хамаарсан ялгаатай байдлыг судлав. Хоёр вакцины бүлгийн оролцогчдын саармагжуулагч эсрэгбиесийн түвшнийг харьцуулан судлахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдлаа ($\bar{X}=2.6(1.5-4.8)$, $p<0.0001$).



Зураг 5. Вакцины хоёр бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь саармагжуулагч эсрэгбиийн түвшний наснаас хамаарсан логарифм функци

Тайлбар: BIBP вакцины бүлгийн оролцогчдын насны бүлэг (улаан шугам), ChAdOx1 вакцины бүлгийн оролцогчдын насны бүлэг (хөх шугам), ЭХ, эрсдлийн харьцаа түүний 95%-ийн итгэмжлэлийн интервал (Каплан-Мейерийн муруй, Кокс регрессийн аргаар тооцоолов).

3.3 Эсрэгбиийн титрийн үүсэлт ба нөлөөлөх хүчин зүйлсийг судалсан дүн:

Бидний судалгаагаар BIBP вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн эсрэгбиийн түвшин ChAdOx1 вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн эсрэгбиийн түвшинтэй харьцуулахад харьцангуй бага гарсан тул эсрэгбиийн титрт судалгаанд оролцогчдын нас, хүйс мөн вакцины төрөл нөлөөлж байгаа эсэхийг олон гишүүнт логистик регрессийн анализаар судаллаа. Хүснэгт 9-өөс харахад захын цусан дахь эсрэгбиийн үүсэлтэд оролцогчдын нас, хүйс нөлөөлөөгүй дүн тодорхойлогдсон. Мөн вакцины төрөл нь эсрэгбиийн үүсэлтэд нөлөөлөөгүй үр дүн ажиглагдсан. Өөрөөр хэлбэл энэ хоёр вакцины хоёр тунд хамрагдсан ямар ч тохиолдолд захын цусанд SARS-CoV-2-ын эсрэг эсрэгбие үүсч байгаа үр дүн тодорхойлогдлоо (Хүснэгт 9).

Хүснэгт 9. Эсрэгбиийн титр ба хүчин зүйлсийн нөлөөлөл

Нэг гишүүнт логистик регресс		95% CI ^b		
Төрөл	XX ^a	Бага	Их	pValue
Насны бүлэг:	1.319	0.584	3.144	0.5127
Насны бүлэг (18-29)	0.8	0.1088	4.031	0.7987
Насны бүлэг (30-44)	1.652	0.1879	14.54	0.6274
Насны бүлэг (45-60)	0.253	0.03685	1.059	0.092
Насны бүлэг (60<)	2.13	0.08189	55.45	0.5986

Хүйс (эр)	0.7981	0.2845	2.076	0.6517
Вакцины төрөл (B1BP)	0.7778	0.03954	5.039	0.8224

Тайлбар: ^aХарьцуулсан харьцаа (англ. odd ratio), ^b95% итгэлцлийн интервал, (Олон гишүүнт логистик регрессийн сорил).

3.4 Gam-COVID-Vac болон BNT162b2 вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиесийн титрийн хугацаанаас хамааралтай өөрчлөлтийг судалсан дүн:

Gam-COVID-Vac болон BNT162b2 вакцины хоёр тунд хамрагдсан нийт 241 сайн дурын оролцогчдын 218 нь Gam-COVID-Vac вакцины хоёр тунд хамрагдсан, 23 оролцогч BNT162b2 вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан үйлчлүүлэгчид байв. Gam-COVID-Vac вакцины бүлгийн оролцогчдын 45 (20.6%) нь 18-29 насны, 40 (18.3%) нь 30-39 насны, 56 (26%) нь 40-49 насны иргэд байсан бол 50 (23%) нь 50-аас дээш насны, 27 (12.1%) нь эрэгтэй, 151 (57.5%) нь эмэгтэй сайн дурын оролцогч байлаа.

Харин BNT162b2 вакцины хувьд судалгаа эхлэх үед улсын хэмжээнд BNT162b2 вакциныг зөвхөн зорилтот бүлгийн хүн амыг вакцинжуулахад ашиглаж байсан бөгөөд бидний судалгаанд хамрагдсан BNT162b2 вакцины бүлгийн оролцогчид нь УХТЭ-ийн гемодиализын тасгаар үйлчлүүлдэг 50-аас дээш насны 23 (100%), 12 (52.2%) эрэгтэй, 11 (47.8%) эмэгтэй оролцогчид байв.

Gam-COVID-Vac вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн 3 төрлийн эсрэгбиесийн титр дээр дурдсан вакцины бүлгийн адилаар хоёр тунд хамрагдсанаас хойш 14 дэх хоногт хамгийн өндөр тодорхойлогдоод 60 дахь хоногт буурсан дүн ажиглагдлаа. Тухайлбал Gam-COVID-Vac бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь саармагжуулагч IgG-ийн титр вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш 14 дэх хоногт 153.5 ± 146.2 AU/ml тодоройлогдсон бол 60 дахь хоногт 95.1 ± 105.6 болж буурсан бөгөөд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн ажиглагдлаа ($p=0.03$).

Оролцогчдын захын цусанд SARS-CoV-2-ын S-RBD IgG вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш 14 дэх хоногт 386.2 ± 317.1 AU/ml тодорхойлогдсон бол 60 дахь хоногт 275.7 ± 271.3 AU/ml болж буурсан статистикин ялгаатай үр дүн тодорхойлогдов ($p=0.03$).

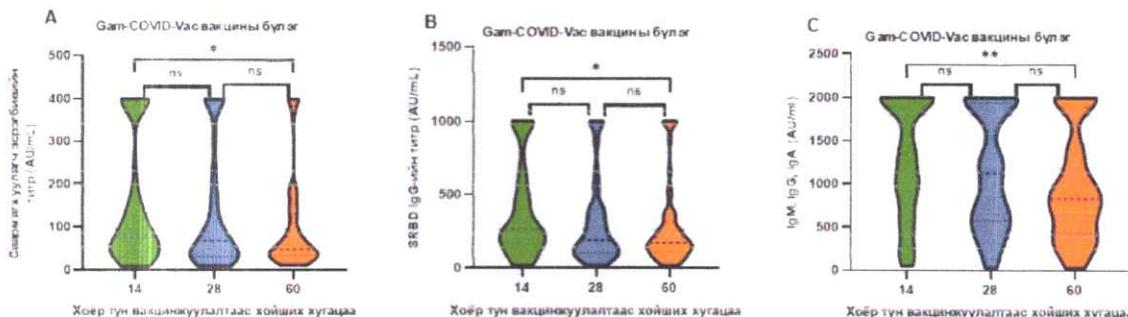
Мөн захын цусанд SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA эсрэгбиесийн титр хоёр тун вакцинжуулалтаас хойш 14 дэх хоногт 1307.5 ± 658.9 AU/ml тодорхойлогдсон бол 60 дахь хоногт 974.6 ± 625 болж буурсан үр дүн тодорхойлогдлоо ($p=0.02$) (Хүснэгт 10), (Зураг 6).

Харин BNT162b2 вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь дээрх 3 төрлийн эсрэгбиесийн титрийн түвшин харьцангуй тогтвортой бууралттай буюу 14 болон 60 дахь хоногт тодорхойлогдсон эсрэгбиесийн титрийн түвшин нь статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй (Хүснэгт 10), (Зураг 7).

Хүснэгт 10. Gam-COVID-Vac болон BNT162b2 вакцины хоёр тунгийн дараах эсрэгбиесийн титрийн хувь

	Үзүүлэлт	Gam-CO VID-Vac (n=218)	BNT162b2 (n=23)	Нийт (n=241)
Насны бүлэг	18-29	45 (20.6%)	-	45 (20.6%)
	30-39	40 (18.3%)	-	40 (18.3%)
	40-49	56 (26%)	-	56 (26%)
	50<	50 (23%)	23 (100%)	73 (35.1%)
Хүйс	Эрэгтэй	27 (12.1%)	12 (52.2%)	39 (28.1%)
	Эмэгтэй	151 (57.5%)	11 (47.8%)	162 (71.9%)
Саармагжуул агч IgG (AU/ml)	14 дэх өдөр	153.5±146.2	159.4±140.4	312.9±286.6
	28 дахь өдөр	131.8±137.6	131.2±136.9	1449.2±274.5
	60 дахь өдөр	95.1±105.6	90.6±110	185.7±116.6
S-RBD IgG (AU/ml)	14 дэх өдөр	386.2±317.1	463.3±336.9	849.5±654
	28 дахь өдөр	309.2±290.4	332.4±280	641.6±570.4
	60 дахь өдөр	275.7±271.3	295.9±268.3	571.6±539.6
IgM, IgG, IgA (AU/ml)	14 дэх өдөр	1307.5±658.9	719.8±626	2027.3±1284.9
	28 дахь өдөр	1152.2±663.8	587.5±581	1739.7±1244.8
	60 дахь өдөр	974.6±625	540.3±476.5	1514.9±1101.5

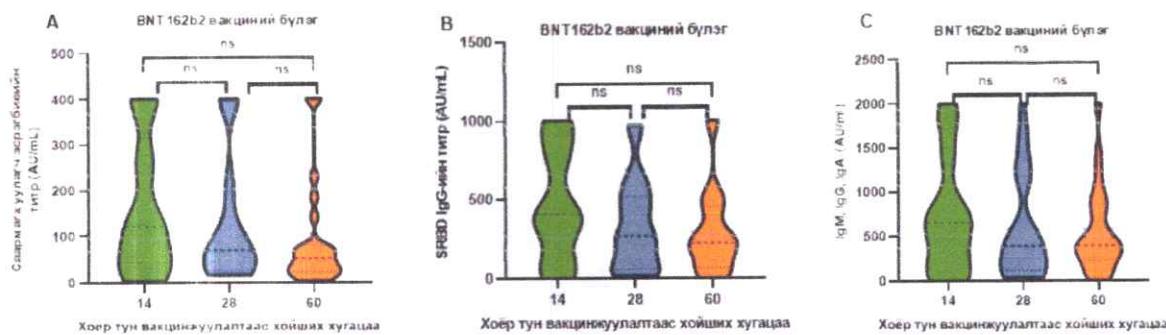
Тайлбар: S-RBD IgG-титэм уургийн рецепторт холбогдох домеинийн эсрэг үүссэн иммуноглобулин G, AU/ml absorbance/ml (мл дэх гэрлийн шингээлтийн утга), хүснэгтэнд бичигдсэн утгууд нь хувь болон дундаж утга± стандарт хазайлтаар илэрхийлэгдсэн.



Зураг 6. Gam-COVID-Vac вакцины хоёр тунд хамрагдсан оролцогчдын

захын цусан дахь эсрэгбиийн титрийн түвшин ба хугацаанаас хамаарлтай өөрчлөлт

Тайлбар: **A**- саармагжуулагч эсрэгбиийн титрийн түвшин, **B**-SRBD-IgG-ийн титрийн түвшин; **C**-IgM, IgG, IgA титрийн түвшин.



Зураг 7. ВNT162b2 вакцины хоёр тунд хамрагдсан оролцогчдын захын цусан дахь эсрэгбиийн титрийн түвшин ба хугацаанаас хамаарлтай өөрчлөлт

Тайлбар: **A**- саармагжуулагч эсрэгбиийн титрийн түвшин, **B**-SRBD-IgG-ийн титрийн түвшин; **C**-IgM, IgG, IgA титрийн түвшин.

3.5 Нэмэлт (сэргээх тун) вакцинжуулалт хийсний дараах эсрэгбие титрийг судалсан дүн:

Бид нэмэлт тунгийн судалгаанд ДЭМБ-ын зөвлөмжийн дагуу КОВИД-19 өвчин үүсгэгч SARS-CoV-2-ын эсрэг хоёр тун вакцинжуулалтанд хамрагдсан хүн амд буюу BIBP вакцины хос тунд хамрагдсаны дараа BNT162b2 вакцины нэмэлт тунд хамрагдсан-(BIBP+BNT162b2) n=219; ChAdOx1 вакцины хос тунд хамрагдсаны дараа BNT162b2 вакцины нэмэлт тунд хамрагдсан - (ChAdOx1+BNT162b2) n=214; ChAdOx1 вакцины хос тунд хамрагдсаны дараа ChAdOx1 вакцины нэмэлт тунд хамрагдсан-(ChAdOx1+ ChAdOx1) n=109; нийт 552 оролцогчдыг хамруулав. Нэмэлт тунд хамрагдсанаас хойш 14 дэх, 28 дахь болон 60 дахь хоногт 3 төрлийн эсрэгбиийн захын цусан дахь титрийн хэмжээг үнэлэв. Судалгаанд оролцогчдын 20.1% (n=37) нь 18-29 насны, 28.4% (n=50) нь 30-39 насны, 25.4% (n=47) нь 40-49 насны, 16.5% (29) нь 50-59 насны харин 60< насны хумүүс нь судалгааны оролцогчдын хамгийн бага хувь буюу 9.3% (n=17) байлаа (Хүснэгт 11).

Хүснэгт 11. Нэмэлт тун вакцинжуулалтын дараах эсрэг биеийн титр

Үзүүлэлт	BIBP+BNT162 b2 (n=219)	ChAdOx1+BN T162b2 (n=214)	ChAdOx1+ ChAdOx1 (n=109)
Насны бүлэг	18-29	37 (16.8%)	54 (25.20%)
	30-39	45 (34.8%)	70 (32.7%)
	40-49	62 (28.3%)	56 (26.1%)
	50-59	43 (19.6%)	25 (11.7%)
	60<	32 (14.60%)	9 (4.2%)
Хүйс	Эрэгтэй	126 (57.5%)	136 (63.5%)
	Эмэгтэй	93 (42.5%)	44 (40.40%)
Саармагжуул агч IgG (AU/ml)	Өмнө (pre)	63.86±116.4	64.1±107.5
	14 дэх өдөр	1669.8±1299.4	1587.4±1293
	28 дахь өдөр	1556.2±1228.0	902.5±797.2
S-RBD IgG (AU/ml)	60 дахь өдөр	885.7±992.1	551.8±653
	Өмнө (pre)	142.9±285.2	141.5±235
	14 дэх өдөр	3748.2±3022	3703.6±2720
	28 дахь өдөр	3330.3±2585	2315±1576
IgM, IgG, IgA (AU/ml)	60 дахь өдөр	2154.6±2273	1413.8±1152
	Өмнө (pre)	364.7±661.7	512.5±581.1
	14 дэх өдөр	16459.8±6373	16653.3±6643
	28 дахь өдөр	16921±5521	17939.5±4147
	60 дахь өдөр	13208.2±6814	12395±6313
			8141±8028

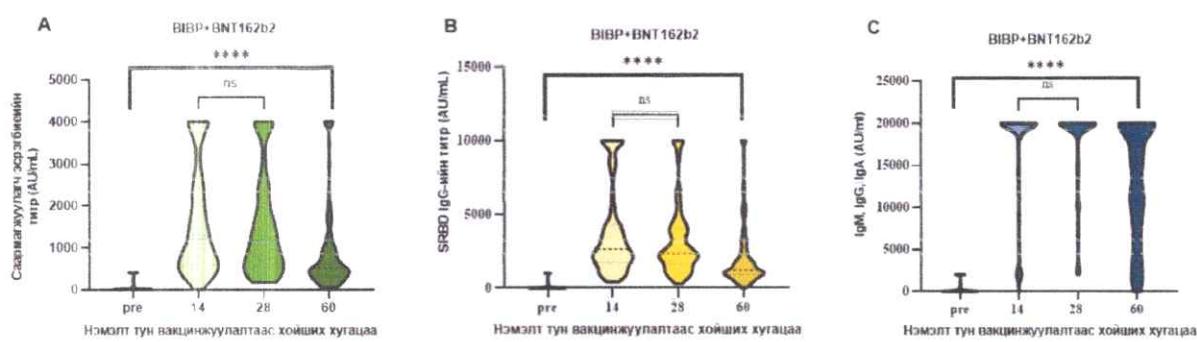
Тайлбар: S-RBD IgG-титэм уургийн рецепторт холбогдох домеинийн эсрэг үүссэн иммуноглобулин G, AU/ml absorbance/ml (мл дэх гэрлийн шингээлтийн утга), хүснэгтэнд бичигдсэн утгууд нь хувь болон дундаж утга± стандарт хазайлтаар илэрхийлэгдсэн.

3.5.1 ChAdOx1 болон BIBP вакцины хоёр тун вакцинжуулалтын дараах нэмэлт тунгаар өдөөгдсөн эсрэгбиесийн титрийн хугацаанаас хамааралтай өөрчлөлтийг судалсан дүн

Гурван бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн 3 төрлийн эсрэгбиесийн титр вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш нэмэлт тунг хийхэд ач холбогдол бүхий нэмэгдсэн байна.

BIBP вакцины дараах нэмэлт тунгаар өдөөгдсөн эсрэгбиесийн үр дүн (Бүлэг 1-BIBP+BNT162b2): BIBP вакцины хоёр тунд хамрагдсаны дараах саармагжуулагч IgG-ийн титр дунджаар 63.36 AU/ml байхад нэмэлт тун (BNT162b2) хийсний дараах эсрэгбиесийн титр 14 дэх болон 28 дахь хоногт

хамгийн их буюу 1700 AU/ml хүртэл статистик ач холбогдол бүхий ($p<0.001$) нэмэгдсэн ба хугацаа өнгөрөх тусам буюу 60 дахь өдөрт эсрэгбиесийн хэмжээ буурсаар 2 дахин буюу 800 AU/ml хүртэл буурсан байна. Харин нэмэлт тунгийн дараах захын цусан дахь S-RBD IgG эсрэгбиесийн түвшин мөн адил 14 дэх хоногт дунджаар 672 AU/ml-ээс 14966 AU/ml болж нэмэгдсэн бол 28 дахь (8782.5 AU/ml) болон 60 дахь (4916 AU/ml) хоногт буурсан үзүүлэлт гарлаа. Түүнчлэн захын цусанд SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA эсрэгбиесийн титрийн хэмжээ 14 болон 28 дахь өдөр ижил түвшинд буюу 16700 AU/ml харин 60 дахь хоногт бага зэрэг буурч 13010.5 AU/ml болж өөрчлөгджээ (Зураг 8).



Зураг 8. BIBP вакцины хоёр тунд хамрагдсаны дараа BNT162b2 вакцинаар нэмэлт тун вакцинжуулалт хийсний дараах (BIBP+BNT162b2) эсрэгбиесийн титрийн түвшин ба хугацаанаас хамааралтай өөрчлөлт

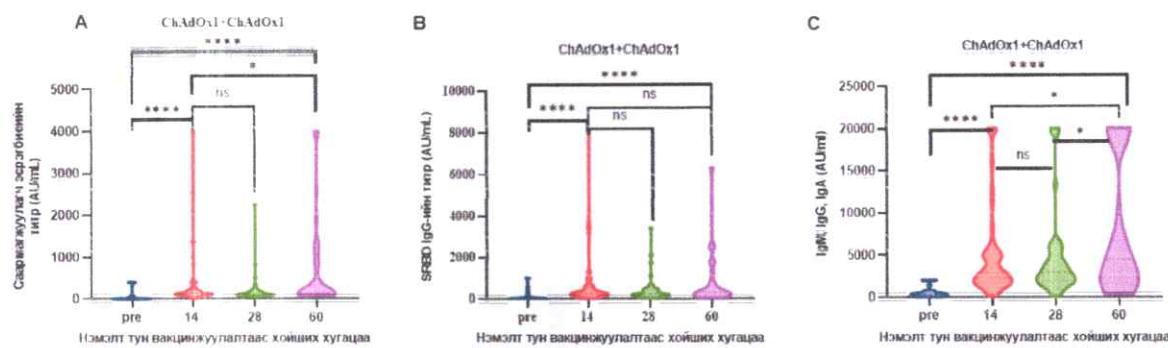
Тайлбар: Нэмэлт тун вакцинжуулалтын өмнөх ба дараах 14, 28, болон 60 дахь хоногт захын цусан дахь эсрэгбиесийн титрийн түвшин, **A**- саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшин, **B**-SRBD-IgG-ийн титрийн түвшин; **C**-IgM, IgG, IgA титрийн түвшин.

ChAdOx1 вакцины дараах нэмэлт тунгаар өдөөгдсөн эсрэгбиесийн үр дүн:

1. ChAdOx1+ChAdOx1 вакцины бүлэг:

Вакцины эхний тунгаар ChAdOx1 вакцины хийлгэсэний дараах нэмэлт тунгаар ижил төрлийн вакцин буюу ChAdOx1ийг хийлгэсэн оролцогчдыг хамруулсан. Судалгааны үр дүнгээс харахад ChAdOx1 вакцины 2 хос тунгийн дараах эсрэгбиесийн титр (саармагжуулагч эсрэгбие, S-RBD IgG, SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA) болон нэмэлт тунгийн дараах эсрэгбиесийн титр статистик ач холбогдол бүхий ялгаатайгаар нэмэгдсэн байна ($p<0.001$). Харин нэмэлт тун хийлгэсэний дараах хугацааг харьцуулан харахад 60 дахь хоногт эсрэгбиесийн титр хамгийн өндөр буюу саармагжуулагч эсрэгбие 800 AU/ml, S-RBD IgG 806 AU/ml харин IgM, IgG, IgA хэмжээ 8499 AU/ml байхад 14 болон 28

дах хоногт саармагжуулагч эсрэгбие дунджаар 200 AU/ml, S-RBD IgG 506 AU/ml харин IgM, IgG, IgA хэмжээ 6510 AU/ml байсан ба 14 болон 28 дахь хоногийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаагүй байна (Зураг 9).

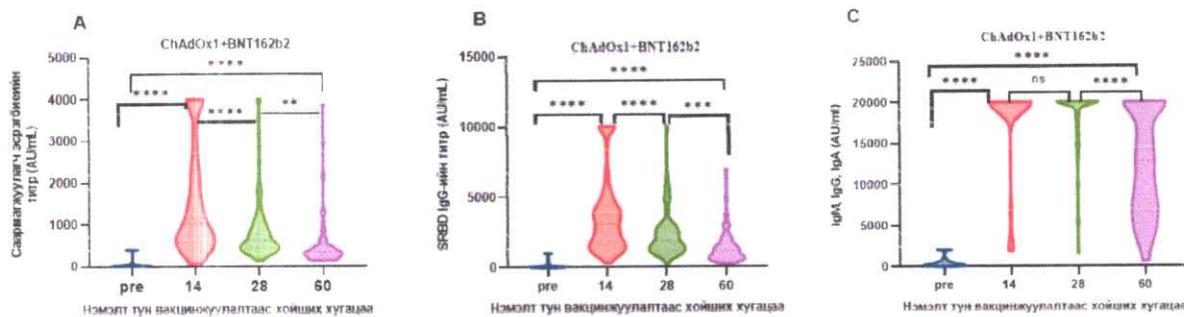


Зураг 9. ChAdOx1 вакцины хоёр тунд хамрагдсаны дараа ChAdOx1 вакцинаар нэмэлт тун вакцинжуулалт хийсний дараах эсрэгбиийн титрийн түвшин ба хугацаанаас хамааралтай өөрчлөлт

Тайлбар: Нэмэлт тун вакцинжуулалтын өмнөх ба дараах 14, 28, болон 60 дахь хоногт захын цусан дахь эсрэгбиийн титрийн түвшин, **A**- саармагжуулагч эсрэгбиийн титрийн түвшин, **B**-SRBD-IgG-ийн титрийн түвшин; **C**-IgM, IgG, IgA титрийн түвшин; (ChAdOx1+ChAdOx1 нэмэлт тун вакцинжуулалт).

2. ChAdOx1+BNT162b2 (ChAdOx1+BNT162b2):

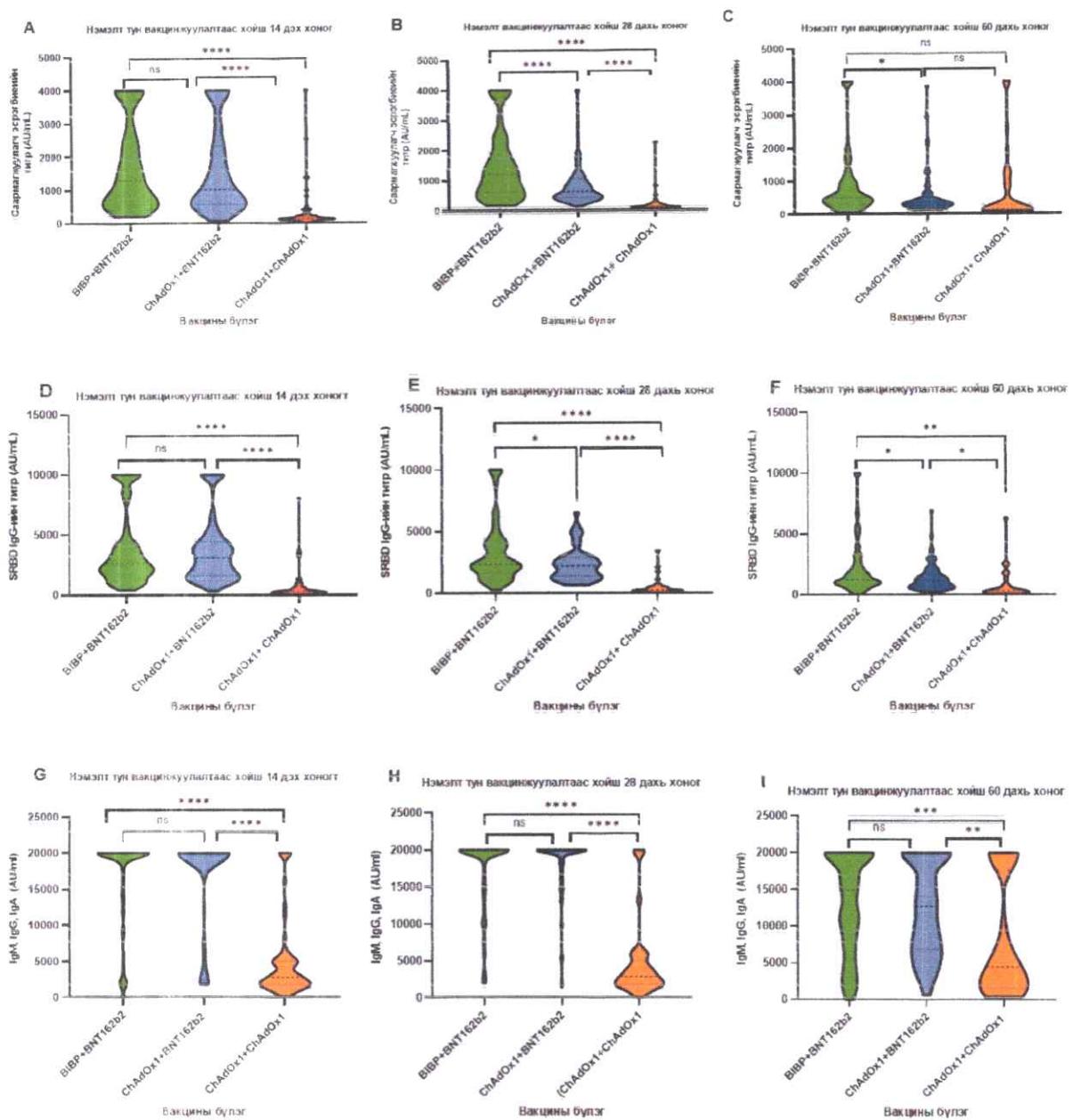
Судалгаанд ChAdOx1 вакцины хос тунгийн дараа нэмэлт тунгаар BNT162b2 вакцин хийлгэсэн оролцогчдыг хамруулав. Судалгааны үр дүнгээс харахад ChAdOx1 вакцины 2 хос тунгийн дараах эсрэгбиийн титр (саармагжуулагч эсрэгбие, S-RBD IgG, SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA) болон нэмэлт тунгийн дараах эсрэгбиийн титр статистик ач холбогдол бүхий ялгаатайгаар нэмэгдсэн байна ($p<0.001$). Харин нэмэлт тун хийлгэсэний дараах хугацааг харьцуулан харахад 14 дахь хоногт эсрэгбиийн титр хамгийн өндөр буюу саармагжуулагч эсрэгбие 1600 AU/ml, S-RBD IgG 3680 AU/ml харин IgM, IgG, IgA хэмжээ 16000 AU/ml байсан ба цаашлаад 28 болон 60 дахь хоногт захын цусан дахь 3 эсрэгбиийн хэмжээ статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай буурсан байна. (Зураг 10).



Зураг 10. ChAdOx1 вакцины хоёр тунд хамрагдсаны дараа BNT162b2 вакцинаар нэмэлт тун вакцинжуулалт хийсний дараах эсрэгбиийн титрийн түвшин ба хугацаанаас хамааралтай өөрчлөлт

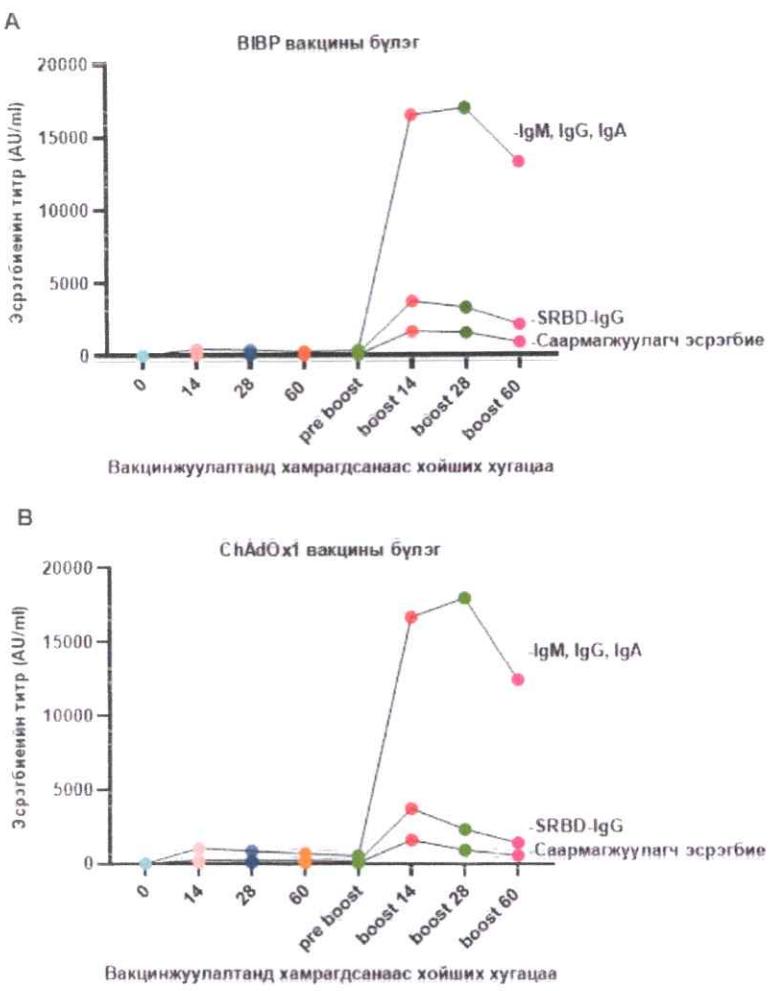
Тайлбар: Нэмэлт тун вакцинжуулалтын өмнөх ба дараах 14, 28, болон 60 дахь хоногт захын цусан дахь эсрэгбиийн титрийн түвшин, **A**- саармагжуулагч эсрэгбиийн титрийн түвшин; **B**-SRBD-IgG-ийн титрийн түвшин; **C**-IgM, IgG, IgA титрийн түвшин.

Вакцины бүлэг бүрийн оролцогчдын захын цусан дахь 3 төрлийн эсрэгбиийн титрийн түвшин харилцан адилгүй ялгаатай үр дүн тодорхойлогдсон бөгөөд хугацаанаас хамааралтай статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдлаа. Мөн нэмэлт тун вакцинжуулалтанд хийсэн вакцины төрлөөс хамаарсан ялгаатай үр дүн тодорхойлогдлоо. Тухайлбал саармагжуулагч эсрэгбиийн титрийн түвшин нэмэлт тун вакцинжуулалтаас хойш 14, 28 дахь хоногт B1BP+BNT162b2 болон ChAdOx1+BNT162b2 вакцины бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ялгаа илрээгүй боловч ChAdOx1+ ChAdOx1 вакцины бүлэгт 3 төрлийн эсрэгбиийн титрийн хэмжээ 2 бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай (бага хэмжээтэй) байлаа.(Зураг 11).



Зураг 11. Эсрэгбиийн титр ба вакцины бүлэг хоорондын ялгаа

Тайлбар: A,B,C- Нэмэлт тун вакцинуулалтаас хойш 14, 28 ба 60 дахь хоногт оролцогчдын захын цусны саармагжуулагч эсрэгбиийн титр ба вакцины бүлэг хоорондын харьцуулалт, D,E,F-Нэмэлт тун вакцинуулалтаас хойш 14,28 ба 60 дахь хоногт оролцогчдын захын цусны SRBD-IgG эсрэгбиийн титр ба вакцины бүлэг хоорондын харьцуулалт, G,H,I- Нэмэлт тун вакцинуулалтаас хойш 14,28 ба 60 дахь хоногт оролцогчдын захын цусны IgM, IgG, IgA титр ба вакцины бүлэг хоорондын харьцуулалт.



Зураг 12 . Вакцинжуулалтанд хамрагдсан бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь эсрэгбиийн титрийн түвшин ба хугацаанаас хамаарсан өөрчлөлт

Тайлбар: А- BIBP вакцины бүлгийн оролцогчдын хоёр тун ба нэмэлт тун вакцинжуулалтаас хойших эсрэгбиийн титрийн түвшин, В- ChAdOx1 вакцины бүлгийн оролцогчдын хоёр тун ба нэмэлт тун вакцинжуулалтаас хойших эсрэгбиийн титрийн түвшин, 0-вакцинжуулалтанд хамрагдахаас өмнөх эсрэгбиийн титрийн түвшин, 14-хоёр тун вакцинжуулалтанд хамрагдсанаас хойш 14 дэх хоног, 28- хоёр тун вакцинжуулалтанд хамрагдсанаас хойш 28 дахь хоног, 60- хоёр тун вакцинжуулалтанд хамрагдсанаас хойш 60 дахь хоног, pre boost-нэмэлт тун вакцинжуулалтанд хамрагдахаас өмнөх буюу хоёр тун вакцинжуулалтанд хамрагдасанаас хойш 186 дахь өдөр (6 cap), boost 14- BNT162b2 вакцины нэмэлт тунд хамрагдсанаас хойш 14 дэх хоног, boost 28- BNT162b2 вакцины нэмэлт тунд хамрагдсанаас хойш 28 дахь хоног, boost 60- BNT162b2 вакцины нэмэлт тунд хамрагдсанаас хойш 60 дахь хоног.

BIBP болон ChAdOx1 вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь 3 төрлийн эсрэгбиийн титрийн түвшнийг SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинжуулалтанд хамрагдахаас өмнөх болон хамрагдсаны дараах 14, 28, 60, 186 (pre boost) дахь

хоног мөн BNT162b2 вакцины нэмэлт тун вакцинжуулалтанд хамрагдсанаас хойших 14, 28, 60 дахь хоногт үүссэн эсрэгбиесийн титрийн түвшнийг харьцуулан судаллаа. Үр дүнгээс харахад хоёр тун вакцинжуулалтаас хойш 60 хоногийн дараа захын цусан дахь эсрэгбиесийн титрийн түвшин харьцангуй буурсаар 186 дахь хоногт хамгийн бага хэмжээнд хүрсэн дүн тодорхойлогдсон. Нэмэлт тун вакцинжуулалаар эсрэгбиесийн титрийн түвшин эрчимтэй өссөн үр дүн ажиглагдсан ба нэмэлт тун вакцинжуулалтаас хойш 14 дэх хоногт эсрэгбиесийн титрийн түвшин хамгийн өндөр тодорхойлогдоод аажим буурсан дүн ажиглагдлаа (Зураг 12).

3.6 Халдварт өртсөн бүлгийн эсрэгбиесийн титрийг судалсан дүн:

Бид SARS-CoV-2-ын халдварт өртсөн оролцогчдын захын цусанд үүссэн саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшнийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулан судлахад SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинд хамрагдаагүй, вирусийн халдварт өртөөгүй бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшин 2.26 ± 0.62 AU/mL тодорхойлогдсон бөгөөд хэвийн үед хүний цусанд SARS-CoV-2-ын титэм уургийн эсрэг саармагжуулагч эсрэгбиес тодорхойлогдоггүй буюу хамгаалах хэмжээ (10AU/mL)-ээс 5 дахин бага үүсдэг болохыг харуулж байна.

Харин SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинд хамрагдаагүй, вирусийн халдварт өртсөн бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшин 31.3 ± 27.2 AU/mL тодорхойлогдсон бол SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинд хамрагдсан боловч вирусийн халдварт өртсөн бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшин түүнээс ~7.7 дахин өндөр буюу 241.1 ± 154.6 AU/mL тодорхойлогдлоо (Хүснэгт 12).

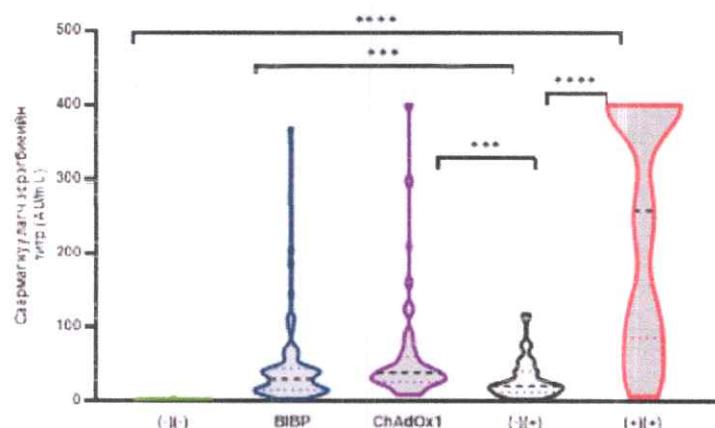
Халдварт өртсөн болон хяналтын бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшнийг B1BP болон ChAdOx1 вакцины бүлгийн оролцогчдын саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшинтэй харьцуулан судлахад статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаатай ($p > 0.001$) үр дүн тодорхойлогдсон бөгөөд SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинд хамрагдаагүй, вирусийн халдварт өртсөн бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшин дээрх 2 төрлийн вакцины бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий бага ($p > 0.001$) үр дүн тодорхойлогдлоо. Үүнээс харахад вирусийн эсрэг вакцинжуулалт нь халдвараас сэргийлэх, халдварын хүндрэлээс сэргийлж болох үр дүнтэй арга болохыг илтгэж байна. Харин SARS-

CoV-2-ын эсрэг вакцинд хамрагдсан боловч вирусийн халдварт өртсөн бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшин бусад бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдолтой өндөр ($p>0.0001$) үр дүн тодорхойлогдсон нь цаашид нэмэлт тун вакцинжуулалтаар вирусийн халдвараас сэргийлэх үр дүнтэй алхам болж магадгүй болохыг илтгэж байна (Зураг 11).

