IntechOpen

Covid-19 ga qarshi vaksinalar

hozirgi vaziyat va istiqbollar

Ibrokhim Y. Abdurakhmonov tahririda

Covid-19 ga qarshi vaksinalar – hozirgi vaziyat va istiqbollar

Ibrokhim Y. Abdurakhmonov tahririda

London, Buyuk Britaniyada nashr etilgan

COVID-19 ga qarshi vaksinalar – hozirgi vaziyat va istiqbollar http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.101006
Ibrohhim Y. Abdurakhmonov tahriri

Hammualliflar
Madhurima Roy, Charuta Shrotriya, Irina Magdalena Dumitru, Wilson Lewis Mandala, Mohamed Khalis, Oumnia Bouaddi, Chakib Nejjari, Harshal Ashok Pawar, Aditya Manivannan Iyer, Kasturi Mahesh Tawde, Jaeyoung Kim, Nikita Thapa, Shahlo Turdikulova, Dilbar Dalimova, Alisher Abdullaev, Muzaffar Muminov, Erkin Musabayev, Bakhodir Yusupaliyev, Botir Kurbanov, Ibrokhim Y. Abdurakhmonov, Wang Ruyue, Amanda Izeli Portilho, Elizabeth De Gaspari, Mohan Kumar, V.L. Surya, Fangwu Chen, Gao Ya

© Muharrir(lar) va Muallif(lar) 2023
Muharrir(lar) va muallif(lar)ning huquqlari 1988-yildagi "Mualliflik huquqi, dizayn va patentlar to'g'risida"gi qonunga muvofiq tasdiqlangan. Kitobga tegishli barcha huquqlar INTECHOPEN LIMITED tomonidan himoyalangan. INTECHOPEN LIMITEDning yozma ruxsatisiz kitobni (kompilyatsiya) ko'paytirish, tarqatish, tijorat yoki notijorat maqsadlarda foydalanish mumkin emas. Kitobdan foydalanish bo'yicha so'rovlar INTECHOPEN LIMITEDning huquq va ruxsatlar bo'limi (permissions@intehopen.com)ga yuborilishi lozim. Qonun buzilish holatlari amaldagi Mualliflik huquqi qonuniga muvofiq javobgarlikka tortiladi.

(cc) BY

Ushbu nashrning alohida boblari Creative Commons Attribution 3.0 Unported Litsenziyasi shartlariga muvofiq tarqatiladi, bu esa agar asl muallif(lar) va manba nashri tegishli ravishda tan olingan bo'lsa, alohida boblardan tijorat maqsadlarida foydalanish, tarqatish va ko'paytirishga ruxsat beradi. Agar shunday ko'rsatilsa, ba'zi rasmlar Creative Commons litsenziyasiga kiritilmasligi mumkin. Bunday hollarda foydalanuvchilar materialni ko'paytirish uchun litsenziya egasidan ruxsat olishlari kerak bo'ladi. Kontentni qayta ishlatish va moslashtirish bo'yicha qo'shimcha ma'lumot va ko'rsatmalarni
http://www.intehopen.com/copyright-policy.html saytidan olishingiz mumkin.

Eslatma
Boblarda ifodalangan ma'lumot va fikrlar alohida hammualliflarga tegishli bo'lib, muharrir yoki noshirniki bo'lishi shart emas. Nashr qilingan boblardagi ma'lumotlarning to'g'riligi uchun javobgarlik zimmasi yuklanmaydi. Nashriyot kitobdagi har qanday material, ko'rsatma, usul yoki g'oyalardan foydalanish natijasida odamlar yoki mulkka yetkazilgan zarar yoki shikastlanishlar uchun javobgarlikni o'z zimmasiga olmaydi.

Ilk marta London, Buyuk Britaniya, 2023-yilda IntechOpen tomonidan nashr etilgan
IntechOpen - INTECHOPEN LIMITED kompaniyasining global timsoli, Angliya va Uelsda ro'yxatdan o'tgan, ro'yxatga olish raqami: 11086078, 5 Princes Gate Court, London, SW7 2QJ, Birlashgan Qirollik

Britaniya kutubxonasi nashriyot ma'lumotlarini kataloglash
Ushbu kitobning katalog yozuvini Britaniya kutubxonasidan olishingiz mumkin

Qo'shimcha qog'oz va PDF nusxalarini orders@intehopen.com manzilidan olish mumkin COVID-19 ga qarshi

Vaksinalar – hozirgi vaziyat va istiqbollar
Ibrokhim Y. Abdurakhmonov tahriri
b. sm.
Chop etish raqami (ISBN) 978-1-80355-357-3
Onlayn raqami (ISBN) 978-1-80355-358-0
elektron kitob (PDF) raqami (ISBN) 978-1-80355-359-7

Ushbu kitobni ingliz tilidan o'zbek tiliga tarjimasi Nazokat Abduqunduzova tomonidan tahrir qilindi.

