Ковишиелд болон вероцелл вакцинаар дархлаажуулсан бүлгийн оролцогчдод SARS-CoV-2 вирусийн титэм уургийн эсрэг үүссэн эсрэгбиеийн титр ба хугацааны хамааралыг судалсан дүн

Ж.Буджав[1,7], А.Бямбажав[7], Г.Есөнзаяа[1,7], Г.Уранбилэг[7], С.Анхтуяа[7], Д.Баяржаргал[7], Х.Доржханд[7], Б.Соёлоо[7], Ц.Уянга[7], М.Орхон[7], М.Ариунмарал[6], Х.Болор[7], Ж.Болортуяа[7], Э.Цээпил[7], М.Мөнгөнхуяг[7], С.Мөнхбаяр[2], Б.Мөнхбат[1], Ж.Оюунбилэг[3], Я.Амаржаргал[7], Л.Энхсайхан[4], Д.Лхагвасүрэн[5], Ц.Билэгтсайхан[1,6]

[1]Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль,
[2]Анагаах Ухааны Хүрээлэн,
[3]Нийгмийн Эрүүл Мэндийн Үндэсний Төв,
[4]Эрүүл мэндийн яам,
[5]Монгол Улсын Их Сургууль,
[6]Халдварт Өвчин Судлалын Үндэсний Төв,
[7]Улсын Хоёрдугаар Төв эмнэлэг
Цахим шуудан: jbuka1206@gmail.com, Утас: 99751282

Түлхүүр үг:

Вирус
Вакцин
Эсрэгбие
Хугацаа

Товч утга: Монгол улсад нийт хүн амын дийлэнх нь Ковишиелд болон вероцелл вакцины хос тунд хамрагдсан тул уг хоёр төрлийн вакцинаар үүсгэгдсэн 3 төрлийн эсрэгбиеийн төвшний хугацаанаас хамаарсан өөрчлөлтийг судлахыг зорьсон. Бид дээрх 2 бүлгийн нийт 178 оролцогчдыг таниулсан зөвшөөрлийн үндсэн дээр судалгаанд хамруулав. Вакцинжуулалтаас хойш 14, 28, 60 хоногийн хугацаанд оролцогчдын захын цусанд үүссэн 3 төрлийн эсрэгбиеийн титр болон хугацааны хамаарлыг тус бүрт нь судлахад судалгааны 2 бүлэгт саармагжуулагч эсрэгбиеийн төвшин хугацаанаас хамаарсан ач холбогдол бүхий үр дүн ажиглагдсангүй. Харин титэм уургийн рецептор холбох хэрчмийн эсрэг үүссэн иммуноглобулин-G болон титэм уургийн эсрэг үүссэн нийт эсрэгбиеийн титрийн төвшин хугацаанаас хамаарсан ялгаатай үр дүн гарсан байлаа. Эсрэгбиеийн үүсэлтэнд оролцогчдын нас, хүйс мөн вакцины төрөл зэрэг нь нөлөөлөөгүй үр дүн гарлаа.

Үндэслэл: Коронавируст халдварыг үүсгэгч *SARS-CoV-2* нь *Coronaviridae* вирусийн бүл, *Coronavirinae* вирусийн дэд бүл *Betacoronavirus*-ийн төрөлд хамаарах 29 kb урттай геном бүхий эерэг гинжит дан утаслаг РНХ-ээс тогтсон вирус юм[1]. Коронавирусийн бүтцийн гол уураг нь мембраны гадаргуу дээр илчлэгдэх гомотример бүтэцтэй гликопротейн бөгөөд хүний биеийн амьсгал, зүрх судас, хоол боловсруулах эрхтэн тогтолцооны эпителийн эсийн гадаргуу дээр илчлэгдэх ангиотензин хувиргагч эсгэг-2-ийн рецептортой холбогдож халдвар үүсгэдэг[2].