Хүснэгт 12 . Халдварт өртсөн бүлгийн захын цусан дахь эсрэгбиесийн титрийг хяналтын бүлэгтэй харьцуулсан дүн

Үзүүлэлт	(-)(-)	(-),(+)	(+),(+)	Нийт
	n=100	n=70	n=61	n=231
Насны бүлэг	18-29	28 (28%)	17 (24%)	8 (13%)
	30-39	18 (18%)	15 (21%)	11 (18%)
	40-49	22 (22%)	18 (26%)	13 (21%)
	50≤	32 (32%)	20 (29%)	29 (48%)
Хүйс	Эрэгтэй	44 (44%)	26 (37%)	20 (33%)
	Эмэгтэй	56 (56%)	44 (63%)	41 (67%)
Саармагжуулагч эсрэгбиес	(AU/mL)	2.26±0.6	31.3±27.2	241.1±154.
		2	6	274.6±182.
			5	

Тайлбар: (-)(-)SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинжуулалтанд хамрагдаагүй, халдварт өртөөгүй бүлэг, (-)(+)SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинжуулалтанд хамрагдаагүй, халдварт өртсөн бүлэг, (+)(+)SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинжуулалтанд хамрагдсан, халдварт өртсөн бүлэг

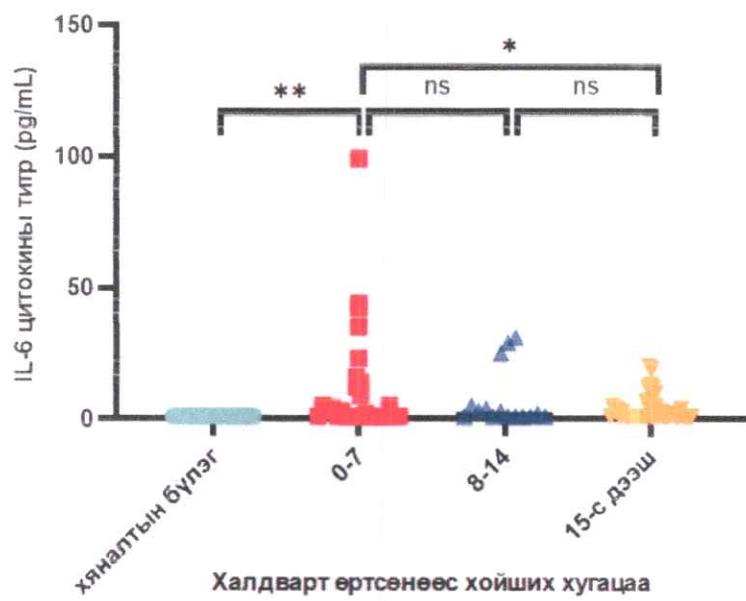


Зураг 13. Коронавиуст халдварт өртсөн болон вакцинжуулалтанд хамрагдсаны дараах саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшний харьцуулалт

Тайлбар: (-)(-) SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинжуулалтанд хамрагдаагүй, халдварт өртөөгүй бүлэг, BIBP вакцины бүлэг ChAdOx1 вакцины бүлэг, (-)(+) SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинжуулалтанд хамрагдаагүй, халдварт өртсөн бүлэг, (+)(+) SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинжуулалтанд хамрагдсан, халдварт өртсөн бүлэг.

Судалгааны үр дүнгээс харахад захын цусны ийлдэс дэх SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг үүссэн саармагжуулагч эсрэгбиесийн түвшин вакцинд хамрагдаагүй, мөн вирусийн халдварт өртөөгүй бүлгийн оролцогчдод үл мэдэгдэхүйц хэмжээтэй тодоройлогдсон байлаа ($p=0.02$; $p<0.01$). Харин SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг вакцинд хамрагдсан боловч халдварт өртсөн хяналтын бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшин бусад бүлгийн оролцогчдын саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшингээс статистик ач холбогдол бүхий өндөр үр дүн тодорхойлогдлоо (Зураг 13).

Бид халдварт өртсөн бүлэгт халдвартыг илрүүлэх ПГУ-ын шинжилгээгээр халдвартай нь баталгаажсан, шинж тэмдэг илэрч эхлэсэн өдрөөс хойш 7 дахь өдөр, 14 дэх өдөр, 15-с дээш өдөрт үрэвслийн цитокины хэмжээг харьцуулан судласан. Хэвийн үед үрэвслийн цитокины нэг төрөл болох IL-6-ын хэмжээ захын цусанд 0-1.5 pg/mL тодорхойлогдож байсан бол шинж тэмдэг илэрч эхлэсэн эхний 7 хоногт захын цусан дахь хэмжээ нь статистик ач холбогдол бүхий өссөн (99.96 pg/mL), ($p=0.009$) бол шинж тэмдэг буурч эхлэх үед буюу халдварт өртсөнөөс 15 өдрөөс хойш IL-6-ын түвшин аажим буурсан үр дүн ажиглагдлаа ($p=0.02$), (Зураг 14).



Зураг 14. IL-6 цитокини захын цусан дахь хэмжээг харьцуулсан дүн

Тайлбар: 0-7-SARS-CoV-2-ын халдвартын шинж тэмдэг илэрч эхэлсэн 0-7 дахь хоног, 8-14 халдвартын шинж тэмдэг илэрч эхэлсэнээс хойших 8-14 дэх хоног, 15-с дээш халдвартын шинж тэмдэг илэрч эхэлсээс 15-с дээш хоногт захын цусанд үүссэн IL-6 цитокини титрийн түвшин.

ДӨРӨВДҮГЭЭР БҮЛЭГ. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ХЭЛЦЭМЖ

Халдварт өвчнөөс хүн амыг урьдчилан сэргийлэх, тархалтыг зогсоох, хүндрэл, нас баралтыг бууруулах хамгийн энгийн бөгөөд найдвартай арга бол тухайн халдварын эсрэг вакцинаар ард иргэдийг дархлаажуулах явдал билээ. Гэсэн хэдий ч ямар нэг халдварт өвчний эсрэг үр дүнтэй, найдвартай вакцин гарган авахад маш урт хугацаа, олон жилийн туршилт судалгаа шаарддаг. Томуу зэрэг амьсгал, агаар дуслын замаар богино хугацаанд тархан халдварладаг өвчний үед түүний эсрэг үр дүнтэй вакциныг асар богино хугацаанд гарган авах шаардлага дэлхийн олон эрдэмтэн судлаачдад тулгардаг.

SARS-CoV-2-ын халдварын тоо өдрөөс өдөрт нэмэгдэж, вирусийн шалтгаант олон эрхтний хүндрэл нэмэгдэж, эмнэлэгт хэвтэн эмчлүүлэгчдийн тоо эрс өсч, нас баралт эрчимтэй өсч байсан нь SARS-CoV-2-ын эсрэг үр дүнтэй вакцин үйлдвэрлэх шаардлагыг бий болгосон билээ⁸⁷.

Анх 2021 оны 01 сарын 11-нд SARS-CoV-2-ын геномын бүрэн дарааллыг нийтэлсэн судалгаа нь дэлхийн олон улс орны вакцин үйлдвэрлэлийн салбарт уг вирусийн эсрэг янз бүрийн вакцин үйлдвэрлэх боломж бий болгосон⁶. ДЭМБ SARS-CoV-2-ын эсрэг дархлаажуулалтанд хэд хэдэн вакциныг хэрэглэх зөвшөөрлийг богино хугацаанд олгосон нь вирусийн халдварын тархалт, хүндрэл, нас баралтыг бууруулах маш том алхам болсон юм⁸⁸. Дэлхийн ихэнх улс оронд SARS-CoV-2-ын эсрэг дархлаажуулалтад хамгийн анх хамрагдсан бүлэг нь сайн дурынхан, эмч, эрүүл мэндийн ажилтан, цагдаа цэргийн алба хаагчид байсан билээ⁸⁹.

2022 оны 05 дугаар сарын 22-ны ДЭМБ-ын мэдээгээр онц байдлын үед дэлхийн улс орнуудад нийт 11 нэр төрлийн вакциныг ашиглаж байгаагаас идэвхгүйжүүлсэн вирусийн вакцин 3, мэдээллийн РНХ-д сууринсан вакцин 2, вирусийн векторт сууринсан вакцин 4, вирусийн уургийн дэд нэгжийн вакцин 2 байна⁹⁰. Зөвшөөрөгдсөн вакцин нь олон улс орны ард иргэдийг вируст халдвараас урьдчилан сэргийлэх, хүндрэлээс хамгаалах, нас баралтыг бууруулахад ихээхэн ач холбогдол өгч байлаа.

Вирусийн векторын технологит сууринсан, мэдээллийн РНХ-ийн технологит сууринсан болон идэвхгүйжүүлсэн вирусийн технологит сууринсан вакцинууд нь одоогоор ДЭМБ-аас зөвшөөрөгдөн дэлхийн олон орны иргэдийг SARS-CoV-2-ын эсрэг дархлаажуулахад ашиглагдаж байна^{91, 92}. Дээрх

зөвшөөрөл бүхий вакцины дийлэнх нь SARS-CoV-2-ын титэм уургийн генийн дараалалд өвөрмөц бүтэцтэй бөгөөд вирусийн эсрэг хүчтэй дархлаа тогтоох давуу талтай юм.

SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинууд нь тэдгээрийн бүтэц онцлогоос үл хамааран хүний бие махбодид эсийн болон шингэний дархлааны хариу урвалыг харилцан адилгүй өдөөдөг^{92, 93}. Зөвшөөрөгдсөн вакцин бүр нь өөр өөрийн гэсэн өвөрмөц онцлог давуу талтай боловч зарим тохиолдолд зайлшгүй шаардлага бүхий орчин нөхцөл шаардах нь зарим төрлийн вакцины сул талын нэг байлаа⁹⁴.

Вакцинуулалтын дараа дархлааны хариу урвалыг үнэлэх, вакцинаар өдөөгдсөн саармагжуулах идэвхийг үр дүнтэй үнэлэх нь маш чухал асуудлын нэг юм⁹⁵. Саармагжуулагч эсрэгбие нь SARS-CoV-2-ын халдвартын эсрэг хамгаалах урвалд чухал нөлөө үзүүлдэг байна^{96, 97}. SARS-CoV-2-ын эсрэг эмчилгээ, халдвараас урьдчилан сэргийлэхэд вирусийн эсрэг үүссэн саармагжуулагч эсрэгбиесийг ашиглах боломжтой талаар зарим судлаачид дурдсан байна⁹⁸. Хүний биед вирусийн эсрэг захын цусанд үүсч буй эсрэгбиесийн төрөл, титрийн тоон болон чанарын утгаар тухайн хүн вирусийн халдварт өртсөн эсэхийг мөн вирусийн халдвартын үе шатыг тандах боломжтой юм⁷⁶. вирусийн халдвартын үе шат болон вакцины үр нөлөөг судлахад хамгийн хялбар үр дүнтэй шинжилгээний арга нь ийлдэс судлалын шинжилгээ юм⁹⁹.

Идэвхгүйжүүлсэн вируст суурилсан вакцины бусад вакцины технologoos ялгарах давуу тал нь титэм уураг (S), вирусийн бүрхүүлийн (E) уураг, нуклеокапсидын (N) уураг, мембранны (M) уургийг бүгдийг агуулсан учраас зөвхөн титэм уураг (S)-т өвөрмөц дархлааны хариу урвалыг өдөөхөөс гадна бүтцийн бусад уургийн эсрэг дархлааны хариу урвал өрнөх боломжтой юм. SARS-CoV-2-ын эсрэг идэвхгүйжүүлсэн вируст суурилсан вакциныг дэлхийн олон оронд өргөн ашиглаж байна²⁸.

Монгол улсын хэмжээнд SARS-CoV-2-ын халдварт болон вакцинуулалттай холбоотой өргөн хүрээний, олон судалга хийгдэж байгаагийн нэг болох Ч.Баттогтох нарын “Коронавируст халдварт (Ковид-19)-ын ийлдэс тархвар зүйн судалгаа”-гаар Монгол улсын хүн амын дунд SARS-CoV-2-ын эсрэг эсрэгбиесийн илэрц 2020 оны 10-12 сарын байдлаар 1.44% байсан үр дүн тодорхойлогджээ¹⁰⁰. Мөн уг судалгаагаар оролцогчдын нас, хүйс, газар зүйн байршил, ажил мэргэжлийн хүчин зүйлс нь ийлдэс дэх эсрэгбиесийн түвшинтэй холбоогүй үр дүн тодорхойлогдсон бөгөөд бидний судалгааны эсрэгбиесийн

үүсэлтэд нас, хүйс нөлөөлөөгүй үр дүнтэй төстэй байлаа.

Олон судалгаагаар ийлдэс дэх SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн эсрэгбиесийн түвшин хугацаа өнгөрөх тусам буурч буй талаар дурдаар байгаа^{101, 102} бөгөөд бидний судалгааны үр дүнгээр ч мөн адил хоёр тун вакцинуулалтаас хойш 60 дахь хоногт буюу 2 сарын дараа эсрэгбиесийн титрийн түвшин буурсан үр дүн тодорхойлогдсон. Бусад судлаачдын судалгаагаар хоёр тун вакцинуулалтаас хойш 6 сарын дараа вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиесийн түвшин буурч байгаатай төстэй байна¹⁰³.

Sauré D нарын судалгаагаар B1BP вакцины эхний тунд хамрагдсан үйлчлүүлэгчдэд вакцинуулалтаас хойш ийлдсэнд тодорхойлогдож байгаа өвөрмөц эсрэгбиесийн түвшин 28 дахь хоногт 28.1% байсан бол хоёр тун вакцинуулалтаас хойш 21 дэх хоногт 77.4% болж өссөн байна. Харин BNT162b2 вакцины эхний тунд хамрагдсан үйлчлүүлэгчдийн ийлдэст үүссэн өвөрмөц эсрэгбиесийн түвшин 28 дахь хоногт 79.4% байсан бол хоёр тун вакцинуулалтаас хойш 21 дэх хоногт ийлдэст үүссэн өвөрмөц эсрэгбиесийн түвшин 96.5% болж өссөн байна. Мөн энэ судалгаагаар үйлчлүүлэгчдийн ийлдэст үүссэн эсрэгбиесийн түвшин хүйснээс хамааралтай үр дүн гарсан нь манай судалгааны үр дүнтэй тохирсонгүй¹⁰⁴.

Ж.Наранжаргал нарын судалгаагаар B1BP, Gam-COVID-Vac вакцинаар өдөөгдсөн саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшин BNT162b2 болон ChAdOx1 вакцинтай харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий бага үүссэн үр дүн тодорхойлогдсон байна¹⁰⁵. Мөн *Alqassieh Rami* нарын судалгаагаар B1BP болон BNT162b2 вакциныг харьцуулсан судалгаагаар BNT162b2 вакцин нь B1BP вакцинтай харьцуулахад эсрэгбиесийн титр нь харьцангуй өндөр байна гэсэн үр дүн үзүүлжээ.

Thibault Fiolet, Yousra Kherabi нарын тойм судалгааны үр дүнгээр Gam-COVID-Vac вакцины эхний тунг хийлгэсэний дараа КОВИД-19 өвчний шинж тэмдгийг 73.1% харин хоёрдахь тунг хийлгэсэний дараа 91.6%-аар бууруулж байсан бол КОВИД-19 өвчний хүндрэл, нас баралтаас 94.6-100% хүртэл хамгаалж байсан байна. BNT162b2 вакцины хувьд эхний тунг хийлгэсний дараа КОВИД-19 өвчний шинж тэмдгийг 82%, хоёрдахь тунг хийлгэсэний дараа 95%-аар бууруулсан ба КОВИД-19 өвчний хүндрэл, нас баралтаас 88.9-99.5% хүртэл хамгаалж байсан байна. Харин *Thomas et al* судалгаагаар хоёр тунгийн дараа КОВИД-19 өвчний шинж тэмдгийг 91.3%, хүндрэл нас баралтыг 73.9-99.9%,

French et al. судалгаагаар КОВИД-19 өвчний шинж тэмдгийг 100% харин хүндрэл нас барагт тохиолдоогүй байна¹⁰⁶.

Түүнчлэн Gam-COVID-Vac вакцины КОВИД-19 халдвараас хамгаалах үр дүнтэй байдал нь нэгээс олон тун хийлгэсэн тохиолдолд 85.9% (95% CI 83.0–88.0%) харин хоёр болон гурван тунгаас олон тун хийлгэсэн тохиолдолд 87.6% (95% CI 85.4–89.5%) ба 97.0% (95% CI 95.9–97.8%) байсан байна (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9227631/pdf/vaccines-10-00938.pdf>)

2020 оны 11 дүгээр сарын 26 - 2022 оны 2 дугаар сарын 8 хүртэл вакцинжуулалтын өрөнхий үр дүн нь 89.1% (86.9–91.0%) байсан байна. Тооцоолж байсанчлан, энэ үеийн хамгийн өндөр үр дүн нь 3 болон 4 дэхь тун хийлгэсэн тохиолдолд буюу 96.5% (75.0–99.5%) байсан байна. Мөн вакцинд хамрагдсан хүмүүсийг вакцинд хамрагдаагүй хүмүүстэй харьцуулахад COVID-19-н халдвартын хүндрэл нь бага байв¹⁰⁷.

Tomabu Adjobimey нарын судалгаагаар Gam-COVID-Vac, Ad26.COV2.S, BIBP зэрэг вакцинуудаар 60-80+ насын ангилалд хамрагдах хүмүүс вакцин хийлгэсний дараах КОВИД-19 халдварт авах эрсдэл өндөр байгааг харуулсан байсан. Харин *Chandima Jeewandara* нарын судалгаагаар өөр өөр төрлийн вакцин хийлгэсний дараа эсрэгбие үүсэлт нь өөр байдаг. Жишээлбэл: AZD1222 вакцины хоёр тунг хийлгэсэн бүх хүмүүс seroconversion (сероконверци) буюу эсрэгбие үүсэлтийн хувь нь өндөр байсан бол BIBP вакцины нийт сероконверцийн түвшин 95.07% байсан. Gam-COVID-Vac вакцины хоёр тунг хийлгэсэн бүх хүмүүс (100%), mRNA-1273 вакцин хийлгэсэн хүмүүсийн 94.2%, Gam-COVID-Vac вакцин хийлгэсэн хүмүүсийн 94.5% байсан байна. Үүний эсрэгээр, ACE2-ыг хориглох эсрэгбиенеийн эерэг үзүүлэлтүүд mRNA-1273 (99.5%) хамгийн өндөр байсан бол Gam-COVID-Vac (97.7%) байсан¹⁰⁷.

Үүнтэй ижил хэд хэдэн судалгаанд хамруулсан оролцогчдын түүврийн тоо, харьцуулсан судалсан вакцины төрөл, сорьц шинжилсэн арга зүй болон сорьц цуглувулсан давтамж зэрэг нь бидний судалгаанаас ялгаатай байлаа. *Alqassieh Rami* нарын дээрх судалгаагаар хүйс нь эсрэгбиенеийн титрт нөлөөлөөгүй үр дүн нь бидний судалгааны үр дүнтэй тохирч байлаа. Бидний судалгаагаар 2 төрлийн вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиенеийн титрт оролцогчдын нас нөлөөгүй байсан бол уг судалгаагаар нас ахих тусам эсрэгбиенеийн титрт нөлөөлж байна гэсэн үр дүн тодорхойлогдсон нь манай судалгааны үр дүнтэй тохирсонгүй¹⁰⁸.

Voysey M нарын судлаачдын багийн Их Британи, Бразилийн эмч,

эмнэлгийн ажилчдад хийсэн судалгаагаар ChAdOx1 вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбие үүсэх чадвар 2 тун дархлаажуулалтын дараах дархлаа тогтцын түвшин 60% байсан бол дархлаа сэргээх нэмэлт гурав дахь тунгийн вакцинжуулалтыг хагас тунгаар хийхэд эсрэгбиейн түвшин 90%-д хүрсэн байна¹⁰⁹.

ChAdOx1 вакцинд хамрагдсан эрүүл мэндийн ажилчдад хийгдсэн судалгаанаас харахад вакцины эхний тунд хамрагдсанаас хойш 28 хоногийн дараа титэм уургийн эсрэг үүссэн эсрэгбиейн түвшин оргилдоо хүрсэн ба саармагжуулах идэвх нь 98-100% байна гэсэн үр дүн гарчээ¹¹⁰. Бидний судалгааны үр дүнгээс харахад ChAdOx1 вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш 14 хоногийн дараа ийлдэс дэх титэм уургийн эсрэг үүссэн эсрэгбиейн түвшин оргил хэмжээндээ хүрч нэмэгдээд түүнээс хойш 28 ба 60 хоногт шинжлэхэд аажим буурсан үр дүн гарлаа. Katikireddi S.V. нарын судалгааны үр дүнгээс үзэхэд ChAdOx1 вакцины хоёр тунд хамрагдсан эмнэлгийн ажилчдад титэм уурагт өвөрмөц эсрэгбиейн титр ойролцоогоор 14 дэх хоногт хамгийн их байсан нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байлаа⁷⁷.

Мөн өөр хэд хэдэн судалгаагаар вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш эхний 80 хүртлэх хоногт захын цусан дахь эсрэгбиейн түвшин өсөх хандлагатай байсан бол хугацаа өнгөрөх тусам аажим буурсан үр дүн тодорхойлогдсон байна. Харин бидний судалгааны үр дүнгээр вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш эхний 14 дэх хоногт эсрэгбиейн түвшин хамгийн өндөр титр тодорхойлогдож аажим буурах хандлагатай байлаа. SARS-CoV-2-ын халдварт өртсөн үед ч мөн адил халдварт авснаас хойш богино хугацаанд захын цусанд үүсэх эсрэгбиейн түвшин огцом өссөн боловч 8 сарын дараа гэхэд статистик ач холбогдол бүхий буурсан дүн тодорхойлогдсон байна¹¹¹.

Вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиейн үүсэлтэд тухайн оролцогчдын нас хүйс болон бусад хүчин зүйлс нөлөөлж байгаа талаар цөөнгүй судалгаанд дурдсан байна. Харин бидний судалгааны үр дүнгээр насны 4 бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь саармагжуулагч эсрэгбиейн түвшин насны бүлэг бүрт ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн ажиглагдсангүй. Харин Einav G. Levin нарын судалгаагаар 45 наснаас дээш насны оролцогчдын захын цусан дахь SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн саармагжуулагч эсрэгбие болон нийт IgG-ийн түвшин бусад насны бүлгүүдийн захын цусан дахь эсрэгбиейн түвшнийгээс статистик ач холбогдол бүхий буурсан дүн тодорхойлогдсон байна¹¹². Мөн Khoury нар 50-аас дээш насны эрэгтэй хүйсний хүмүүсийн захын цусанд үүсэх эсрэгбиейн хэмжээ статистикин

ач холбогдол бүхий ялгаатай байгаа тухай мэдээллэжээ⁹⁸.

Зарим судалгааны үр дүнгээр оролцогчдын нас, хүйс болон бусад хүчин зүйлс нь тэдний захын цусанд илрэх эсрэгбиесийн түвшин болон эсрэгбиесийн тогтвортой хадгалагдах байдалд ихээхэн чухал нөлөө үзүүлж байгааг харуулсан байна^{113, 114}.

Дээрх хүчин зүйлсээс гадна SARS-CoV-2-ын халдварт өртсөний дараа вакцины хоёр тунд хамрагдсан үйлчлүүлэгч урт хугацааны шингэний дархлааны хариу урвал хүчтэй өрнөсөн гэж тодорхойлогдсон байна^{115, 116}. Гэвч эдгээр судалгаанд эсийн дархлааны байдлыг тодорхойлоогүй хязгаарлагдмал тал байна.

SARS-CoV-2-ын эсрэг шинэ арга технологид сууринласан олон вакцин шинээр бүтээгдэн шингэний дархлааны хариу урвалыг богино хугацаанд өдөөж халдвараас сэргийлэх, халдварын хүндрэлээс сэргийлэх гэх мэт олон талын ашигтай байдлыг бий болгож байгаа хэдий ч захын цусанд тромб үүсэх, цус өтгөрөх хам шинж гэх мэт вакцинаас үүдэлтэй хүндрэлийн цөөн тохиолдол бүртгэгдсэн талаар хэд хэдэн судалгаанд дурдсан байна. Тухайлбал ChAdOx1 гэх мэт вакцинд хамрагдсан цөөн тооны үйлчлүүлэгчдэд тромбоцитопени тохиолдсон талаар мэдээллээд байгаа билээ. ChAdOx1 вакцин нь аденоовирусийн векторт сууринласан вакцин бөгөөд аденоовirus нь цусны тромбоцитын хүчин зүйл-4-тэй холбогдож улмаар тромбоцитопени хам шинжийг нөхцөлдүүлдэг байх магадлалтай гэж судлаачид дурдсан байна¹¹⁷.

Хүн амын дундах халдварын тархалт буурсан ч шинэ тохиолдол бүртгэгдсээр байна, олон улс оронд халдвэр дахин нэмэгдсээр байгаа нь вирусийн шинэ мутаци нэмэгдэж байгаатай салшгүй холбоотой билээ. Вирусийн мутаци нь өдөр бүр нэмэгдэж өөрчлөгдсөөр байгаа энэ үед мутаци бүрт өвөрмөц вакцин бүтээх нь боломжгүй зүйл юм. Гэсэн хэдий ч вакцин нь SARS-CoV-2-ын халдварт өртсөн үед хүндрэлээс сэргийлж буй талаар олон судалгаанд дурдсаар байна^{118, 119}.

SARS-CoV-2 нь харьцангуй богино хугацаанд мутацид орж геномын дараалал нь өөрчлөгдөж байгаа нь олон тооны вакцины үр дүнтэй дархлааны хариу урвал үүсгэх идэвхийг бууруулж байгаа юм^{42, 120}. Тухайлбал SARS-CoV-2-ын Бетта (B.1.351) хувилбар нь өмнөх хувилбараасаа илүү халдварлах чадвар өндөртэй, хурдан олширдог, саармагжуулах эсрэгбиетэй холбогдох байдал нь харьцангуй бага буюу дархлааны хариу урвалаас зайлах чадвар нь эрс

нэмэгдсэн байна^{40, 121}.

Дельта (B.1.617.2) хувилбар нь халдварлах, тархах чанар нь бусад хувилбараас илүү нэмэгдсэн¹²², анхны Ухань хувилбараар өвчилсний дараа үүссэн саармагжуулах эсрэгбие нөлөө багатай¹²³ болсоноос гадна вакцинаар өдөөгдсөн дархлааны эсрэгбиейн өвөрмөц хамгаалах чанар нь буурсан буюу вакцинд хамрагдсан иргэд халдварт өртөх тохиолдол улам ихэссэн байна¹²⁴.

Хамгийн сүүлд дэлхийн олон оронд халдварлан тархаж буй Омикрон (B.1.1.529) хувилбар нь титэм уургийн дараалалд маш олон тооны мутаци хуримтлагдсан хувилбар бөгөөд одоогоор дархлаажуулалтад ашиглагдаж буй вакцины үүсгэсэн дархлаа төдийлэн сайн хамгаалалт болж чадахгүй байгаагаас үүдэн вакцинд хамрагдсан иргэд халдварт өртөх тохиолдол улам бүр нэмэгдсэн байна. Иймээс одоогоор дархлаажуулалтад ашиглагдаж буй вакцины өдөөсөн эсрэгбиейн тусламжтай уг вирусийг саармагжуулах боломж буурч байгааг харуулж байна¹²⁵. Гэсэн хэдий ч вакцин нь тодорхой үр дүнгээ алдаагүй гэж дүгнэсээр байгаа юм¹²⁶. Түүнчлэн томуу болон сүрьеэ өвчний эсрэг вакцин нь SARS-CoV-2-ын титэм уургийн эсрэг эсрэгбиейн урт хугацааны турш тогтвортой хадгалагдах болон Коронавируст халвар (КОВИД-19)-ын халдвараас хамгаалах нөлөө үзүүлж байгаа талаар хэд хэдэн судалгаанд дурдсан байна¹²⁷⁻¹²⁹.

2022 оны 05 дугаар сарын 22-ны байдлаар дэлхий дахинд коронавируст халварын 527'269'092 тохиолдол бүртгэгдэж эдгээр тохиолдлын 497'219'456 нь эдгэрсэн бол 6'299'913 нь коронавируст халварын шалтгаанаар нас барсан бол Монгол улсын хэмжээнд 469'885 халварын тохиолдол бүртгэгдсэний 313'256 тохиолдол нь бүрэн эдгэрч 2'179 тохиолдол коронавируст халварын шалтгаанаар нас барсан байна^{118, 130}.

Бидний болон бусад судалгааны үр дүнгээс харахад вакцинаар өдөөгдсөн шингэний дархлааны хариу урвал нь вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш эхэн үед есөх боловч хугацаа өнгөрөх тусам буурах хандлагатай байгаа тул дархлаа сэргээх нэмэлт тун вакцинжуулалт зайлшгүй шаардлагатай байгааг харуулж байна. Тийм учраас вакцины хоёр тунд хамрагдсан ч дархлаа сэргээх нэмэлт тунд хамрагдах нь захын цусанд уг вирусийн эсрэг эсрэгбиейг удаан хугацаагаар тогтвортой хадгалахад зайлшгүй шаардлагатайг нотлон харуулж байна. Мөн бидний судалгаатай ижил төстэй судалгааны үр дүнгээс харахад ялангуяа ВIBR вакцины хоёр тунд хамрагдсан судалгаанд оролцогчдын цусан дахь эсрэгбиейн титр харьцуулсан бусад вакцинаас статистик ач холбогдол

бүхий буурсан үр дүн тодорхойлогдож байгаа нь уг вакцины хоёр тунд хамрагдсан оролцогчдод сэргээх тун вакцинжуулалт шаардлагатай байж болох юм¹⁰⁸.

Вакцинаар өдөөгдсөн шингэний дархлааны хариу урвал тодорхой хугацааны дараа буурч байгаа нь сэргээх нэмэлт тун вакцинжуулалт зайлшгүй шаардлагатай байгааг харуулж байгаа боловч эсийн дархлааны хувьд бүрэн дүүрэн үнэлсэн, нийтээр хүлээн зөвшөөрөгдсөн тодорхой ойлголт одоо болтол алга байна.

SARS-CoV-2-ын Дельта (B.1.617.2) хувилбар гарч ирснээр дэлхий даяар халдварын тоо огцом нэмэгдэж олон орны бодлого боловсруулагчид вакцины турav дахь (нэмэлт) тунг нэвтрүүлэх талаар шийдвэр гаргасан.

Манай судалгаагаар ChAdOx1/ChAdOx1 болон BIBP вакцины хос тун хийлгэсэн хүмүүст нэмэлт тунг (ChAdOx1, BNT162b2) хийсний дараа 14, 28 болон 60 дахь хоногт гурван төрлийн эсрэгбиесийн титрийн хэмжээг захын цусан тодорхойлсон. Бидний судалгаагаар нэмэлт тун хийхийн өмнөх эсрэгбиесийн хэмжээ болон дараах хэмжээ статистик ач холбогдол бүхий нэмэгдсэн ба нэмэлт тун хийсний дараах 14 дэх хоногт эсрэгбиесийн хэмжээ хамгийн дээд түвшиндээ байсан ч хугацаа өнгөрөх тусам буурах хандлагатай байсан.

Израил улсад BNT162b2 вакцины 2 дахь тунг таваас доошгүй сарын өмнө хийлгэсэн 60 ба түүнээс дээш насны хүмүүст 2021 оны 7 дугаар сарын 30-ны өдрөөс эхлэн 3 дахь тунг хийж эхэлсэн бөгөөд 2021 оны 8 дугаар сарын 29-ний өдрөөс 12 ба түүнээс дээш насны бүх хүмүүст нэмэлт тунг хийж эхэлсэн. Судалгаагаар Израил иргэдийн дунд BNT162b2 вакцины 3 дахь тунг хийлгэснээс (2021 оны 8 дугаар сар) 1 сарын дараа вакцины үр нөлөө нь 53.4%, 3 сарын дараа 16.5% болж хугацаа хамааралтай буурч байгаа нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байна¹¹⁹.

Nick Andrews, Julia Stowe нарын судалгаанд вакцины 2 тунд хамрагдсан (ChAdOx1 болон BNT162b2 вакцины 2 дахь тунгаас хойш дор хаяж 175 өдөр) оролцогчдод BNT162b2 эсвэл mRNA-1273 вакцины нэмэлт тунг хийлгэсэн хүмүүс хамрагдсан. Судалгааны үр дүнгээр вакцины нэмэлт тун хийснээс 13-34 өдрийн дараа вакцины өвчлөлийн эсрэг үр дүн 85%-95%-ийн хооронд хэлбэлзэж байсан ба судалгааны үр дүнд наснаас хамааралгүй гэсэн үр дүн ғарсан байна. Энэхүү үр дүн нь манай судалгааны ажилтай дүйж байна¹³¹.

Чили улсын судлаачид тул улсын КОВИД-19-ийн вакцинжуулалтын

үндэсний хөтөлбөрийг судалсан бөгөөд 2021 оны 3 дугаар сараас 11 сар хооронд Коронавак (Синовак) вакцины 2 тун, дараа нь 3 дахь тун хийлгэсэн 4 сая гаруй хүнийг судалгаандаа хамруулжээ. Судалгаанд хамрагдсан нийт оролцогчдын 47% нь ChAdOx1 вакцин, 49% нь BNT162b2 вакцин, 5 хүрэхгүй хувь нь PiCoVacc вакциныг 3 дахь тун болгож хийлгэсэн байна. Үүний дараа вакцины үр нөлөөг судалж үзэхэд BNT162b2 вакцин 96.5%, ChAdOx1 вакцин 93.2%, коронавак нь 78.8%-ийн үр дүнтэй гарсанаас гадна 3 дахь тунгаар ChAdOx1 вакцин хийлгэсэн хүмүүсийн 97.7% нь КОВИД-19-ийн хүндрэл болон нас баралт тохиолдоогүй. BNT162b2 вакциныг 3 дахь тун болгож хийсэн хүмүүсийн 96.1%, коронавак вакцины 86.3%-д нь хүндрэл болон нас барах эрсдэл тохиолдоогүй гэсэн үр дүн гарчээ¹³².

Грек улсад эрүүл мэндийн салбарт ажилладаг 129 ажилтанд BNT162b2 вакцины 3 дахь тунг хийсний дараах эсрэгбиесийн титрийг тодорхойлжээ. Судалгаанд гуравдахь тунг хийхээс өмнө (2 дахь тун хийлгэснээс 9 сарын дараа) болон 1 сарын дараа судалгаанд оролцогч бүрийн захын цусан дахь эсрэгбиесийн титрийг хэмжсэн ба гурав дахь тунг хийснээс хойш 1 сарын дараах болон 2 дахь тунг хийснээс хойших 1 сарын дараах эсрэгбиесийн титрийн хэмжээ статистик ач холбогдол бүхий ялгаатайгаар өндөр байжээ ($p=0.008$). Харин гуравдахь тун хийснээс хойш 9 сарын хугацаанд эсрэгбиесийн титрийн хэмжээг 6 сарын утгатай харьцуулахад ойролцоогоор 50 хувиар буурсан гэсэн үр дүн гарсан нь мөн хугацаа хамараалтай эсрэгбиесийн титр буурдаг гэсэн манай судалгааны үр дүнтэй таарч байв¹²⁹. Түүнчлэн Тайланд улсад хийгдсэн судалгаагаар 600 гаруй эрүүл мэндийн ажилтан PiCoVacc вакцины 2 тун болон ChAdOx1 вакцины гурав дахь тунг хийсэн бөгөөд судалгааны үр дүнгээр судалгаанд оролцогчдын өвөрмөц-RBD IgG, нийт иммуноглобулин болон анти-S1 IgA-ын түвшин хоёр тун вакцин хийлгэсэн хүмүүсээс өндөр үр дүн гарсан байна ($p<0.001$).

Бидний судалгаанд хэд хэдэн хязгаарлагдмал хүчин зүйлс тулгарсан бөгөөд эдгээрийг дурдвал: Бидний судалгааны ажлын эхэн үед манай орны хэмжээнд SARS-CoV-2-ын халдвартын давалгааны оргил үе байсан тул судлагаанд оролцогчдоос асуумж судалгаа авахдаа оролцогч бүрт тодорхой цаг хугацаа зарцуулах байдал дээр хязгаарлагдмал байсан. Ийм учраас олон талын мэдээлэл бүхий дэлгэрэнгүй асуумж судалгааг авахад хүндрэлтэй байлаа. Хэдийгээр бид нас, хүйсийн ялгааг судлах зорилт тавьсан ч хүйсний хувьд ижил хэмжээний түүвэр авч чадаагүй тухайлбал эмэгтэйчүүд 71.9% байсан.

Мөн бид вакцины хоёр тунгаас хойш 60 хүртлэх хоногийн хугацаанд сорыц цуглувсан нь цашид эдгээр хоёр төрлийн вакцинаар өдөөгдсөн шингэний дархлааны хариу урвал дээрх хоногоос хойш хэр удаан тогтвортой хадгалагдаж байгаа тухай мэдээлэл авах боломжгүй байдалд хүргэсэн.