Biz, IntechOpen

Olimlardan olimlar uchun taqdim etilgan “ochiq” kitoblar chop etuvchi dunyoning yetakchi nashriyotimiz

6300+
“Ochiq” kitoblar

170 000+
Xalqaro muallif va muharrirlar

185 milliondan ortiq
Yuklab olishlar

Bizning mualliflarimiz

156
Yetkazib berilgan mamlakatlar

Top 1%
eng ko‘p iqtibos keltirilgan olimlar safidan joy olgan

12,2%
Top 500 ga kiruvchi universitetlar olimlari ishtirok etgan

WEB OF SCIENCE™

Tanlangan kitoblarimiz
Web of Science™ Core Collection (BKCI) ning
Book Citation indeksida ro‘yxatga olingan

Kitoblaringizni bizda nashr qilishni xohlaysizmi?

book.department@intehopen.com manziliga murojaat qiling

Yuqorida ko‘rsatilgan raqamlar to‘plangan so‘nggi ma’lumotlarga asoslanadi.
Qo‘shimcha ma’lumot uchun www.intehopen.com saytiga tashrif buyuring

Muharrir haqida

Ibrokhim Y. Abdurakhmonov 1997-yili O‘zbekiston Milliy univer-sitetida biotexnologiya bo‘yicha bakalavr, 2001-yili Texas A&M universitetida o‘simliklar seleksiyasi bo‘yicha magistr hamda 2002 va 2009-yillarda mos ravishda O‘zbekiston Fanlar Akademiyasining molekulyar genetika bo‘yicha PhD darajasi va fan doktori unvoniga ega bo‘lgan. 2012-yili O‘zbekiston Genomika va bioinformatika markaziga asos solgan. 2010-yili TWAS (Butunjahon Fanlar Akademiyasi) hamda ICAC Cotton (Xalqaro G‘o‘za Maslahat Kenagashi) mukofotlariga sazovor bo‘lgan. Paxta genomikasi va biotexnologiyasiga qo‘shgan ulkan hissasi uchun 2013-yilda Xalqaro G‘o‘za Maslahat Kenagashi (ICAC)ning “Yil tadqiqotchisi” xalqaro mukofoti bilan taqdirlandi. Abdurahmonov 2014-yilda Butunjahon Fanlar Akademiyasi (TWAS), 2017-yilda O‘zbekiston Fanlar Akademiyasi aʾzosi etib saylangan. 2017-yilda O‘zbekiston Innovatsion rivojlanish vaziri etib tayinlangan. 2022-yili Xitoy xalqaro madaniyat almashinuvi markazi (CICEC) va Global People jurnali tomonidan COVID-19 pandemiyasiga qarshi kurashda qo‘shgan hissasi va yetakchiligi uchun Ipak Yo‘li Do‘stlik Elchisi (individual) mukofoti g‘olibi bo‘ldi.

Mundarija

Muqaddima **XI**

1-bo‘lim
Kirish **1**

1-bob **3**
Kirish bobi: COVID-19ga qarshi vaksinalar yaratishga qaratilgan global tadqiqotlar
Ibrokhim Y. Abdurakhmonov

2-bo‘lim
COVID-19ga qarshi vaksinalar va vaksinatsiya **13**

2-bob **15**
COVID-19 ga qarshi vaksinalar: hozirgi nuqtayi nazar
Jaeyoung Kim va Nikita Thapa

3-bob **27**
ZF2001, SARS-CoV-2ga qarshi oqsilli subbirlik vaksinalar
Fangwu Chen va Gao Ya

4-bob **33**
O‘zbekistonda COVID-19 ga qarshi choralar: RT-PZR test tizimidan subbirlik vaksinaning klinik sinovigacha
Shahlo Turdikulova, Dilbar Dalimova, Alisher Abdullaev, Muzaffar Muminov, Wang Ruyue, Liu Pengfei, Erkin Musabaev, Bahodir Yusupaliev, Botir Kurbanov and Ibrokhim Y. Abdurakhmonov

5-bob **45**
Marokashda COVID-19ga qarshi choralar va vaksinatsiya jarayoni: amalga oshirilgan ishlar, muammolar va imkoniyatlar
Mohamed Khalis, Oumnia Bouaddi va Chakib Nejjari

