



УДИРДАГЧ

П.НЯМДАВАА

Академич, АШУ-ны доктор,
профессор, ЭМЯ, вирус, нян
судлалын мэргэжлийн салбар
зөвлөлийн ерөнхий мэргэжилтэн,
ШУА-ийн гишүүн

СУДАЛГААНЫ БАГИЙН ГИШҮҮД:

Ц.Наранзул, АУ-ны доктор, ХӨСҮТ-ийн
Вирус судлалын лабораторийн эрхлэгч
Н.Баясгалан, ХӨСҮТ-ийн Вирус судлалын
лабораторийн эмч
Г.Цогзолмаа, АУ-ны доктор, ХӨСҮТ-ийн
Вирус судлалын лабораторийн судлаач
С.Анхбаяр, ХӨСҮТ-ийн Вирус судлалын
лабораторийн судлаач
А.Аззаяа, ХӨСҮТ-ийн Вирус судлалын
лабораторийн судлаач
Б.Дармаа, АУ-ны доктор, ХӨСҮТ-ийн Вирус
судлалын лабораторийн зөвлөх
Ч.Баттогтох, АУ-ны доктор, дэд профессор,
АШУҮИС
А.Бурмаа, АУ-ны доктор, ХӨСҮТ-ийн Тархвар
судлаач
Я.Амаржаргал, АУ-ны доктор, ЭМЯ
Д.Энх-Амгалан, АУ-ны магистр, МАУА
Ц.Чинбаяр, ХӨСҮТ-ийн Клиник эрхэлсэн
дэд захирал
А.Амбасэлмаа, ХӨСҮТ-ийн Тархвар судлаач
Ч.Уртнасан, ХӨСҮТ-ийн Тархвар судлаач
Д.Оюунгэрэл, ХӨСҮТ-ийн Тархвар судлаач
Б.Бумдэлгэр, АУ-ны доктор, ХӨСҮТ-ийн
НЛА-ны дарга
Ж.Байгалмаа, ХӨСҮТ-ийн Тандалт
сэргийлэлт эрхэлсэн дэд захирал
Ц.Билэгтсайхан, АУ-ны доктор, дэд
профессор, ХӨСҮТ-ийн Ерөнхий захирал
С.Энхболд, АУ-ны магистр, ЭМЯ
Ц.Эрдэмбилэг, АУ-ны доктор, дэд
профессор, ЭМЯ

Энэ судалгааг Монгол Улсын Шинжлэх Ухаан Технологийн Сангийн дэмжлэгтэйгээр “Монголд илэрсэн SARS-CoV-2 омгуудын геномын бүтцийг тодорхойлж, молекул эпидемиологийн онцлогийг тогтоон, Манай орны нөхцөлд тохирсон тандалт, сэргийлэлтийн аргачлал зөвлөмж гаргах” нэртэй захиалгат төсөлт ажлын хүрээнд хийв

Вирусийн геномын судалгаа

МОНГОЛ УЛСАД КОВИД-19 ЦАР ТАХАЛ ҮҮСГЭСЭН SARS-COV-2 ВИРУСИЙН ГЕНОМЫН ШИНЖИЙГ СУДАЛСАН ДҮН

ҮНДЭСЛЭЛ

COVID-19 цар тахлын SARS-CoV-2 вирус асар хурдтай хувьсаж, дэлхийн улс орнуудын нийгмийн эрүүл мэнд, эдийн засагт ноцтой хохирол учруулсаар байна. Одоогийн байдлаар SARS-CoV-2 вирусийн Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гамма (P.1), Дельта (B.1.617.2: Дельта плас -B.1.617.2.1, B.1.617.2.2, B.1.617.2.3) гэх асуудал тарихуйц (Variants of Concern -VOC) дөрвөн хувилбарын дамжин тархах, вакцины хамгаалах нөлөөнөөс дайжих хандлага нь нэмэгдэж, Альфа болон Дельта хувилбаруудтай холбоотой эмнэлзүйн хүндрэл өссөн байж болзошгүйг судалгаа харуулж байна. Түүнчилэн вирусийн олон дэд хувилбар шинээр үүсч, зарим сонирхол татахуйц хувилбар (Variants of Interest-VOI)-ууд улс орнуудын нийгмийн эрүүл мэндэд хэрхэн нөлөөлж байгааг судлаачид бүрэн тогтоогоогүй байна. Дэлхий дахинаа SARS-CoV-2 вирусийн шинэ дэд хувилбаруудын халдварлах чадвар, вакцины хамгаалах чадвараас дайжих хандлага, COVID-19 халдварын эмнэлзүйн шинжийг тодорхойлоход уг вирусийн геномын тандалт судалгаа чухал юм. Иймд Монгол улсад SARS-CoV-2 вирусийн бүрэн геномын дарааллыг судлах нь уг вирусийн хувьслын ирээдүйн чиг хандлагыг тодорхойлох чухал ач холбогдолтой юм. Бид өөрийн улсад илэрсэн SARS-CoV-2 вирусийн геномын онцлог, молекул эпидемиологийн төрхийг тодорхойлох зорилгоор уг судалгааг хийв.