Түүнчлэн бид уг судалгаагаар 4 төрлийн вакцинаар өдөөгдсөн SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн шингэний дархлааны хариу урвалаас зөвхөн титэм уургийн эсрэг үүссэн эсрэгбиеүүдийн титрийн түвшнийг тодорхойлсон юм. Цашид дээрх 4 төрлийн вакцинаар өдөөгдсөн эсийн дархлааны хариу урвалыг үнэлэх нь дархлаа тогтцыг үнэлэхэд нэн шаардлагатай юм. Түүнээс гадна бидний судалгаанд ашиглагдсан ChAdOx1 болон BIBP вакцин нь санал болгож буй тун хоорондын зайд ялгаатай /BIBP 21-28 хоног, ChAdOx1 28-84 хоног/; бүтэц найрлага, агуулагдахууны хувьд ялгаатай, тухайлбал BIBP вакцин нь идэвхгүйжүүлсэн вируст суурилсан вакцин бөгөөд SARS-CoV-2-ын бүтцийн 4 уургийн эсрэг эсрэгбиеийн хариу урвал өдөөх чадвартай. Тиймээс зөвхөн титэм уургийн эсрэг үүссэн эсрэгбиеийн титрийн түвшнээр уг вакцины SARS-CoV-2-ын эсрэг хамгаалах нөлөөг үнэлэх боломжгүй юм. Цашид BIBP вакцинаар өдөөгдсөн SARS-CoV-2-ын 4 төрлийн бүтцийн уургийн эсрэг үүссэн эсрэгбиеийн түвшинг тус тусад нь үнэлэх, ижил бүтэц бүхий вакцинтай харьцуулан судлах шаардлагатай юм. Мөн ChAdOx1 вакцин нь аденоириусийн векторт суурилсан вакцин бөгөөд цашид уг вакцины нөлөөг ижил бүтэц бүхий вакцинтай харьцуулан судлах боломжтой юм.

СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ДҮГНЭЛТ

1. Бидний судалгаагаар дөрвөн төрлийн (ChAdOx1, BIBP, Gam-COVID-Vac, BNT162b2) вакцины 2 тунд бүрэн хамрагдсаны дараах дархлааны хариу урвал өдөөх чадвар вакцин тус бүрт ялгаатай байсан ба эсрэгбиесийн титрийн түвшин 14 дэх хоногт хамгийн өндөр тодорхойлогдож цаашид хугацаа өнгөрөх тусам буурч байсан. Түүнчлэн хоёр тун вакцинжуулалтыг нэмэлт 3 дахь тунгаар вакцинжуулах нь дархлааны хариу урвалыг өдөөх улмаар КОВИД-19-ийн халдвараас сэргийлэх, хүндрэл, нас баралтыг бууруулах ач холбогдолтой гэж үзэж байна. Нэмэлт тун вакцинжуулалтыг дараах хоёр бүлэг буюу BIBP (хоёр тун)+BNT162b2 (нэмэлт тун) болон ChAdOx1 (хоёр тун)+BNT162b2 (нэмэлт тун)-аар сонгон явуулах нь ChAdOx1 (хоёр тун)+ChAdOx1 (нэмэлт тун) хийснээс илүү үр дүнтэй байж болохоор байна.
2. SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинд хамрагдаагүй, вирусийн халдварт өртсөн тохиолдолд өвөрмөц дархлаа тогтолцоо идэвхжин вирусийн эсрэг дархлаа тогтох буй боловч вакцинд хамрагдсан оролцогчдын дархлаа тогтцын идэвхтэй харьцуулахад сул байна. Түүнчлэн SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг вакцинд хамрагдсан боловч халдварт өртсөн бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь саармагжуулагч эсрэгбиесийн титрийн түвшин хамгийн өндөр хэмжээтэй байгаа нь вакцины ач холбогдлыг илтгэж байна.

ТАЛАРХАЛ

Энэхүү судалгааг хийж гүйцэтгэхэд гүн туслалцаа үзүүлсэн ХӨСҮТ-ийн Ерөнхий захирал, АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Билэгтайхан, Улсын Хоёрдугаар Төв Эмнэлгийн Дүрс оношилгооны тасгийн эрхлэгч АУ-ы доктор М.Мөнгөнхуяг, Монгол Улсын Их Сургуулийн Шинжлэх Ухааны Сургуулийн Байгалийн ухааны салбарын Биологийн тэнхимийн дэд профессор, Биологийн ухааны доктор Θ.Баяртайхан, Улсын Хоёрдугаар Төв Эмнэлгийн АУ-ы магистр С.Анхтуяа эрхлэгчтэй Нэгдсэн лабораторийн тасгийн хамт олон, мэдээлэл технологийн албаны мэргэжилтэн Г.Баасанбат, инженер байгууламжийн албаны инженер Д.Нямсүрэн, М.Тамир, Д.Ууганзаяа, Ган-Эрдэнэ, Б.Тэмүүжин; Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургуулийн Био-Анагаахын сургуулийн АУ-ы доктор, профессор С.Цогттайхан эрхлэгчтэй Дархлаа судлалын тэнхимийн хамт олон, төслийн багийн гишүүд, судалгаанд сайн дураараа идэвхтэй оролцсон нийт УХТЭ-ийн хамт олон, Шинэ Монгол сургуулийн хамт олонд гүн талархал илэрхийлье.

ХОМ ЗҮЙ

1. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
2. Prévost J, Gasser R, Beaudoin-Bussières G, et al. Cross-Sectional Evaluation of Humoral Responses against SARS-CoV-2 Spike. *Cell Rep Med*. Oct 20 2020;1(7):100126. doi:10.1016/j.xcrm.2020.100126
3. Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1718-1723. doi:10.7150/ijbs.45123
4. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. Oct 15 2020;288:198114. doi:10.1016/j.virusres.2020.198114
5. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. Feb 22 2020;395(10224):565-574. doi:10.1016/s0140-6736(20)30251-8
6. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. Mar 2020;579(7798):265-269. doi:10.1038/s41586-020-2008-3
7. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. Dec 2020;41(12):1100-1115. doi:10.1016/j.it.2020.10.004
8. Yadav R, Chaudhary JK, Jain N, et al. Role of Structural and Non-Structural Proteins and Therapeutic Targets of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Cells*. Apr 6 2021;10(4):doi:10.3390/cells10040821
9. Moreira RA, Guzman HV, Boopathi S, Baker JL, Poma AB. Characterization of Structural and Energetic Differences between Conformations of the SARS-CoV-2 Spike Protein. *Materials (Basel)*. Nov 26 2020;13(23):doi:10.3390/ma13235362
10. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. Jun 2004;203(2):631-7. doi:10.1002/path.1570
11. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. Nov 27 2003;426(6965):450-4. doi:10.1038/nature02145
12. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. Sep 1 2000;87(5):E1-9. doi:10.1161/01.res.87.5.e1
13. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Apr 7 2009;106(14):5871-6. doi:10.1073/pnas.0809524106
14. Kleine-Weber H, Elzayat MT, Hoffmann M, Pöhlmann S. Functional analysis of potential cleavage sites in the MERS-coronavirus spike protein. *Sci Rep*. Nov 9 2018;8(1):16597. doi:10.1038/s41598-018-34859-w
15. Finkel Y, Mizrahi O, Nachshon A, et al. The coding capacity of SARS-CoV-2. *Nature*. Jan 2021;589(7840):125-130. doi:10.1038/s41586-020-2739-1
16. V'Kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. Mar 2021;19(3):155-170. doi:10.1038/s41579-020-00468-6
17. Sola I, Almazán F, Zúñiga S, Enjuanes L. Continuous and Discontinuous RNA Synthesis in Coronaviruses. *Annu Rev Virol*. Nov 2015;2(1):265-88. doi:10.1146/annurev-virology-100114-055218
18. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. Oct 1 2020;1866(10):165878. doi:10.1016/j.bbadiis.2020.165878
19. Issa E, Merhi G, Panossian B, Salloum T, Tokajian S. SARS-CoV-2 and ORF3a: Nonsynonymous Mutations, Functional Domains, and Viral Pathogenesis. *mSystems*. May 5 2020;5(3):doi:10.1128/mSystems.00266-20

20. Konno Y, Kimura I, Uriu K, et al. SARS-CoV-2 ORF3b Is a Potent Interferon Antagonist Whose Activity Is Increased by a Naturally Occurring Elongation Variant. *Cell Rep.* Sep 22 2020;32(12):108185. doi:10.1016/j.celrep.2020.108185
21. Frieman M, Yount B, Heise M, Kopecky-Bromberg SA, Palese P, Baric RS. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF6 antagonizes STAT1 function by sequestering nuclear import factors on the rough endoplasmic reticulum/Golgi membrane. *J Virol.* Sep 2007;81(18):9812-24. doi:10.1128/jvi.01012-07
22. Kopecky-Bromberg SA, Martínez-Sobrido L, Frieman M, Baric RA, Palese P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame (ORF) 3b, ORF 6, and nucleocapsid proteins function as interferon antagonists. *J Virol.* Jan 2007;81(2):548-57. doi:10.1128/jvi.01782-06
23. Gustin JK, Douglas JL. BST-2/tetherin: viral tether, viral sensor or both? *Future Virol.* Nov 2013;8(11):doi:10.2217/fvl.13.96
24. Taylor JK, Coleman CM, Postel S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus ORF7a Inhibits Bone Marrow Stromal Antigen 2 Virion Tethering through a Novel Mechanism of Glycosylation Interference. *J Virol.* Dec 2015;89(23):11820-33. doi:10.1128/jvi.02274-15
25. Su YCF, Anderson DE, Young BE, et al. Discovery and Genomic Characterization of a 382-Nucleotide Deletion in ORF7b and ORF8 during the Early Evolution of SARS-CoV-2. *mBio.* Jul 21 2020;11(4):doi:10.1128/mBio.01610-20
26. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing. *bioRxiv.* Mar 22 2020;doi:10.1101/2020.03.22.002386
27. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:587269. doi:10.3389/fcimb.2020.587269
28. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet.* Nov 14 2020;396(10262):1595-1606. doi:10.1016/s0140-6736(20)32137-1
29. Nieto-Torres JL, DeDiego ML, Verdià-Báguena C, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel activity promotes virus fitness and pathogenesis. *PLoS Pathog.* May 2014;10(5):e1004077. doi:10.1371/journal.ppat.1004077
30. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J.* May 27 2019;16(1):69. doi:10.1186/s12985-019-1182-0
31. Sturman LS, Holmes KV, Behnke J. Isolation of coronavirus envelope glycoproteins and interaction with the viral nucleocapsid. *J Virol.* Jan 1980;33(1):449-62. doi:10.1128/jvi.33.1.449-462.1980
32. Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, et al. A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol.* Apr 2011;174(1):11-22. doi:10.1016/j.jsb.2010.11.021
33. Jacobs L, van der Zeijst BA, Horzinek MC. Characterization and translation of transmissible gastroenteritis virus mRNAs. *J Virol.* Mar 1986;57(3):1010-5. doi:10.1128/jvi.57.3.1010-1015.1986
34. de Haan CA, Roestenberg P, de Wit M, et al. Structural requirements for O-glycosylation of the mouse hepatitis virus membrane protein. *J Biol Chem.* Nov 6 1998;273(45):29905-14. doi:10.1074/jbc.273.45.29905
35. Laude H, Gelfi J, Lavenant L, Charley B. Single amino acid changes in the viral glycoprotein M affect induction of alpha interferon by the coronavirus transmissible gastroenteritis virus. *J Virol.* Feb 1992;66(2):743-9. doi:10.1128/jvi.66.2.743-749.1992
36. McBride R, van Zyl M, Fielding BC. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses.* Aug 7 2014;6(8):2991-3018. doi:10.3390/v6082991
37. Chang CK, Sue SC, Yu TH, et al. Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein. *J Biomed Sci.* Jan 2006;13(1):59-72. doi:10.1007/s11373-005-9035-9
38. Stohlman SA, Lai MM. Phosphoproteins of murine hepatitis viruses. *J Virol.* Nov 1979;32(2):672-5. doi:10.1128/jvi.32.2.672-675.1979

39. Sheikh A, Al-Taher A, Al-Nazawi M, Al-Mubarak AI, Kandeel M. Analysis of preferred codon usage in the coronavirus N genes and their implications for genome evolution and vaccine design. *J Virol Methods*. Mar 2020;277:113806. doi:10.1016/j.jviromet.2019.113806
40. Cele S, Gazy I, Jackson L, et al. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma. *Nature*. May 2021;593(7857):142-146. doi:10.1038/s41586-021-03471-w
41. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell*. Jul 23 2020;182(2):429-446.e14. doi:10.1016/j.cell.2020.05.042
42. Wang P, Nair MS, Liu L, et al. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. *bioRxiv*. Feb 12 2021;doi:10.1101/2021.01.25.428137
43. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. Apr 2021;592(7854):438-443. doi:10.1038/s41586-021-03402-9
44. Saleh A, Qamar S, Tekin A, Singh R, Kashyap R. Vaccine Development Throughout History. *Cureus*. Jul 2021;13(7):e16635. doi:10.7759/cureus.16635
45. Pulendran B, P SA, O'Hagan DT. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nat Rev Drug Discov*. Jun 2021;20(6):454-475. doi:10.1038/s41573-021-00163-y
46. Liang Z, Zhu H, Wang X, et al. Adjuvants for Coronavirus Vaccines. *Front Immunol*. 2020;11:589833. doi:10.3389/fimmu.2020.589833
47. Faivre P, Benčina G, Campbell R, et al. Immunization funding across 28 European countries. *Expert Rev Vaccines*. Jun 2021;20(6):639-647. doi:10.1080/14760584.2021.1905257
48. Cruz-Valdez A, Valdez-Zapata G, Patel SS, et al. MF59-adjuvanted influenza vaccine (FLUAD®) elicits higher immune responses than a non-adjuvanted influenza vaccine (Fluzone®): A randomized, multicenter, Phase III pediatric trial in Mexico. *Hum Vaccin Immunother*. Feb 1 2018;14(2):386-395. doi:10.1080/21645515.2017.1373227
49. Eldred BE, Dean AJ, McGuire TM, Nash AL. Vaccine components and constituents: responding to consumer concerns. *Med J Aust*. Feb 20 2006;184(4):170-5. doi:10.5694/j.1326-5377.2006.tb00178.x
50. Heinz FX, Stiasny K. Distinguishing features of current COVID-19 vaccines: knowns and unknowns of antigen presentation and modes of action. *NPJ Vaccines*. Aug 16 2021;6(1):104. doi:10.1038/s41541-021-00369-6
51. Huang Z, Jiang Q, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 inactivated vaccine (Vero cells) shows good safety in repeated administration toxicity test of Sprague Dawley rats. *Food Chem Toxicol*. Jun 2021;152:112239. doi:10.1016/j.fct.2021.112239
52. Kaur U, Ojha B, Pathak BK, et al. A prospective observational safety study on ChAdOx1 nCoV-19 corona virus vaccine (recombinant) use in healthcare workers- first results from India. *EClinicalMedicine*. Aug 2021;38:101038. doi:10.1016/j.eclim.2021.101038
53. Chen R, Huang Y, Quan J, et al. HMGB1 as a potential biomarker and therapeutic target for severe COVID-19. *Heliyon*. Dec 2020;6(12):e05672. doi:10.1016/j.heliyon.2020.e05672
54. Chen L, Long X, Xu Q, et al. Elevated serum levels of S100A8/A9 and HMGB1 at hospital admission are correlated with inferior clinical outcomes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. Sep 2020;17(9):992-994. doi:10.1038/s41423-020-0492-x
55. Tiyo BT, Schmitz GJH, Ortega MM, et al. What Happens to the Immune System after Vaccination or Recovery from COVID-19? *Life (Basel)*. Oct 29 2021;11(11)doi:10.3390/life11111152
56. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. Jun 2020;20(6):363-374. doi:10.1038/s41577-020-0311-8
57. Patra T, Meyer K, Geerling L, et al. SARS-CoV-2 spike protein promotes IL-6 trans-signaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells. *PLoS Pathog*. Dec 2020;16(12):e1009128. doi:10.1371/journal.ppat.1009128

58. Zheng M, Karki R, Williams EP, et al. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nat Immunol*. Jul 2021;22(7):829-838. doi:10.1038/s41590-021-00937-x
59. Sariol A, Perlman S. SARS-CoV-2 takes its Toll. *Nat Immunol*. Jul 2021;22(7):801-802. doi:10.1038/s41590-021-00962-w
60. Zhao Y, Kuang M, Li J, et al. SARS-CoV-2 spike protein interacts with and activates TLR41. *Cell Res*. Jul 2021;31(7):818-820. doi:10.1038/s41422-021-00495-9
61. Zhao Y, Kuang M, Li J, et al. Publisher Correction: SARS-CoV-2 spike protein interacts with and activates TLR4. *Cell Res*. Jul 2021;31(7):825. doi:10.1038/s41422-021-00501-0
62. Patra R, Chandra Das N, Mukherjee S. Targeting human TLRs to combat COVID-19: A solution? *J Med Virol*. Feb 2021;93(2):615-617. doi:10.1002/jmv.26387
63. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*. Jan 7 2021;184(1):149-168.e17. doi:10.1016/j.cell.2020.11.025
64. Arunachalam PS, Wimmers F, Mok CKP, et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science*. Sep 4 2020;369(6508):1210-1220. doi:10.1126/science.abc6261
65. Rokni M, Hamblin MR, Rezaei N. Cytokines and COVID-19: friends or foes? *Hum Vaccin Immunother*. Oct 2 2020;16(10):2363-2365. doi:10.1080/21645515.2020.1799669
66. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. Mar-Apr 2020;38(2):337-342.
67. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. Jul 2020;75(7):1564-1581. doi:10.1111/all.14364
68. Jansen JM, Gerlach T, Elbahesh H, Rimmelzwaan GF, Saletti G. Influenza virus-specific CD4+ and CD8+ T cell-mediated immunity induced by infection and vaccination. *J Clin Virol*. Oct 2019;119:44-52. doi:10.1016/j.jcv.2019.08.009
69. Г.Батбаатар. Дархлаа судлал vol 6 дахь хэвлэл. Улаанбаатар: Мэнхийн үсэг; 2017 x536-77.
70. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. Apr 2020;8(4):420-422. doi:10.1016/s2213-2600(20)30076-x
71. Toor SM, Saleh R, Sasidharan Nair V, Taha RZ, Elkord E. T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. *Immunology*. Jan 2021;162(1):30-43. doi:10.1111/imm.13262
72. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. doi:10.3389/fimmu.2020.00827
73. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med*. Jun 1 2020;217(6):doi:10.1084/jem.20200678
74. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*. Apr 2020;26(4):453-455. doi:10.1038/s41591-020-0819-2
75. Guo C, Li B, Ma H, et al. Single-cell analysis of two severe COVID-19 patients reveals a monocyte-associated and tocilizumab-responding cytokine storm. *Nat Commun*. Aug 6 2020;11(1):3924. doi:10.1038/s41467-020-17834-w
76. Dogan M, Kozhaya L, Placek L, et al. SARS-CoV-2 specific antibody and neutralization assays reveal the wide range of the humoral immune response to virus. *Commun Biol*. Jan 29 2021;4(1):129. doi:10.1038/s42003-021-01649-6
77. Stephens DS, McElrath MJ. COVID-19 and the Path to Immunity. *Jama*. Oct 6 2020;324(13):1279-1281. doi:10.1001/jama.2020.16656
78. Palm AE, Henry C. Remembrance of Things Past: Long-Term B Cell Memory After Infection and Vaccination. *Front Immunol*. 2019;10:1787. doi:10.3389/fimmu.2019.01787

79. Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature*. Jul 2021;595(7867):421-425. doi:10.1038/s41586-021-03647-4
80. García-Montero C, Fraile-Martínez O, Bravo C, et al. An Updated Review of SARS-CoV-2 Vaccines and the Importance of Effective Vaccination Programs in Pandemic Times. *Vaccines (Basel)*. Apr 27 2021;9(5)doi:10.3390/vaccines9050433
81. Cagigi A, Loré K. Immune Responses Induced by mRNA Vaccination in Mice, Monkeys and Humans. *Vaccines (Basel)*. Jan 18 2021;9(1)doi:10.3390/vaccines9010061
82. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, et al. Effect of mRNA Vaccine Boosters against SARS-CoV-2 Omicron Infection in Qatar. *N Engl J Med*. May 12 2022;386(19):1804-1816. doi:10.1056/NEJMoa2200797
83. Bert F, Scaioli G, Vola L, Accortanzo D, Lo Moro G, Siliquini R. Booster Doses of Anti COVID-19 Vaccines: An Overview of Implementation Policies among OECD and EU Countries. *Int J Environ Res Public Health*. Jun 13 2022;19(12)doi:10.3390/ijerph19127233
84. С.Мөнхбаяр. *Лабораторийн түгээмэл хийгддэг туршилт судалгааны арга аргачилалын эмхэтгэл*. Улаанбаатар: Тод бичиг; 2021. x. 8-112.
85. Ludbrook J. Analysis of 2×2 tables of frequencies: matching test to experimental design. *International Journal of Epidemiology*. 2008;37(6):1430-1435. doi:10.1093/ije/dyn162
86. Trevethan R. Sensitivity, Specificity, and Predictive Values: Foundations, Plausibilities, and Pitfalls in Research and Practice. *Front Public Health*. 2017;5:307. doi:10.3389/fpubh.2017.00307
87. Huang HY, Wang SH, Tang Y, et al. Landscape and progress of global COVID-19 vaccine development. *Hum Vaccin Immunother*. Oct 3 2021;17(10):3276-3280. doi:10.1080/21645515.2021.1945901
88. Cui X, Wang P, Wei Z. Emergency use of COVID-19 vaccines recommended by the World Health Organization (WHO) as of June 2021. *Drug Discov Ther*. Sep 22 2021;15(4):222-224. doi:10.5582/ddt.2021.01064
89. National Academies of Sciences E, Medicine, Health, et al. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Kahn B, Brown L, Foege W, Gayle H, eds. *Framework for Equitable Allocation of COVID-19 Vaccine*. National Academies Press (US)
- Copyright 2020 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2020.
90. TRACKER WHOC-V. 11 Vaccines Granted Emergency Use Listing (EUL) by WHO.
91. Richman DD. COVID-19 vaccines: implementation, limitations and opportunities. *Glob Health Med*. Feb 28 2021;3(1):1-5. doi:10.35772/ghm.2021.01010
92. Massinga Loembé M, Nkengasong JN. COVID-19 vaccine access in Africa: Global distribution, vaccine platforms, and challenges ahead. *Immunity*. Jul 13 2021;54(7):1353-1362. doi:10.1016/j.jimmuni.2021.06.017
93. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. Feb 18 2021;184(4):861-880. doi:10.1016/j.cell.2021.01.007
94. Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB, Prado EO. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *NPJ Vaccines*. Feb 22 2021;6(1):28. doi:10.1038/s41541-021-00292-w
95. Edara VV, Hudson WH, Xie X, Ahmed R, Suthar MS. Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 Variants After Infection and Vaccination. *Jama*. May 11 2021;325(18):1896-1898. doi:10.1001/jama.2021.4388
96. Bergwerk M, Gonon T, Lustig Y, et al. Covid-19 Breakthrough Infections in Vaccinated Health Care Workers. *N Engl J Med*. Oct 14 2021;385(16):1474-1484. doi:10.1056/NEJMoa2109072
97. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. Jul 2021;27(7):1205-1211. doi:10.1038/s41591-021-01377-8
98. de Martini RM, Turner RR, Formenti SC, et al. Peripheral blood mononuclear cell abnormalities and their relationship to clinical course in homosexual men with HIV infection. *Clin Immunol Immunopathol*. Feb 1988;46(2):258-71. doi:10.1016/0090-1229(88)90188-2

99. Plebani M. SARS-CoV-2 antibody-based SURVEILLANCE: New light in the SHADOW. *EBioMedicine*. Nov 2020;61:103087. doi:10.1016/j.ebiom.2020.103087
100. Chimeddorj B, Mandakh U, Le LV, et al. SARS-CoV-2 seroprevalence in Mongolia: Results from a national population survey. *Lancet Reg Health West Pac*. Dec 2021;17:100317. doi:10.1016/j.lanwpc.2021.100317
101. Khoury J, Najjar-Debbiny R, Hanna A, et al. COVID-19 vaccine - Long term immune decline and breakthrough infections. *Vaccine*. Nov 26 2021;39(48):6984-6989. doi:10.1016/j.vaccine.2021.10.038
102. Salvagno GL, Henry BM, Pighi L, De Nitto S, Gianfilippi G, Lippi G. The pronounced decline of anti-SARS-CoV-2 spike trimeric IgG and RBD IgG in baseline seronegative individuals six months after BNT162b2 vaccination is consistent with the need for vaccine boosters. *Clin Chem Lab Med*. Jan 27 2022;60(2):e29-e31. doi:10.1515/cclm-2021-1184
103. Anderson EJ, Roushafel NG, Widge AT, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. Dec 17 2020;383(25):2427-2438. doi:10.1056/NEJMoa2028436
104. Sauré D, O’Ryan M, Torres JP, Zuniga M, Santelices E, Basso LJ. Dynamic IgG seropositivity after rollout of CoronaVac and BNT162b2 COVID-19 vaccines in Chile: a sentinel surveillance study. *Lancet Infect Dis*. Jan 2022;22(1):56-63. doi:10.1016/s1473-3099(21)00479-5
105. Dashdorj NJ, Wirz OF, Röltgen K, et al. Direct comparison of antibody responses to four SARS-CoV-2 vaccines in Mongolia. *Cell Host Microbe*. Dec 8 2021;29(12):1738-1743.e4. doi:10.1016/j.chom.2021.11.004
106. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosh J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. Feb 2022;28(2):202-221. doi:10.1016/j.cmi.2021.10.005
107. Sukhikh GT, Priputnevich TV, Ogarkova DA, et al. Sputnik Light and Sputnik V Vaccination Is Effective at Protecting Medical Personnel from COVID-19 during the Period of Delta Variant Dominance. *Vaccines (Basel)*. Oct 26 2022;10(11)doi:10.3390/vaccines10111804
108. Alqassieh R, Suleiman A, Abu-Halaweh S, et al. Pfizer-BioNTech and Sinopharm: A Comparative Study on Post-Vaccination Antibody Titers. *Vaccines (Basel)*. Oct 21 2021;9(11)doi:10.3390/vaccines9111223
109. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, 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*. Jan 9 2021;397(10269):99-111. doi:10.1016/s0140-6736(20)32661-1
110. Singh AK, Phatak SR, Singh R, et al. Antibody response after first and second-dose of ChAdOx1-nCOV (Covishield(TM)®) and BBV-152 (Covaxin(TM)®) among health care workers in India: The final results of cross-sectional coronavirus vaccine-induced antibody titre (COVAT) study. *Vaccine*. Oct 22 2021;39(44):6492-6509. doi:10.1016/j.vaccine.2021.09.055
111. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. Feb 5 2021;371(6529)doi:10.1126/science.abf4063
112. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *N Engl J Med*. Dec 9 2021;385(24):e84. doi:10.1056/NEJMoa2114583
113. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *Jama*. Jun 1 2021;325(21):2204-2206. doi:10.1001/jama.2021.7489
114. Marion O, Del Bello A, Abravanel F, et al. Safety and Immunogenicity of Anti-SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplants. *Ann Intern Med*. Sep 2021;174(9):1336-1338. doi:10.7326/m21-1341
115. Hall VJ, Foulkes S, Charlett A, et al. SARS-CoV-2 infection rates of antibody-positive compared with antibody-negative health-care workers in England: a large, multicentre,

- prospective cohort study (SIREN). *Lancet.* Apr 17 2021;397(10283):1459-1469. doi:10.1016/s0140-6736(21)00675-9
116. Anderson M, Stec M, Rewane A, Landay A, Cloherty G, Moy J. SARS-CoV-2 Antibody Responses in Infection-Naive or Previously Infected Individuals After 1 and 2 Doses of the BNT162b2 Vaccine. *JAMA Network Open.* 2021;4(8):e2119741-e2119741. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.19741
117. Baker AT, Boyd RJ, Sarkar D, et al. ChAdOx1 interacts with CAR and PF4 with implications for thrombosis with thrombocytopenia syndrome. *Science Advances.* 2021;7(49):eabl8213. doi:doi:10.1126/sciadv.abl8213
118. Abbasi J. Vaccine Booster Dose Appears to Reduce Omicron Hospitalizations. *JAMA.* 2022;327(14):1323-1323. doi:10.1001/jama.2022.5156
119. Mallapaty S. Fourth dose of COVID vaccine offers only slight boost against Omicron infection. *Nature.* Feb 23 2022;doi:10.1038/d41586-022-00486-9
120. Wang GL, Wang ZY, Duan LJ, et al. Susceptibility of Circulating SARS-CoV-2 Variants to Neutralization. *N Engl J Med.* Jun 17 2021;384(24):2354-2356. doi:10.1056/NEJMc2103022
121. Shen X, Tang H, Pajon R, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Variants B.1.429 and B.1.351. *N Engl J Med.* Jun 17 2021;384(24):2352-2354. doi:10.1056/NEJMc2103740
122. Adam D. What scientists know about new, fast-spreading coronavirus variants. *Nature.* Jun 2021;594(7861):19-20. doi:10.1038/d41586-021-01390-4
123. Sheikh A, McMenamin J, Taylor B, Robertson C. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet.* Jun 26 2021;397(10293):2461-2462. doi:10.1016/s0140-6736(21)01358-1
124. Farinholt T, Doddapaneni H, Qin X, et al. Transmission event of SARS-CoV-2 Delta variant reveals multiple vaccine breakthrough infections. *medRxiv.* Jul 12 2021;doi:10.1101/2021.06.28.21258780
125. Hoffmann M, Krüger N, Schulz S, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell.* Feb 3 2022;185(3):447-456.e11. doi:10.1016/j.cell.2021.12.032
126. Regev-Yochay G, Gonon T, Gilboa M, et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *N Engl J Med.* Apr 7 2022;386(14):1377-1380. doi:10.1056/NEJMc2202542
127. Callaway E. Flu vaccine could cut COVID risk. *Nature.* May 16 2022;doi:10.1038/d41586-022-01315-9
128. Chua BY, Wong CY, Mifsud EJ, et al. Inactivated Influenza Vaccine That Provides Rapid, Innate-Immune-System-Mediated Protection and Subsequent Long-Term Adaptive Immunity. *mBio.* Oct 27 2015;6(6):e01024-15. doi:10.1128/mBio.01024-15
129. Rivas MN, Ebinger JE, Wu M, et al. BCG vaccination history associates with decreased SARS-CoV-2 seroprevalence across a diverse cohort of health care workers. *J Clin Invest.* Jan 19 2021;131(2):doi:10.1172/jci145157
130. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC.
131. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Effectiveness of COVID-19 booster vaccines against COVID-19-related symptoms, hospitalization and death in England. *Nat Med.* Apr 2022;28(4):831-837. doi:10.1038/s41591-022-01699-1
132. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, et al. Homologous and Heterologous Covid-19 Booster Vaccinations. *N Engl J Med.* Mar 17 2022;386(11):1046-1057. doi:10.1056/NEJMoa2116414



**УЛСЫН ХОЁРДУГААР ТӨВ ЭМНЭЛГИЙН
СУДАЛГААНЫ ёС ЗҮЙН САЛБАР ХОРОО**

13381 Улаанбаатар хот, Баянзүрх дүүрэг.
Эмчилгээний зорилтуудын чөлөө 49, Улаанбаатар хот
И-мийн: ssch@ssch.gov.mn, Веб: www.ssach.gov.mn

дугаар 11/01/2021

дугаар 2021/01

Улаанбаатар хот

**УХТЭ-ИЙН СУДАЛГААНЫ ёС ЗҮЙН
САЛБАР ХОРООНЫ ХУРЛЫН ШИЙДВЭР**

Хэллэцэн асуудал: Судалгааны ажилд ёс зүйн зөвшөөрөл олгох тухай

Шийдвэрлэсэн нь: Даравх судлаачдын судалгааны ажлын арга аргачлал нь олон улсын болон манай орчны мөрднүүдэж байгаа судалгааны ажлын ёс зүйн дүрэм, журмуудтай нийцэж байгаа тул судалгааны ажлыг эхлүүлэх ёс зүйн зөвшөөрөл олгож байна

Үүнд:

№	Судлаачийн овог нэр	Сэдвэв	Тасаг нэгж, алба
1	Ц. Билэгтсайн	КОВИД-19-ийн халдварт болон вакцинуулалтын дараах дархлаа тогтоцын үнэлгээ	Захиргаа, хүний неецийн алба
2	М. Ахжархын	Тархины харвалттай евчтэнд NIHSS болон GCS Үзэлгээг Харвалтын үеийн Сувилгааны туслаамжийн төрөлд харьцуулсан байдал	Мэдрэлийн судлалын тасаг
3	С. Заурин	Гемодиагнозийн үйлчлүүлагчдэд ковид-19 халдвараас сэргийлэх Pfizer BNT162b2 вакцины дараах дархлаа тогтоцын үнэлгээ	Беэр дотоод шүүрэл судлалын тасаг
4	Ц. Бямбасүрэн	Сувилагч нарын дундах ажлаас халицах хамгийн үнэлгээ	Хоол боловсруулах эрхтэн судлалын тасаг
5	У. Отгончимэг	УХТЭ-ийн Хүүхдийн таслийн Хүлээн авах яаралтай туслаамжийн тасгаар үйлчлүүлсэн 0-5 насны халууралттай хүүхдэд хийсан судалгаа	Хүүхдийн тасаг
6	Б. Батцэцэг	Сувилагчийн зөв зохицтой хувцаслалт	Ерөнхий мэс заслын тасаг
7	Ц.Үүрээ	Ерөнхий мэс заслын дараах өндөлт намдаалтад өвчин намдаах зм ба тарилтыг харьцуулахад судалсан үр дүн	Ерөнхий мэс заслын тасаг



МОНГОЛ УСЫН
ЦУЧЛУУ МОНДИЙН ЯАМ
14, Чингисийн татар хот Сүхбаатар дүүрэг,
Санкт-Петербургийн 2, Засгийн газрын VII байр,
телефон: +3898-7760, төлбөр: (976-11) 33-36-41, 32-09-16
И-мэйл: <http://www.mona.mn>

ХАЛДВАРТ ӨВЧИН СУДЛАЛЫН
ҮНДЭСНИЙ ТӨВИЙН ЕРӨНХИЙ
ЗАХИРАЛ Ц.БИЛЭГТСАЙХАН ТАНАА

26.11.08 № 215931
төвлөрүүлэх №

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 түйцэтгэж, 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 *В. Бичигийн* Ц.ЭРДЭМБИЛЭГ

144112172

21-AlbanBichig-4

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

2021 оны 05 дугаар сарын 28-и
наршигийн 10-иадаа

№219

210645 Улаанбаатар хот 6
Сүхбаатар дүүрэг,
Олимпийн гудамж №2,
Засгийн газрын VIII байр,
Эрүүл мэндийн яам
Утас: 261645. Факс: 323541

Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2021 оны 05 дугаар сарын 28-и
наршигийн 10-иадаа хурлын протоколыг үндэслэн ТОГТООХ нь.

1. "КОВИД-19-ийн халдварт болон вакцинуулалтын дараах дархлаа тогтоцын үнэлгээ" сэдэвт судалгааны ажлыг судлаач АҮ-ны доктор дэд профессор Ц.Бигээтсайханы удирдлаган дор 2021-2022 онд багтаан хэрэгжүүлэхийг зөвшүүрсүгэй.
2. Судалгааны явцад тодорхой шалтгааны улмаас арга аргачлалд өөрчлөгдөх, гадаад срон руу сорьц тээврлэх, Хельсинкгийн 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 төгстөлийн 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 12 23
Дугаар

Дугаар A/291.

Улаанбаатар хот

2021-2022 онд эрүүл мэндийн яамны санхүүжилтээр
хэрэгжүүлэх Коронавируст халдварт (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 дугаар сарын 21-ний өдрийн хуралдааны шийдвэрийг тус тус үндэслэн ТУШААХ нь:

1. Эрүүл мэндийн яамны санхүүжилтээр тус төвд 2021-2022 онд хэрэгжүүлэх "Коронавируст халдварт (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.

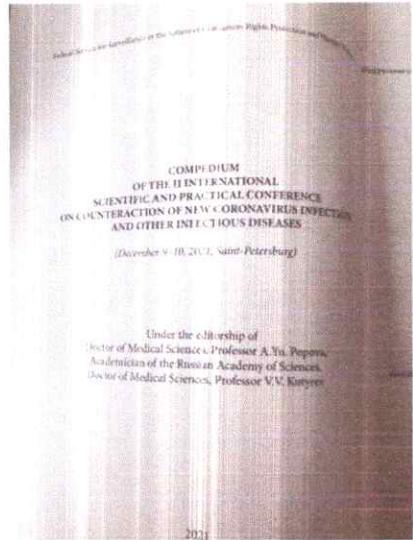
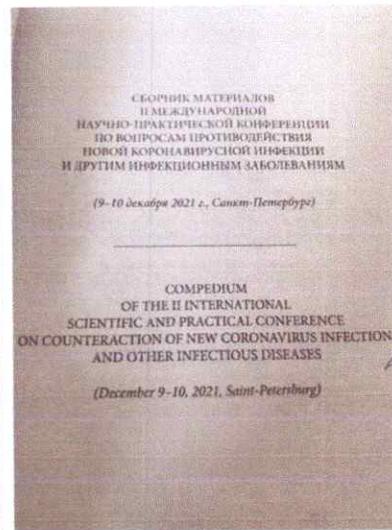
3. Судалгааны ажлын төсвийн зардлыг төвийн нэмэлт санхүүжилтийн данснаас гаргахыг Санхүү, бүртгэлийн албаны дарга (Б.Пагамдулам)-д зөвшөөрсүгэй.

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

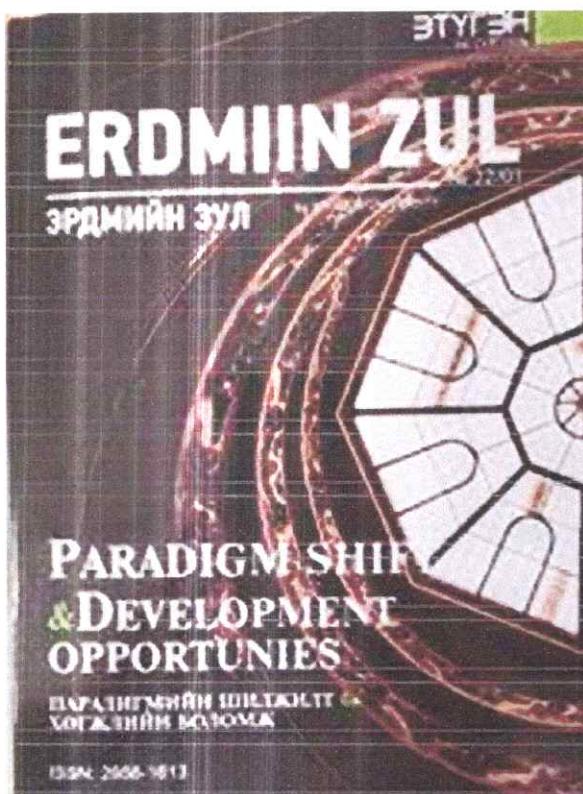
5. Энэ тушаалын хэрэгжилтэд хяналт тавьж ажиллахыг Халдварт Өвчиний Тандалт Сэргийлэлт хариуцсан дэд захирал (Ж.Байгалмаа)-д үүрэг болгосугай.