Монгол улсад коронавирусийн эсрэг вакцинжуулалт 2021 оны 02 сарын 23-ны өдрөөс эхлэсэн бөгөөд 2021 оны 08 сарын 24-ээс эхлэн 3 дахь тунгийн вакцинжуулалт эхлэсэн. Үндэсний статистикийн хорооны мэдээгээр 2021 оны 8 сарын 31-ны байдлаар Монгол улсын нийт хүн амын 69.9% нь БНХАУ-ын Синофарм үйлдвэрийн “Вероцелл” вакцины хос тунд, 12.5% нь АНУ-ын Комирнэти үйлдвэрийн “Pfizer” вакцины хос тунд, 2.4% нь АстраЗенека вакцины патентаар БНСАУ-ын Эс К Биосайнс ХХК-д үйлдвэрлэгдсэн “АстраЗенека” вакцины хос тунд, 2.3% нь АстраЗенека вакцины патентаар БНЭУ-ын Серум Институтид үйлдвэрлэгдсэн “Ковишиелд” вакцины хос тунд, 1.8% нь ОХУ-ын Медгамал үйлдвэрийн “Спутник-В” вакцины хос тунд бүрэн хамрагдсан байна. Харин үлдсэн 11.1% нь ямар нэг вакцинд хамрагдаагүй байна. Монгол улсын нийт хүн амын дийлэнх нь Ковишиелд болон Вероцелл вакцины хос тунд хамрагдсан байгаа нь манай судалгааны ажлын үндэслэл болсон юм.

Зорилго: Ковишиелд болон Вероцелл вакцины хос тунд хамрагдсан судалгаанд оролцогчдод *SARS-CoV-2*-ийн эсрэг вакцинжуулалтын дараа үүссэн эсрэгбиеийн үүсэлт ба нас, хүйс, хугацааны хамаарлыг судлах.

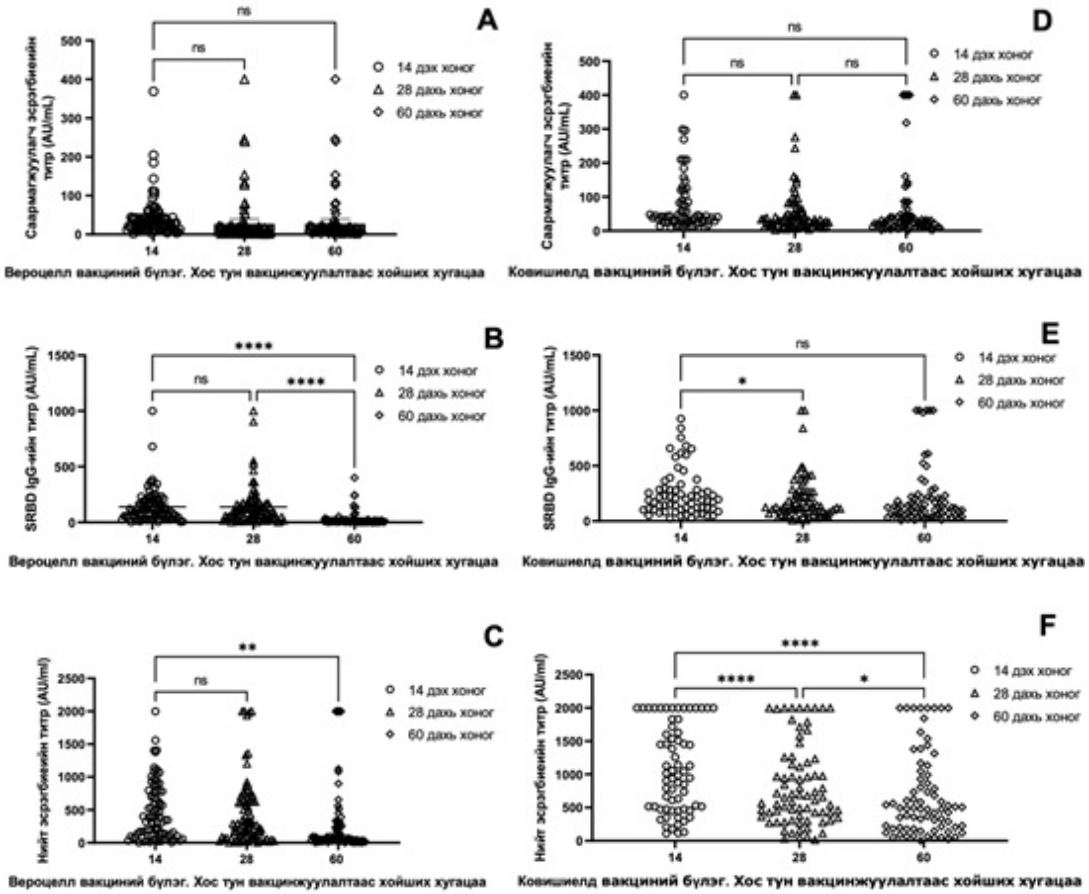
Зорилт: Ковишиелд болон Вероцелл вакцины хос тунд бүрэн хамрагдсан сайн дурын үйлчлүүлэгчдээс таниулсан зөвшөөрлийн үндсэн дээр вакцинжуулалтаас хойш 14, 28, 60 дахь хоногт сорьц цуглуулан эсрэгбиеийн титрийг Миндрей ХХК-ийн CL900i хемолюминесценци анализатороор тодорхойлж хугацааны хамаарлыг судлах.