ЗОРИЛГО

Монгол улсад илэрсэн SARS-CoV-2 удмын шинжийг тодорхойлж, онош, тандалт, халдварын хяналт, сэргийлэлтийн арга хэмжээг хэрэгжүүлэхэд чиглэл өгөх.

ЗОРИЛТ

1. Монгол улсад илэрсэн SARS-CoV-2 вирусийн хувилбаруудыг тодорхойлох;

2. SARS-CoV-2 вирусийн омгуудын бүрэн геномын нуклеотидын дарааллыг тогтоож, олон улсын генийн санд байршуулж, вирусийн хувилбаруудын эпидемиологийн онцлогийг тодорхойлох;
3. SARS-CoV-2 вирусийн удмын холбооны өвөрмөц шинжийг тодорхойлох

АРГА ЗҮЙ:

Судалгаанд 2020 оны 3 сарын 18 өдрөөс 2021 оны 12 сарын 29 хүртэлх хугацаанд Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв (ХӨСҮТ)-д SARS-CoV-2 вирус эерэг тодорхойлогдсон 483 сорьноос рибонүклэйнхүчил (PHX) ялгаж, Япон улсын Токио хотын Халдварт Өвчний Үндэсний Хүрээлэн (NIID)-д шинжлэн судлав.

Эмнэлзүйн сорьцноос PHX ялгахдаа QIAGEN-QIAamp®96 Virus QIAcube®HT(5) цомог, QIAcube HT бүрэн автомат PHX/ДНХ ялгагч машин ашиглав. PHX-ийг сДНХ-д хөрвүүлэхдээ Invitrogen-SuperScript IV, Biolab-LunaScript RT цомог, PCR бүтээгдэхүүний цэвэрлэгээнд Beckman Coulter-AMPure XP цомог, Library бэлтгэхэд Qiagen-QIAseq FX DNA Library цомог урвалжууд болон ThermoFisher Scientific-ийн сиквэнсийн праймерүүд, Illumina iSeq™ 100 Sequencing System машин ашиглан SARS-CoV-2 вирусийн бүрэн геномын нуклеотидын дараалал тогтоосон. Нуклеотидын дараалал тогтоох (Next-generation sequencing NGS) шинжилгээний үр дүнг боловсруулан дүн шинжилгээ хийхэд CLC Workbench, Tablet-1.21.02.08, вирусийн удмын холбоог тодорхойлоход MEGA-X программыг ашиглав.

ҮР ДҮН:

Монгол улсад 2020 оны 3 сарын 18 өдрөөс 2021 оны 12 сарын 29 хүртэлх хугацаанд өвчлөл үүсгэсэн SARS-CoV-2 вирусийн 483 омгийн бүрэн геномын нуклеотидын дарааллыг тогтоож 331 (Халдварт Өвчин

Судлалын Үндэсний Төвд тогтоосон 155, Япон улсын Токио хотын Халдварт Өвчний Үндэсний Хүрээлэн (NIID)-д илгээж хамтран судалсан 176) дарааллыг олон улсын GISAID мэдээллийн санд (бүртгэлийн дугаар:

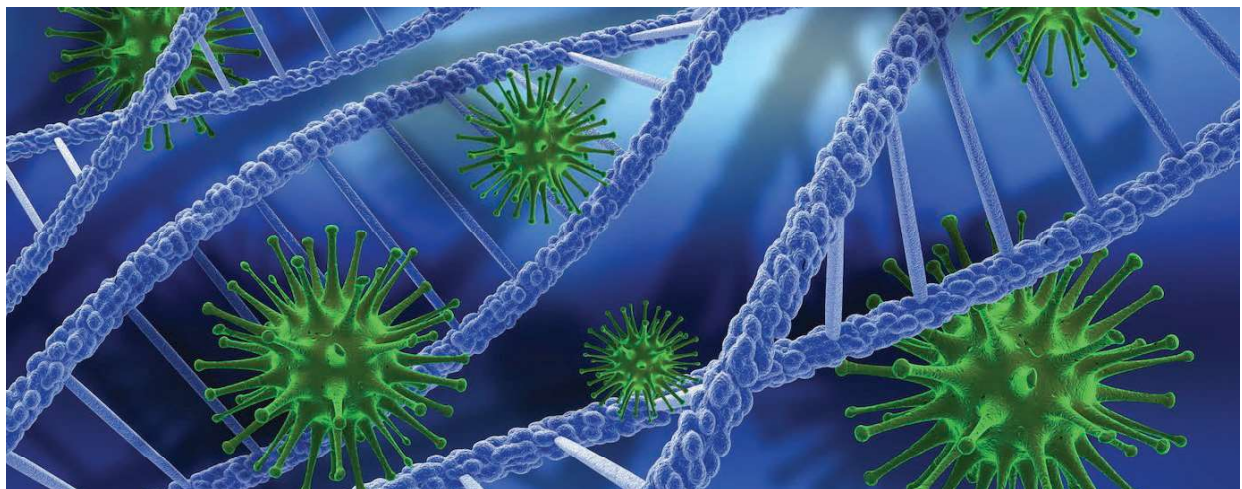
- EPI_ISL_1805651;
- EPI_ISL_1805697;
- EPI_ISL_1805716-1805718;
- EPI_ISL_1805740;
- EPI_ISL_1805741;
- EPI_ISL_1805744;
- EPI_ISL_1805745;
- EPI_ISL_1805787;
- EPI_ISL_1805789;
- EPI_ISL_1805790;
- EPI_ISL_1805932;
- EPI_ISL_1805933;
- EPI_ISL_1805957-1805962;
- EPI_ISL_467666;
- EPI_ISL_626566-626569;
- EPI_ISL_626626;
- EPI_ISL_626627;
- EPI_ISL_9876147-9876160;
- EPI_ISL_9879581-9879617;
- EPI_ISL_9898103-9898158;
- EPI_ISL_9902607;
- EPI_ISL_9903362;
- EPI_ISL_9903363;
- EPI_ISL_9910920-9910943;
- EPI_ISL_9940489-9940504;
- EPI_ISL_9982572-9982723;
- EPI_ISL_9988857-9988860)

байршуулаад байна.

SARS-CoV-2 вирусийн PANGO линийж хувилбаруудыг тодорхойлсон дүн

Судалгааны хугацаанд Манай улсад SARS-CoV-2 вирусийн B.4, B.1, B.1.1, B.1.1.207, B.1.1.214, B.1.1.294, B.1.1.315, B.1.1.349, B.1.1.372, B.1.1.397, B.1.1.46 PANGO линийжууд (B.4-B.1.1.46) болон Альфа хувилбарын B.1.1.7, Дельта хувилбарын AY.58, B.1.617.2, AY.122, AY.126, AY.102, AY.112, AY.117, AY.127, AY.32, AY.43, Омикрон хувилбарын BA.1, BA.1.1, B.1.1.529 гэсэн 25 төрлийн PANGO линийж тодорхойлогдлоо. Уг хувилбарууд Next clade ангиллаар 19A, 20C, 20B, 20I, 21A, 21J, 21K бүлэгт хамаарч байв (Хүснэгт 1).