ЕРӨНХИЙ ЗАХИРАЛ

Ц.БИЛЭГТСАЙХАН







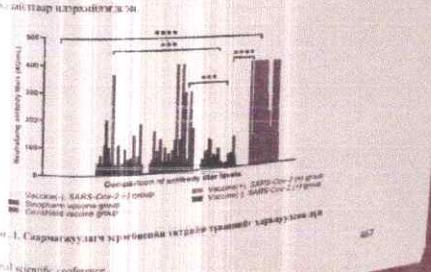
Ходсон: I. Вакцины: борьба с офтальмологическими зданиями через гигиенический тезис

Условия	Численность		Соотношение пола	Соотношение возрастных групп	Соотношение пола в возрастных группах
	Всего	Самцы			
Природные условия	18-29	25,5±2,4	(10-31)	30-39	25,0±2,5
	30-39	34,8±2,9	(27-37)		35,6±2,5
	40-49	44,8±2,6	(34-52)	50-	44,4±2,7
	50+	57,8±3,8	(56-66)		56,0±3,2
Хули	Male	27,1±3,9	(21-32)	Female	23,7±2,9
	Female	60 (66,9%)	(58-74)		59 (71,9%)
Социальные условия	14 years	40 (10,5%)	(31-54)	18-29	61,8±4,4
	28 years	34 (16,1%)	(29-58)	30-39	49,8±3,8
	(All)	50 (25%)	(24-58)	40-49	29,6±2,8

тн. Advance Units per millibar. Хүснэгтэй дэх узувчийн дундаж урга (узвы) дээрээ узувчийн хязгаартай нэртэйгээдэш.

Лекция 2. Вакцины будущего

Статистичні характеристики							95% CI		
Валідні взуття	Neg (No-Lens)	Pos (With Lens)	Total	OR	Lower p-value	Upper p-value			
Venecell	11 (12.5%)	76 (87.5%)	87	1.31	0.52	3.68	0.0185		
Cosmofrid	9 (9.89%)	82 (90.11%)	91	9	0.52	5.23	0.0001		
Verscell	13 (17.24%)	72 (82.76%)	85	2.16	1	0.88	5.23	0.104	
Cosmofrid	8 (8.79%)	83 (91.21%)	91	9	0.52	5.23	0.0001		



Карта 1. Схематизовані верховинки північної та південної частини

DATA-DRIVEN DESIGN AND DESIGN FOR MANUFACTURABILITY

SARS-CoV-2-МИЭСР ЭЛКИНИНХР ОДООБЛОН БОЛОН НАДВААР
ОДООБЛОН САЛМАДУУ МҮЧКӨРҮҮШИНИЙ ГҮВИНИИ

Ribesia - A. Bremek, J. Fenzl, C. F. Gruber, A. Hennig, Th. Höglund,
K. Hoffmann, E. Jäger, J. Károlyi, M. Körber, A. Litschauer, J. Lohman, J. Matoušek,
M. Mihaljević, A. Moravec, R. Ondráček, J. Ševčík, J. Šindelář, J. Štěpánka
H. Štys, V. Tichý, V. Vojtěchovský, Z. Vrana, J. Zelený, J. Žitňák, J. Žváček.

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, Volume 106, Number 1, January 1995
© 1995 by the American Association of Clinical Endocrinologists. ISSN: 0021-972X
0021-972X/95/1001-0001\$04.00/0

Хурамбай

Коронавирус салшар *Covid-19*. Узатын *SARS-CoV-2* ин Синтознандағы инфекцияның биологиялық молдегінен таңдаудын дауысынан көз алғанда РНК флюїмде болып жатырылған дауыс оның узасы тарзасынан *SARS-CoV-2* ин вирусның хроматографиялық РНК-дегизимдерин, реомеканик техникалық суроғынан болып тұнды да 12 дағы суроғынан буюндаулықтаса инвазиядан қалыптасып, боязынан дауыс береді. Боязынан художественде көз аз күнде инвест калыптасып, үрнекшілік суроғынан дауыс береді. Узатындағы *SARS-CoV-2* инфекцияның жері AZD2222 (СЛАДОН) инъекция болып ВИЧ-тәрбиечелерде, жаңа инъекцияларда, *SARS-CoV-2*-нускалық қалыптар арттырып, таңдаудын дауысынан дауыс береді. Сармандылған күнде қызынан тарзасынан түзілген 3-неше инъекциядан білінген орталықтаса инъекциядан қалыптасып, дауыс жарылғандағы түзілгендерге қарастыруда дауыс береді. Сұйынан дауыс береді. Узатындағы *Covaxin* (178-ші AZD1222 (СЛАДОН)) инъекция болып ВИЧ-тәрбиечелерде, тоғындағынан 100-ден астам жаңа инъекцияларда, жаңа инъекцияларда дауыс береді. Узатындағы *Covaxin* инъекцияларда дауыс береді. Салданғанда 10 айдан даңызынан дауыс береді. Узатындағы *Covaxin* инъекцияларда дауыс береді. Узатындағы *Covaxin* инъекцияларда дауыс береді.

卷之三

1

187508

Хабар 3. Амалтад 3-бүгийн сэргээвчийн эзлэх арийгийн тогтолцоог түүшнэгийг зарцуулсан тун

Variable	Vaccine (-), SARS-CoV-2+ n=100		Vaccine (+), SARS-CoV-2+ n=70		Vaccine (+), SARS-CoV-2- n=61		Total n=231
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Demographic variables							
Age	26.26	26.12%	31.04±7.1	8.13±7.1	35.28±9.1	9.52±9.1	35.23%
Gender	20.30	18.12%	15.12±5.1	11.18±5.1	14.10±5.1	11.12±5.1	14.09%
Healthcare variables							
Years	40.49	22.27±9.1	58.26±10.1	11.21±9.1	53.29±10.1	11.21±9.1	53.29%
Role	50.50	32.32±9.1	20.29±9.1	20.95±9.1	81.12%	30.00±9.1	30.00%
Nurse	Male	44.44±9.1	26.57±7.1	20.93±7.1	30.93±9.1	10.67±7.1	30.93%
	Female	56.56±10.1	44.03±7.1	41.03±7.1	41.03±7.1	34.10±7.1	34.10%
Comorbidity variables	CM (n=1)	2.26±0.02	31.32±7.1	241.1±154.6	274.6±182.5		

Ал күн... Абсолютта Гана пар майманды. Жаңынан да күзгөн миңдайк күнде (куны) дундуу ушкы салттардың көмөндөшүүлүгүнүүштүрүп алышы.

九三

Meetings

- Lo R, Zhao X, Li J, et al. Genome characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. Feb 22; 2020;395(10224):565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30281-8.

2. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications in phase 1 vaccine candidates. *Lancet*. Nov 14 2020;396(10262):1595-1606. doi:10.1016/S0140-6736(20)32174-7.

Dopomoga S, Scicchitano M, Trillo MF, et al. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature*. Jan 2021;589(7841):105-108. doi:10.1038/s41586-020-0809-1.



Kapitelnummer 2021

**Ковид-19-ийн вакцинуулалтын дараах эсрэгбийн төвшин
хармыцуулсан дүн**

Ж.бүсэд, Ц.Бийтсэцэлжан, Л.Энхсайхан, Д.Цэвэрсүрэн
Ульсын Хөөрбүрэй Төв зин点缀
Амарцахын Шилжилж Улааны Түндэслэх Их Сургууль
Халдвартай Фөөчин Сүслэгийн Улааны Төв
‘Эзүүт Мянганы Яам,
Монгол Улсын Их Сургууль

ХУРААНГҮҮ

卷之三

ABSTRACT Currently, in the world SARS-CoV-2 vaccine technologies are based on mRNA or DNA Spike protein, inactivated virus, and recombinant adenovirus vector. In this study we investigated that the level of Covid-19 post-vaccination antibody response with Covishield and Vero Cell, respectively. A total 178 participants were enrolled in this study, such as both dose of vaccination with Covishield and Vero cell group. We have tested laboratory examinations at 14 days, 28 days and 60 days after two dose of vaccination, respectively and determined levels of three different antibody. The levels of neutralizing antibodies were a peak after both dose of vaccination but gradually decreased 1 to 2 months later. There were statistically significant difference and immune response in 2 kinds vaccine among the age groups, total anti-S antibodies and IgG. However, there were no statistical significant differences between the two vaccines induced neutralizing antibodies. The levels of neutralizing antibodies were a peak after both dose vaccination and gradually decreased later. The amounts of neutralizing antibodies produced in all vaccinated participants were different. Vaccine induced immune response have greater in younger age comparing to elder age groups.

Keywords: COVID-19, vaccine, antibody

<http://www.sciencedirect.com> DOI: 10.1016/j.jtbi.2009.07.010

YOMERTEA 9

SARS-CoV-2-ни Сингапурда иштегендеги булдуктардан көпшелгендән уласыл РНК жүйесин иштөп көм. Оидерген дахлыл нейтрад көрүпкөнүк бул SARS-CoV-2-ни индуцилдирилгүч изогендердүүнүзүн улактилган аялд түрүлгөнди. Адипенин РНК-1-күчүсүнен алтынгы сүрүпсан рекомбинанттага төмөнкүлгөнди.

Бюджет

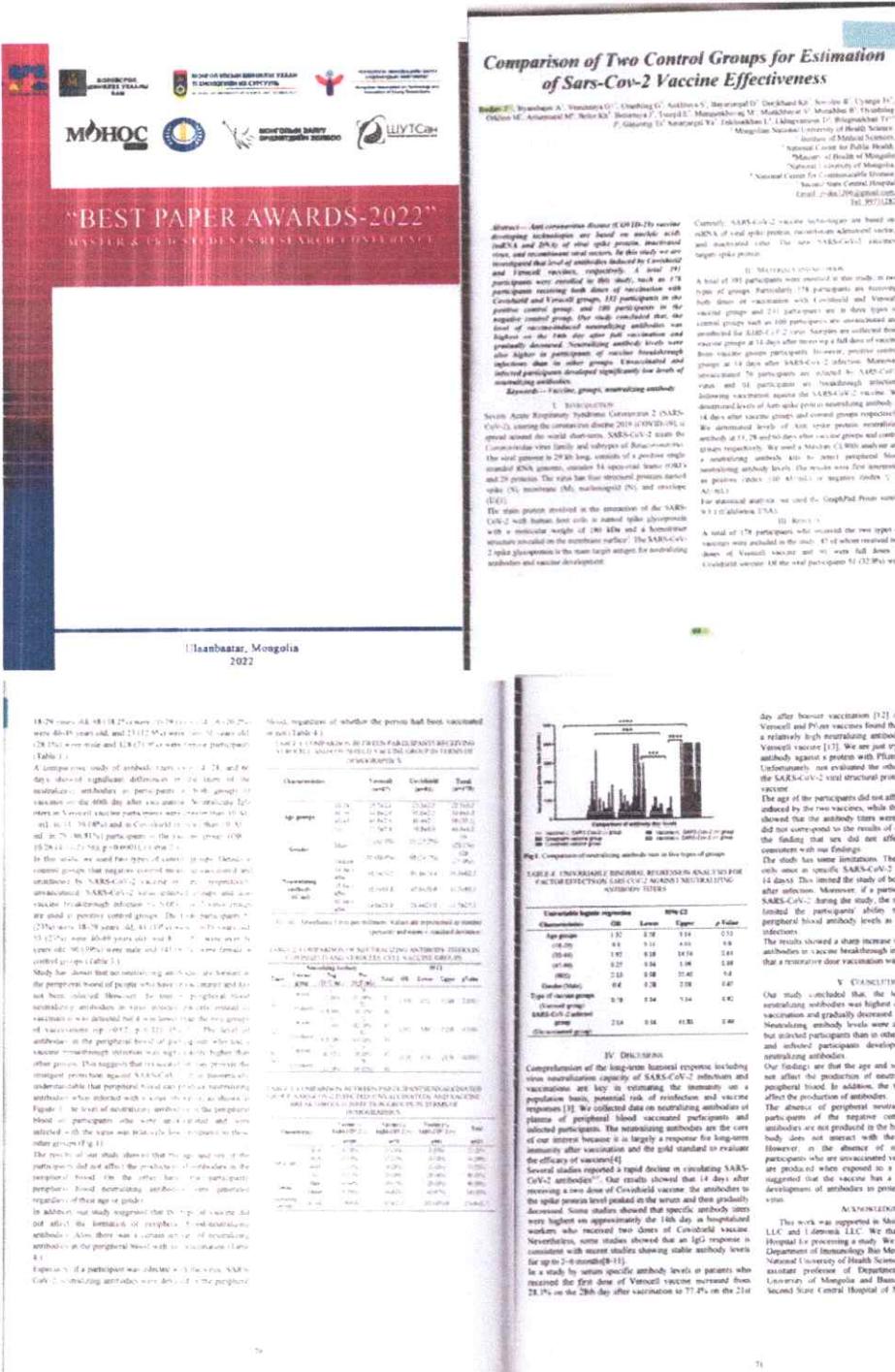
178

Суданови, споменати във Vero Cell вакцини към туберкулоза при 91% от всички болни със туберкулоза са изцелени.

Журналът е отворен 2021

	Year	Cell	Concurrent units (units)	Total (units)	p-Value
HBC	15-29	24 (27.9)	27 (29.6)	51 (52.0)	
	30-44	34 (37.0)	34 (37.3)	68 (69.2)	
	45-60	74 (77.0)	72 (74.1)	36 (37.2)	0.02
Krus	60+	15 (17.2)	8 (8.6)	23 (23.9)	
	Less than 60	27 (31.0)	23 (25.2)	50 (51.8)	0.02
NATabs Star All Up	60+ (less)	49 (55.2)	72 (74.6)	121 (123.8)	
	29 days (more)	36 (41.5)	53 (56.8)	96 (98.3)	1.00
	40 days (more)	78 (86.2)	59 (64.0)	137 (140.2)	
SDRS Star All Up	14-29 days (more)	145 (17.1)	250 (22.1)	396 (25.1)	
	29 days (more)	135 (14.5)	264 (24.5)	399 (16.7)	1.00
	40 days (more)	103 (8.6)	217 (19.6)	320 (17.8)	
Total All Up	14-29 days (more)	487 (11.0)	1048 (15.2)	1535 (18.0)	
	29 days (more)	411 (9.9)	833 (18.5)	1245 (17.5)	0.01

NTAb: Neutralizing antibody (тәсілшікүйе - көзбірелі, видарылған тегінде үргенілген антикоагулантылық мукополисахаридтердің орталық иммуноглобулин- G . Total Ab: иштегендегі Альфа-амбротин- Ig (ал да сорташылғанда) түрлі жүйелердегі биомаркерлердің тұрағындағы концентрацияларының агулданған мөлдөмдіктерін анықтауда.





COVID-19 Vaccines: Development, Efficacy, Safety, and Global Distribution

Purevbat Bazarjav¹, Ankhbayar Sandagdorj¹, Enkhbold Sereejav², Erdembileg Tsevegmid², Öyunsuren Enebish², Bayarbold Dangaasuren², Dashpagma Otgonbayar¹, Bilegtsaikhan Tsolmon^{1,3}, Tsogzolmaa Ganbold¹

¹The National Center for Diseases, Ulaanbaatar, Mongolia

²Ministry of Health, Ulaanbaatar, Mongolia

³Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

E-mail: purevbatbazarjav@gmail.com; ankhbayarsnicmng@gmail.com; Bilegtsaikhan@gmail.com

***Corresponding Authors:** Bilegtsaikhan Tsolmon, National Center for Communicable Diseases of Mongolia, Naim Yan Ju Street, Ulaanbaatar 210648, Mongolia.

Abstract: The COVID-19 pandemic, caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2, has had a profound impact on global public health, healthcare systems, and economies. The development and deployment of safe and effective vaccines have been a critical component of the global response to the pandemic. In this review, we provide an overview of COVID-19 vaccine development, including the various vaccine platforms used, the evaluation of vaccine efficacy and safety, and the challenges and strategies related to global vaccine distribution and administration. We also discuss the implications of emerging SARS-CoV-2 variants for vaccine effectiveness and future research directions.

Keywords: COVID-19, vaccines, efficacy.

Introduction

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, has led to millions of infections and deaths worldwide. The rapid development and deployment of safe and effective vaccines have been central to the global response to the pandemic, offering hope for controlling viral transmission, reducing disease severity, and ultimately bringing an end to the public health crisis[1, 2].

The development of COVID-19 vaccines has been unprecedented in terms of speed and scale, with multiple vaccines authorized for emergency use within a year of the virus's initial identification. This achievement can be attributed to advances in vaccine technology, international collaboration, and substantial financial investments. However, challenges remain in ensuring global vaccine access, addressing vaccine hesitancy, and adapting vaccines to emerging SARS-CoV-2 variants[3-5].

This review aims to provide a comprehensive overview of COVID-19 vaccine development, including the various vaccine platforms used, the evaluation of vaccine efficacy and safety, and the challenges and strategies related to global vaccine distribution and administration. We will also discuss the implications of emerging SARS-CoV-2 variants for vaccine effectiveness and future research directions.

COVID-19 Vaccine Platforms

Several vaccine platforms have been employed in the development of COVID-19 vaccines, including: Messenger RNA (mRNA) vaccines, viral vector vaccines, Inactivated virus vaccines, and protein subunit vaccines (Figure. 1). mRNA vaccines, such as the Pfizer-BioNTech (BNT162b2) and Moderna (mRNA-1273) vaccines, use a small piece

[Received 05 Jan 2023; Accepted 13 Mar 2023; Published (online) 31 Dec 2023]



Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

of the virus's genetic material (mRNA) to instruct cells to produce a harmless piece of the SARS-CoV-2 spike protein. This triggers an immune response that produces antibodies against the virus. mRNA vaccines have demonstrated high efficacy in clinical trials and have been authorized for emergency use in several countries[6, 7]. Viral vector vaccines use a harmless virus (not SARS-CoV-2) to deliver a gene that encodes a SARS-CoV-2 protein, typically the spike protein, to stimulate an immune response. Examples of viral vector vaccines include the Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) and Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S) vaccines. These vaccines have shown varying degrees of efficacy in clinical trials and have also been authorized for emergency use in several countries[8-10]. Inactivated virus vaccines, such as the Sinovac (CoronaVac) and Sinopharm (BBIBP-CorV) vaccines, contain whole SARS-CoV-2 viruses that have been inactivated, rendering them incapable of causing disease. These vaccines stimulate an immune response against the virus. Inactivated virus vaccines have demonstrated varying levels of efficacy in clinical trials and have been authorized for use in several countries[11, 12]. Protein subunit vaccines, such as the Novavax (NVX-CoV2373) vaccine, contain harmless fragments of the SARS-CoV-2 spike protein, which stimulate an immune response without causing disease. Protein subunit vaccines are generally well-tolerated and have shown promise in clinical trials, with some receiving emergency use authorization in various countries[13, 14].

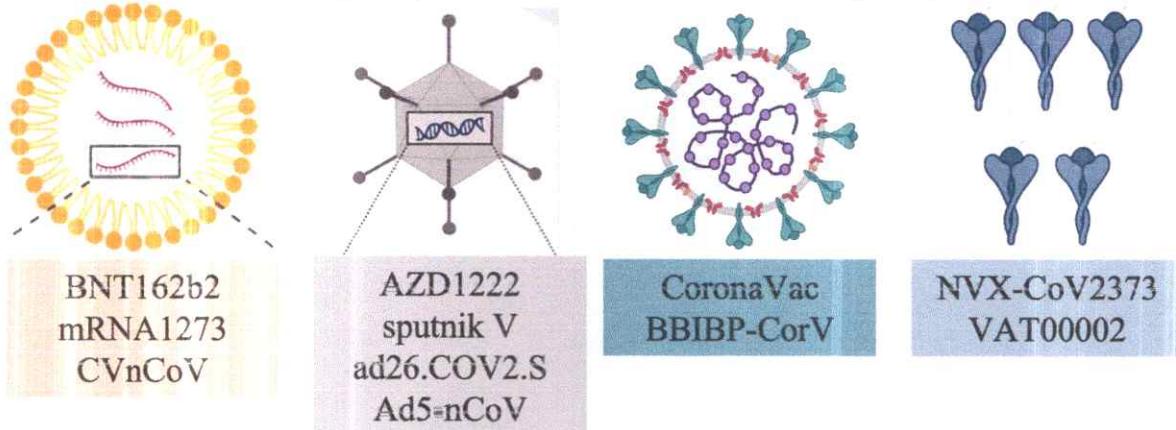


Figure 1. A schematic representation is shown of the classical vaccine platforms that are commonly used for COVID-19 vaccines[15].

Evaluation of COVID-19 Vaccine Efficacy and Safety

The evaluation of COVID-19 vaccine efficacy and safety has been conducted through multiple phases of clinical trials. Phase 1 trials: These small-scale trials are designed to assess the safety and tolerability of the vaccine, as well as the optimal dosage.

Phase 2 trials: These larger trials aim to evaluate the vaccine's safety, immunogenicity (the ability to provoke an immune response), and preliminary efficacy in a more diverse population.

Phase 3 trials: In these large-scale trials, the vaccine is administered to tens of thousands of participants to determine its efficacy in preventing COVID-19 and its safety profile. The results of Phase 3 trials are used to support applications for emergency use authorization or regulatory approval[16, 17].

The efficacy of COVID-19 vaccines is primarily measured by their ability to prevent symptomatic infection, severe disease, hospitalization, and death. The vaccines authorized for emergency use have demonstrated varying levels of efficacy in clinical trials:

Pfizer-BioNTech (BNT162b2): This mRNA vaccine has demonstrated an efficacy of 95% in preventing symptomatic COVID-19 infection in Phase 3 trials[18].

Moderna (mRNA-1273): Another mRNA vaccine, Moderna's candidate has shown an efficacy of 94.1% in preventing symptomatic COVID-19 infection in Phase 3 trials[19].

Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19): This viral vector vaccine has an overall efficacy of 70.4% in preventing symptomatic COVID-19 infection, with varying efficacy depending on the dosing regimen used[20].

Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S): This single-dose viral vector vaccine has demonstrated an efficacy of 66.3% in preventing moderate to severe COVID-19 infection in Phase 3 trials.

Sinovac (CoronaVac): This inactivated virus vaccine has shown varying levels of efficacy in different clinical trials, ranging from 50.4% to 83.5% in preventing symptomatic COVID-19 infection[21].

Sinopharm (BBIBP-CorV): Another inactivated virus vaccine, Sinopharm's candidate has demonstrated an efficacy of 78.1% in preventing symptomatic COVID-19 infection in Phase 3 trials[22].

Novavax (NVX-CoV2373): This protein subunit vaccine has shown an overall efficacy of 89.7% in preventing symptomatic COVID-19 infection in Phase 3 trials[23].

In addition to efficacy, the safety of COVID-19 vaccines has been carefully evaluated in clinical trials, with most vaccines demonstrating a favorable safety profile. Common side effects include pain at the injection site, fatigue, headache, muscle pain, chills, fever, and nausea. Serious adverse events have been rare, but ongoing post-authorization surveillance is essential to monitor vaccine safety in real-world settings.

Global Vaccine Distribution and Administration Challenges

Ensuring the equitable distribution and administration of COVID-19 vaccines worldwide is critical to controlling the pandemic. However, several challenges have emerged, including vaccine supply, global equity, distribution infrastructure, vaccine hesitancy, emerging SARS-CoV-2 variants. High demand and limited production capacity have led to supply constraints, particularly for mRNA vaccines, which require specialized manufacturing facilities[24]. Wealthier countries have secured a disproportionate share of vaccine doses, leading to disparities in vaccine access between high-income and low-income countries[25]. The storage and transportation requirements of some vaccines, particularly mRNA vaccines requiring ultra-cold storage, present logistical challenges in some regions, particularly in low-resource settings[26]. Public concerns about the safety and efficacy of COVID-19 vaccines, fueled in part by misinformation and mistrust, have led to hesitancy among some individuals to get vaccinated[27]. The emergence of new viral variants with the potential to reduce vaccine effectiveness necessitates ongoing surveillance, as well as the adaptation of vaccines and public health strategies[28].

To address these challenges, several strategies have been proposed and implemented.

COVAX: The COVAX initiative, led by Gavi, the Vaccine Alliance, the Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), and the World Health Organization (WHO), aims to ensure equitable global access to COVID-19 vaccines by pooling resources and negotiating with manufacturers on behalf of participating countries[29].

Technology transfer and licensing agreements: These agreements can help increase vaccine production capacity by allowing manufacturers in low- and middle-income countries to produce vaccines developed elsewhere[30].

Strengthening distribution infrastructure: Investments in cold chain storage, transportation, and healthcare worker training can help facilitate vaccine distribution in low-resource settings.

Public health campaigns: These campaigns are essential to build trust in vaccines and address concerns related to safety and efficacy, particularly in communities with high levels of vaccine hesitancy[31].

Surveillance and vaccine adaptation: Ongoing surveillance of SARS-CoV-2 variants and the development of updated vaccines targeting emerging strains can help maintain vaccine effectiveness[32].

Implications of SARS-CoV-2 Variants and Future Research Directions

The emergence of SARS-CoV-2 variants with the potential to reduce vaccine effectiveness has raised concerns about the durability of vaccine-induced immunity. Ongoing research is needed to understand the implications of these variants for vaccine efficacy, as well as to develop updated vaccines and public health strategies[14, 33]. Evaluating the efficacy of current vaccines against emerging variants and determining the need for updated vaccines or booster doses. Developing next-generation vaccines targeting multiple viral antigens or incorporating conserved regions of the virus to provide broader protection against diverse strains. Investigating the role of T cell-mediated immunity in vaccine-induced protection and exploring strategies to enhance T cell responses. Assessing the long-term safety and effectiveness of COVID-19 vaccines in real-world settings, including populations not well-represented in clinical

trials, such as pregnant individuals, children, and individuals with specific comorbidities. Exploring novel vaccine platforms and delivery methods that can be more easily adapted to emerging viral strains, as well as strategies to improve vaccine accessibility and affordability[33, 34].

Conclusion

The development and deployment of COVID-19 vaccines represent an unprecedented achievement in the global response to the pandemic. The rapid pace of vaccine development and the diversity of vaccine platforms used have provided a range of effective and safe options for controlling viral transmission and reducing the impact of the disease. However, challenges remain in ensuring global vaccine access, addressing vaccine hesitancy, and adapting to emerging SARS-CoV-2 variants. Ongoing research, international collaboration, and investments in public health infrastructure are critical to address these challenges and ensure the continued effectiveness of vaccines in controlling the pandemic[24].

As we look to the future, the lessons learned from the COVID-19 vaccine development and deployment process can help inform the response to future pandemics and guide the advancement of vaccine technology and public health preparedness. The COVID-19 pandemic has underscored the importance of global cooperation, scientific innovation, and the value of vaccines in safeguarding public health.

References

1. Calina D, Docea AO, Petrakis D et al. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med* 2020; 46: 3-16. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4596
2. Yuen KS, Ye ZW, Fung SY et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci* 2020; 10: 40. DOI: 10.1186/s13578-020-00404-4
3. Li M, Wang H, Tian L et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2022; 7: 146. DOI: 10.1038/s41392-022-00996-y
4. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2021; 384: 1824-1835. DOI: 10.1056/NEJMoa2034201
5. Zhou Y, Jiang S, Du L. Prospects for a MERS-CoV spike vaccine. *Expert Review of Vaccines* 2018; 17: 677-686. DOI: 10.1080/14760584.2018.1506702
6. Fang E, Liu X, Li M et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2022; 7: 94. DOI: 10.1038/s41392-022-00950-y
7. Kim J, Eygeris Y, Gupta M et al. Self-assembled mRNA vaccines. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2021; 170: 83-112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.12.014>
8. Travieso T, Li J, Mahesh S et al. The use of viral vectors in vaccine development. *npj Vaccines* 2022; 7: 75. DOI: 10.1038/s41541-022-00503-y
9. Mendonça SA, Lorincz R, Boucher P et al. Adenoviral vector vaccine platforms in the SARS-CoV-2 pandemic. *npj Vaccines* 2021; 6: 97. DOI: 10.1038/s41541-021-00356-x
10. Dicks MDJ, Spencer AJ, Edwards NJ et al. A Novel Chimpanzee Adenovirus Vector with Low Human Seroprevalence: Improved Systems for Vector Derivation and Comparative Immunogenicity. *PLOS ONE* 2012; 7: e40385. DOI: 10.1371/journal.pone.0040385
11. Huang Z, Xu S, Liu J et al. Effectiveness of inactivated and Ad5-nCoV COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 Omicron BA. 2 variant infection, severe illness, and death. *BMC Medicine* 2022; 20: 400. DOI: 10.1186/s12916-022-02606-8
12. Lounis M, Rais MA, Bencherif D et al. Side Effects of COVID-19 Inactivated Virus vs. Adenoviral Vector Vaccines: Experience of Algerian Healthcare Workers. *Frontiers in Public Health* 2022; 10.
13. Yang M-C, Wang C-C, Tang W-C et al. Immunogenicity of a spike protein subunit-based COVID-19 vaccine with broad protection against various SARS-CoV-2 variants in animal studies. *PLOS ONE* 2023; 18: e0283473. DOI: 10.1371/journal.pone.0283473
14. Bravo L, Smolenov I, Han HH et al. Efficacy of the adjuvanted subunit protein COVID-19 vaccine, SCB-2019: a phase 2 and 3 multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2022; 399: 461-472. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00055-1
15. Niebel D, Novak N, Wilhelm J et al. Cutaneous Adverse Reactions to COVID-19 Vaccines: Insights from an Immuno-Dermatological Perspective. DOI: 10.3390/vaccines9090944

16. Muñoz FM, Sher LD, Sabharwal C et al. Evaluation of BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children Younger than 5 Years of Age. *New England Journal of Medicine* 2023; 388: 621-634. DOI: 10.1056/NEJMoa2211031
17. Cao L, Lou J, Chan SY et al. Rapid evaluation of COVID-19 vaccine effectiveness against symptomatic infection with SARS-CoV-2 variants by analysis of genetic distance. *Nature Medicine* 2022; 28: 1715-1722. DOI: 10.1038/s41591-022-01877-1
18. Swift MD, Breeher LE, Tande AJ et al. Effectiveness of Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in a Cohort of Healthcare Personnel. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e1376-e1379. DOI: 10.1093/cid/ciab361
19. Baden LR, El Sahly HM, Essink B et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine* 2020; 384: 403-416. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389
20. Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nature Medicine* 2021; 27: 1525-1529. DOI: 10.1038/s41591-021-01449-9
21. Abufares HI, Oyoun Alsoud L, Alqudah MAY et al. COVID-19 Vaccines, Effectiveness, and Immune Responses. DOI: 10.3390/ijms232315415
22. Zhang Y, Belayachi J, Yang Y et al. Real-world study of the effectiveness of BBIBP-CorV (Sinopharm) COVID-19 vaccine in the Kingdom of Morocco. *BMC Public Health* 2022; 22: 1584. DOI: 10.1186/s12889-022-14016-9
23. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021; 384: 1899-1909. DOI: 10.1056/NEJMoa2103055
24. Alam ST, Ahmed S, Ali SM et al. Challenges to COVID-19 vaccine supply chain: Implications for sustainable development goals. *International Journal of Production Economics* 2021; 239: 108193. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpe.2021.108193>
25. Geng EH, Reid MJA, Goosby E et al. COVID-19 and global equity for health: The good, the bad, and the wicked. *PLOS Medicine* 2021; 18: e1003797. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003797
26. Reza HM, Sultana F, Bari R et al. Local distribution infrastructure and robust vaccine manufacturing facilities in LMICs should be prioritised to tackle ongoing and future pandemic risk. *The Lancet Regional Health - Southeast Asia* 2023; 11. DOI: 10.1016/j.lansea.2023.100158
27. Lazarus JV, Wyka K, White TM et al. Revisiting COVID-19 vaccine hesitancy around the world using data from 23 countries in 2021. *Nature Communications* 2022; 13: 3801. DOI: 10.1038/s41467-022-31441-x
28. Chen Y, Liu Q, Zhou L et al. Emerging SARS-CoV-2 variants: Why, how, and what's next? *Cell Insight* 2022; 1: 100029. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellin.2022.100029>
29. David M, Kaci Kennedy M, Osondu O et al. Incentivising wealthy nations to participate in the COVID-19 Vaccine Global Access Facility (COVAX): a game theory perspective. *BMJ Global Health* 2020; 5: e003627. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-003627
30. Sarai K, Florence R, Rhiannon O et al. University patenting and licensing practices in the United Kingdom during the COVID-19 pandemic. *medRxiv* 2022; 2021.2009.2020.21263777. DOI: 10.1101/2021.09.20.21263777
- s are also publicly accessible online via WhatDoTheyKnow.com. For further information please contact the corresponding author. https://www.whatdotheyknow.com/user/sarai_keestra <https://www.whatdotheyknow.com/user/florence Rodgers?page=2>
31. ZM S, Id O, Y S. - Strengthening supply chain resilience during COVID-19: A case study of JD.com. *Journal of Operations Management* 2021; 18.
32. Kochhar S, Salmon DA. Planning for COVID-19 vaccines safety surveillance. *Vaccine* 2020; 38: 6194-6198. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.013
33. Zabidi NZ, Liew HL, Farouk IA et al. Evolution of SARS-CoV-2 Variants: Implications on Immune Escape, Vaccination, Therapeutic and Diagnostic Strategies. DOI: 10.3390/v15040944
34. Robinson PC, Liew DFL, Tanner HL et al. COVID-19 therapeutics: Challenges and directions for the future. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2022; 119: e2119893119. DOI: 10.1073/pnas.2119893119

Homogenous prime/boosting of ChAdOx1-S, BBIBP-CorV or Sputnik-V had waning immunity as evidenced by serum antibody titers

Budjav.J, Bilegtsaikhan.Ts

Abstract

Key words: vaccine, SARS-CoV-2, antibody

Introduction

WHO approved 13 SARS-CoV-2 vaccines and as we write this, 68.8% of global population received at least 1 dose of SARS-CoV-2 vaccine.^{1,2} The most administered were mRNA BNT162b2 (BioNTech/Pfizer), mRNA-1273 (Moderna) and ChAdOx1 (AstraZeneca) – injected more than 1 billion doses across the world.^{2,3} With rapid vaccine development, clinical trials and approvals by the officials, industrialized countries began broad vaccine campaign. Other countries followed closely with reinforced WHO COVID-19 strategy to vaccinate 70% of the global population.^{4,5} Despite worldwide efforts, vaccine coverage was still bottlenecked by the availability, price, logistics and country-specific vaccine policies and most nations offered varying vaccines, when available, as a prime and booster vaccine.⁶ Especially low- and middle-income counties (LMICs) and some politically unstable countries reported to deployed up to 12 different types of vaccines.²

Mongolia was no exception; 4 different types of vaccines were administered quickly under a year and became one of the highest vaccine coverage counties amongst LMICs. The program started with health-care workers from 2021 with 2 doses of Astrazeneca, later on to adult population with 2 doses of Astrazeneca followed by Sinopharm or Sputnik. Mid-May 2022, Pfizer was rolled out to vaccinate pregnant women and people with underlining diseases. Mid may, 64.0% of entire population was fully vaccinated with at least 2 doses of SARS-CoV-2 and 34% had 2 doses of Astra and 28 had Sinopharm and 11% had Sputnik and the rest had Pfizer.² After receiving homogenous prime/booster doses, Pfizer was deployed as 3rd booster and now 35% of the population has mixed 3 doses of vaccines. Excluding the latest booster Pfizer or other vaccines, 3 types of vaccines, Astrazeneca, Sinopharm and Sputnik-V were homogenously primed and boosted to the fairly homogenous small 3-million population in short time. As such, Mongolia became the good ground for comparing the vaccine-induced humoral response to three different vaccines.^{7,8,9}

The aim of the study was to evaluate seroconversion and the dynamics of humoral immune response after 2 homogenous prime/boost AZD1222/Vaxzevria (Astrazeneca), Sputnik V (Gamaleya) or BBIBP-CorV (Sinopharm) vaccine over 2 months period of time after 2nd dose. Here we report different seroconversion profile with same waning immunity after homogenous prime and boost of the three vaccines after 2 months of follow up and the age and sex were not affected after 2nd dose. Thus, our research warrants further research into 3rd heterogenous prime and boosting of SARS-CoV-2 vaccines.

Ali hediin 3 dose vaccine is acceptable and 2 is not enough gedeg ni praktic deer batlagdaad gadaad ornuud hilee neesen baigaa. Getel 2 vaccine hiisnii daraah darhlaa ni yag yamar bhiig ingej oroi uzuuldeg ni yamar ach holbodoltoi ve, shinjleh uhaanii uudnees avahad oroitson bish uu GEVEL oor oor vaccine-g zereg haritsuulj uneneer ali neg design ni superior uguig shuud haritsuulan ur duntei baigaa ni sudalgaanii ajliin davuu bogood shineleg talk orshij baina.

1. Er ni unengeeree tsag hugatsaanii huvid horsrogdson ch gesen vaccine technology in uneheer AB yalgaraltad nolooldog esehiig i haruulah.
2. Busad sudlaachdiin technology bolon AB yalgaraltiig 2 tundeer uy gej bichseniig heseg busag haruulah
3. The aim of the study is to show the AB production after 2 doses of 3 different vaccines and if there is any age or sex effect;
4. 100 sputniktei huniig omnoh haldvaraar ni angilaad dahin 2 dose-ii daraa yaj bna gej uzej boloh uu?
5. COVID positive bogood daraa ni vaccinated bolson humuus tednii IL 6 data???