Үүссэн эсрэгбиеийн титрийн төвшинд нас, хүйс болон вакцины төрөл нөлөөлж байгаа эсэхийг судлах.

Арга, аргачлал:

Судалгааны загвар: Энэхүү судалгааг агшины судалгааны загвараар хийж гүйцэтгэв. Судалгаанд оролцогчдыг сонгохдоо “Ковишиелд”, “Вероцелл” вакцины хос тунд бүрэн хамрагдсан нийт 178 оролцогчдыг таниулсан зөвшөөрлийн үндсэн дээр 4 насны бүлэгт ангилан (18-29, 30-44, 45-60, 61-ээс дээш) вакцины хос тунд хамрагдсанаас хойш 14, 28, 60 хоногийн дараа захын цусыг цуглуулав. Оролцогчдын цусан дахь 3 төрлийн эсрэгбиеийн титрийг Миндрей ХХК-ний CL900i хемилюминесценци бүрэн автомат анализатораар тодорхойлов. Судалгааны статистик боловсруулалтыг GraphPad Prism (9.3.1) статистикийн программ ашиглан гүйцэтгэв.

Үр дүн: Судалгаанд оролцогчдын 87 нь вероцелл вакцины хос тунд хамрагдсан, 91 оролцогч ковишиелд вакцины хос тунд хамрагдсан үйлчлүүлэгчид байв. Нийт 50 эрэгтэй, 128 эмэгтэй оролцогч байснаас 51% нь 18-29 насны, 68% нь 30-44 насны, 36% нь 45-60 насны иргэд байсан бол үлдсэн 23% нь 60-аас дээш насны сайн дурын оролцогч байсан. Вакцинжуулалтаас хойш 14, 28, 60 хоногийн хугацаанд оролцогчдын захын цусанд үүссэн 3 төрлийн эсрэгбиеийн титр болон хугацааны хамаарлыг тус бүрт нь судлахад судалгааны 2 бүлэгт саармагжуулагч эсрэгбиеийн төвшин хугацаанаас хамаарсан ач холбогдол бүхий үр дүн ажиглагдсангүй. Титэм уургийн SRBD-ийн эсрэг үүссэн IgG-ийн төвшин вероцелл вакцины бүлэгт 14 болон 60 дахь хоногт мөн 28 болон 60 дахь хоногт ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн ажиглагдсан ($p<0.001$). Харин ковишиелд вакцины бүлэгт 14 болон 28 дахь хоногт ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн гарсан ($p=0.03$). Нийт эсрэгбиеийн титрийн төвшин вероцелл вакцины бүлэгт 14 болон 60 дахь хоногт ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн ($p=0.01$) ажиглагдсан бол ковишиелд вакцины бүлэгт 14 болон 60 дахь хоног ($p<0.001$), 14 болон 28 дахь хоног ($p<0.001$), 28 болон 60 дахь хоногт ($p=0.02$) ач холбогдол бүхий ялгаатай үр дүн гарсан (Зураг 1.).



Зураг 1. Вакцины бүлгүүд дэх эсрэгбиеийн төвшин ба хугацааны хамаарал

A: Вероцелл вакцины бүлгийн оролцогчдод үүссэн саармагжуулагч эсрэгбиеийн титрийн төвшин ба хугацааны хамаарал, B: Вероцелл вакцины бүлгийн оролцогчдод үүссэн SRBD IgG ба хугацааны хамаарал, C: Вероцелл вакцины бүлгийн оролцогчдод үүссэн нийт эсрэгбиеийн төвшин ба хугацааны хамаарал; D: Ковишиелд вакцины бүлгийн оролцогчдод үүссэн саармагжуулагч эсрэгбиеийн титрийн төвшин ба хугацааны хамаарал, E: Ковишиелд вакцины бүлгийн оролцогчдод үүссэн SRBD IgG ба хугацааны хамаарал, F:Ковишиелд вакцины бүлгийн оролцогчдод үүссэн нийт эсрэгбиеийн төвшин.