Монголд илэрсэн омгуудын геномын нүклеотидын дарааллыг БНХАУ-д анх илэрсэн hCoV-19/Wuhan/Hu-1/2019 лавлагаа омогтой харьцуулан судлахад вирусийн ORF1a, ORF1b, ORF3a, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, N, S уургийн мужуудад 4-48 аминхүчлийн өөрчлөлтүүд илэрлээ. Тус өөрчлөлтүүд нь 3/18/2020-6/21/2021-нд бүртгэгдсэн (B.4-B.1.1.46) омгуудад 4-18, 4/19/2021-10/2/2021-нд бүртгэгдсэн Альфа омгуудад 21-27, 5/2/2021-12/26/2021-нд бүртгэгдсэн Дельта омгуудад 23-40, 12/2/2021-12/29/2021-нд бүртгэгдсэн Омикрон омгуудад 40-48 аминхүчлийн өөрчлөлт үүссэн байна. SARS-CoV-2 вирусийн гадаргуугийн үндсэн эсрэгтөрөгч болох S уургийн аминхүчилд илэрсэн өөрчлөлтүүдийг тодорхойлоход B.4-B.1.1.46 линийжуудад V143F, D614G, S640F, P681H, Альфа хувилбаруудад L5F,



SI55G, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H, Дельта хувилбаруудад T19R, G142D, R158G, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N, Омикрон хувилбарт A67V, T95I, G339D, R346K, S371L, S373P, S375F, N440K,

G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F өөрчлөлтүүд илэрлээ.

PANGO линейж	Next клэйд/GISAID клэйд	NGS хийсэн сорьцын тоо	Халдварын тохиолдол	Бүртгэгдсэн онгоо
B.4	19A/V	1	Зөөвөрлөгдсөн	3/18/2020
B.1	20C/GH	2	Зөөвөрлөгдсөн	3/27/2020
B.1.1	20B/GR	29	Зөөвөрлөгдсөн ба дотоодын	4/15/2020
B.1.1.294		4	Зөөвөрлөгдсөн	05/17/2020
B.1.1.207		1	Зөөвөрлөгдсөн	9/13/2020
B.1.1.214		1	Зөөвөрлөгдсөн	10/4/2020
B.1.1.315		1	Зөөвөрлөгдсөн	11/18/2020
B.1.1.349		2	Зөөвөрлөгдсөн	11/17/2020
B.1.1.372		2	Зөөвөрлөгдсөн	11/2/2020
B.1.1.397		1	Зөөвөрлөгдсөн	11/4/2020
B.1.1.46		85	Зөөвөрлөгдсөн ба дотоодын	11/2/2020- 6/21/2021
Альфа B.1.1.7	20I/GRY	174	Дотоодын	4/19/2021- 10/2/2021
Дельта AY.58, B.1.617.2, AY.122, AY.126, AY.102, AY.112, AY.117, AY.127, AY.32, AY.43	21A/GK 21J/GK	56 84	Зөөвөрлөгдсөн ба дотоодын	5/2/2021- 12/26/2021
Омикрон BA.1, BA.1.1, B.1.1.529	21K/20B 21M/20B	39 1	Дотоодын	12/2/2021- 12/29/2021
25	8/6	483	-	3/18/2020- 12/29/2021

Энэ судалгаагаар 3/18/2020-12/29/2021 хугацаанд 483 омгийн бүрэн геномын дараалалд суурилсан дүн шинжилгээгээр SARS-CoV-2 вирусийн хувилбарын тандалтыг эпидемиологийн 7 хоног бүрт тодорхойлов. Судлагдсан омгуудын 44(9.1%) нь HCoV-19/Wuhan/Hu-1/2019 төст (B.4, B.1, B.1.1, B.1.1.207, B.1.1.214, B.1.1.294, B.1.1.315, B.1.1.349, B.1.1.372, B.1.1.397)