Materials and methods

Study setting

Prospective cohort study followed up 200 volunteers between April to September 2021 in Ulaanbaatar, Mongolia. Each volunteer had either homogenous prime/booster (2 doses of same vaccine) of non-replicating chimpanzee adenovirus-vectored vaccine ChAdOx1-S (Oxford/Astrazeneca), whole inactivated BBIBP-CorV (Sinopharm) or non-replicating human adenovirus-vectored vaccine Sputnik-V (Gamaleya). Interval between 2 doses 8-12 weeks needs to be added??? Participants previous COVID-19 infection is not known and all volunteers took SARS-CoV-2 PCR 48 hours prior to vaccination and was tested negative. Volunteers demographic data was obtained via questionnaire. Vaccine breakthrough group

Antibody measurement

Over 5-month period, 1800 serum samples were collected and analyzed for spike neutralizing antibody (NA) (#2021010100), RBD immunoglobulin IgG (RBD IgG) (#2021030100) and SARS-CoV-2 total antibody (TA) (#2021010400) using automated chemiluminescent immunoassay (CLIA) Mindray Chemiluminescence Immunoassay System (CL-2000i, Mindray). All procedures followed manufacturer's instruction and the analysis run at the ISO15189:2015 certified laboratory at the Second General Hospital, Mongolia. Anti-spike neutralizing antibody test result with below the detection limit of <2 was computed to 2 and test result above the detection limit of 400< was computed as 400. As for the SRBD IgG and total antibody, test results with below detection limit of <3 was computed as 3 and above detection limit of 1000< and 2000< were computed as 1000 and 2000, respectively. According to manufacturer's instruction, machine reading with $10\text{AU}\cdot\text{mL}^{-1}$ was considered as positive. Previously, CLIA has

been effectively used to evaluate spike neutralizing antibody, RBD IgG and total antibody and it has been shown to be moderately comparable with neutralization assay ($p=0.689$) and could replace microneutralization assay.^{10,11,12}

Statistical analysis and ethics

Volunteers with only 1 serum sample was excluded from the study. Statistical analysis was done using R program and $p<0.05$ considered as statistically significant. For within group comparisons, p value was calculated using the nonparametric two-tailed Wilcoxon matched-pairs signed rank test and for between group comparisons, non-parametric Kruskal-Wallis test used. Eligible participants were adults aged 18 years or older and provided written informed consent. The ethics approval was obtained from the Ethics Review Board, Ministry of Health, Mongolia (decree number A219, May 28, 2021).

Results

Vaccines elicited antibodies but with different intensity

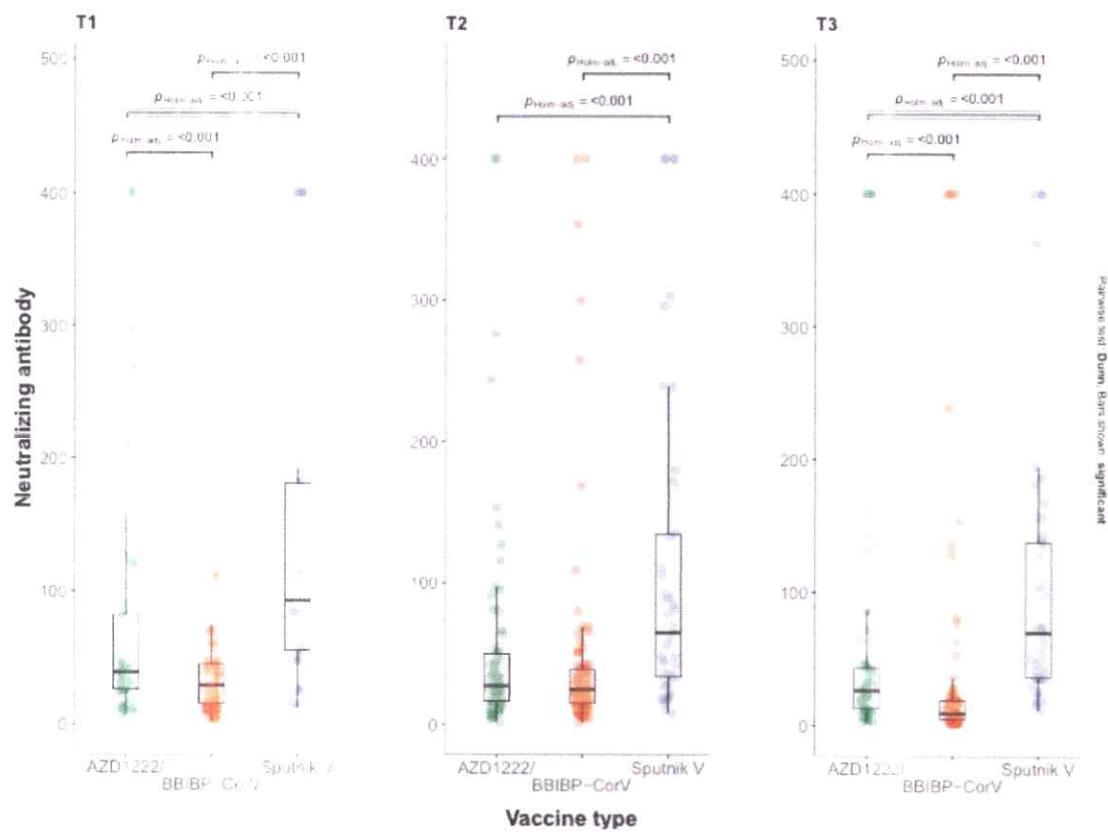
A total of 600 volunteers who had homogenous prime/boost of ChAdOx1-S, BBIBP-CorV or Sputnik-V provided serum samples at day 14 (T1), 28 (T2) and 60 (T3) after the 2nd dose of vaccine. Majority of the study participants were women as most were health care workers who took part voluntarily for the research (Table 1). Pooled NA antibody titer differed for three vaccines; Sputnik-V had 1.9 – 2.8 times higher titer than ChAdOx1-S and BBIBP-CorV. Same for RBD IgG and TA; Sputnik V had 1.3 – 2.9 times higher production as compared to BBIBP-CorV and ChAdOx1-S (Table 1). Overall antibody production was high for Sputnink V while BBIBP-CorV had lowest antibody titer.

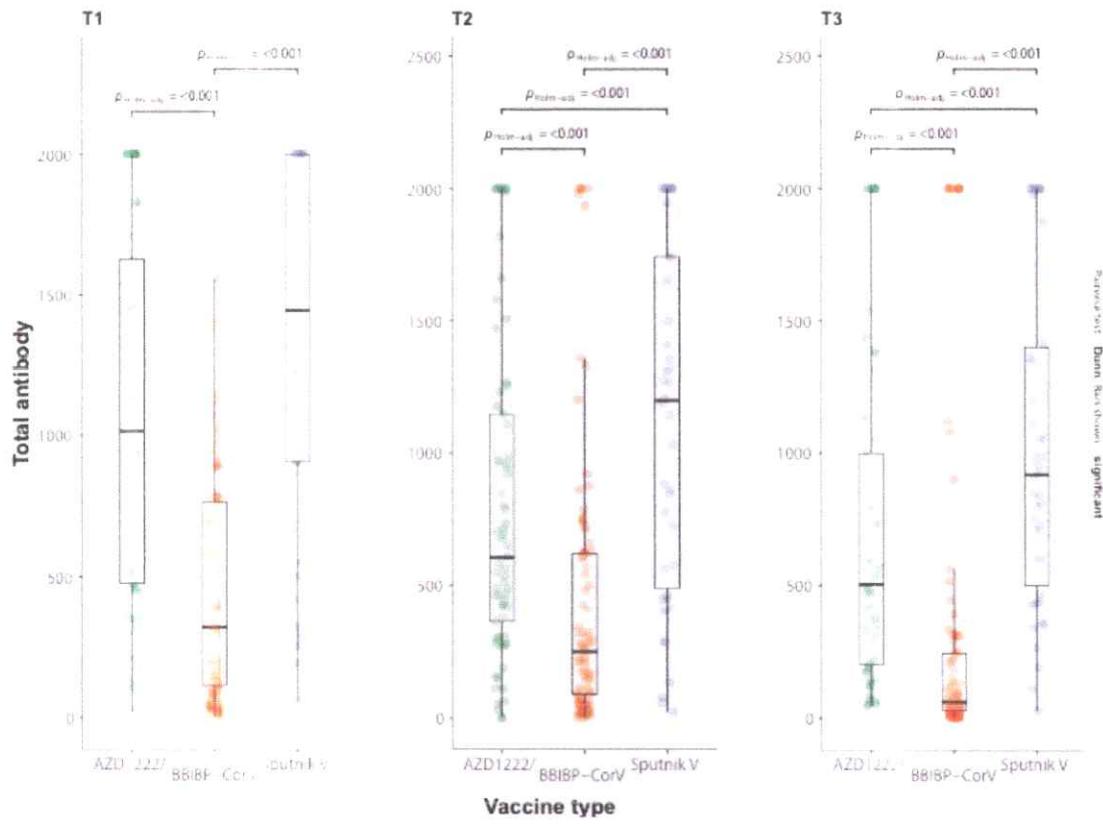
Table 1. Pooled antibody production differed for three vaccines

Characteristics	ChAdOx1-S N = 207 (34.0%)	BBIBP-CorV N = 267 (44.0 %)	Sputnik-V N = 126 (21.0 %)	p-value#
Sex				0.011
Female	165 (79.7%)	180 (67.4%)	93 (73.8%)	
Age				<0.001
Median (SD, min, max)	36 (9.49, 21, 57)	38 (11.38, 22, 74)	53 (13.08, 19, 75)	
Age group				<0.001
18-29	63 (30.4%)	48 (18.0%)	6 (4.8%)	
30-49	117 (56.5%)	162 (60.7%)	45 (35.7%)	
50≤	27 (13.0%)	57 (21.3%)	75 (59.5%)	
Neutralizing antibody				<0.001
Mean (SD, min, max)	64 (91, 2, 400)	43 (76, 2, 400)	123 (123, 8, 400)	
RBD IgG				<0.001
Mean (SD, min, max)	219 (235, 3, 1000)	134 (196, 3, 1000)	285 (245, 17, 1000)	
Total antibody				<0.001
Mean (SD, min, max)	862 (642, 3, 2000)	405 (521, 3, 2000)	1,160 (661, 24, 2000)	

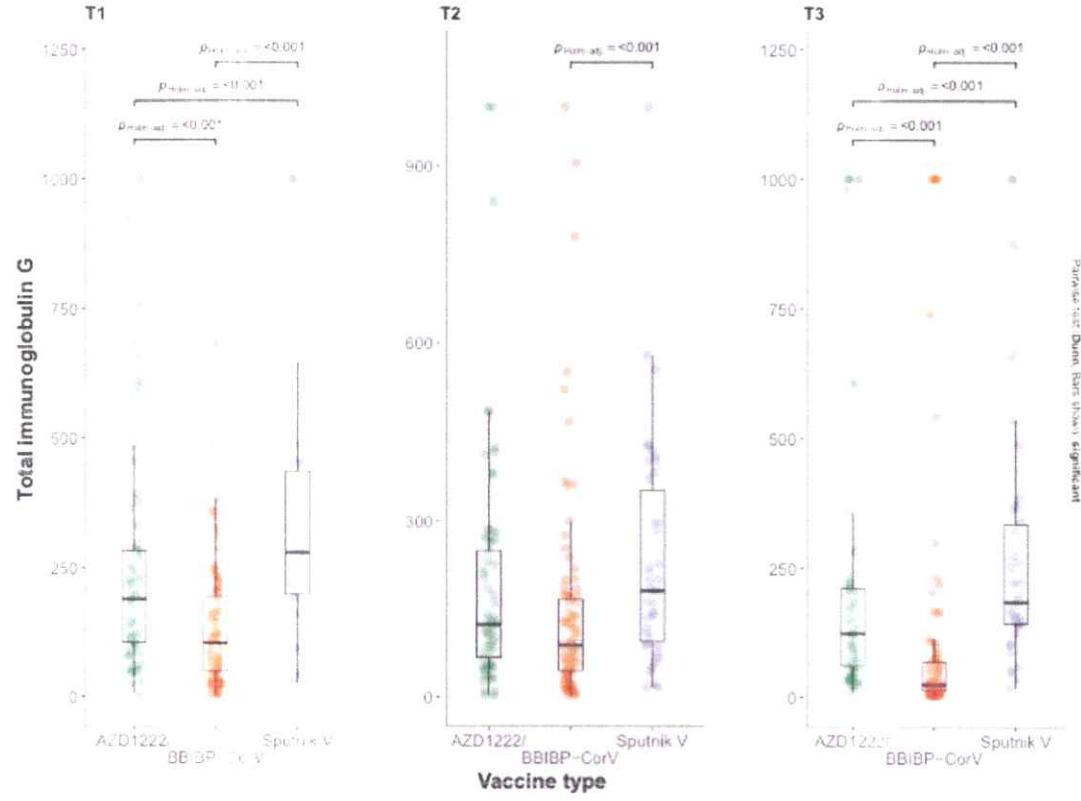
#Pearson's Chi-squared test; Kruskal-Wallis rank sum test

Time dependent antibody production varied across three vaccines





Pairwise test Dunn-Bonferroni significant



Pairwise test Dunn-Bonferroni significant

Seroconversion rate differed for three vaccines

There was almost negligible seroreversion of Sputnik-V through T1 to T3, all 42 study participants had antibody titer consistent above 10 AU·mL (Table 2). Seroconversion was observed for ChAdOx1-S but not significant across study period. However, highest seroconversion was seen at T3 for NA where 58 people (84.1%) had antibody reading below positive threshold. BBIBP-CorV had decreasing seroconversion rate throughout the study and it was significant for all antibodies. Especially, progressive seroconversion loss was seen for NA – at T3, additional 38 (42.7%) people from T1 had lower than positive threshold reading. Also, RBD IgG seroconversion loss rate was high, 16 people (18.0%) had lower antibody level at T3 than T1.

Table 2. Seroconversion of homogenous prime/boost vaccines

Antibody	ChAdOx1-S				BBIBP-CorV				Sputnik-V			
	T1 N = 69 (%)	T2 N = 69 (%)	T3 N = 69 (%)	p-value [#]	T1 N = 89 (%)	T2 N = 89 (%)	T3 N = 89 (%)	p-value [#]	T1 N = 42 (%)	T2 N = 42 (%)	T3 N = 42 (%)	p-value ^{&}
Neutralizing antibody	66 (95.7)	60 (87.0)	58 (84.1)	0.079	79 (88.8)	78 (87.6)	41 (46.1)	<0.001	42 (100)	41 (97.6)	42 (100)	>0.9
RBD IgG	68 (98.6)	66 (95.7)	68 (98.6)	0.6	84 (94.4)	83 (93.3)	68 (76.4)	<0.001	42 (100)	42 (100)	42 (100)	
Total antibody	69 (100)	67 (97.1)	69 (100)	0.3	88 (98.9)	86 (96.6)	79 (88.8)	0.014	42 (100)	42 (100)	42 (100)	

[#] Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

[&] Fisher's exact test

Humoral immune response was waning for all vaccines

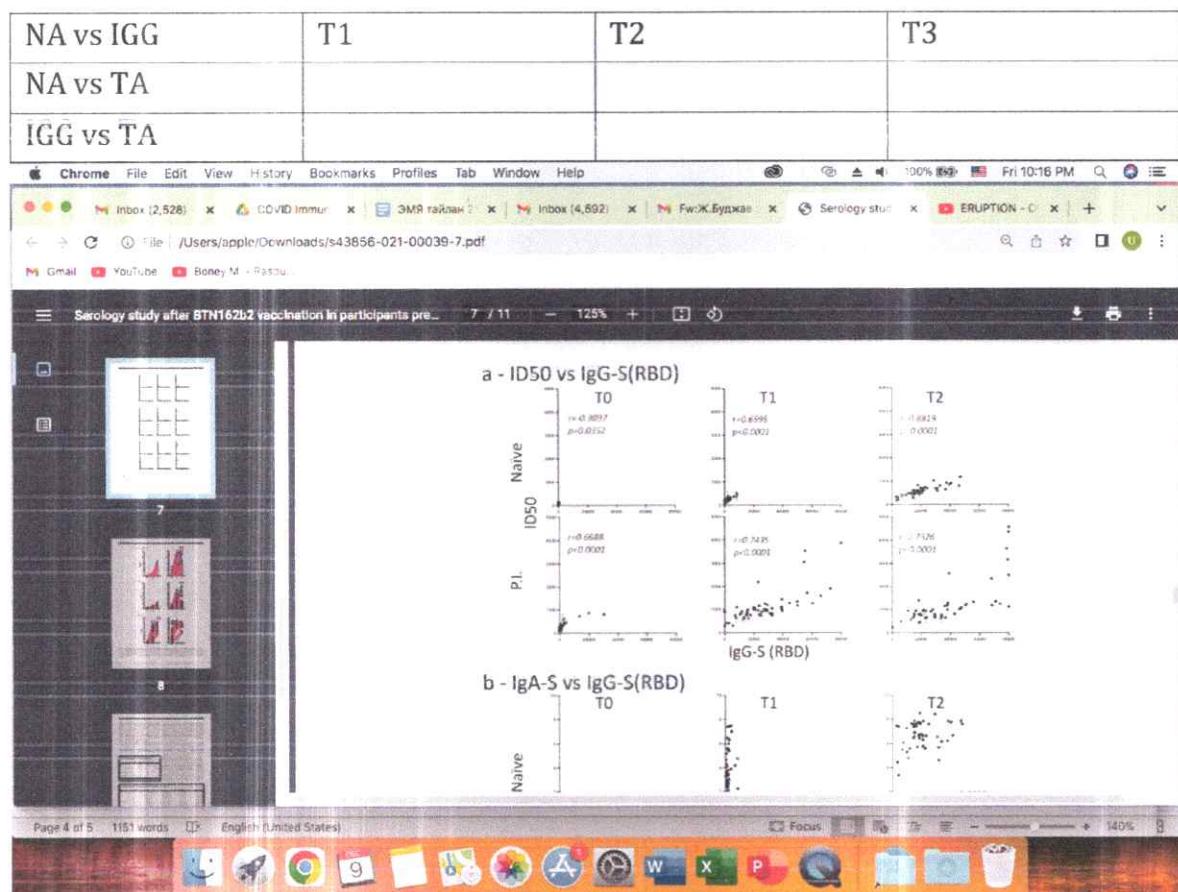
At day 60, there was loss of SARS-CoV-2 vaccine-induced immunity as had been evidenced by 3 different serum antibody measurements. Although all three antibody titers decreased, the marked drop was observed at TA, 258 AU/mL down from day 60 to day 14, equivalent to 30.1% decrease. As for the NA, the serum measurement was down by 16AU/mL with 22.8% drop at day 60 from day 14. Similarly, IGG had 44Au/mL decrease, 19.5% drop from day 60 to day 14.

Supplementary material 1 shows the matched pairs nonparametric two-tailed Wilcoxon matched-pairs signed-rank test result of the waning immunity of each antibodies (shalgaj todruulah).

Figure 1. Vaccinejuulaltiin daraah hugatsaanii oorchlolt bolon tungiin uyaldaa (9 figures baih???)

	Covshield	Sinopharm	Sputnik
NA	T1 T2 T3	T1 T2 T3	T1 T2 T3
IGG	T1 T2 T3	T1 T2 T3	T1 T2 T3
TA	T1 T2 T3	T1 T2 T3	T1 T2 T3

Figure 2. Buleg hoorondiin haritsuulalt (3 figures, figure bolgon complex 3 tsag hugatsaa zadargaatai)



Post-vaccine antibody production was not affected by the age or sex

Figure 3. Vaccinii daraah AB hemjee ni huisnees hamaarah eseh (9 figures/ 6 irsen)

	Covshield	Sinopharm	Sputnik
NA	1	1	?
IGG	1	1	?
TA	1	1	?

Figure 4. Age involvement bsan uu, ali neg vaccine ni nasnii bulegt aria iluu ajilladag gesen zuil baina uu

Figure 5. COVID positive hernee daraa ni II tun vaccine hiilgesen holimog tsoon humuusiin data 1-7, 8-14 and 14< post infection data??? Barag iluu – herev 3 vaccine tus bureer haldvariin daraa garahgui l bol

GOL AGUULGA ni 3 vaccine haritsuulalt – aliig ch hiisen Ab buurch baina

Discussion

Here we show that all three vaccines elucidated humoral immune response, but the intensity of the antibody production differed across the vaccines. Especially Sputnik V had high peaks for all antibodies through 2 months while Covshield had moderate intensity as Sinopharm had consistent low peaks. Four main technologies were employed to design and manufacture SARS-CoV-2 vaccines, but the sole target has been receptor-binding domain (RBD) region of the spike protein.^{13,14} Early study showed that 7 vaccines had consistent antibody and efficacy relationship, but some reported distinctive peaks after vaccination.^{15,16} Post-vaccine antibody titer variations shown to be related to previous infection, time since the last vaccination, vaccine type, age, sex, underlying diseases and immunosuppression.^{17,18,19} Our participants were relatively healthy healthcare workers and teachers so underlying disease and immunosuppression could be neglected as confounding factors. As such, vaccine types, previous infection, time since 2nd dose and demography could be playing role.

There was different seroconversion profile seen for three vaccines. Sputnik-V had consistent and strong seroconversion for all antibodies during the study period while ChAdOx1-S had slightly lower rate. Large cohort study of Sri-Lanka reported similar data that same vaccines had comparable high seroconversion rate while BBIBP-CorV had lowest rate (Jeewandara

<https://doi.org/10.1111/imm.13535>.

- Twist of the paper – not much data available on the Sinopharm and Sputnik V and here is some study.

- Astxrazeneca 2 dose 60< age people have accelerated decrease of IgG as compared to nucleoside modified mRNA BBV152 (Bharat). Time is an independent predictor of breakthrough infection and hospitalization of Astra 2 dose people, not much for the mRNA vaccinated people. The predictors of breakthrough infection for those who had 2 dose were age and undelying disease. (Selvavinayagam ST, Yong YK, Tan HY, Zhang Y, Subramanian G, Rajeshkumar M, Vasudevan K, Jayapal P, Narayanasamy K, Ramesh D, Palani S, Larsson M, Shankar EM, Raju S. Factors Associated With the Decay of Anti-SARS-CoV-2 S1 IgG Antibodies Among Recipients of an Adenoviral Vector-Based AZD1222 and a Whole-Virion Inactivated BBV152 Vaccine. *Front Med* (Lausanne). 2022 Jun 13;9:887974. doi: 10.3389/fmed.2022.887974. PMID: 35770011; PMCID: PMC9235407)
- 2 hund oor vaccine hiihed 1 ni iluu nogoo ni dutuu esreg biete bna
 - Vaccine hiisen design hiisen – ene ni yamar ach holbogdoltoi ve, er ni oor vaccine hiisnees negend ni iluu hamgaalalt nogood ni dutuu hamgaalalt bna uu
 - Yagaad yalgaatai baigaa, ene yalgaa ni ur dagavart hurgeh uu
- Yagaad yalgaatai titr ajiglagdaad bna = yamar huchin zuils baij boloh ve
 - Ijlil ni bugd RBD-spike
 - Oor ni vaccine design, omnoh haldvar to dorhoigui
- Ene yalgarsan esreg bie ni tegul ur duntei hamgaalj chadah uu?
- Comparative analysis of AB production by different vaccines
 - Homogenous prime boosting of Axtra and Prizer had different titer and both were waning. Also, there were significantly reduced titer was observed among immunosuppressed patients and when it was controlled, there were still conditions related to the drop of the antibody production. Shroti Oct 2022 Nature Communications Spike-antibody responses to COVID-19 vaccination by demographic and clinical factors in a prospective community cohort study pdf
 - Different vaccines induced different cellular and humoral immune response – 4 vaccine comparison study Sri Lanka Sarker 2022 Comparison of the Immune Responses to COVID-19 Vaccines in Bangladeshi Population
 -
- Why TA had the highest drop 30% at day 60 as compared to other two, is it a bad news or okay, whats the role of the TA in the biology of protecting human from the SARS
- bulguud yalgaagui bgaagiin uchriig olol - delgeruulelt zadlah
- busad ulsaas yalgaatai ni uy ve
- busad ulsuudiin nasnii bullehg ni yagaad
- Two different vaccine platforms: human adenoviral vs. chimpanzee adenoviral vector and whole inactivated virus.
- Waning antibody
 - After BNT Prizer vaccine, Italian HCW had declining nti-S1 IgG antibodies decreased from T1 (1,452 BAU/mL) to T6 (104 BAU/mL) and it was not accompanied by a loss of the neutralizing capacity of antibodies. In fact at T6 a neutralization percentage <20% IH was observed only in 3.51% of HCWs. Infantino CCLM March 17, 2022 <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0170>
 - Whole virus vaccine Sinovac Chinese The overall rate of second postvaccine seropositivity was 97.5% ($n = 117$) of all individuals. Although the titers decreased thereafter, the ability to detect anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies supports the view that the majority of subjects previously screened as positive for virus remain intact with confirmed neutralizing activity for up to 6 months. Dundar 2022 J Med Virol doi: [10.1002/jmv.27649](https://doi.org/10.1002/jmv.27649)

- Single vaccine study: Sputnik 2 dose vaccinated people are having decreased nantibody titer measured by neutralization assay Lapa Vaccines 2022 Retention of Neutralizing Response against SARS-CoV-2 Omicron Variant in Sputnik V-Vaccinated Individuals
 - AstraZeneca vs BBV152, 60< and co-morbidity were related to decrease of antibody titer) Astxrazene 2 dose 60< age people have accelerated decrease of IgG as compared to nucleoside modified mRNA BBV152 (Bharat). Time is an independent predictor of breakthrough infection and hospitalization of Astra 2 dose people, not much for the mRNA vaccinated people. The predictors of breakthrough infection for those who had 2 dose were age and undelying disease. (Selvavinayagam ST, Yong YK, Tan HY, Zhang Y, Subramanian G, Rajeshkumar M, Vasudevan K, Jayapal P, Narayanasamy K, Ramesh D, Palani S, Larsson M, Shankar EM, Raju S. Factors Associated With the Decay of Anti-SARS-CoV-2 S1 IgG Antibodies Among Recipients of an Adenoviral Vector-Based AZD1222 and a Whole-Virion Inactivated BBV152 Vaccine. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jun 13;9:887974. doi: 10.3389/fmed.2022.887974. PMID: 35770011; PMCID: PMC9235407)
 -
 - Key limitations of our study is that participants previous infection is not known and thus we do not know how much of the antibody titer is due to infection if at all which variant of concern may have affected the antibody production. Nevertheless, more than 90% of the study volunteers elucidated the antibodies and as time has passed, the vaccine induced immunity was declining across all vaccine types.
 - Heterogenous boosting
- In vivo mouse model showed that after 2 doses of inactivated vaccine, boosting with either adenovirus vectored or mRNA vaccine improved cellular and humoral immune response. (Zhang <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1957401>) Further large community studies showed that heterogenous boosting could be beneficial over homogenous boosting (Palgan review on prime/boosting; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.612747>, Pascuale 2022 Carla ChAdOx1-S, BBIBP-CorV, Ad5-nCoV, and mRNA-1273). Rose et al showed that mRNA boosting after adenovirus 2 dose vaccine had superior antibody production (Rose 2022 BMC Medicine). Also cross vaccination with mRNA vaccines also promoted high IgG response but the cellular response was not affected by the additional dose (Maringer 2022 Science Immunology DOI:10.1126/sciimmunol.add3899)
- Heterogenous boosting is good **Optimize Prime/Boost Vaccine Strategies: Trained Immunity as a New Player in the Game.** *Front. Immunol.*, 08 March 2021 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.612747>
 -

References

1. WHO accessed date Dec 12, 2022 <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/vaccinescovid-19-vaccine-eul-issued>
2. University of Oxford. Global Change Data Lab. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Accessed date Dec 12, 2022 <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
3. Moustafa T, Macrouk, Wei-Chiao Huang, Luis Martinez-Sobrido, Jonathan F. Lovell. Advanced Materials for SARS-CoV-2 Vaccines. <https://doi.org/10.1002/adma.202107781>

4. WHO. Strategy to Achieve Global Covid-19 vaccination by mid-2022. Accessed in Dec 12, 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/strategy-to-achieve-global-covid-19-vaccination-by-mid-2022>
5. WHO. Global Covid-19 Vaccination Strategy in a Changing world. Accessed in Dec 12, 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/global-covid-19-vaccination-strategy-in-a-changing-world--july-2022-update>
6. Harshani Yarlagadda,¹ Meet A Patel,² Vasu Gupta,³ Toram Bansal,⁴ Shubekshya Upadhyay,⁵ Nour Shaheen et al. **COVID-19 Vaccine Challenges in Developing and Developed Countries.** doi: [10.7759/cureus.23951](https://doi.org/10.7759/cureus.23951)

7. Mongolia vaccine
8. Mongolia vaccine
9. Mongolia vaccine
10. Dou X, Wang E, Jiang R, Li M, Xiong D, Sun B, Zhang X. Longitudinal profile of neutralizing and binding antibodies in vaccinated and convalescent COVID-19 cohorts by chemiluminescent immunoassays. *Immun Inflamm Dis.* 2022 Jun;10(6):e612. doi: 10.1002/iid3.612. PMID: 35634960; PMCID: PMC9119006.
11. Padoan A, Bonfante F, Cosma C, Di Chiara C, Sciacovelli L, Pagliari M, Bortolami A, Costenaro P, Musso G, Basso D, Giaquinto C, Plebani M. Analytical and clinical performances of a SARS-CoV-2 S-RBD IgG assay: comparison with neutralization titers. *Clin Chem Lab Med.* 2021 Apr 14;59(8):1444-1452. doi: 10.1515/cclm-2021-0313. PMID: 33855843.
12. Binjian Liu, Xibin Su, George Yu, Shuling Yang, Feng Wang, Tao Huang, Liuyong Zhou, Zhiqiang Hui, Yixian Liao, Yuan Qiu, Juan Huang, Hong Gao, Justin Liu, Yaoqi Zhong. An automated chemiluminescent immunoassay (CLIA) detects SARS-CoV-2 neutralizing antibody levels in COVID-19 patients and vaccinees. *International Journal of Infectious Diseases* 2022 (volume 15); 116-125 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.12.316>.
13. Spike RBD as a vaccine target SARS-CoV-2 SPIKE PROTEIN: an optimal immunological target for vaccines Salvatori 2020
14. Spike RBD as a vaccine target A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity Yang 2020 <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2599-8>
15. Early study showed that 7 different vaccines had consistent antibody and efficacy relationship therefore all vaccines were comparator for future vaccine candidate Earle 2021 Vaccine doi: [10.1016/j.vaccine.2021.05.063](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.063)
16. Homogenous prime boosting of Astra and Pfizer had different titer and both were waning. Also, there were significantly reduced titer was observed among immunosuppressed patients and when it was controlled, there were still conditions related to the drop of the antibody production. Shroti Oct 2022 Nature Communications Spike-antibody responses to COVID-19 vaccination by demographic and clinical factors in a prospective community cohort study pdf

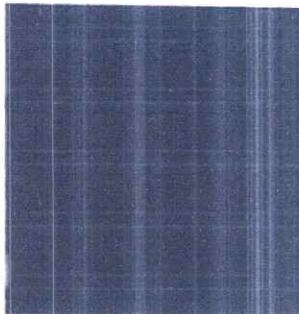


ЭРҮҮЛ
МЭНДИЙН ЯАМ

ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН
САЛБАР



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



• СКРИНГЕНОМЫН СУДАЛГАА
• ДАЛГАС-УДАЛГАА
• НАЛЗҮҮН СУДАЛГАА
• СКІЦТЫГ СУДАЛГАА
• ПРОДУКТЫН БИОБЭЛДМЭЛ БА ХЭРЭГЛҮҮР
• ДЛОГЫН СУДАЛГАА

СЧИЗАТЫС ХӨТ
— ОХН



■ Вакцины судалгаа



УДИРДАГЧ:

Ц.БИЛГСҮРХАН
Д-р, доцент, дэд профессор,
хөснэгтийн Гренхий захирал

СУДАГДАНЫ БАГИЙН ГИШҮҮД
Зүйншилжлийн доктор, профессор,

А.Ш.Ч.Т.СҮРХАН
М.Т.СҮРХАН, доктор, УХТЭ
С.С.СҮРХАН, магистр УХТЭ
Ц.С.СҮРХАН, магистр УХТЭ
Д.С.СҮРХАН, магистр УХТЭ
Х.С.СҮРХАН, магистр УХТЭ
В.С.СҮРХАН, магистр УХТЭ
Э.С.СҮРХАН, магистр УХТЭ
М.С.СҮРХАН, судлаач УХТЭ
Х.С.СҮРХАН, магистр УХТЭ
А.С.СҮРХАН, судлаач УХТЭ
Г.С.СҮРХАН, судлаач УХТЭ
Д.С.СҮРХАН, судлаач УХТЭ
М.С.СҮРХАН, магистр УХТЭ
Г.С.СҮРХАН, магистр УХТЭ
Я.С.СҮРХАН, магистр УХТЭ-ийн
зөвлө

Ц.ЭНДЭГИЙН ТӨЛӨВ магистр, УХТЭ
С.С.СҮРХАН, магистр, АУХурзэлэн
Ж.С.СҮРХАН, кандидат, АШУ-ны доктор,
Н.М.

КОВИД-19-ИЙН халдварт болон вакцинжуулалтын дараах дархлаа тогтцын үнэлгээ

КОВИД-19 ба дархлаа тогтоц

Манай оронд вакцинуулалтын үр нөхөн үргэлжлэх хугацаа, вакцины дараах дархлаа тогтцын түвшингүнэлэх. Түүнчлэн вирусийн халдварт өртсөн хумусст үссэн дархлаатогтцын түвшингээр хянах боломжтой юм.

ҮНДЭСЛЭЛ

SARS-CoV-2 нь CoV-Group дахь вирусийн булд хамрагдах, нийтийн багылагдсан дан утаслаг РНХ агуулсан вирус юм. Вирусийн гадар угийн чухаг уураг нь рецептор холбогддог домэйн (Receptor binding domain, RBD) бүтцээээс яланг эсийн анготензин хуиртагч энзим-2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE 2)-ийн рецептортой холбогдсон зэрлийн нэвтрэдэг. Одоогийн дархлааны нийтэд хэрэглэгдэж буй SARS-CoV-2-ийн вакцинууд нь вирусийн хадаат уургийн мэдээллийн РНХ-ийг ашиглак, вирусийн идэвхгүйжүүлэх, адено-вирусийн векторт уграх зэрэг технологиудыг эшиглэж байна. Тухайлбал; БНХАА-нын Синофарм үйлдвэрийн "Вэросцил" вакцин нь SARS-CoV-2 вирусийн бүүний хэсгүүдийг эсийн ягчилгээнийг сонирхуулсан дулааны болон химийн Содисосо идэвхгүйжүүлэн, вакцин-үйлдвэрийн тухамжлалт технологид иңдээгдсэн. Улаанбаатарын "Ковишелд" вакцине нь SAT-5 CoV-2 вирусийн хадаас бүрдүүч мөдөг шийн агуулсан нуклеин кислийн вакцинаар адено-вирусийн зеконт уурсан тохион эвах рекомбинант С4X- технологи юу дуурилсан. АНУ-ын өдөрний хувьдээгүй өвчин, харшлын генетиччүүнээр дээр чин "Модерна" болон

ХБНГУ-ын BioNTech үйлдвэрийн "Пфайзер" вакцинууд нь вирусийн хадаас уургийн мэдээллийн РНХ-ийндээр залыглипидийн нанопартиклд бэхжэн бийтгэсэн вакцины шинэ технологиоруулсан эрэлгэсэн байна. SARS-CoV-2 вирусийн тэрэг үссэн IgM, IgG, IgA-ийн түвшин нь халдварт, өвчийн үе шатыг илтгэх чухал түслэлт болдог бол вакцинаар өдеөгдсөн дархлаа тогтцыг саармагжуулагч зэрэгбийн S уургийн РВД-ийн эсрэг үссэн IgG-ийт эсрэгбиийн түвшингээр хянах боломжтой юм.

ЗОРИЛГО

КОВИД-19-ийн халдварт болон вакцинуулалтын дараах дархлааны хариу урвалыг тодорхойлох:

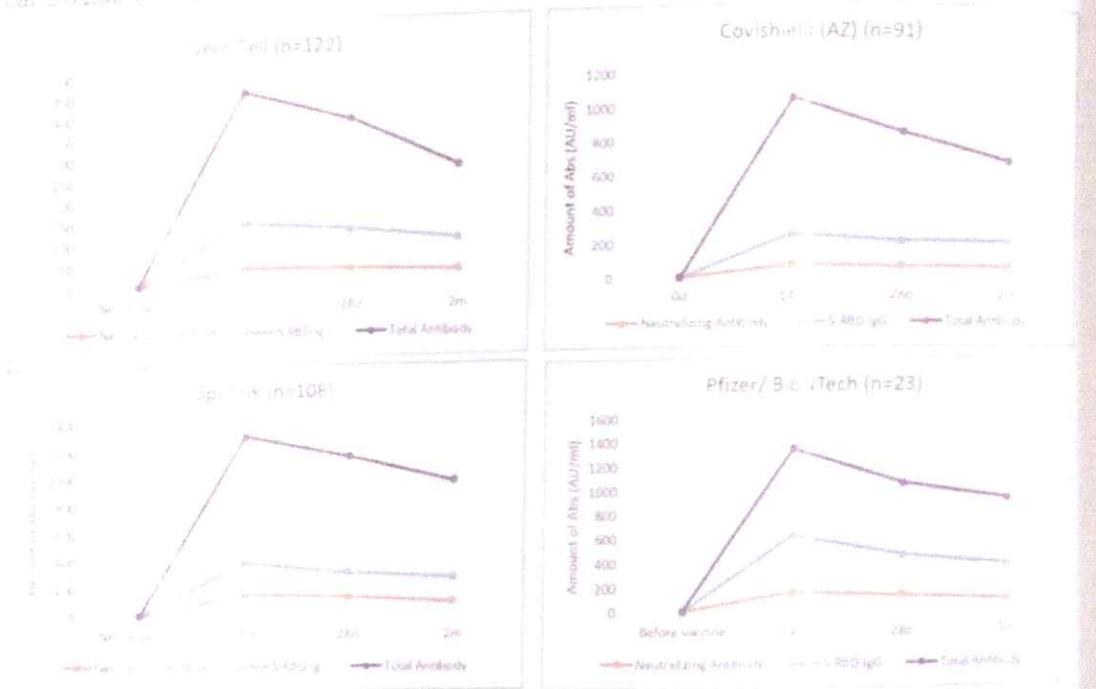
ЗОРИЛТ

1. SARS-CoV-2-ийн вакцинуулалтын дараа үссэн эсрэгбиийн түвшингээс төрлийн маркераар (NABs, S-RBD IgG, Total Abs) тодорхойлох.
2. SARS-CoV-2-ийн халдвартын дараа үссэн эсрэгбиийн түвшингээс төрлийн маркераар (NABs, S-RBD IgG, Total Abs) тодорхойлох.