Судалгаанд оролцогчдод вакцинаар өдөөгдсөн саармагжуулах идэвх бүхий эсрэгбие үүсэхэд тэдний нас (OR 1.319, 95% CI 0.584-3.144) болон хүйс (OR 0.7981, 95% CI 0.2845-2.076) нөлөөлөөгүй үр дүн ажиглагдлаа. Мөн ковишиелд болон вероцелл гэсэн 2 төрлийн вакцин нь эсрэгбиеийн титрийн үүсэлтэнд нөлөөлөхгүй (OR 0.7778, 95% CI 0.039-5.039) үр дүн тодорхойлогдлоо. Өөрөөр хэлбэл уг 2 төрлийн вакцин нь бүтцийн хувьд ялгаатай боловч эсрэгбиеийн титрийн үүсэлтэнд харилцан адил нөлөөтэй байсан бөгөөд аль ч төрлийн вакцинаар дархлаажуулалт хийхэд үүсч буй саармагжуулагч эсрэгбиеийн титрийн төвшин ойролцоо байлаа (Хүснэгт 1.).

Хүснэгт 1 . Эсрэгбиеийн үүсэлт ба нөлөөлөх хүчин зүйлс

Нэг гишүүнт логистик регресс 95% итгэлцлийн интервал				
Төрөл	**OR[a]**	**Бага[b]**	**Их[c]**	***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 (Ковишиелд)	0.7778	0.03954	5.039	0.8224

Тайлбар: [a] odd ratio, [b] 95% итгэлцлийн интервалын хамгийн бага утга, [c] 95% итгэлцлийн интервалын хамгийн их утга

Хэлцэмж: SARS-CoV-2 вирусийн эсрэг дэлхий нийтэд хэрэглэж буй вакцины технологи, үр нөлөө хэрхэн гарч буй талаар олон судалгааны ажлууд хийгдсээр байна. Бидний судалгааны үр дүнгээс харахад Ковишиелд вацины хос тунд хамрагдсанаас хойш 14 хоногийн дараа ийлдэс дэх титэм уургийн эсрэг үүссэн эсрэгбиеийн төвшин оргил хэмжээндээ хүрч улмаар аажим буурсан үр дүн гарлаа. Merryn Voysey (2020 он) нарын судлаачдын багийн Их Британи, Бразилийн хамтарсан судалгаагаар Астразенека вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбие үүсэх чадвар стандарт тунгаар 2 тун дархлаажуулахад дархлаа тогтцын төвшин 60% байсан бол стандарт тунгийн дараа сэргээх хоёр дахь вакцинжуулалтыг бага тунгаар хийхэд эсрэгбиеийн төвшин 90%-д хүрсэн байна[3]. Srinivasa Vittal Katikireddi (2022 он) нарын судалгааны үр дүнгээс харахад Ковишиелд вакцины хос тунд хамрагдсан эмнэлэгийн ажилчдад титэм ууратг өвөрмөц эсрэгбиеийн титр ойролцоогоор 14 дэх хоногт хамгийн их байсан нь манай судалгааны үр дүнтэй тохирч байлаа[4]. Rami Alqassieh (2021 он) нарын судалгаагаар вероцелл болон пфайзер вакциныг харьцуулсан судлагаагаар пфайзер вакцин нь вероцелл вакцинтай харьцуулахад эсрэгбиеийнт титр нь харьцангуй өндөр байна гэсэн үр дүн гарсан байна[5].