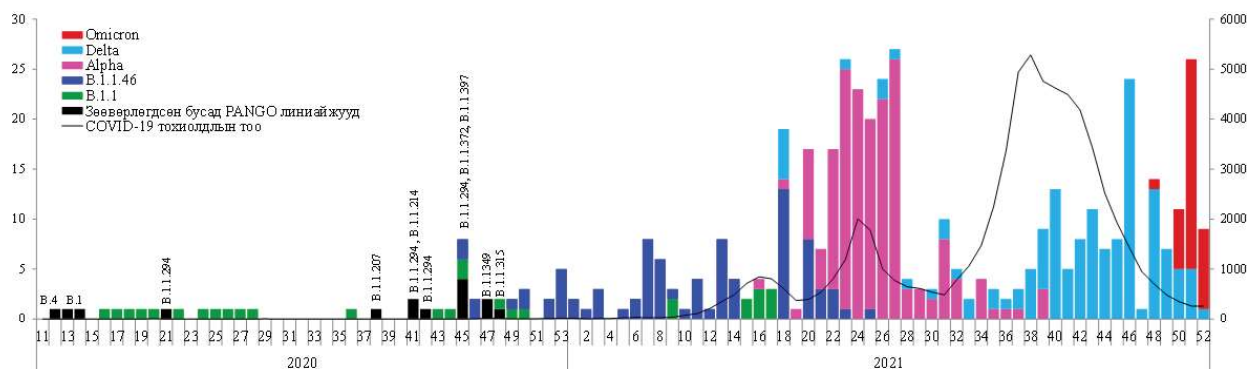
линейжууд, 85(17.6%) нь B.1.1.46 линейж, 174(36%) нь Альфа хувилбар, 140(29%) нь Дельта хувилбар, 40(8.3%) нь Омикрон хувилбар байв. Эдгээрээс B.1.1.46, Альфа, Дельта, Омикрон хувилбарууд цар тахлын 4 том давалгаа үүсгэсэн бол бусад PANGO линейжууд ерөнхийдөө зөөвөрлөгдсөн тохиолдлуудаас илэрсэн байна.

Монгол улсад COVID-19 халдварын зөөвөрлөгдсөн анхны тохиолдол 2020 оны 3 сарын 18-ны өдөр (12 дахь 7 хоногт) бүтгэгдсэн. Уг тохиолдлоос авсан хамар залгиурын арчдас сорьцонд SARS-CoV-2 вирусийн бүрэн геномын нуклеотидын дарааллыг тогтоож анализ хийхэд B.4 гэсэн PANGO линияйж тодорхойлогдсон. Улмаар 13 дахь 7 хоногт B.1, 16-45 дахь 7 хоногт B.1.1, 21-48 дахь 7 хоногт B.1.1.294, B.1.1.207, B.1.1.214, B.1.1.372, B.1.1.397, B.1.1.349, B.1.1.315, B.1.1.46 линияйжууд тухайн цаг үед COVID-19 халдварын дэгдэлт гарсан ХБНГУ, ОХУ, Турк, Япон, Энэтхэг зэрэг улс орнуудаас зөөвөрлөгдсөн тохиолдлуудаас илэрсэн байна (Зураг 1). Манай улсад 2020 оны 11 сарын 11-нд (46 дахь 7 хоногт) уг халдварын дотоодын анхны тохиолдол бүртгэгдсэнээр цар тахлын эхний давалгаа үүссэн. Халдварын үндсэн шалтгаан нь B.1.1.46 линияйж байсан ба судалгааны дүнгээс үзэхэд 2021 оны 25 дахь 7 хоног хүртэл энэ линияйж илэрсэн байна (Зураг 1). Мөн B.1.1.46 линияйжаар үүсгэгдсэн халдвартай зэргэцэн B.1.1 линияйж өвчний шалтгаан болж 2020 оны 48 дахь 7 хоногоос 2021 оны 17 дахь 7 хоногт илэрчээ. Дотоодод халдвар алдагдсан шалтгаан нь тухайн үед тусгаарлан ажиглах үүрэг