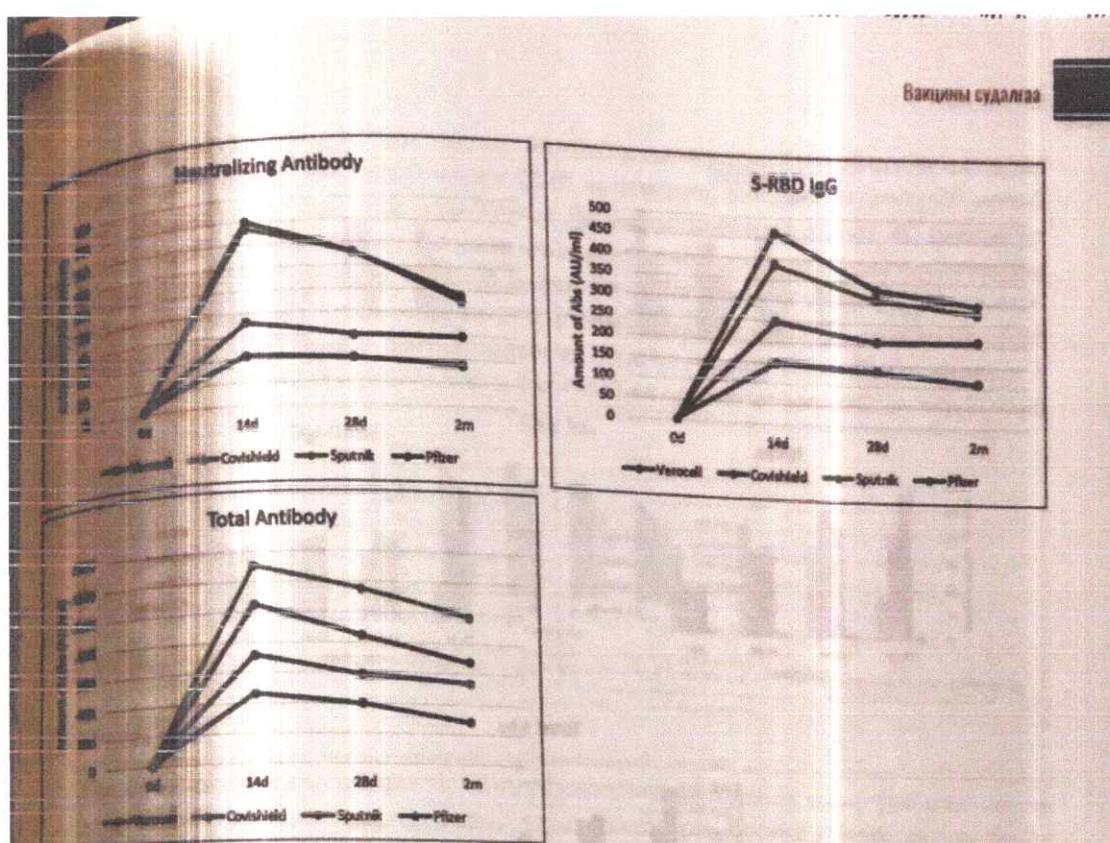
АРГА ЗҮЙ

Вакцин хийлгэхээс өмнөх бүлэгт 100, 4 төрлийн вакцины хос тунд хамрагдсан бүлэгт 334 (астразенека - 91, вероцелл - 112, спутник - 108, Пфайзер - 23), вакцинд хамрагдаагүй, КОВИД-19-ийн халдварт өртсөн бүлэгт 69, вакцины хос тунгийн дараа КОВИД-19-ийн халдварт өртсөн 54, нийт 557 хунийг сайн дурын үндсэн дээр судалгаанд химруулсан. Вакцины хос тунгаас хойш 14 хоног, 28 хоног, 2 сарын дараа, КОВИД-19-ийн шинж тэмдэг илэрснээс хойш 1-7 хоног, 8-14 хоног, 15-аас дээш хоногт сорьцыг цуглуулсан. Судалгаанд цуглуулсан бүх сорьцыг Mindray CL төрлийн эн-ализаторт Sars-CoV-2 Neutralizing antibody (CLIA) #2021010100,

1. Вакцины бүтэгчдэйн NABs, S-RBD IgG, Total Abs зэрэг эсрэгбиен түвшинг хугацаа хамааралтаа гаар тодорхойлсон дүн.



2. Вакцинжуулалтын дараах дархлааны хариу урвалын дүнг вакцины бүлгүүдэд харьцуудсан тун



Зураг 2. Вакцины булэг хооронд харьцуулсан дун

У. Вакцины хос тунд хамрагдсанаас хойш 2 сарын дараах дархлааны хариу урвалын үзүүлэлт

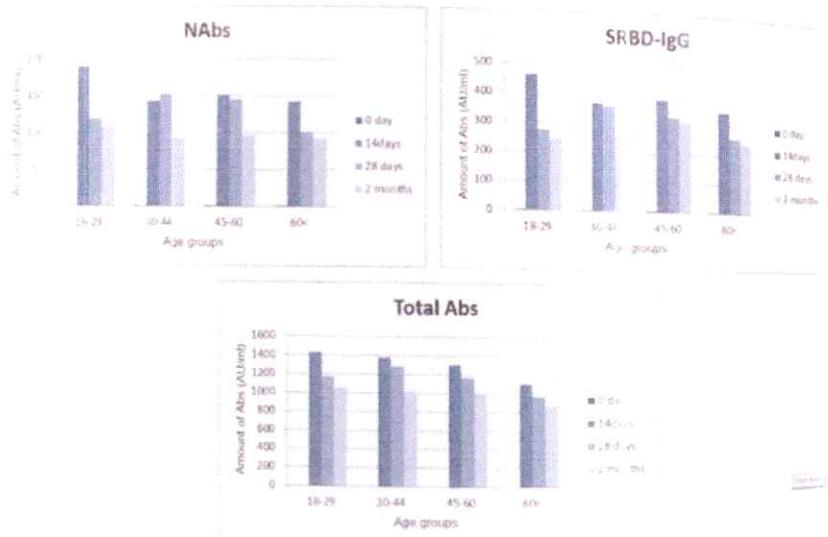
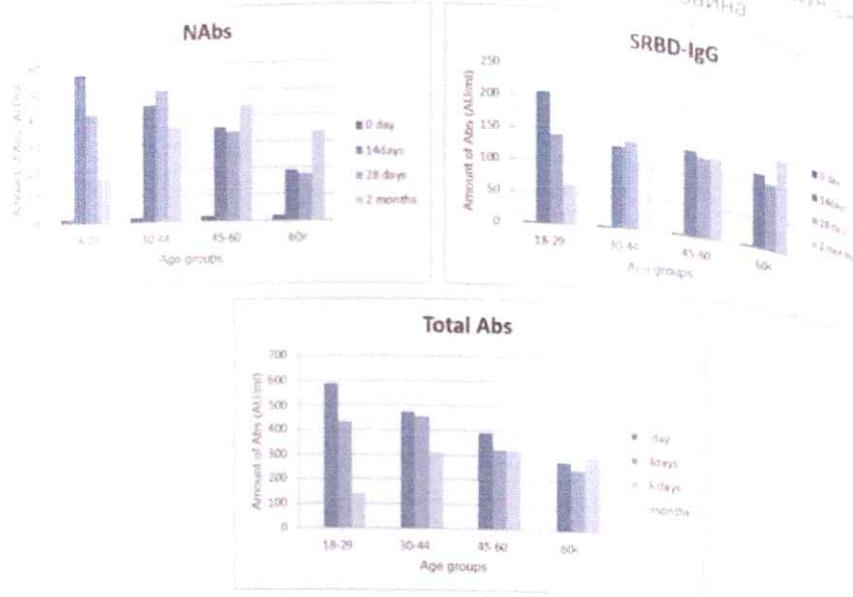
Вакцины нийлгэсний дараагаар шингэний дархлааны хариу урвалыг илтгэх эсрэгбиеийн төвшин хос тунгаас хойш тодорхой хугацааны дараа буурч байна. Вакцины хос тун нийлгээнээс 2 сарын дараах байдлаар "Вероцэлл" вакцины хос тунд хамрагдсан оролцогидд саармагжуулагч эсрэгбиеийн түвшин бусад бүлэгтэй харьцуулахад хамгийн бага буюу 43% байсан бол нийт эсрэгбиеийн түвшин 89% тодорхойлогдсон. Харин "Спутник-V" вакцины булэгт 3 төрлийн эсрэгбиеийн түвшин 98-100% тодорхойлогдсон (Хүснэгт 1).

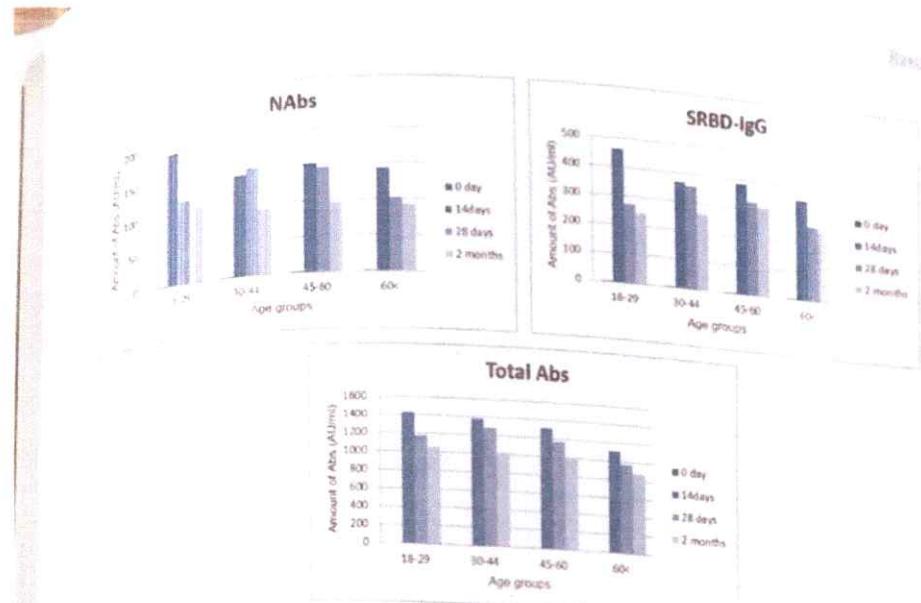
Вакцины хос тунгийн дараах 2 сарын эсрэгбиеийн түвшин

Хүснэгт 1.

Vaccine type	Total	Neutralizing Antibody		S-RBD IgG		Total Antibody	
		Negative	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive
Vero Cell	122	70 / 122 (57%)	52 / 122 (43%)	24 / 122 (20%)	98 / 122 (81%)	14 / 122 (11%)	108 / 122 (89%)
Sputnik V	91	12 / 91 (13%)	79 / 91 (87%)	3 / 91 (3%)	88 / 91 (97%)	1 / 91 (1%)	90 / 91 (98%)
Pfizer	108	2 / 108 (2%)	106 / 108 (98%)	0 / 108 (0%)	108 / 108 (100%)	0 / 108 (0%)	108 / 108 (100%)
Covishield	23	2 / 23 (9%)	21 / 23 (91%)	1 / 23 (4%)	22 / 23 (96%)	1 / 23 (4%)	22 / 23 (96%)

Харин "Спутник-V" вакцины булэгт 3 төрлийн эсрэгбиеийн түвшин 98-100% тодорхойлогдсон (Хүснэгт 1). Вакцины агуулж буй албан ёдгор хархалгааны дархлааны хариу урвал ба насны булгийн ялгаа тодорхойлогдсан. Альбуминийн оролцогчдыг 4 насны булэгт хуваан (18-29, 30-44, 45-60, 65-74, ≥75) тодорхойлогдсан. Альбуминийн оролцогчдыг 4 насны булэгт хуваан (18-29, 30-44, 45-60, 65-74, ≥75) тодорхойлогдсан.





Түүхийн эхийн энд хамрагдсан оролцогчдод З-терпийн эсрэгбийн түвшин нэсчийн газар тодорхойлсон дун

ДУНАЭЛТ

1. Эдийн засгийн хөтөнчлийн дараах 14 хоногт шингэний дархлааны хариу урвалыг илтгэх таатайлийн түвшин хамгийн өндөр тодорхойлогдсон бөгөөд улмаар аажим буурч үзүүнэ.
2. Эдийн засгийн хамрагдсан хүмүүст эсрэгбийн түвшин вакцин тус бүрээр прилцэн адилгүй байна.
3. Эдийн засгийн хамрагдсан хүмүүст эсрэгбийн түвшин вакцин тус бүрээр прилцэн адилгүй байна.
4. Эдийн засгийн хамрагдсан хүмүүст эсрэгбийн түвшин вакцин тус бүрээр прилцэн адилгүй байна.
5. Эдийн засгийн хамрагдсан хүмүүст эсрэгбийн түвшин вакцин тус бүрээр прилцэн адилгүй байна.
6. Эдийн засгийн хамрагдсан хүмүүст эсрэгбийн түвшин вакцин тус бүрээр прилцэн адилгүй байна.
7. Эдийн засгийн хамрагдсан хүмүүст эсрэгбийн түвшин вакцин тус бүрээр прилцэн адилгүй байна.
8. Эдийн засгийн хамрагдсан хүмүүст эсрэгбийн түвшин вакцин тус бүрээр прилцэн адилгүй байна.
9. Эдийн засгийн хамрагдсан хүмүүст эсрэгбийн түвшин вакцин тус бүрээр прилцэн адилгүй байна.
10. Эдийн засгийн хамрагдсан хүмүүст эсрэгбийн түвшин вакцин тус бүрээр прилцэн адилгүй байна.
11. Эдийн засгийн хамрагдсан хүмүүст эсрэгбийн түвшин вакцин тус бүрээр прилцэн адилгүй байна.
12. Эдийн засгийн хамрагдсан хүмүүст эсрэгбийн түвшин вакцин тус бүрээр прилцэн адилгүй байна.
13. Эдийн засгийн хамрагдсан хүмүүст эсрэгбийн түвшин вакцин тус бүрээр прилцэн адилгүй байна.
14. Эдийн засгийн хамрагдсан хүмүүст эсрэгбийн түвшин вакцин тус бүрээр прилцэн адилгүй байна.



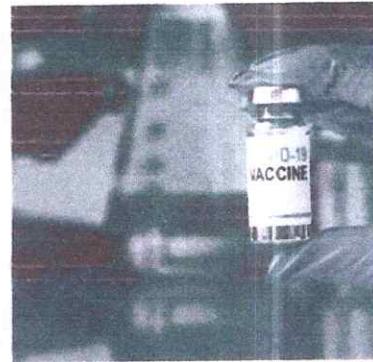
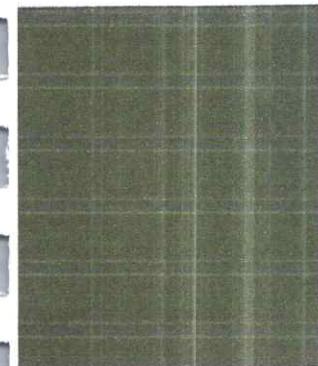
ЭРҮҮЛ
МЭНДИЙН ЯАМ

ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН
САЛБАР

100+



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



ВИРУСИЙН ГЕНОМЫН СУДАЛГАА
ТАНДАЛТ СУДАЛГАА
ЭМНЭЛЗҮЙН СУДАЛГАА
ВАКЦИНЫ СУДАЛГАА
ОНОШЛУУР ЭМ БИОБЭЛДМЭЛ БА ХЭРЭГЛҮҮР
БОДЛОГЫН СУДАЛГАА

Улаанбаатар хот
2022 он



УДИРДАГЧ
ЦИЛЭГТСАЙХАН,
АУ-ны доктор, дэд профессор

СУДАЛГААНЫ БАГИЙН ГИШҮҮД:
Б.Мөнхбат, АШУ-ны доктор, профессор,
АШУУИС
М.Мөнгөнхуяг, АУ-ны доктор, УХТЭ
Д.Лхагвасүрэн, АУ-ны доктор, МУИС
Л.Энхсайхан, АУ-ны доктор, ЭМЯ
С.Энхболд, АУ-ны магистр, ЭМЯ
Ц.Эрдэмбилэг, АУ-ны доктор, дэд
профессор, ЭМЯ
Ө.Баярсайхан, БУ-ны доктор, МУИС
С.Анхтуяа, АУ-ны магистр, УХТЭ
Ц.Уянга, АУ-ны магистр, УХТЭ
Д.Баяржаргал, УХТЭ
Г.Доржжанд, УХТЭ
Б.Соёлоо, УХТЭ
Ж.Болортугяа, УХТЭ
Э.Цээпил, АУ-ны магистр, УХТЭ
М.Орхон, УХТЭ
Х.Болор, НЭМ-ийн магистр, УХТЭ
Ж.Буджав, АУ-ны магистр, УХТЭ, Этүгэн Их
Сургууль
Г.Есэнзаяа, АУ-ны магистр, УХТЭ, Этүгэн Их
Сургууль
А.Бямбажав, УХТЭ
М.Ариунмарал, ХӨСҮТ
Д.Уранбилэг, УХТЭ
С.Мөнхбаяр, АУ-ны доктор, АУХүрээлэн
НЭМҮТ

■ Вакцины судалгаа

КОВИШИЛД БОЛОН ВЕРОЦЕЛЛ ВАКЦИНААР ВАКЦИНЖУУЛСАНЫ ДАРААХ SARS-COV-2-ЫН ЭСРЭГ ҮҮССЭН ЭСРЭГБИЕЙН ТҮВШНИЙГ ХАРЬЦУУЛСАН ДҮН

ҮНДЭСЛЭЛ:

SARS-CoV-2 нь Coronaviridae вирусийн бүлд хамрагдах, капсидаар багцлагдсан данутаслаг РНХ агуулсан вирус юм. Капсид нь мембрани (M) уураг, гадна бүрхүүлийн (E) уураг, титэм гликопротеиноос (Spike, S) тогтоно. Вирусийн гадаргуугийн титэм уураг нь рецепторт холбоогдох домеин (Receptor binding domain, RBD) бүтцээрээ эзэн эсийн анготензин хувиргагч эсгэг-2 (Angiotensin converting enzyme-2, ACE-2) рецептортой холбогдсон эсрүү нэвтэрдэг. SARS-CoV-2-ын гадаргуугийн титэм уургийн мэдээллийг агуулсан генийн дарааллыг вакцин үйлдвэрлэхэд, уг уургийн эсрэг үүссэн эсрэгбиейн түвшингээр тухайн вирусийн эсрэг дархлаа тогтцыг үнэлж байна. Одоогоор дэлхий нийтэд хэрэглэгдэж буй SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинууд нь вирусийн титэм уургийн мэдээллийн РНХ-ийг ашиглах, вирусийг идэвхгүйжүүлэх, аденоовирусийн векторт угсралт зэрэг технологиудыг ашиглаж байна.

ЗОРИЛГО:

Ковишилд болон Вероцелл вакцины хоёр тунд хамрагдсан судалгаанд оролцогчдод SARS-CoV-2-ын эсрэг вакцинжуулалтын дараа үүссэн эсрэгбиейн түвшнийг судлах

СУДАЛГААНЫ ЗОРИЛТ:

1. Ковишилд болон Вероцелл вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиейн түвшин вакцин хийлгэсэнээс хойш хугацаанаас хамааралтай өөрчлөгдхөх эсэхийг судлах.
2. Ковишилд болон Вероцелл вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиейн үүсэлт нь нас, хүйс, вакцины төрөл зэрэгтэй хамааралтай эсэхийг судлах.

МАТЕРИАЛ, АРГА ЗҮЙ:

Судалгааны Ковишилд болон Вероцелл вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан Коронавируст халдварт (Ковид-19)- өртөөгүй нийт 178 оролцогчийн сорьцыг вакцины хоёр тунд хамрагдсаныг цусуу хойш 14, 28, 60 дахь хоногт тус тус цуглуулж Нийт 178 оролцогчийн 91 нь Ковишилд тунд тус тус хамрагдсан үйлчлүүлэгч байлаа. Оролцогч тус бүрээс вакцины хоёр тунд хамрагдсаныг хойш 14, 28, 60 дахь хоногт сорьц цуглуулан нийт 534 сорьц дүн шинжилгээ хийлээ.

ҮР ДҮН:

Хоёр төрлийн вакцины хоёр тус хамрагдсан нийт 178 сайн дүрь оролцогчдыг таниулсан зөвшөөрлийн үндсэн дээр судалгаанд хамруулж бөгөөд эдгээр оролцогчдын 87 нь Вероцелл вакцины хоёр тунд хамрагдсан 91 оролцогч Ковишилд вакцины хоёр тунд бүрэн хамрагдсан үйлчлүүлэгч байв. Нийт оролцогчдын 51(32.0%) нь 18-39 наасны, 68 (38.2%) нь 30-39 наасны, 36 (20.2%) нь 40-49 наасны иргэд байсан бол 23 (12.9%) нь 50-аас дээш наасны, 50 (28.1%) нь эрэгтэй 128 (71.9%) нь эмэгтэй сайн дурын оролцогч байсан (Хүснэгт 1).

Ковишилд болон Вероцелл вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиейн титр хугацаанаас хамааралтай өөрчлөлтийн судалсан дүн: Хоёр бүлгийн оролцогч захын цусанд үүссэн 3 төрлийн эсрэгбиейн титр вакцины хоёр тус хамрагдсаныг хойш 14 дэх хамгийн өндөр байсан бөгөөд 60 дэх хоногт ийлдэс дэх эсрэгбиейн титр түвшин буурсан дүн ажиглагдлаа. Тухайлбал саармагжуулагч IgG-ийн титр вакцинаар хоёр тунд хамрагдсаныг хойш 14 дэх хамгийн 50.9±62.5 AU/ml буюу нийт оролцогчдын 10% (11.2%-д нь саармагжуулагч эсрэгбиейн 10AU/ml-с бага үүссэн үр дүн гарсан. Харин хоёр

Он вакцинжуулалтаас хойш 60 дахь хоногт саармагжуулагч эсрэгбиийн титр 21.5 ± 25.3 AU/ml буюу нийт оролцогчдын 65 (36.5%)-д $10 \text{ AU}/\text{mL}$ -с бага тодорхойлогдсон байлаа. Оролцогчдын захын цусанд SARS-CoV-2-ын S-RBD IgG вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш 179.5 ± 156.5 AU/ml буюу нийт оролцогчдын 13 (7.03%)-д $10 \text{ AU}/\text{mL}$ -с бага тодорхойлогдсон бол 60 дахь хоногт 99.3 ± 135.4 AU/ml буюу 25 (14.0%)-д $10 \text{ AU}/\text{mL}$ -с бага болж буурсан үр дүн тодорхойлögдов.

Мөн захын цусанд SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA эсрэгбиийн титр хоёр тун вакцинжуулалтаас хойш 14 дэх хоногт 179.5 ± 156.5 AU/ml буюу оролцогчдын 10 (5.6%)-д $10 \text{ AU}/\text{mL}$ -с бага тодорхойлогдсон бол 60 дахь хоногт 336.9 ± 338.6 болж буурсан буюу оролцогчдын 12 (6.7%)-д $10 \text{ AU}/\text{mL}$ -с бага тодорхойлогдсон байлаа (Хүснэгт 1, 2).

Эсрэгбиийн титрийг 14, 28, 60 хоногийн хугацаанд харьцуулан судлахад хоёр тун вакцинжуулалтаас хойш 60 дахь хоногт

хоёр вакцины бүлгийн оролцогчдод SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн 3 төрлийн эсрэгбиийн титр тус бүр статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн ажиглагдав (Зураг 1).

Вероцелл вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн саармагжуулагч IgG-ийн титр 34 (39.08%)-д нь $10 \text{ AU}/\text{mL}$ -ээс их хэмжээтэй үүссэн бол Ковишилд вакцины бүлгийн оролцогчдын 79 (86.81%)-д $10 \text{ AU}/\text{mL}$ -ээс их хэмжээнд үүссэн байлаа ($\chi^2=10.26$ (4.74-21.56), $p<0.0001$). S-RBD IgG Вероцелл вакцины бүлгийн оролцогчдод 65 (74.71%)-д нь $10 \text{ AU}/\text{mL}$ -ээс их хэмжээтэй үүссэн бол Ковишилд вакцины бүлгийн оролцогчдын 88 (96.70%)-д $10 \text{ AU}/\text{mL}$ -ээс их хэмжээтэй үүссэн байлаа ($\chi^2=9.93$ (3.13-32.22), $p<0.0001$). SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA эсрэгбиийн титр Вероцелл вакцины бүлгийн оролцогчдын 76 (87.36%)-д нь $10 \text{ AU}/\text{mL}$ -ээс их хэмжээтэй үүссэн бол 90 (98.90%)-д $10 \text{ AU}/\text{mL}$ -ээс их хэмжээтэй үүссэн ($\chi^2=13.03$ (2.21-142), $p<0.05$) үр дүн тодорхойлögдоо (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 1. Вероцелл болон Ковишилд вакцины бүлгийн эсрэгбиийн титр

Үзүүлэлт	Вероцелл (n=87)	Ковишилд (n=91)	Нийт (n=178)
Насны бүлэг	18-29	25.7 ± 2.4	25.5 ± 0.2
	30-39	34.8 ± 2.9	34.9 ± 0.1
	40-49	44.8 ± 2.6	44.6 ± 0.2
	50+	57.5 ± 5.8	56.9 ± 6.5
Хүйс	Эрэгтэй	27 (31.0%)	50 (28.1%)
	Эмэгтэй	60 (68.9%)	128 (71.9%)
Саармагжуулагч IgG (AU/ml)	14 дэх өдөр	40.1 ± 50.5	61.8 ± 74.4
	28 дахь өдөр	38.1 ± 61.8	45.0 ± 58.9
	60 дахь өдөр	14.6 ± 28.8	28.4 ± 21.8
S-RBD IgG (AU/ml)	14 дэх өдөр	136.0 ± 126.6	223.0 ± 186.5
	28 дахь өдөр	119.6 ± 133.2	170.0 ± 166.3
	60 дахь өдөр	50.3 ± 113.4	148.2 ± 157.3
IgM, IgG, IgA (AU/ml)	14 дэх өдөр	443.3 ± 423.8	1002.9 ± 510.4
	28 дахь өдөр	385.6 ± 466.1	735.9 ± 510.4
	60 дахь өдөр	155.8 ± 292.3	518.0 ± 384.9

AU/ml буюу нийт оролцогчдын 65 (36.5%)-д 10 AU/ml-с бага тодорхойлогдсон байлаа. Оролцогчдын захын цусанд SARS-CoV-2-ын S-RBD IgG вакцины хоёр тунд хамрагдсанаас хойш 14 дэх хоногт 179.5 ± 156.5 AU/ml буюу нийт оролцогчдын 13 (7.03%)-д нь 10AU/ml-с бага тодорхойлогдсон бол 60 дахь хоногт 99.3 ± 135.4 AU/ml буюу 25 (14.0%)-д нь 10AU/ml-с бага болж буурсан үр дүн тодорхойлогдог.

Мөн захын цусанд SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA эсрэгбиен титр хоёр тун вакцинжуулалтаас хойш 14 дэх хоногт 179.5 ± 156.5 AU/ml буюу оролцогчдын 10 (5.6%)-д 10AU/ml-с бага тодорхойлогдсон бол 60 дахь хоногт 336.9 ± 338.6 болж буурсан буюу оролцогчдын 12 (6.7%)-д нь 10AU/ml-с бага тодорхойлогдсон байлаа (Хүснэгт 1, 2).

Эсрэгбиен титрийг 14, 28, 60 хоногийн хугацаанд харьцуулан судлахад хоёр тун вакцинжуулалтаас хойш 60 дахь хоногт хоёр вакцины бүлгийн оролцогчдод

SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн 3 төрлийн эсрэгбиен титр тус бүр статистикийн ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн ажиглагддаг (Зураг 1).

Вороцелл вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн саармагжуулагч IgG-ийн титр 34 (39.08%)-д нь 10 AU/mL-ээс их хэмжээтэй үүссэн бол Ковишилд вакцины бүлгийн оролцогчдын 79 (86.81%)-д 10 AU/mL-ээс их хэмжээнд үүссэн байлаа ($\bar{X}=10.26$ (4.74-21.56), $p<0.0001$). S-RBD IgG Вероцелл вакцины бүлгийн оролцогчдод 65 (74.71%)-д нь 10 AU/mL-ээс их хэмжээтэй үүссэн бол Ковишилд вакцины бүлгийн оролцогчдын 88 (96.70%)-д 10 AU/mL-ээс их хэмжээтэй үүссэн байлаа ($\bar{X}=9.93$ (3.13-32.22), $p<0.0001$). SARS-CoV-2-ын эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA эсрэгбиен титр Вероцелл вакцины бүлгийн оролцогчдын 76 (87.36%)-д нь 10 AU/mL-ээс их хэмжээтэй үүссэн бол 90 (98.90%)-д 10 AU/mL-ээс их хэмжээтэй үүссэн ($\bar{X}=13.03$ (2.21-142), $p<0.05$) үр дүн тодорхойлогдоо (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 2. Ковишилд болон Вероцелл вакцины хоёр тунгийн дараах эсрэгбиен титрийн хувь

	Үзүүлэлт	Вороцелл		Нийт n=178
		Вороцелл n=87	Ковишилд n=91	
Насны бүлэг	18-29	19 (21.8%)	27 (29.6%)	51(32.0%)
	30-39	28 (32.2%)	34 (37.3%)	68 (38.2%)
	40-49	21 (24.2%)	22 (24.1%)	36 (20.2%)
	50≤	19 (21.8%)	8 (8.7%)	23(12.9%)
Хүйс	Эрэгтэй	27 (54%)	23 (46.0%)	50 (28.1%)
	Эмэгтэй	60 (46.8%)	68(53.13%)	128 (71.9%)
[14 дэх хоног]	Саармагжуулагч IgG	Серег (<10AU/mL)	11 (12.64%)	20 (11.2%)
		Эерэг (≥ 10 AU/mL)	76 (87.36%)	165 (88.8%)
	S-RBD-IgG*	Серег (<10AU/mL)	6 (6.9%)	13 (7.03%)
		Эерэг (≥ 10 AU/mL)	81 (93.10%)	169 (92.9%)
	IgM, IgG, IgA	Серег (<10AU/mL)	3 (3.45%)	10 (5.6%)
		Эерэг (≥ 10 AU/mL)	84 (96.55%)	184 (94.4%)

(28 дахь хоног)

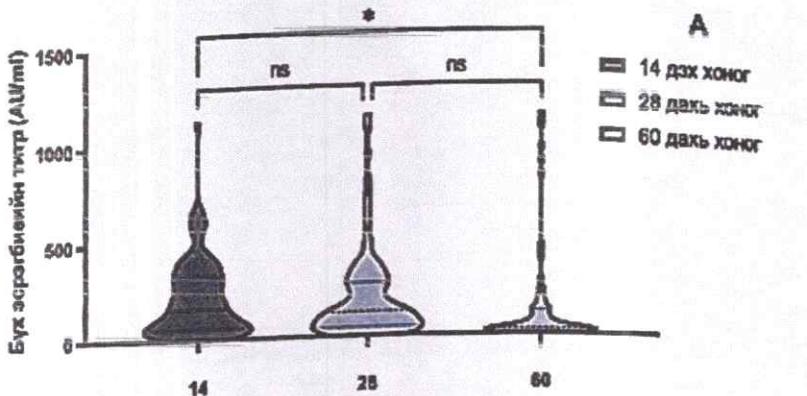
Саармагжуулагч IgG	Сөрөг (<10AU/mL)	15 (17.24%)	8 (8.79%)	23 (12.9%)
	Эерэг ($\geq 10\text{AU/mL}$)	72 (82.76%)	83 (91.21%)	151 (87.1%)
S-RBD-IgG*	Сөрөг (<10AU/mL)	8 (9.20%)	2 (2.20%)	10 (5.6%)
	Эерэг ($\geq 10\text{AU/mL}$)	79 (90.80%)	89 (97.80%)	168 (94.4%)
IgM, IgG, IgA	Сөрөг (<10AU/mL)	5 (5.75%)	0 (0.00%)	5 (2.8%)
	Эерэг ($\geq 10\text{AU/mL}$)	82 (94.2%)	91 (100.0%)	178 (97.2%)
Саармагжуулагч IgG	Сөрөг (<10AU/mL)	53 (60.92%)	12 (13.19%)	65 (36.5%)
	Эерэг ($\geq 10\text{AU/mL}$)	34 (39.08%)	79 (86.81%)	113 (63.5%)
S-RBD-IgG*	Сөрөг (<10AU/mL)	22 (25.29%)	3 (3.3%)	25 (14.0%)
	Эерэг ($\geq 10\text{AU/mL}$)	65 (74.71%)	88 (96.7%)	153 (86.0%)
IgM, IgG, IgA	Сөрөг (<10AU/mL)	11 (12.64%)	1 (1.10%)	12 (6.7%)
	Эерэг ($\geq 10\text{AU/mL}$)	76 (87.36%)	90 (98.9%)	166 (93.2%)

S-RBD-IgG*-титэм уургийн рецепторт холбогдох домеиний эсрэг үүссэн иммуноглобулин-Г, AU/ml absorbance/ml (мл дэх гэрлийн шингээлтийн утга), (Пирсоний Хи квадрат сорил).

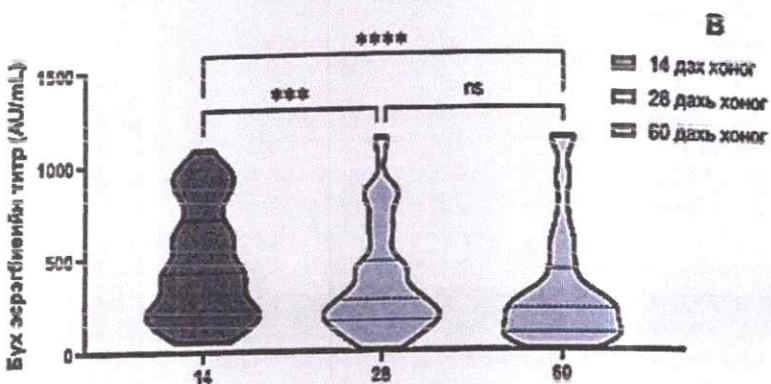
Хүснэгт 3. Ковишилд болон Вероцелл вакцины булгүүд дэх эсрэгбиенийн титрийн харьцуулалт

					95 CI ^b					
Саармагжуулагч IgG		Хугацаа	Вакцины бүлэг	Серөг $10 > \text{U/mL}$	Эерэг $10 \leq \text{U/mL}$	Нийт	XX ^a	Бага	Их	pValue
14 дахь хоног	Вороцелл	11 (12.64%)		76 (87.36%)	87	1.319	0.52	3.149	0.6385	
	Ковишилд	9 (9.89%)		82 (90.11%)	91					
28 дахь хоног	Вороцелл	15 (17.24%)		72 (82.76%)	87	2.161	0.86	5.238	0.1184	
	Ковишилд	8 (8.79%)		83 (91.21%)	91					
60 дахь хоног	Вороцелл	53 (60.92%)		34 (39.08%)	87	10.26	4.74	21.56	<0.0001	
	Ковишилд	12 (13.19%)		79 (86.81%)	91					
S-RBD IgG										
S-RBD IgG		Хугацаа	Вакцины бүлэг	Серөг $10 > \text{U/mL}$	Эерэг $10 \leq \text{U/mL}$	Нийт	XXa	Бага	Их	pValue
14 дахь хоног	Вороцелл	6 (6.9%)		81 (93.10%)	87	0.89	0.28	2.515	>0.9999	
	Ковишилд	7 (7.69%)		84 (92.31%)	91					
28 дахь хоног	Вороцелл	8 (9.20%)		79 (90.80%)	87	4.50	1.05	21.45	0.0536	
	Ковишилд	2 (2.20%)		89 (97.80%)	91					
60 дахь хоног	Вороцелл	22 (25.29%)		65 (74.71%)	87	9.93	3.13	32.22	<0.0001	
	Ковишилд	3 (3.30%)		88 (96.70%)	91					
IgA, IgG, IgM										
IgA, IgG, IgM		Хугацаа	Вакцины бүлэг	Серөг $10 > \text{U/mL}$	Эерэг $10 \leq \text{U/mL}$	Нийт	XXa	Бага	Их	pValue
14 дахь хоног	Вороцелл	3 (3.45%)		84 (96.55%)	87	0.43	0.12	1.625	0.3308	
	Ковишилд	7 (7.69%)		84 (92.31%)	91					
28 дахь хоног	Вороцелл	5 (5.75%)		82 (94.25%)	87	-	1.58	-	0.0263	
	Ковишилд	0 (0.00%)		91 (100.0%)	91					
60 дахь хоног	Вороцелл	11 (12.64%)		76 (87.36%)	87	13.03	2.21	142	0.0021	
	Ковишилд	1 (1.10%)		90 (98.90%)	91					

S-RBD IgG-титэм уургийн рецепторт холбогдох домеиний эсрэг үүссэн иммуноглобулин Г, а Харьцуулсан харьцаа (англ. Odd ratio), b 95% итгэлзлийн интервал, (Фишерийн нарийвчилсан сорил).