Дүгнэлт: Бидний судалгааны дүнгээр 2 төрлийн вакцинжуулалтанд хамрагдсан нийт оролцогчдод үүссэн эсрэгбиеийн титрийн төвшин хугацаанаас хамааралтай байна. Вакцинаар өдөөгдсөн эсрэгбиеийн хариу урвал вакцин хийлгэсэнээс 14 дахь хоногт буюу эхэн үед эрчимтэй өдөөгдсөн дүн ажиглагдаж байлаа. Вакцины бүлгүүдийг эсрэгбиеийн титрийн төвшингөөр харьцуулан үзэхэд вакцин тус бүр саармагжуулах идэвхийн хувьд статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдсангүй. Эдгээр вакцины төрлүүд бүтцийн хувьд ялгаатай боловч аль аль нь саармагжуулагч эсрэгбие үүсгэсэн үр дүн тодорхойлогдсон. Түүнээс гадна эсрэгбиеийн үүсэлтэнд оролцогчдын нас, хүйс; вакцины төрөл зэрэг нь нөлөөлөөгүй үр дүн тодорхойлогдлоо. Иймээс дээрх хоёр вакцины тусламжтайгаар үүссэн эсрэгбиеийн титрийн үүсэлтэнд нас хүйсний хамаарал ажиглагдсангүй. Мөн эсрэгбиеийн үүсэлтэнд вакцины төрөл нөлөөлөхгүй байна гэсэн үр дүн гарлаа.

Талархал: Монгол Улсын Их Сургуулийн ШУС, Байгалийн ухааны салбар,Биологийн тэнхим, Биологийн ухааны доктор, дэд профессор Ө.Баярсайхан, Улсын Хоёр дугаар Төв эмнэлэгийн мэдээлэл технологийн албаны мэргэжилтэн Г.Баасанбат, Нэгдсэн лабораторийн тасгийн хамт олон, Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургуулийн Био-Анагаахын сургуулийн С.Цогтсайхан эрхлэгчтэй Дархлаа судлалын тэнхмийн хамт олон, төслийн багийн гишүүд болон судалгаанд оролцогчиддоо гүн талархал илэрхийлье.

Ном зүй:

1. *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*
2. *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*
3. *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*
4. *Katikireddi SV, Cerqueira-Silva T, Vasileiou E, et al. Two-dose ChAdOx1 nCoV-19 vaccine protection against COVID-19 hospital admissions and deaths over time: a retrospective, population-based cohort study in Scotland and Brazil. Lancet. Jan 1 2022;399(10319):25-35. doi:10.1016/s0140-6736(21)02754-9*
5. *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*

The results of titers and duration of the antibodies against *SARS-CoV*-2 spike protein in immunized groups of participants with Covishield and Verocell vaccines

Budjav J[1,7], Byambajav A[7], Yesunzaya G[1,7], Uranbileg G[7], Ankhtuya S[7], Bayarjargal D[7], Dorjkhand Kh[7], Soyoloo B[7], Uyanga Ts[7], Orkhon M[7], Ariunmaral M[6], Bolor Kh[7], Bolortuya J[7], Tseepil E[7], Mungunkhuyag M[7], Munkhbayar S[2], Munkhbat B[1], Oyunbileg J[3], Amarjargal Ya[7], Enkhsaikhan L[4], Lkhagvasuren D[5], Bilegtsaikhan Ts[1,6]

[1]Mongolian National University of Health Science
[2]Institute of Medical Sciences
[3]National Center for Public Health
[4]Ministry of Health of Mongolia
[5]National University of Mongolia
[6]National Center for Communicable Disease
[7]Second State Central Hospital
E-mail: jbuka1206@gmail.com, Tel: 99751282

Background: The majority of Mongolian population was vaccinated by Covishield and Verocell vaccines. In this study we investigated the level of Covid-19 post-vaccination antibody response with Covidshield and Verocell vaccines, respectively.

Materials and methods: A total 178 participants were enrolled in this study, including both doses of vaccination with Covidshield and Verocell vaccine groups. We determined levels of three different antibody such as SRBD-IgG, neutralizing antibody and total anti spike protein immunoglobulins at 14 days, 28 days and 60 days after two dose of vaccination, respectively.

Results: When the titers and time correlations of the three types of antibodies in the peripheral blood of the participants at 14, 28, and 60 days after vaccination were studied, no significant results were observed in the two study groups depending on the level of neutralizing antibodies. However, the results of immunoglobulin-G against the coronary protein receptor binding site and the titer level of total antibodies against the coronary protein were different over time. The age, sex, and type of vaccine of the participants did not affect the development of antibodies.

Keywords: Virus, vaccine, antibody, time