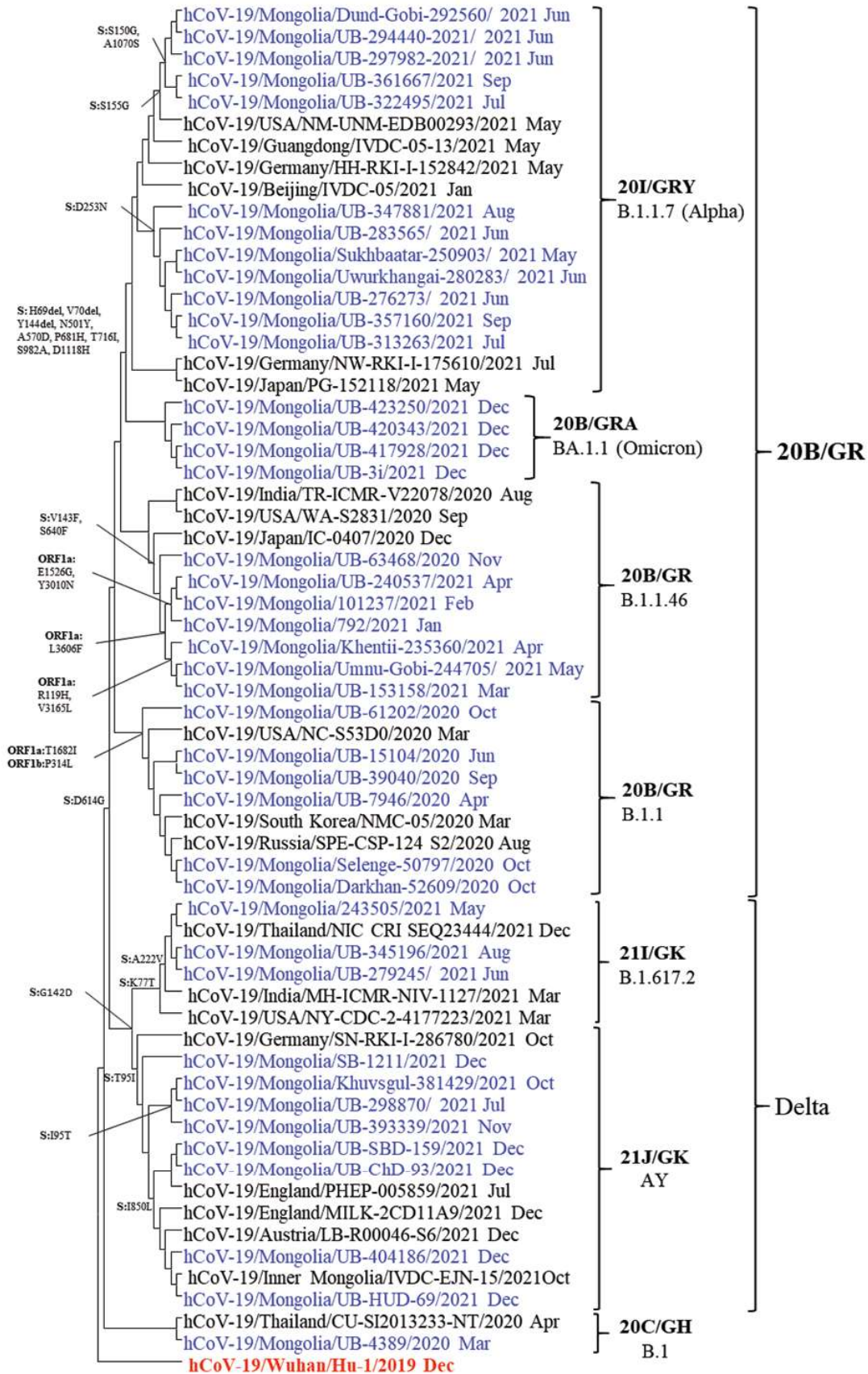
гүйцэтгэж байсан “Энхсаран” сувилалд хорио цээрийн дэглэм алдагдсанаас үүдэлтэй гэсэн тархвар судлалын дүгнэлт байдаг. Уг сувилалд 2020 оны 45 дахь 7 хоногт тусгаарлагдаж байсан хүмүүсээс авсан сорьцонд B.1.1.46 ба B.1.1 линияйжууд илэрсэн нь тархвар судлаачдын дүгнэлтийг баталж байна.

Удаах давалгаа нь Альфа хувилбарын вирусээр үүсгэгдсэн дотоодын халдвараар бүртгэгдсэн бөгөөд уг халдвар хэрхэн зөөвөрлөгдөж тархсан нь тодорхойгүйгээр 2021 оны 16-39 дэх 7 хоног илэрснийг геномын тандалт судалгааны дүн харуулж байна.