Вероцелл вакцины бүлэг. Хоёр тун вакцинжуулалтаас хойших хугацаа

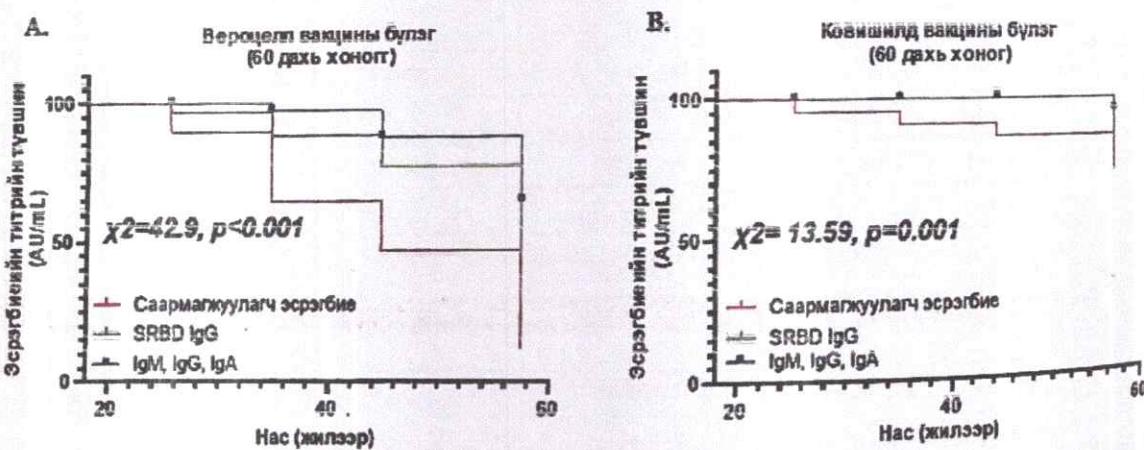


Ковишилд вакцины бүлэг. Хоёр тун вакцинжуулалтаас хойших хугацаа

Зураг 1. Хоёр вакцины бүлэг дэх 3 төрлийн эсрэгбиийн түвшин ба хугацааны хамаарал. А-Вероцелл вакцины бүлгийн оролцогчдод үүссэн 3 төрлийн эсрэгбиийн титрийн түвшин ба хугацааны хамаарал, В- Ковишилд, вакцины бүлгийн оролцогчдод үүссэн 3 төрлийн эсрэгбиийн түвшин ба хугацааны хамаарал, вакцины хоёр тунд хамрагдсанас хойш 14 дахь хоног (тод саарал), 28 дахь хоног (саарал), 60 дахь хоног (цэнхэр) дахь эсрэгбиийн титрийн харьцуулалт (ANOVA).

Ковишилд болон Вероцелл вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиийн титрийн наснаас хамаарлыг харьцуулан судалсан дүн: Оролцогчдын захын цусанд үүссэн

эсрэгбиийн титрийн түвшин бусад 2 төрлийн эсрэгбиийн титрийн түвшингээс эрс ялгаатай үр дүн ажиглагдлаа ($p<0.001$, $p=0.001$) (Зураг 2).



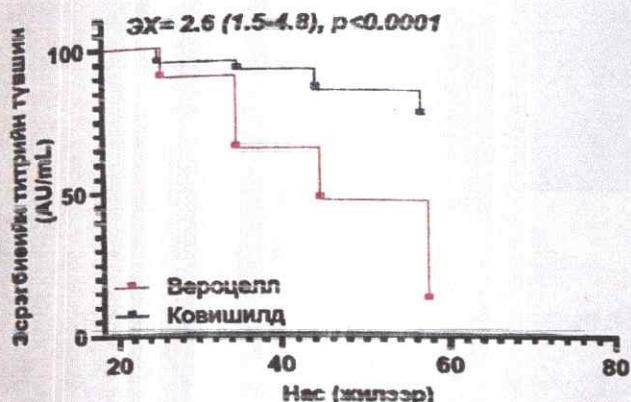
Зураг 2. Оролцогчдын захын цусанд дахь эсрэгбиийн түвшний наснаас хамаарсан логарифм функци.

3 төрлийн эсрэгбиийн түвшин нь оролцогчдын наснаас хамаарсан эрэдэл байгаа эсэхийг судлахад Вероцелл вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн саармагжуулагч

А-Вероцелл вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн саармагжуулагч IgG (улаан шугам), S-RBD IgG (ногоон шугам), IgM, IgG, IgA (хөх шугам)-ийн наснаас хамаарсан логарифм функци. В- Ковишилд

вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн саармагжуулагч IgG (улаан шугам), S-RBD IgG (ногоон шугам), IgM, IgG, IgA (хөх шугам)-ийн наснаас хамаарсан логарифм функц.

Иймээс бид саармагжуулагч эсрэгбиейн титрийн наснаас хамаарсан ялгаатай байдлыг судлав. Хоёр вакцины бүлгийн оролцогчдын саармагжуулагч эсрэгбиейн түвшнийг харьцуулан судлаад статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдлаа ($\bar{X}=2.6(1.5-4.8)$, $p<0.0001$) (зураг 3).



Зураг 3. Вакцины хоёр бүлгийн оролцогчдын захын цусан дахь саармагжуулагч эсрэгбиейн түвшний наснаас хамаарсан логарифм функц.

Эсрэгбиейн титрийн үүсэлт ба нөлөөлөх хүчин зүйлсийг судалсан дүн: Бидний судалгаагаар Вероцелл вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн эсрэгбиейн түвшин Ковишилд вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн эсрэгбиейн түвшинтэй харьцуулахад харьцангуй бага гарсан тул эсрэгбиейн титрт судалгаанд оролцогчдын нас, хүйс мөн вакцины төрөл нөлөөлж байгаа эсэхийголон гишүүнтлогистик регрессийн анализаар судаллаа. Хүснэгт 4-өөс харахад захын цусан дахь эсрэгбиейн үүсэлтэд оролцогчдын нас, хүйс нөлөөлөөгүй дүн тодорхойлогдсон. Мөн вакцины төрөл нь эсрэгбиейн үүсэлтэд нөлөөлөөгүй үр дүн ажиглагдсан. Өөрөөр хэлбэл энэ хоёр вакцины хоёр тунд хамрагдсан ямар ч тохиолдолд захын цусанд SARS-CoV-2-ын эсрэг эсрэгбие үүсч байгаа үр дүн тодорхойлогдлоо.

титрт судалгаанд оролцогчдын нас, хүйс мөн вакцины төрөл нөлөөлж байгаа эсэхийголон гишүүнтлогистик регрессийн анализаар судаллаа. Хүснэгт 4-өөс харахад захын цусан дахь эсрэгбиейн үүсэлтэд оролцогчдын нас, хүйс нөлөөлөөгүй дүн тодорхойлогдсон. Мөн вакцины төрөл нь эсрэгбиейн үүсэлтэд нөлөөлөөгүй үр дүн ажиглагдсан. Өөрөөр хэлбэл энэ хоёр вакцины хоёр тунд хамрагдсан ямар ч тохиолдолд захын цусанд SARS-CoV-2-ын эсрэг эсрэгбие үүсч байгаа үр дүн тодорхойлогдлоо.

ЭСРЭГБИЕЙН ТИТРИЙН ҮҮСЭЛТ БА НӨЛӨӨЛӨХ ХҮЧИН ЗҮЙЛСИЙГ СУДАЛСАН ДҮН:

Бидний судалгаагаар Вероцелл вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн эсрэгбиейн түвшин Ковишилд вакцины бүлгийн оролцогчдын захын цусанд үүссэн эсрэгбиейн түвшинтэй харьцуулахад харьцангуй бага гарсан тул эсрэгбиейн титрт судалгаанд оролцогчдын нас, хүйс мөн вакцины төрөл нөлөөлж байгаа эсэхийг олон гишүүнтлогистик регрессийн анализаар судаллаа. Хүснэгтээс харахад захын цусан дахь эсрэгбиейн үүсэлтэд оролцогчдын нас, хүйс нөлөөлөөгүй дүн тодорхойлогдсон. Мөн вакцины төрөл нь эсрэгбиейн үүсэлтэд нөлөөлөөгүй үр дүн ажиглагдсан. Өөрөөр хэлбэл энэ хоёр вакцины хоёр тунд хамрагдсан ямар ч тохиолдолд захын цусанд SARS-CoV-2-ын эсрэг эсрэгбие үүсч байгаа үр дүн тодорхойлогдлоо.

Хүснэгт 4. Эсрэгбиейн титр ба хүчин зүйлсийн нөлөөлөл.

Нэг гишүүнт логистик регресс		95% CI ^b		
Төрөл	XX ^a	Бага	Их	pValue
Насны бүлэг:	1.319	0.584	3.144	0.5127
Насны бүлэг (18-29)	0.8	0.1088	4.031	0.7987
Насны бүлэг (30-44)	1.652	0.1879	14.54	0.6274
Насны бүлэг (45-60)	0.253	0.03685	1.059	0.092
Насны бүлэг (60+)	2.13	0.08189	55.45	0.5986
Хүйс (эр)	0.7981	0.2845	2.076	0.6517
Вакцины төрөл (Вероцелл)	0.7778	0.03954	5.039	0.8224

* Харьцуулсан харьцаа (англ. odd ratio), b 95% итгэлцлийн интервал, (Олон гишүүнт логистик регрессийн сорил).

ДҮГНЭЛТ:

1. Бидний судалгаагаар Ковишилд болон Вероцелл вакцины 2 тунгаар бүрэн дархлаажуулсны дараах эсрэгбиийн титрийн түвшин хугацаанаас хамааралтай өөрчлөгдж байна. Вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиийн түвшин сэргийлэх вакцинд хамрагдсанаас хойш 14 дахь хоногт буюу эхэн үед эрчимтэй өссөн боловч 60 дахь хоногт буурсан ур дун тодорхойлогдоо.
2. Насанд хүрэгчдийн дунд хийсн судалгаагаар вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиийн үүсэлтэд нас, хүис, вакцины төрөл зэрэгтэй статистик ач холбогдол бүхий хамаарал, ялгаатай байдал ажиглагдсангүй.



**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
таний —-ны № —-т

ХАЛДВАРТ ӨВЧИН СУДЛАЛЫН
ҮНДЭСНИЙ ТӨВИЙН ЕРӨНХИЙ
ЗАХИРАЛ Ц.БИЛЭГСАЙХАН 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

Ч. Гүрмэгжим

Ц.ЭРДЭМБИЛЭГ

144112172

БАТЛАВ.
ТӨРИЙН НАРИЙН БИЧГИЙН
ДАРГА *Ц.Эрдэмбүлэг* Ц.ЭРДЭМБИЛЭГ

КОВИД-19-ийн халдвартолон вакцинжуулалтын дараах дархлааны
хариу урвалыг тодорхойлох судалгааны ажлын үр дүнгийн даалгавар

2021.10.22

Үндэслэл.

SARS-CoV-2 нь Coronaviridae вирусийн бүлд хамрагдах, капсидаар багцлагдсан дан утаслаг РНХ агуулсан агуулсан вирус юм (Cascella M et al., 2021). Капсид нь мембрани (M) уураг, гадна бүрхүүлийн (E) уураг, хадаас гликопротеин (Spike, S) уургаас тогтоно. Вирусийн гадаргуугийн хадаас уураг нь рецептор холбоот домэйн (Receptor binding domain, RBD) бүтцээрээ уураг нь рецептор холбоот домэйн (Receptor binding domain, RBD) бүтцээрээ эзэн эсийн анготензин хувиргагч эсгэг-2 (Angiotensin converting enzyme-2, ACE-2)-ийн рецептортой холбогдон эсрүү нэвтэрдэг (Prévost J et al., 2020).

SARS-CoV-2 вирусийн гадаргуугийн хадаас уургийн мэдээллийг агуулсан генийн дарааллыг вакцин үйлдвэрлэхэд, уг уургийн эсрэг үүссэн эсрэгбиенийн түвшингээр тухайн вирусийн эсрэг дархлааны тогтцыг үнэлж байна. Вирусийн РНХ болон вирусийн РНХ-тэй холбогдох ургийг байна. Вирусийн РНХ болон вирусийн РНХ-тэй холбогдох шинжилгээнд бай (Nucleocapsid, N) молекул биологийн баталгаажуулах шинжилгээнд бай болгон ашиглаж байна. Ковид-19-ийн анхны шинж тэмдэг илэрснээс хойш 1-2 долоо хоногт ПГУ шинжилгээнд вирусийн РНХ-ийг тодорхойлоход илүү тохиromжтой байдаг. "Ковид-19"-ийн халдвартын эрт үед IgM эсрэгбие үүсдэг бол хожуу шатанд IgG эсрэгбие тогтвортой хадгалагддаг.

Одоогоор дэлхий нийтэд хэрэглэгдэж буй SARS-CoV-2-ийн вакцинууд нь вирусийн хадаас уургийн мэдээллийн РНХ-ийг ашиглах, вирусийг идэвхгүйжүүлэх, аденоовирусийн векторт угсрах зэрэг технологиудыг ашиглаж байна. Тухайлбал; БНХАУ-ын Sinopharm үйлдвэрийн "VeroCell" вакцин нь SARS-CoV-2 вирусийн бутцийн хэсгүүдийг эсийн өсгөвөрт вакцин нь SARS-CoV-2 вирусийн бутцийн хэсгүүдийг эсийн өсгөвөрт вакцин олшуулан, дулааны болон химийн бодисоор идэвхгүйжүүлэн, вакцин үйлдвэрлэх уламжлалт технологид үндэслэгдсэн бол Энэтхэг улсын Serum Institute of India үйлдвэрийн "COVISHIELD" вакцин нь SARS-CoV-2 вирусийн хадаас уургийн мэдээллийг агуулсан нуклейн хучлийн дарааллыг аденоовирусын векторт угсарч, улмаар бөөрний хучуур эсийн гаралтай HEK293 шугаман эсийн өсгөвөрт олшуулан гаргаж авах рекомбинант ДНХ технологит суурилсан. АНУ-ын Үндэсний халдварт өвчин, харшлын институтын үйлдвэрийн "Модерна" вакцин нь вирусийн хадаас уургийн мэдээллийн РНХ-ийн дарааллыг липидийн нанопартиклд бэхлэн бэлтгэсэн вакциний шинэ технологиор үйлдвэрлэгдсэн байна.

Их Британий "Астразенека" вакцины патентаар Энэтхэг улсад үйлдвэрлэсэн "COVISHIELD" вакцины анхны тунг хийснээр Монгол улсад вакцинжуулалт эхэлсэн. УХТЭ-т Энэтхэг улсын Serum Institute of India үйлдвэрийн "COVISHIELD" вакциний 2840 тун, ОХУ-ын Медгамал үйлдвэрийн "Гам-Ковид-Вак" вакцины 50 тун, БНХАУ-ын Sinopharm үйлдвэрийн "Гам-Ковид-Вак" вакцины 50 тун.

үйлдвэрийн "VeroCell" вакцины 4765 тун, БНСҮ-ын Astra Zeneca үйлдвэрийн "AstraZeneca" вакциныг тус тус хийгээд байна.

Ковид-19-ийн анхны шинж тэмдэг илэрснээс хойш вирусийн репликаци эрчимтэй явагддаг учир 1-2 долоо хоногт ПГУ шинжилгээнд вирусийн РНХ-ийг тодорхойлоход илүү тохиромжтой байдаг. Ковид-19-ийн халдвартын эрт үед IgM эсрэгбие үүсдэг бол хожуу шатанд IgG эсрэгбие тогтвортой хадгалагддаг. SARS-CoV-2 вирусийн вакцинжуулалт болон халдвартын үед шингэний дархлааны хариу урвал эрчимтэй өрнөж вирусийн эсрэг эрт болон хожуу үеийн эсрэгбиеүүд үүсдэг. Вирусийн эсрэг үүссэн IgG нь халдварт болон вакцины дараа вирусийн эсрэг үүссэн дархлаа тогтцын түвшинг харуулна. Биед ихээр хуримтлагдсан вирусийн хадаас уураг нь саармагжуулагч эсрэгбие үүсэлтийг өдөөх ба үүний дунд саармагжуулагч эсрэгбие вирусийн RBD-тай холбогдох вирус эзэн эсийн ACE-2 рецептортой холбогдоход хориг үүсгэн улмаар эзэн эсрүү нэвтрэхийг хориглодог.

SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA-ийн түвшин нь халдварт, өвчний үе шатыг илтгэх чухал үзүүлэлт болдог бол вакцинаар өдөөгдсөн дархлаа тогтцыг саармагжуулагч эсрэгбие, S уургийн RBD-ийн эсрэг үүссэн IgG, нийт эсрэгбиеийн түвшингээр хянах боломжтой юм (Zhou G et al., 2020).

Судалгаанд Ковид-19 өвчин үүсгэгч SARS-CoV-2 вирусийн халдварт өртсөн болон вакцинжуулалтанд хамрагдсан хүмүүст вирусийн эсрэг дархлаа тогтоцын түвшинг тодорхойлох хэрэгцээ байна. Саармагжуулагч эсрэгбие, RBD-IgG эсрэгбие нь халдварт болон вакцинжуулалтын дараах дархлаа тогтцыг илтгэх үзүүлэлт болдог. Судалгаагаар вакцинжуулалтын дараах дархлааны хариу урвал, дархлаа тогтцын түвшинг SARS-CoV-2 вирусийн халдварт өртсөн болон эрүүл бүлгийн дархлааны түвшинтэй харьцуулан судлаж судалгааны үр дунд Ковид-19 цар тахлын вакцинжуулалт, хүн ам дундах вирусийн эсрэг дархлаа тогтоцыг хянах хэрэгцээ байна.

Төслийн зорилго: КОВИД-19-ийн халдварт болон вакцинжуулалтын дараах дархлааны хариу урвалыг тодорхойлох

Төслийн зорилт:

1. SARS-CoV-2-ийн вакцинжуулалтын дараа үүссэн эсрэгбиеийн түвшинг 3 төрлийн маркераар (NABs, S-RBD IgG, Total Abs) тодорхойлох.
2. SARS-CoV-2-ийн халдвартын дараа үүссэн эсрэг биеийн түвшинг 3 төрлийн маркераар (NABs, S-RBD IgG, Total Abs) тодорхойлох.

Хугацаа: 2021-2022 оны 1 дүгээр улирал

Санхүүжилт: Улсын төсөв

Судалгааны баг болон бүрэлдэхүүнд тавигдах шаардлага:

Баг: Судалгааны баг нь эрдэм шинжилгээний байгууллага, их дээд сургууль, үндэсний төв байна.

Судалгааны багийн ахлагч:

1. Судалгааны багийн удирдагч гадаад болон дотоодын эрдэм шинжилгээний төсөл хөтөлбөр 2-oos доошгүй удирдсан туршлагатай байх;
2. Эрдэм шинжилгээний байгууллага, их дээд сургууль, үндэсний төвийн аль нэгэнд 10 ба түүнээс дээш жил ажилласан байх;

- Удирдагч нь доктор ба түүнээс дээш эрдмийн зэрэг цолтой, вируслоги, иммуногийн мэргэжлээр мэргэшсэн байна.

Судалгааны багийн гишүүд дараах шаардлагыг хангасан байна.

- Эрдэм шинжилгээний байгууллага, их дээд сургууль, үндэсний төвийн аль нэгэнд 5 ба түүнээс дээш жил ажилласан байх, иммунологич мэргэжилтэй эрдмийн зэрэг цолтой 1-ээс доошгүй эрдэмтэн байх;
- Эрдэм шинжилгээний байгууллага, их дээд сургууль, үндэсний төвийн аль нэгэнд 5 ба түүнээс дээш жил ажилласан байх, вируслогич мэргэжилтэй доктор ба түүнээс дээш эрдмийн зэрэг цолтой 1-ээс доошгүй эрдэмтэн байх;
- Эрдэм шинжилгээний байгууллага, их дээд сургууль, үндэсний төвийн аль нэгэнд 5 ба түүнээс дээш жил ажилласан байх, эпидемиологи, биостатистикч мэргэжилтэй доктор ба түүнээс дээш эрдмийн зэрэг цолтой 1-ээс доошгүй эрдэмтэн байх;
- Судалгааны багийн гишүүдэд тоо заахгүй, дээрх гишүүд заавал байна, бусад гишүүдэд 5,6 шаардлагыг хангасан байна.
- Гишүүд тус бүр гадаад, дотоодын эрдэм шинжилгээний төсөл, хөтөлбөрт оролцож байсан туршлагатай байх;
- Багийн гишүүд олон улсын хэвлэл мэдээлэл ашиглах чадвартай буюу Англи хэл, Монгол хэлээр бичиг баримт боловсруулах чадвартай байх;

Хүлээгдэж буй үр дүн:

- Вакцинжуулалтанд хамрагдсан болон эрүүл бүлэг тус бүрт Mindray компаний SARS-CoV-2 саармагжуулагч эсрэгбие, SARS-CoV-2 S-RBD IgG болон нийт эсрэгбиенеийн хэмжээг тодорхойлж, дархлаа тогтцын түвшинг харьцуулсан дүн.
- Энэтхэг улсад үйлдвэрлэсэн "COVISHIELD" болон БНХАУ-ын Sinopharm үйлдвэрийн "VeroCell" вакцинаар өдөөгдсөн дархлаа тогтцыг харьцуулсан дүн.
- Эрдэм шинжилгээний өгүүлэл олон улсын сэтгүүл, WoS болон Scopus-д бүртгэлтэй сэтгүүлд өгүүлэл - 2



МОНГОЛ УЛСЫН
ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН САЙДЫН
ТУШААЛ

2021 оны 11 сарын 11 одор

Дугаар 81/686

Улаанбаатар хот

Эрх шилжүүлэх тухай

Монгол Улсын Засгийн газрын тухай хуулийн 24 дүгээр зүйлийн 2 дахь хэсэг, Төсвийн тухай хуулийн 14 дүгээр зүйлийн 14.2.3 дахь заалт, 14.4 дэх хэсэг, Монгол Улсын 2021 оны төсвийн тухай хууль, Шинжлэх ухаан технологийн тухай хуулийн 9 дүгээр зүйлийг тус тус үндэслэн ТУШААХ нь:

1. Коронавируст халдварт (КОВИД-19)-ын вирусийн төрөл, хэлбэр болон вирусийн эсрэг хийсэн вакцины үр нөлөө, дархлааны хамгаалах идэвхийг судлах судалгааны ажлын жагсаалт, шаардлагатай төсвийг хавсралтаар баталж, зарцуулах эрхийг Халдварт өвчин судлалын үндэсний төвд шилжүүлсүгэй.
2. Хавсралтаар батлагдсан судалгааны ажлуудыг зохих хууль, тогтоомжид нийцүүлэн, батлагдсан даалгаврын дагуу судалгааг зохион байгуулж, гүйцэтгэгч байгууллагуудтай гэрээ байгуулах, гүйцэтгэлийг тайлagnаж ажиллахыг Халдварт өвчин судлалын үндэсний төв /Ц.Билэгтсайхан/-д даалгасугай.
3. Эрх шилжүүлсэн ажлын санхүүжилтийг холбогдох зардлаас гаргахыг ахлах нягтлан бодогч /Г.Түвшинтөгс/-д зөвшөөрсүгэй.
4. Энэхүү тушаалын хэрэгжилтэд хяналт тавьж ажиллахыг Төрийн нарийн бичгийн дарга /Ц.Эрдэмбилэг/-д үүрэг болгосугай.

САЙД

С.Энхболд

С.ЭНХБОЛД

141213026

21-Tushaal-A

Эрүүл мэндийн сайдын 2021 оны
...сарын... өдрийн ~~10~~¹⁶ дугаар
тушаалын хавсралт

КОРОНАВИРУСТ ХАЛДВАР (КОВИД-19)-ЫН ВИРУСИЙН ТӨРӨЛ, ХЭЛБЭР
БОЛОН ВИРУСИЙН ЭСРЭГ ХИЙСЭН ВАКЦИНЫ ҮР НӨЛӨӨ, ДАРХЛААНЫ
ХАМГААЛАХ ИДЭВХИЙГ СУДЛАХ СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ЗАРДАЛ

№	Төслийн нэр	Мөнгөн дүн /сая төгрөг/
1	КОВИД-19 халдвартын болон вакцины дараах дархлааны SARS-CoV-2 вирусийг саармагжуулах идэвхийн судалгаа	512.03
2	Монгол улсад голомтлон тархаж буй SARS-CoV2 омогт БХ ПГУ аргаар өвөрмөц мутаци, нуклейн хүчлийн дараалал тогтоох шинжилгээ шинэ технологи нэвтрүүлэх	290.00
3	"КОВИД-19" вакцины гурав дахь тунгийн дараах дархлааны хариу урвал болон урвал хүндрэлийг судлах	277.06
4	Монгол улсад Ковид-19 халдвартыг үүсгэж буй SARS-CoV-2 вирусийн геномын хувилбарын тандалт	309.04
5	КОВИД-19 халдвартын болон вакцинжуулалтын дараах дархлааны хариу урвалыг тодорхойлох дүн	263.67
6	Коронавируст халдвартын (КОВИД-19)-ын эсрэг вакцины дараах дархлал тогтоцыг үнэлэх нь	500.00
Нийт		2,151.80



УЛСЫН ХОЁРДУГААР ТӨВ ЭМНЭЛГИЙН СУДАЛГААНЫ ЁС ЗҮЙН САЛБАР ХОРОО

13381 Улаанбаатар хот, Баянзүрх дүүрэг.
Энхтайваны өргөн чөлөө 49, Утас/Факс: (9976) 7015 0308
И-мэйл: sesh@ssch.gov.mn, Вэб: www.ssch.gov.mn

2021 оны 5 сарын 5

Дугаар 2021/01

Улаанбаатар хот

УХТЭ-ИЙН СУДАЛГААНЫ ЁС ЗҮЙН САЛБАР ХОРООНЫ ХУРЛЫН ШИЙДВЭР

Хэлэлцэн асуудал: Судалгааны ажилд ёс зүйн зөвшөөрөл олгох тухай

Шийдвэрлэсэн нь: Дараах судлаачдын судалгааны ажлын арга аргачлал нь олон улсын болон манай оронд мөрдөгдөж байгаа судалгааны ажлын ёс зүйн дүрэм, журмуудтай нийцэж байгаа тул судалгааны ажлыг эхлүүлэх ёс зүйн зөвшөөрөл олгож байна.

Үүнд:

№	Судлаачийн овог нэр	Сэдэв	Тасаг нэгж, алба
1	Ц.Билэгтсайхан	КОВИД-19-ийн халдварт болон вакцинжуулалтын дараах дархлаа тогтоцын үнэлгээ	Захиргаа, хүний нөөцийн алба
2	М.Ахжархын	Тархины харвалттай ёвчтөнд NIHSS болон GCS Үнэлгээг Харвалтын үеийн Сувилгааны тусламжийн төрөлд харьцуулсан байдал	Мэдрэлийн судлалын тасаг
3	С.Зауре	Гемодиализийн үйлчлүүлэгчдэд ковид-19 халдвараас сэргийлэх Pfizer BNT162b2 вакцины дараах дархлаа тогтоцын үнэлгээ	Бөөр дотоод шүүрэл судлалын тасаг
4	Ц.Бямбасүрэн	Сувилагч нарын дундах ажлаас халшрах хам шинжийн үнэлгээ	Хоол боловсруулах эрхтэн судлалын тасаг
5	У.Отгончимэг	УХТЭ-ийн Хүүхдийн тасгийн Хүлээн авах яаралтай тусламжийн тасгаар үйлчлүүлсэн 0-5 насны халууралттай хүүхдэд хийсэн судалгаа	Хүүхдийн тасаг
6	Б. Батцэцэг	Сувилагчийн зөв зохистой хувцаслалт	Ерөнхий мэс заслын тасаг
7	Ц.Үүрээ	Ерөнхий мэс заслын дараах өвдөлт намдаалтад өвчин намдаах эм ба тарилгыг харьцуулахад судалсан үр дүн	Ерөнхий мэс заслын тасаг

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

2021 оны 05 дугаар сарын 28-ны өдөр

№219

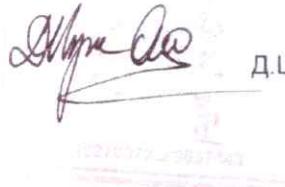
210648 Улаанбаатар хот 6
Сүхбаатар дүүрэг,
Олимпийн гудамж-2,
Засгийн газрын VIII байр,
Эрүүл мэндин яам
Утас: 261845 Факс: 323541

Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2021 оны 05 дугаар сарын 28-ны өдрийн 05 дугаар хурлын протоколыг үндэслэн ТОГТООХ нь:

1. "КОВИД-19-ийн халдварт болон вакцинжуулалтын дараах дархлаа тогтоцын үнэлгээ" сэдэвт судалгааны ажлыг судлаач АУ-ны доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайханы удирдлаган дор 2021-2022 онд багтаан хэрэгжүүлэхийг зөвшөөрсүгэй.
2. Судалгааны явцад тодорхой шалтгааны улмаас арга аргачлалд өөрчлөгдөх, гадаад орон руу сорьц тээвэрлэх, Хельсинкгийн 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






ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ЯАМНЫ
АНАГААХ УХААНЫ ЁС ЗҮЙН ХЯНАЛТЫН ХОРООНЫ
ТОГТООЛ

2023 оны 12 сарын 21 өдөр

Дугаар 23/075

Улаанбаатар хот

Судалгааг хаах дүгнэлт гаргах тухай

Анагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хорооны 2023 оны 12 дугаар сарын 21-ний өдрийн 23/13 дугаар хурлын протоколыг үндэслэн ТОГТООХ Нь:

1."(КОВИД-19)-ийн халдварт болон вакцинжуулалтын дараах дархлаа тогтцын үнэлгээ" сэдэвт Улсын төсвийн санхүүжилттэй, яамны захиалгат төслийг судлаач, Анагаах ухааны доктор, профессор Ц.Билэгтайханы удирдлаган дор 2020-2022 онд багтаан хэрэгжүүлж, гүйцэтгэсэн ба уг судалгааны ажил нь био анагаахын ёс зүйн удирдамжуудыг баримтлан ажилласан тул хаахыг зөвшөөрсүгэй.

ДАРГА

Д.ЦЭРЭНДАВГА

ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ЯАМНЫ ШИНЖЛЭХ УХААН ТЕХНОЛОГИЙН ЗӨВЛӨЛД
ХҮСЭЛТ ГАРГАХ УЧИР НЬ

Улаанбаатар хот

2024 оны 01 дүгээр сарын 8

Хаах дүгнэлт гаргуулах тухай

Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв нь Эрүүл Мэндийн Яамны санхүүжилтээр 2021-2023 онд хэрэгжүүлсэн “КОВИД-19-ийн халвар болон вакцинжуулалтын дараах дархлаа тогтцын үнэлгээ” сэдэвт төсөлт судалгааны ажлын тайланг “Шинжлэх Ухаан Технологийн Зөвлөл”-ийн хурлаар хэлэлцүүлж, хаах дүгнэлт гаргуулах хүсэлтэй байгаа тул хүсэлтийг хүлээн авч шийдвэрлэж өгнө үү. Холбогдох материалыг хавсралтаар хүргүүлэв.

ХҮСЭЛТ ГАРГАСАН:
Ц. Билэгтсайхан

ТӨСЛИЙН УДИРДАГЧ

Ц.Билэгтсайхан, АУ-ы доктор, дэд процессор, АШУУИС, Эрдмийн Сургууль,
Эрүүл мэндийн судалгааны тэнхимийн эрхлэгч
Холбоо барих утас: 99889925ь Цахми хаяг: Bilegtsaikhan@gmail.com

**Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төвийн
Эрдмийн зөвлөлийн хурлын тэмдэглэл**

Дугаар № 10 (22)

2022 оны 12-р сарын 23-ны өдөр

Улаанбаатар хот

Эрдмийн зөвлөлийн хурлыг ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөлийн өрөөнд 10 цагт зохион байгууллаа. Хурлын ирц 86.6% байв.

Хуралд оролцсон Эрдмийн зөвлөлийн бүрэлдэхүүн:

1. Ц.Билэгтсайхан, АУ-ы доктор, дэд профессор, Эрдмийн зөвлөлийн дарга
2. Д.Наранзул, АУ-ы доктор, Эрдмийн зөвлөлийн орлогч дарга
3. Ж.Даваалхам, АУ-ы доктор, Эрдмийн зөвлөлийн эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга
4. Ж.Оюунбилэг, Академич, БШУ-ы доктор, профессор, Тэргүүлэгч гишүүн
5. Б.Мөнхбат, АШУ-ы доктор, профессор, Тэргүүлэгч гишүүн /цахимаар/
6. Я.Дагвадорж, АУ-ы доктор, профессор, Тэргүүлэгч гишүүн
7. Г.Зулхүү, АУ-ы доктор, дэд профессор, Тэргүүлэгч гишүүн
8. Ч.Мөнхцэцэг, АУ-ы доктор, Тэргүүлэгч гишүүн
9. Э.Оюунчимэг, АУ-ы доктор, Тэргүүлэгч гишүүн
10. Н.Наранбат, АУ-ы доктор, дэд профессор, Гишүүн
11. Р.Оюунгэрэл, АУ-ы доктор, дэд профессор, Гишүүн /цахимаар/
12. Н.Одонгуя, АУ-ы доктор, дэд профессор, Гишүүн /цахимаар/
13. Б.Азжаргал, АУ-ы доктор, Гишүүн

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

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

Хэлэлцсэн асуудал:

1. "Сүрьеэгээс улбаатай гутаан доромжлол, ялгavarлан гадуурхалтын үнэлгээ" сэдэвт судалгааны тайлан – Судалгааны удирдагч АУ-ы доктор Ц.Базаррагчаа,
2. "КОВИД-19-ийн халдвэр болон вакцинуулалтын дараах дархлаа тогтцын үнэлгээ" судалгааны тайлан – Судалгааны удирдагч АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайхан,
3. "Олон эмэнд тэсвэртэй сүрьеэтэй өвчтөнд хэрэглэдэг сүрьеэгийн эсрэг стандарт эмчилгээний горимын үнэлгээ"- STREAM II эмнэлзүйн туршилт судалгааны тайланг судалгааны үндсэн судлаач ХӨСҮТ-ийн ОЭТС-ийн 2-р тасгийн эрхлэгч, клиникийн профессор Д.Должинсүрэн тус тус хэлэлцүүлэв.

Хоёрдугаар асуудлын хүрээнд:

Эрдмийн зөвлөлийн хурлын хоёрдугаар асуудлын хэлэлцүүлгийг Эрдмийн зөвлөлийн орлогч дарга, АУ-ы доктор Д.Наранзул удирдан явуулав.

"КОВИД-19-ийн халдвар болон вакцинжуулалтын дараах дархлаа тогтцын үнэлгээ" судалгааны тайланг судалгааны удирдагч АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайхан танилцуулав.

Шинжээчийн дүгнэлт:

"КОВИД-19-ийн халдвар болон вакцинжуулалтын дараах дархлаа тогтцын үнэлгээ" судалгааны тайлантай ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөлөөс томилогдсон шинжээчийн баг танилцаж, санал дүгнэлтээ гаргасан. Шинжээчийн багийн ахлагчаар АУ-ы доктор, дэд профессор Р.Оюунгэрэл, гишүүдээр АУ-ы доктор Б.Азжаргал, АУ-ы доктор Ц.Наранзул нар ажиллаж, шинжээчдийн багийн ахлагч дүгнэлтийг танилцуулав (Шинжээчийн багийн дүгнэлтийг хавсаргав). Шинжээчдийн баг судалгааны ажлыг дэмжиж байгаагаа илэрхийлсэн болно.

Асуулт, хариулт:

1) Асуулт: Г.Зулхүү, АУ-ы доктор, дэд профессор

1. Судалгааг хийх явцад вирусийн аль хэв шинж давамгайлж байсан бэ?
2. Нас ахих тусам дархлаа нь буурдаг юм бол ахимаг насын хүн амыг дахин вакцинжуулах нь зөв үү?
3. Long COVID syndrome судалгаанд хамрагдсан хүмүүс дунд байсан уу?
4. Вакцин тариулсан хүмүүс дунд халдварт өртөж улмаар нас барсан тохиолдол хэр олон байсан бэ?

Хариулт: АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайхан

Шинжээчдийн багаас гарсан асуултын тодруулга суурь тайлбарыг эхлээд хийв. Үүнд: Улсын Хоёрдугаар Төв Эмнэлэг (УХТЭ)-ийн ёс зүйн хяналтын хорооноос зөвшөөрлийг 2020 онд аваад 2020 онд судалгаа маань зөвхөн УХТЭ-ийн хүрээнд хийгдэж эхэлж байгаад ЭМЯ-аас санхүүжүүлэх, дэмжих хүсэлтийн дагуу ЭМЯ-ны Ёс зүйн хяналтын хорооноос дахин зөвшөөрөл авсан. Өөрөөр хэлбэл бид судалгааг хоёр байгууллагын албан ёсны ёс зүйн зөвшөөрөлд үндэслэн эхлүүлсэн.

Ингээд Г.Зулхүү профессорын асуултад хариулья.

1. Судалгаа альфа болон дельта давалгааны үед хийгдсэн гэж үзэж болно.
2. Long-COVID буюу эмнэлзүйн шинжууд нь бидний судалгааны гол зорилго биш байсан тул бид төдийлэн анхааралдаа аваагүй.
3. Онолын үүднээс авч үзвэл дархлаа тогтолцооны төвийн эрхтэн болох сэрээ булчирхай гэхэд хүний нас ахих тусам холбогч эдээр солигддогтой холбоотойгоор нас ахих тусам дархлаа тогтолцооны үйл ажиллагаа буурдаг. Үүнээс харвал эрсдэлд өртөж буй бүлгийн үр дүн нас ахих тусам халдварт өртох, хүндрэх тохиолдол ихсэж байсан. Гэвч судалгаанаас харахад вакцин хийлгэсэн хүмүүс вакцинд хамрагдаагүй хүмүүстэй харьцуулахад дархлаа тогтоц өндөр байгаа нь вакцин хамгаалах үр дүнтэй болохыг илтгэж байгаа юм.
4. Дагаж судлах явцад вакцинд хамрагдсан оролцогчдод бол нас барсан тохиолдол байгаагүй.

2) Асуулт: Ж.Оюунбилэг, Академич, БШУ-ы доктор, профессор

1. Вакцин тариулаагүй, өвдөөгүй бүлгийг ямар шалгуурт үндэслэн судалгаанд оролцогчдыг сонгосон бэ?

Ж.Оюунбилэг

2. Судалгааны үр дүнгээс харахад нэмэлт тун вакцинжуулалтанд Пфайзер вакцин хийсэн үр дүн өндөр байгааг харлаа. Тэгвэл Пфайзер вакцинд хамрагдсан бүлэгт дархлаа сэргээх нэмэлт тун вакцин нь дахин Пфайзер вакцин хийлгэсэн бүлгийг сонгож аваагүй шалтгаан юу вэ?

Хариулт: АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайхан

Бид судалгаанд хамрагдсан оролцогчдыг сонгохдоо вакцинжуулалтанд хамрагдаад халдварт өртөөгүй гэдэг шалгуурыг ПГУ шинжилгээний үр дүнгээр баталж, цаашид судалгаандаа оруулж байсан. Вакцинд хамрагдаагүй, халдварт өртөөгүй бүлэг гэдэг нь бид судалгааны Спутник-В вакцины бүлгийн оролцогчдыг вакцинд хамрагдахаас өмнө сорьц цуглуулаад вакцинд хамрагдсаны дараа 14, 28, 60 хоногийн дараа мөн сорьц цуглуулсан.

Манай улсын хүн амын ихэнх хувь нь Вероцелл болон Ковишиелд вакцинд хамрагдсан тул цаашид дагаж судлах, үр дүн хэр байгааг шалгах нь их чухал байсан. Пфайзер вакцины бүлгийн оролцогчид маань УХТЭ-ийн гемодиализын тасгаар үйлчлүүлдэг 25 үйлчлүүлэгч байсан тул төө нь хэт цөөн байсан нь цаашид нэмэлт тун вакцинжуулалтын судалгаа эхлэх үед Вероцелл болон Ковишиелд вакцины хоёр тунд хамрагдсан иргэдэд нэмэлт тун вакцинжуулалт хийх ДЭМБ-ийн заалттай байсан тул эдгээр вакцины нэмэлт тунгийн судалгааг үргэлжлүүлэн хийсэн.

3) Асуулт: Ж.Даваалхам, АУ-ы доктор

Вакцины дараах дархлаа тогтцын судалгаанд вакцинжуулалтын өмнөх буюу тухайн хүний суурь дархлааны түвшин ямар байгааг тодорхойлсон уу?

Хариулт: АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайхан

Бид судалгаанд вакцинд хамрагдаагүй халдварт өртөөгүй бүлэг оролцогчдод SARS-CoV-2 эсрэг эсрэгбиеийн суурь түвшнийг шалгаж үзсэн. Онолын хувьд халдварт өртөөгүй, вакцинд хамрагдаагүй тохиолдолд хүнд SARS-CoV-2 өвөрмөц уургуудын эсрэг эсрэгбие үүсэх ёсгүй, бидний судалгаагаар ч тийм үр дүн гарсан.

4) Асуулт: Э.Оюунчимэг, АУ-ы доктор

1. Шинэлэг тал, практик ач холбогдлыг судлаачийн зүгээс юу гэж харж байна вэ?
2. Судалгааны үр дүнг олон улсын сэтгүүлд хэвлүүлэх ажил хийгдэж байгаа юу?

Хариулт: АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайхан

Судалгааны үр дүн ЭМЯ, тэр дундаа Эрүүл Мэндийн сайдас гарсан тушаал шийдвэрийн үндэслэл болсон. Ялангуяа нэмэлт тун вакцинжуулалтын хугацааг тодорхойлоход шууд хариулт болсон. Түүнчлэн халдварт өртсөн хүмүүст нэмэлт тун вакцинжуулалтыг хэдий хугацаанд хийх талаар тушаал шийдвэрийн үндэслэл болсон нь судалгааны хамгийн чухал практик ач холбогдол гэж үзэж байна.

Бид судалгааны үр дүнгээр 2 эрдэм шинжилгээний өгүүлэл бичиж байгаа.

Н.Дж

САНАЛ:**1. Г.Зулхүү, АУ-ы доктор, дэд профессор:**

Практик, эдийн засаг, эмнэлзүйн ач холбогдол сайтай, сайн судалгаа болсон байна. Ийм төрлийн судалгааг тасралтгүй хийх нь чухал байна. Ялангуяа амьсгалын замын халдварын судалгааг тасралтгүй хийсээр байх нь чухал. Түүнээс гадна уг судалгаанд оролцогчдын хэрэглээ, эмийн бодис зэргийг илүү гүнзгийрүүлэн судлах нь зүйтэй, судалгааг дараагийн шатанд хэлэлцүүлэхийг дэмжиж байна.

2. Ж.Оюунбилэг, Академич, БШУ-ы доктор, профессор:

Уг судалгаа нь ЭМЯ-ны санхүүжилттэй, суурь ач холбогдол өндөртэй, тодорхой асуултуудад хариулт өгсөн яг энэ цаг үед үнэхээр хэрэгтэй судалгааны нэг гэж харж байна. Зөвхөн хоёр эрдэм шинжилгээний бүтээлзэр тогтохгүй өөр хэд хэдэн өгүүлэл хэвлэгдэх боломжтой байна.

Судалгааны багийн үр дүн нь судалгаанаас хүлээж байсан үр дүнг яг гаргасан байна. Цаашдын шатанд нь хэлэлцүүлэхийг дэмжиж байна.

Д.Наранзул, АУ-ы доктор:

Цаашид нилээд сайн зөвлөмжүүд гарах байх гэж харж байна. Сайхан судалгаа хийсэн судлагааны багт баяр хүргэе. Ингээд энэхүү судалгааны ажлын тайланг дэмжиж дараагийн шатанд илгээе гэсэн томъёоллоор санал хураая.

Эрдмийн зөвлөлийн 13 гишүүдээс ил санал хураахад дараагийн хэлэлцүүлэгт илгээхийг гишүүдийн 100% саналаар дэмжив.

ШИЙДВЭРЛЭСЭН НЬ:

"КОВИД-19-ийн халвар болон вакцинуулалтын дараах дархлаа тогтцын үнэлгээ" судалгааны тайланг ХӨСҮТ-ийн эрдмийн зөвлөлийн хурлаар хэлэлцэж 100% санал нэгтэйгээр дэмжиж, эрдмийн зөвлөлийн гишүүд болон шинжээчийн багаас дэвшүүлсэн санал, зөвлөмжүүдийг бүрэн тусган, ЭМЯ-ны дэргэдэх Анааах ухааны ёс зүйн хяналтын хороонд танилцуулахыг судалгааны удирдагч АУ-ы доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайханд үүрэг болгов.

Зөвшөөрсөн:**ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөлийн дарга:**

Ц.Билэгтсайхан, Ц.Билэгтсайхан, АУ-ы доктор, дэд профессор

Тэмдэглэл хөтөлсөн:**Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга:**

Ж.Даваалхам

Ж.Даваалхам, АУ-ы доктор

САНАЛ:**1. Г.Зулхүү, АҮ-ы доктор, дэд профессор:**

Практик, эдийн засаг, эмнэлзүйн ач холбогдол сайтай, сайн судалгаа болсон байна. Ийм төрлийн судалгааг тасралтгүй хийх нь чухал байна. Ялангуяа амьсгалын замын халдварын судалгааг тасралтгүй хийсээр байх нь чухал. Түүнээс гадна уг судалгаанд оролцогчдын хэрэглээ, эмийн бодис зэргийг илүү гүнзгийрүүлэн судлах нь зүйтэй, судалгааг дараагийн шатанд хэлэлцүүлэхийг дэмжиж байна.

2. Ж.Оюунбилэг, Академич, БШУ-ы доктор, профессор:

Уг судалгаа нь ЭМЯ-ны санхүүжилттэй, суурь ач холбогдол өндөртэй, тодорхой асуултуудад хариулт өгсөн яг энэ цаг үед үнэхээр хэрэгтэй судалгааны нэг гэж харж байна. Зөвхөн хоёр эрдэм шинжилгээний бүтээлээр тогтохгүй өөр хэд хэдэн өгүүлэл хэвлэгдэх боломжтой байна.

Судалгааны багийн үр дүн нь судалгаанаас хүлээж байсан үр дүнг яг гаргасан байна. Цаашдын шатанд нь хэлэлцүүлэхийг дэмжиж байна.

Д.Наранзул, АҮ-ы доктор:

Цашид нилээд сайн зөвлөмжүүд гарах байх гэж харж байна. Сайхан судалгаа хийсэн судлагааны багт баяр хүргэе. Ингээд энэхүү судалгааны ажлын тайланг дэмжиж дараагийн шатанд илгээе гэсэн томъёоллоор санал хураая.

Эрдмийн зөвлөлийн 13 гишүүдээс ил санал хураахад дараагийн хэлэлцүүлэгт илгээхийг гишүүдийн 100% саналаар дэмжив.

ШИЙДВЭРЛЭСЭН НЬ:

“КОВИД-19-ийн халдварт болон вакцинуулалтын дараах дархлаа тогтцын үнэлгээ” судалгааны тайланг ХӨСҮТ-ийн эрдмийн зөвлөлийн хурлаар хэлэлцэж 100% санал нэгтэйгээр дэмжиж, эрдмийн зөвлөлийн гишүүд болон шинжээчийн багаас дэвшүүлсэн санал, зөвлөмжүүдийг бүрэн тусган, ЭМЯ-ны дэргэдэх Анаагаах ухааны ёс зүйн хяналтын хороонд танилцуулахыг судалгааны удирдагч АҮ-ы доктор, дэд профессор Ц.Билэгтсайханд үүрэг болгов.

Зөвшөөрсөн:**ХӨСҮТ-ийн Эрдмийн зөвлөлийн дарга:**

Ц. Билэгтсайхан Ц. Билэгтсайхан, АҮ-ы доктор, дэд профессор

Тэмдэглэл хөтөлсөн:**Эрдэмтэн нарийн бичгийн дарга:**

Ж.Даваалхам

Ж.Даваалхам, АҮ-ы доктор

ЭРҮҮЛ МЭНДИЙН ЯАМ
УЛСЫН ХОЁРДУГААР ТӨВ ЭМНЭЛЭГ

ТӨСЛИЙН НЭР: “КОВИД-19-ИЙН ХАЛДВАР БОЛОН ВАКЦИНЖУУЛАЛТЫН ДАРААХ ДАРХЛАА ТОГТЦЫН ҮНЭЛГЭЭ”

ХЭРЭГЖҮҮЛЭХ ХҮГАЦАА: 2021.04.15-2022.04.15

ЗАХИАЛАГЧ: ЭМЯ

ГҮЙЦЭТГЭГЧ: УХТЭ

САНХҮҮЖҮҮЛЭГЧ: ЭМЯ

УЛААНБААТАР ХОТ
2021 ОН

ТӨСЛИЙН КАРТ

Төслийн нэр: “Ковид-19-ийн халдварт болон вакцинжуулалтын дараах дархлаа тогтнын үнэлгээ”

Хэрэгжүүлэх хугацаа: 2021.04.15-2022.04.15

Захиалагч: ЭМЯ

Гүйцэтгэгч: УХТЭ

Санхүүжүүлэгч: ЭМЯ

Төслийн зөвлөх баг (овог овог нэр, мэргэжил, албан тушаал, эрдмийн зэрэг цол, төсөлд гүйцэтгэх үүрэг):

Жанчивын Оюунбайлт, Генетикч, Вирус судлаач, НЭМҮТ-ийн Зөвлөх, ШУ-ы Доктор, профессор, Төслийн Зөвлөх, ЭШ-ий тайлан бичихэд аргазүйн дэмжлэг үзүүлэх

Батмөнхийн Мөнхбат, Дархлаа судлаач, АШУҮИС-ийн ЭС-ийн тэнхмийн эрхлэгч, АШУ-ы Доктор, профессор, Төслийн Зөвлөх, ЭШ-ий тайлан бичихэд аргазүйн дэмжлэг үзүүлэх

Төслийн удирдагч (овог овог нэр, мэргэжил, албан тушаал, эрдмийн зэрэг цол, төсөлд гүйцэтгэх үүрэг):

Цолモンгийн Билэгтсайхан, Эмнэлзүйн Эмгэг Судлаач, Лабораторийн Их Эмч, УХТЭ-ийн ЭШИХБХД Захирал, АУ-ы Доктор, Дэд Профессор, Үндсэн Судлаач, Туршилт шинжилгээ явуулах

Төслийн багийн гишүүд (овог нэр, мэргэжил, албан тушаал, эрдмийн зэрэг цол, төсөлд гүйцэтгэх үүрэг, оролцох хувь):

Цэвэгдоржийн Ганзориг, Мэдрэлийн их эмч, УХТЭ-ийн ЭХД Захирал, ТЗУ-ы Магистр, ЭШ-ий тайлан бичих

Мажигсүрэнгийн Мөнгөнхуяг, Дүрс оношлогооны их эмч, УХТЭ-ийн Дүрс оношлогооны тасгийн эрхлэгч, АУ-ны доктор, ЭШ-ий тайлан бичих

Сэмчингийн Мөнхбаяр, Арьсны их эмч, АУХ-ийн эрдэм шинжилгээний төв лабораторийн эрхлэгч, АУ-ны доктор, ЭШ-ий тайлан бичих

Сахъягийн Анхтуяа, Эмнэлзүйн Эмгэг Судлаач, Лабораторийн Их Эмч, УХТЭ-ийн Нэгдсэн лабораторийн тасгийн эрхлэгч, АУ-ны магистр, ЭШ-ий тайлан бичих, туршилт шинжилгээ явуулах

Цогтбаатарын Уянга, Тархвар судлаач, УХТЭ-ийн Ариутгал

халдвартгүйтгэлийн тасгийн эрхлэгч, АУ-ны магистр, ЭШ-ий тайлан бичих, судалгаанд хамрагдагсдыг түүвэрлэх

Дамдинсүрэнгийн Баяржаргал, Эмнэлзүйн Эмгэг Судлаач, Лабораторийн Их Эмч, УХТЭ-ийн Нэгдсэн лабораторийн тасгийн эмч, ЭШ-ий тайлан бичих, туршилт шинжилгээ явуулах

Хүрэлбаатарын Доржханд, Эмнэлзүйн Эмгэг Судлаач, Лабораторийн Их Эмч, Микробиологич УХТЭ-ийн Нэгдсэн лабораторийн тасгийн эмч, ЭШ-ий тайлан бичих, туршилт шинжилгээ явуулах

Батболдын Соёлоо, Эмнэлзүйн Эмгэг Судлаач, Лабораторийн Их Эмч, УХТЭ-ийн Нэгдсэн лабораторийн тасгийн эмч, ЭШ-ий тайлан бичих, туршилт шинжилгээ явуулах

Мөнхцэцэгийн Орхон Нийгмийн эрүүл мэнд судлаач, тархвар судлаач, УХТЭ-ийн Ариутгал халдвартгүйтгэлийн тасгийн тархвар судлаач, ЭШ-ий тайлан бичих

Хүрэлбаатарын Болор, Эрүүл мэндийн нийгмийн ажилтан, УХТЭ-ийн захиргаа хүний нөөцийн албаны хүний нөөцийн менежер, НЭМ-ийн магистр, ЭШ-ий тайлан бичих, туршилт шинжилгээ явуулах

Жадамбын Буджав, Био-Анагаах судлаач, Дархлаа судлаач, УХТЭ-ийн Нэгдсэн лабораторийн тасгийн лаборант, ЭШ-ий тайлан бичих, туршилт шинжилгээ явуулах

Ганбатын Есөнзаяа, Био-Анагаах судлаач, Бичил амь судлаач УХТЭ-ийн Нэгдсэн лабораторийн тасгийн лаборант, ЭШ-ий тайлан бичих, туршилт шинжилгээ явуулах

Агваанчүлтэмийн Бямбажав, Био-Анагаах судлаач, Дархлаа судлаач, УХТЭ-ийн Нэгдсэн лабораторийн тасгийн лаборант, ЭШ-ий тайлан бичих, туршилт шинжилгээ явуулах

Мөнгөнхүүтийн Ариунмарал, Хүний их эмч, УХТЭ-ийн алсын зайн оношилгоо, эмчилгээний хэсгийн мэргэжилтэн, ЭШ-ий тайлан бичих Гялааны Уранбилэг, Лабораторийн техникч, УХТЭ-ийн Нэгдсэн лабораторийн тасгийн лаборант, ЭШ-ий тайлан бичих, туршилт шинжилгээ явуулах

Төслийг гүйцэтгэх үндэслэл, шаардлага:

SARS-CoV-2 нь *Coronaviridae* вирусийн овогт хамрагдах, капсид бүхий дан утаслаг PHX агуулсан агуулсан вирус юм (Casella M et al., 2021). Капсид нь мембрани (M) уураг, гадна бүрхүүлийн (E) уураг, титэм гликопротеин (Spike, S) уургаас тогтоно. Вирусийн гадаргуугын титэм уураг нь рецептор холбоот домэйн (Receptor binding domain, RBD) бүтцээрээ эзэн эсийн анготензин хувиргагч эсгэг-2 (Angiotensin converting enzyme-2, ACE-2)-ийн рецептортой холбогдсон эсрүү нэвтэрдэг (Prévost J et al., 2020).

SARS-CoV-2 вирусийн гадаргуугын титэм уургийн мэдээллийг агуулсан генийн дарааллыг вакцин үйлдвэрлэхэд, уг уургийн эсрэг үүссэн эсрэгбиесийн түвшингээр тухайн вирусийн эсрэг дархлааны тогтцыг үнэлж байна. Вирусийн PHX болон вирусийн PHX-тэй холбогдох уургийг (Nucleocapsid, N) молекул биологийн баталгаажуулах шинжилгээнд бай болгон ашиглаж байна.

Одоогоор дэлхий нийтэд хэрэглэгдэж буй SARS-CoV-2-ийн вакцинууд нь вирусийн титэм уургийн мэдээллийн PHX-ийн экспресс хийх, вирусийг идэвхгүйжүүлэх, аденоовирусийн векторт угсрах зэрэг технологиудыг ашиглаж байна. Тухайлбал; БНХАУ-ын Sinopharm үйлдвэрийн “VeroCell” вакцин нь SARS-CoV-2 вирусийн бүтэн вироныг эсийн өсгөвөрт олшруулан, дулааны аргаар болон химийн бодисоор идэвхгүйжүүлэн, вакцин үйлдвэрлэх уламжлалт технологит үндэслэгдсэн бол Энэтхэг улсын Serum Institute of India үйлдвэрийн “COVISHIELD” вакцин нь SARS-CoV-2 вирусийн титэм уургийн мэдээллийг агуулсан нуклейн хүчлийн дарааллыг аденоовирусын векторт угсарч, улмаар бөөрний хучуур эсийн гаралтай HEK293 шугаман эсийн өсгөвөрт олшруулан гаргаж авах рекомбинант ДНХ технологит суурилсан. АНУ-ын Үндэсний халдварт өвчин, харшлын институтын үйлдвэрийн “Модерна” вакцин нь вирусийн титэм уургийн мэдээллийн PHX-ийн дарааллыг липидийн нанобиенцэрт бэхлэн эст оруулж генийн экспресс хийх вакцины шинэ технологиор үйлдвэрлэгдсэн.

УХТЭ-ийн Нэгдсэн лабораторийн тасгийн молекул биологийн лаборатори нь 2021 оны 02 сарын 10-24-ны хооронд “Нэг хаалга-нэг шинжилгээ” өргөжүүлсэн тандалтын хүрээнд 63689 ПГУ шинжилгээг хийсэн бөгөөд Ковид-19-ийн 24 эерэг тохиолдлыг оношлосон. 2021 оны 02 сарын 26-наас эхлэн эмнэлэгт суурилсан тандалтын 32727 ПГУ шинжилгээг хийж ковид-19-ийн 1772 эерэг тохиолдлыг илрүүлээд байна.

УХТЭ-т 2021 оны 02 сарын 23-нд Их Британий “Астразенека” вакцины патентаар Энэтхэг улсад үйлдвэрлэсэн “COVISHIELD” вакцины анхны тунг хийснээр Монгол улсад вакцинжуулалт эхэлсэн. УХТЭ-т Энэтхэг улсын Serum Institute of India үйлдвэрийн “COVISHIELD” вакцины 2840 тун, ОХУ-ын Медгамал үйлдвэрийн “Гам-Ковид-Вак”

вакцины 50 тун, БНХАУ-ын Sinopharm үйлдвэрийн “VeroCell” вакцины 4765 тун, БНСҮ-ын Astra Zeneca үйлдвэрийн “AstraZeneca” вакцины 260 тус тус хийгээд байна.

2021 оны 8 сарын 10-ны өдрийн байдлаар нийт хүн амын дунд вакцинжуулалт I тунд хамрагдсан 2,206,071 хүн (67.8%), II тунд хамрагдсан 2,000,745 хүн (61.5%) байна. VeroCell вакциныг 1,7 сая хүн (79%), Covishield вакциныг 110,000 хүн (5%), Спутник вакциныг 50,000 хүн (2%), Pfizer/BioNTech вакциныг 300,000 гаруй хүн (14%) тус тус хийлгээд байна.

Ковид-19-ийн анхны шинж тэмдэг илэрснээс хойш вирусийн репликаци эрчимтэй явагддаг учир 1-2 долоо хоногт ПГҮ шинжилгээнд вирусийн РНХ-ийг тодорхойлоход илүү тохиromжтой байдаг. Ковид-19-ийн халдварын эрт үед IgM эсрэгбие үүсдэг бол хожуу шатанд IgG эсрэгбие тогтвортой хадгалагддаг. SARS-CoV-2 вирусийн вакцинжуулалт болон халдварын үед шингэний дархлааны хариу урвал эрчимтэй өрнөж вирусийн эсрэг эрт болон хожуу үеийн эсрэгбиеүүд үүсдэг. Вирусийн эсрэг үүссэн IgG нь халдвар болон вакцины дараа вирусийн эсрэг үүссэн дархлаа тогтцын түвшинг харуулна.

Биед ихээр хуримтлагдсан вирусийн титэм уураг нь саармагжуулагч эсрэгбие үүсэлтийг өдөөх ба үүний дунд саармагжуулагч эсрэгбие вирусийн RBD-тай холбогдох вирус эзэн эсийн ACE-2 рецептортой холбогдоход хориг үүсгэн улмаар эзэн эсрүү нэвтрэхийг саатуулдаг.

SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг үүссэн IgM, IgG, IgA-ийн түвшин нь халдвар, өвчний үе шатыг илтгэх чухал үзүүлэлт болдог бол вакцинаар өдөөгдсөн дархлаа тогтцыг саармагжуулагч эсрэгбие, S уургийн RBD-ийн эсрэг үүссэн IgG, нийт эсрэгбисийн түвшингээр хянах боломжтой юм (Zhou G et al., 2020).

Бид энэ удаагийн судалгаанд Ковид-19 өвчин үүсгэгч SARS-CoV-2 вирусийн вакцинжуулалтанд хамрагдсан хүмүүст вирусийн эсрэг дархлаа тогтцын түвшинг тодорхойлох зорилго тавьж байна. Вирусийн эсрэг дархлаа тогтох үед хүний биед саармагжуулагч эсрэгбие үүсч вирус эзэн эсийн хоорондын харилцан үйлчлэлийг хязгаарлах нөлөө үзүүлдэг. Саармагжуулагч эсрэгбие, RBD-IgG эсрэгбие нь халдвар болон вакцинжуулалтын дараах дархлаа тогтцыг илтгэх үзүүлэлт болдог. Бид уг судалгаагаар вакцинжуулалтын дараах дархлаа хариу урвал, дархлаа тогтцын түвшинг SARS-CoV-2 вирусийн халдварт ертсөн болон эрүүл бүлгийн дархлааны түвшинтэй харьцуулан судлахаар төлөвлөөд байна. Энэхүү судалгааны үр дүн Ковид-19 цар тахлын вакцинжуулалт, хүн ам дундах вирусийн эсрэг дархлаа тогтцыг хянахад ач холбогдолтой.

Төслийн зорилго:

КОВИД-19-ийн халдварт болон вакцинжуулалтын дараах дархлааны хариу урвалыг тодорхойлох

Төслийн зорилт:

1. SARS-CoV-2-ийн вакцинжуулалтын дараа үүссэн эсрэгбиесийн түвшинг 3 төрлийн маркераар (NAbs, S-RBD IgG, Total Abs) тодорхойлох.
2. SARS-CoV-2-ийн халдвартын дараа үүссэн эсрэгбиесийн түвшинг 3 төрлийн маркераар (NAbs, S-RBD IgG, Total Abs) тодорхойлох.

Судалгааны материал, арга аргачлал:

Судалгаанд оролцогчдын сонгох:

1. Вакцинд хамрагдсан бүлгийг сонгох:
 - 1.1 “Астразенека” вакцины патентаар Энэтхэг улсад үйлдвэрлэсэн “COVISHIELD” вакцины 2 болон 3 тунд бүрэн хамрагдсан бүлэг. (n=200)
 - 1.2 БНХАУ-ын Sinopharm үйлдвэрийн “VeroCell” вакцины 2 болон 3 тунд бүрэн хамрагдсан бүлэг. (n=200)
- Вакцины 3-р тунд хамрагдахаас өмнө, 3-р тунд хамрагдсанаас хойш 14 дэх хоног, 28 дахь хоног, 2 сарын дараа, нийт 4 удаа шинжилгээ хийгдэнэ.

Насны бүлгээр:

- a. 18-29
 - b. 30-44
 - c. 45-60
- d. 60-с дээш насны бүлэг тус бүрээс 50 сорьцыг цуглуулна.

A. Судалгаанд хамрагдагсдын шаардлагатай мэдээлэл:

1. Нас, хүйс, вакцины үйлдвэрлэгч, анхны тун хийлгэсэн огноо, хоёр дахь тун хийлийн эсэн огноо, сорьц цуглуулсан огноо тэх мэтийн тун.

B. Судалгаанд хамрагдагсдын нэмэлт мэдээлэл:

1. Архаг өвчтэй эсэх
 2. Вакцин хийлгэлийн өмнө болон дараа Ковид-19 вирусийн халдварт өртсөн эсэх (ПГҮ-аар баталгаажсан)
2. Ковид-19 вирусийн халдварт өртсөн бүлгийг сонгох:
1. Вакцинд хамрагдаагүй, вирусийн халдварт өртсөн нь ПГҮ шинжилгээгээр баталгаажсан нийт 200 хүний сорьцыг дараах байдлаар цуглуулна.
 - a. Халдвартын шинж тэмдэг илэрч эхэлснээс 7 өдрийн дотор 20-с багагүй хүнээс

- сорыц цуглуулна. (Шинээр халдварт өртсөн)
- b. Халдварт авснаас 8-14 хоногт 80-с багагүй хүнээс сорыц цуглуулна.
 - c. Халдварт авснаас 14 болон түүнээс дээш хоногт 100 хүнээс сорыц цуглуулна.
2. Хасах шалгуур: Ковид-19 вирусийн халдварт өртсөн өвчтөн нь аутоиммуны эмгэгтэй, дархлаа дарангуйлагдсан өвчтнүүдийг судалгаанд хамруулахгүй.
 3. Үйлчүүлэгчийн мэдээлэл: Нас, хүйс, шинж тэмдэг илэрч эхэлсэн огноо, сорыц цуглуулсан огноо, ПГУ-ийн шинжилгээний огноо, хүндэрл, хавсарсан өвчлөл.
3. Ковид-19 вирусийн халдварт өртөөгүй, вакцинжуулалтанд хамрагдаагүй эрүүл бүлгийг сонгох
1. 24 цагаас дээш хугацаанд 2 удаагийн SARS-CoV-2 вирусийн илрүүлэх шинжилгээгээр халдвартгүй гэдэг нь тогтоогдсон бүлэг.
 - a. Цусны донор гэх мэт харьцангуй эрүүл бүлгээс 50 сорыц цуглуулах.
 - b. Халуурсан шинж тэмдэгтэй эсвэл амьсгалын замын хам шинжтэй боловч SARS-CoV-2 вирусийн халдвартгүй бүлгээс 50 сорыц цуглуулах.
 - c. Жирэмсон эсвэл зүрх судасны өвчтэй сноштой боловч SARS-CoV-2 вирусийн халдварт өртөөгүй бүлгээс 50 сорыц цуглуулах.
 - d. SARS-CoV-2 вирусийн халдварт өртөөгүй 65-аас дээш насны иргэдээс 20 сорыц цуглуулах.
 - e. Гемодиализын эмчилгээ хийлгэдэг SARS-CoV-2 вирусийн халдвартгүй үйлчлүүлэгчдээс 30 сорыц цуглуулах.
 2. Үйлчүүлэгчийн мэдээлэл: Нас, хүйс, шинж тэмдэг илэрч эхэлсэн огноо, сорыц цуглуулсан огноо, бусад вирус болон бактерийн халдварт өртсөн эсэх мэдээлэл.
 3. Судалгааны явцад сонгогдсон эрүүл бүлгийн үйлчлүүлэгч SARS-CoV-2 вирусийн халдварт өртсөн тохиолдолд судалгаанаас хасна.

Шинжилгээний хувилбар

“COVISHIELD”, “VeroCell” вакцинд хамрагдсан нийт 200 үйлчлүүлэгчийн цусны ийлдсэнд Mindray компанийн SARS-CoV-2 саармагжуулагч эсрэгбие, SARS-CoV-2 S+ RBD IgG болон нийт эсрэгбиенеийн шинжилгээг хийж судалгааны бүлэгт харьцуулж үнэлнэ.

Сорьцийг шинжлэх

Судалгаанд цуглуулсан бүх сорьцыг Mindray CL төрлийн анализаторт SARS-CoV-2 саармагжуулагч эсрэгбие, SARS-CoV-2 S-RBD IgG болон SARS-CoV-2 нийт эсрэгбиенеийн цомог тус бүрээр шинжилнэ.

Статистик боловсруулалт

Туршилтын болон хяналтын бүлгийн хоорондын статистикийн үнэн магадтай ялгааг Стюдентийн T тестээр тодорхойлно. $p < 0.01$ утгыг статистикийн үнэн магадтай ялгаатай гэж тооцно. Судалгааны бүлгүүд дэхь ач холбогдол бүхий ялгааг нэг агшны ANOVA тестээр

тодорхойлно. $p < 0.01$ утгыг статистикийн үнэн магадтай ялгаатай гэж тооцно.

Төслийн хүлээгдэж буй үр дүн:

1. Энэтхэг улсад үйлдвэрлэсэн “COVISHIELD” болон БНХАУ-ын Sinopharm үйлдвэрийн “VeroCell” вакцины 2 болон 3 тунд хамрагдсан бүлэг тус бүрт SARS-CoV-2 саармагжуулагч эсрэгбие, SARS-CoV-2 S-RBD IgG болон нийт эсрэгбиесийн хэмжээг тодорхойлж, дархлаа тогтцын түвшинг харьцуулсан дүн.
2. SARS-CoV-2 вирусийн халдварт өртсөн болон эрүүл бүлэг тус бүрт SARS-CoV-2 саармагжуулагч эсрэгбие, SARS-CoV-2 S-RBD IgG болон нийт эсрэгбиесийн хэмжээг тодорхойлж, дархлаа тогтцын түвшинг харьцуулсан дүн.

Төслийн шинэлэг болон дэвшилтэт тал

1. Манай орны нөхцөлд КОВИД-19-ийн халдварт вакцин тарьснаар дараах эсрэгбиесийн түвшинг тодорхойлсоноор хүн амын дундах вирусийн халдвартын эсрэг дархлаа тогтцын түвшинг үнэлэх боломжыг бүрдүүлэх юм.
2. Вакцинжуулалтанд хамрагдсан хүмүүст дархлаа тогтцын түвшинг хянаснаар Энэтхэг улсад үйлдвэрлэсэн “COVISHIELD” болон БНХАУ-ын Sinopharm үйлдвэрийн “VeroCell” вакцины дархлаа тогтоох чадварыг тус бүрт нь үнэлэх боломжтой болгож байна.

Төслийн засаг, шинжлэх ухаан, нийгмийн ач холбогдол:

1. Манай оронд вакцинжуулалтын түвшин, вакцины дархлаа тогтцын түвшний нөхцөл байдлыг тодорхойлох, хянах.
2. Вирусийн халдварт өртсөн бүлэг хүмүүст үүссэн дархлаа тогтцын түвшинг тодорхойлох.

Төслийн үр дүнг шилжүүлэх, боловсруулах, ашиглах:

1. Манай оронд вакцинжуулалтын түвшин, вакцинаар үүсгэгдэх дархлаа тогтцын байдлыг тодорхойлох, хянах, цаашид хэрэгжүүлэх үйл ажиллагааны зарчмыг боловсруулахад ашиглана.

Төслийн хүрээнд хийгдэх эрдэм шинжилгээний бүтээл:

Эрдэм шинжилгээний тайлан, зөвлөмж - 1

Төслийг хэрэгжүүлэх төлөвлөгөө, шаардагдах зардлын тооцоо:

A. Судалгааны ажлын төлөвлөгөө

Д/д	Гүйцэтгэх ажил Сарууд	2021 он					2022 он
		4	6	8	10	12	2
1	Мэдээллийн хайлт, боловсруулалт						
2	Таниулсан зөвшөөрөл, асуумж бэлтгэх						
3	УХТЭ-ийн Эрдмийн зөвлөлөөр төслийг батлуулах						
4	ЭМЯ-аас судалгааг эхлүүлэх зөвшөөрөл авах						
5	Тоног төхөөрөмж суурьлуулах, сургалт авах, САЗ бэлтгэх						
6	Судалгааны булгийг сонгох						
7	Судалгааны булгүүдээс сорьц цуглуулах						
8	Лабораторийн шинжилгээ хийх						
9	Үр дүнгийн боловсруулалт						
10	Тайлан						

Б. Судалгааны зардал

Д/д	Гүйцэтгэх ажил	Хэмжих нэгж	Нийт хэмжээ	Нэг бүрийн үнэ	Нийт үнэ (мян. төг)
1	Мэдээллийн хайлт, боловсруулалт	-	-	-	
2	Таниулсан зөвшөөрөл, асуумж бэлтгэх	-	-	-	
3	УХТЭ-ийн Эрдмийн зөвлөлөөр төслийг батлуулах	-	-	-	0
4	ЭМЯ-аас судалгааг эхлүүлэх зөвшөөрөл авах	-	-	-	0
5	Тоног төхөөрөмж суурьлуулах, сургалт авах, САЗ бэлтгэх	-	-	-	
6	Судалгааны булгийг сонгох	-	-	-	
7	Судалгааны бүлгүүдээс сорыц цуглуулах Цусны сорыц цуглуулах вакумтейнер Цусны сорыц цуглуулах нэг удаагийн зүй	ширхэг	13500 13500	200 60	2700 810
	Нэг удаагийн комбинзон	ширхэг	500	16000	0
	Шүүлтүүртэй амны хаалт	ширхэг	500	6200	3100
	Нэг удаагийн малгай	ширхэг	1000	200	200
	Нэг удаагийн бээлний	ширхэг	13500	560	7560
	Нэг удаагийн маск	ширхэг	13500	450	6075
	Нэг удаагийн халат	ширхэг	13500	3200	0
	Нэг удаагийн нүүрний хаалт	ширхэг	500	4800	2400
	Нэг удаагийн акуулгүйн хайрцаг	ширхэг	1000	1243	1243
	Ариун хөвөн	-	-	-	-
	Цус тогтоох наалт	ширхэг	13500	350	4725
	Ийлдэс цуглуулж хадгалах тюбе	ширхэг	13500	500	6750
	Сорыц зөөверлөх сав	ширхэг	135	605	81
8	Лабораторийн шинжилгээ хийх Mindray CL анализатор NAbs тодорхойлох цомог S-RBD IgG тодорхойлох цомог Total Abs тодорхойлох цомог Пипетка Хошуу	ширхэг	1 4500 4500 4500 1 13500	100000 17500 17500 20000 583000 45	0 78750 78750 90000 583 607
9	Үр дүнгийн боловсруулалт, тайлан бичих	-	-	-	50
10	УХТЭ-ийн Эрдмийн зөвлөлөөр төслийн явц болон тайланг хэлэлцүүлэх	-	-	-	520
11	Сэтгүүлд өгүүлэл хэвлүүлэх төлбөр				2500
12	Ажилтнуудын хөлс	-	-	-	4000
13	Бичиг хэрэгслийн болон бусад зардал	-	-	-	500
14	Бусад	-	-	-	200
	Нийт зардал				292104

Төслийн нийт зардлыг шаардлагатай болон бэлэн байгаа зүйлсийн жагсаалтаар гаргав.

Лаборатори, туршилтын бааз:

Үг төслийг УХТЭ-ийн Нэгдсэн лабораторийн тасгийн Молекул биологийн лабораторийт хийж гүйцэтгэнэ. Тус эмнэлгийн Молекул биологийн лаборатори нь Рио Тинто ХХК-ийн буцалтгүй тусламжаар Оюу Толгой ХХК болон НҮБ-ын Хүн амын сангийн хамтын ажиллагааны хүрээнд хэрэгжүүлсэн “Оношилгооны зайн тусламж үйлчилгээний хүртээмжийг нэмэгдүүлэх” төслийн хүрээнд байгуулагдсан. SARS-CoV-2-ийн нуклейн хүчил илрүүлэх ПГУ шинжилгээнээс гадна халдварт болон халдварт бус өвчний молекул биологийн оношлогоог хийж байна.

Судалгааны бүлэг, хамрагдах хүний тоо, шинжилгээний тоо

	Study group	Vaccine combination	Subject amount (n)	Sampling 4 times	3 Antibodies
1	Veroceil group, 2 dose	Veroceil + Veroceil	200	Before booster, after 14d, 28d, 2m	NAbs, S-RBD IgG, Total Abs
2	Veroceil group, 3 dose by Pfizer	Veroceil + Veroceil + Pfizer	200		
3	Covishield (AZ) group, 2 dose	AZ + AZ	200		
4	Covishield (AZ) group, 2 dose by Pfizer	AZ + AZ + Pfizer	200	Before booster, after 14d, 28d, 2m	NAbs, S-RBD IgG, Total Abs
5	Covishield (AZ) group, 2 dose by AZ	AZ + AZ + AZ	200		
6	Pfizer group, 16-17 year	Pfizer + Pfizer	200	after 14d, 28d, 2m	NAbs, S-RBD IgG, Total Abs
5 groups			1200	4 times	3 Abs

6 groups × 200 = 1200 subjects

1200 × 4 times = 4800 assay

Ашигласан хэвлэлийн жагсаалт:

Casella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2021 Mar 1. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32150360.

Prévost J, Gasser R, et al., Cross-Sectional Evaluation of Humoral Responses against SARS-CoV-2 Spike. Cell Rep Med. 2020 Oct 20;1(7):100126. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100126. Epub 2020 Sep 30. PMID: 33015650; PMCID: PMC7524645.

Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. Int J Biol Sci. 2020;16(10):1718-1723. Published 2020 Mar 15. doi:10.7150/ijbs.45123