Цар тахлын гуравдагч давалгааг Дельта хувилбарын вирус нөхцөлдүүлсэн бөгөөд уг хувилбар манайд анх 2021 оны 18 дахь 7 хоногт Энэтхэг улсаас зөөвөрлөгдсөн 5 тохиолдлоос илэрсэн бол дотоодын халдвар үүнээс 4 долоо хоногийн дараа (23 дахь 7 хоногт) бүртгэгдэж оны төгсгөл (52 дахь 7 хоногт) хүртэл үргэлжилсээр байв. Омикрон хувилбарын зөөвөрлөгдсөн анхны тохиолдол 48 дахь 7 хоногт, дотоодын халдвар тохиолдол 50 дахь 7 хоногт бүртгэгдэж цар тахлын дөрөвдөгч давалгаа эхэлсэн.



Зураг 1. SARS-CoV-2 вирусийн хувилбаруудын тандалтын дүн (Эпидемиологийн 7 хоногоор)



Зураг 2. Монгол улсад илэрсэн SARS-CoV-2 вирусийн омгуудын удмын холбоог зуралгасан дүн

Монголд илэрсэн SARS-CoV-2 вирусийн удмын холбоог зурагласан дүн

Монголд илэрсэн SARS-CoV-2 вирусийн 41 омгийн геномын нуклеотидын бүрэн дараалал сонгон авч удамзүйн анализ хийхэд Next clade/GISAID платформын 20B/GR клэйд болон Дельта хувилбарт хамаарах клэйдүүдэд хуваагдаж байна. 20B/GR клэйд дотор 20I/GRY клэйдийн B.1.1.7 (Альфа) хувилбар, 20B/GRY клэйдийн BA.1.1 (Омикрон) хувилбар, B.1.1.46 болон B.1.1 линияйжууд хамаарч байв (Зураг 2). Манай улсад COVID-19 цар тахлын эхний давалгааг үүсгэсэн B.1.1.46 линияйжийн омгууд S уургийн амин хүчлийн өвөрмөц V143F, S640F өөрчлөлттэй байв. Тухайн омгууд ORF1a уургийн амин хүчлийн E1526G, Y3010N болон R119H, V3165L өөрчлөлттэй удмын хоёр бүлэгт хуваагдаж байна. Альфа хувилбарын омгууд удмын хувьд ORF1a уургийн амин хүчлийн D928E, L1186I, S уургийн аминхүчлийн S150G, A1070S болон S уургийн аминхүчлийн D253N өөрчлөлттэй өвөрмөц хоёр бүлэгт хуваагдаж байна. Дельта хувилбар нь 21I/GK клэйдийн B.1.617.2 линияйж, 21J/GK клэйдийн AY линияйжид хамаарч байлаа. Дельта хувилбарын B.1.617.2 линияйжид хамаарч буй Монгол омгууд S уургийн аминхүчлийн A222V өөрчлөлт, AY линияйжид хамаарч буй омгууд I95T, I850L өөрчлөлттэй байв (Зураг 2).

ДҮГНЭЛТ:

Судалгааны хугацаанд манай улсад SARS-CoV-2 вирусийн Альфа, Дельта, Омикрон гэх 3 хувилбар, 25 PANGO линияйж тодорхойлогдлоо. Монгол улсад COVID-19 халдварын зөөвөрлөгдсөн тохиолдол анх 2020 оны 3 сарын 18-ны өдөр бүтгэгдсэнээс хойш 8 сарын дараа дотоодын халдвар тархаж эхэлсэн. Цар тахлын эхний давалгаа үүссэн нь B.1.1, B.1.1.46 PANGO линияйжаар үүсгэгдсэн бол удаах гурван давалгаа Альфа, Дельта,

Омикрон хувилбаруудаар нөхцөлджээ. Манайд илэрсэн омгууд лавлагаа hCoV-19/Wuhan/Hu-1/2019 омгоос 4-48 аминхүчлээр ялгаатай байсан бөгөөд удмын нэг төрлийн дэд клэйдэд хамааралтай омгууд ORF1a болон S уургийн аминхүчлийн өвөрмөц өөрчлөлтүүдээс шалтгаалан шинэ бүлгүүдэд хуваагдаж байв. Монгол улсад SARS-CoV-2 вирусийн гадаргуугийн S уургийн аминхүчлийн V143F, S640F өөрчлөлттэй шинэ хувилбар өвчлөл үүсгэсэн ба вирусийн генийн хувьсал үргэлжлэх хандлагатай байна.