3- bo‘lim
COVID-19ga qarshi vaksinalar – yangi yo‘nalishlar **55**

6- bob **57**
COVID-19 pandemiyasining chekinishi: tezkor vaksinani ishlab chiqarish va tasdiqlash
Wilson Lyuis Mandala

7- bob **85**
Tashqi membrana pufakchalari: COVID-19ga qarshi vaksinalar uchun qiyin, ammo istiqbolli platforma
Amanda Izeli Portilho va Elizabet De Gaspari

8- bob **97**
COVID-19ga qarshi kurashda BCG va MMR vaksinalaridan foydalanish: klinik dalillarga asoslangan tahlil va mulohazalar
Kasturi Mahesh Tawde, Aditya Manivannan Iyer va Harshal Ashok Pawar

4- bo‘lim **111**
COVID-19ga qarshi vaksinaning nojo‘ya ta’siri va beqarorlik

9- bob **113**
COVID-19 ga qarshi vaksinaning nojo‘ya ta’siri
Irina Magdalena Dumitru

10- bob **125**
COVID-19 vaksinatsiyasidan keyingi optik nerv yallig‘lanishi: asl oftalmologik taqdimot
Madhurima Roy va Charuta Shrotriya

11- bob **137**
COVID-19 ga qarshi vaksinalardan shubhalanish va buning ommaviy emlanishshga ta’siri
Mohan Kumar va V.L. Surya

Muqaddima

Koronavirus kasalligiga (COVID-19) sabab bo‘lgan og‘ir o‘tkir respirator sindromli koronavirus-2 (SARS-CoV-2) infeksiyasi so‘nggi yuz yildagi eng dahshatli virus hujumiga aylandi. Bu insoniyat uchun misli ko‘rilmagan qiyinchiliklarni keltirib chiqardi, jahon iqtisodiyotini vayron qildi, inson salomatligiga zarar yetkazdi va ko‘plab odamlarning hayotiga zomin bo‘ldi.

COVID-19 ga qarshi vaksina bu virusning antigen molekulasi bo‘lib, inson tanasida SARS-CoV-2 ga qarshi orttirilgan immunitetni yaratishga yordam beradi. 2020-yil boshida ushbu o‘ta havfli virusga qarshi kurashish uchun hech qanday vosita yo‘q edi. Og‘ir o‘tkir respirator sindrom (SARS) va Yaqin Sharq respirator sindromini (MERS) keltirib chiqaradigan tegishli virusli genotiplarning tuzilishi va funktsiyasi bo‘yicha oldingi tadqiqotlar tufayli xalqaro tadqiqot hamjamiyati COVID-19 vaksinalarini ishlab chiqish bo‘yicha tadqiqotlarni tezda boshlash imkoniyatiga ega bo‘ldi. Bu virusning zararli ta’sirini kamaytirish va kasallikga chalingan bemorlarning o‘lim darajasini pasaytirishning yagona yo‘li deb qaraldi. Xalqaro farmatsevtika kompaniyalari va ilmiy tadqiqot markazlari hamda yetakchi davlatlar hukumatlari COVID-19 vaksinalarini yaratish lozimligini e’lon qildi.

Ushbu sa’y-harakatlar natijasida 2020-yilning ikkinchi yarmida an'anaviy ravishda zaiflashtirilgan/inaktivatsiyalangan virus, rekombinant adenovirus va mRNKga asoslangan yangi platformalardan foydalangan holda ilk COVID-19 vaksina nomzodlari yaratildi. Vaksinalar tezda baholandi, klinik sinovdan o‘tkazildi va favqulodda ommaviy emlash uchun shartli ravishda tasdiqlandi. Ushbu amaliy sa’y-harakatlar COVID-19 virusi tarqalishini kamaytirdi hamda kasallikning og‘ir holatlarini va SARS-CoV-2 sabab bo‘lgan o‘limlar sonini keskin qisqartirdi. COVID-19 vaksinalari tufayli insoniyat yiliga 20 milliondan ortiq, shu jumladan 3 million bolalar o‘limining oldini olishga muvaffaq bo‘ldi. 2022-yil oktabr holatiga ko‘ra, Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) tomonidan 11 turdagi vaksinalardan favqulodda vaziyatlarda foydalanish uchun ruxsat berilgan. Natijada, butun dunyo bo‘ylab jami 13 milliardga yaqin vaksina dozasi qo‘llanilgan va dunyo aholisining 68% dan ortig‘i COVID-19 vaksinasining kamida bitta dozasini olgan. COVID-19 vaksinalarini qo‘llash tufayli kuzatilgan tanadagi og‘riq, qizarish, toshmalar, inyeksiya joyida yallig‘lanish, charchoq, bosh va mushak/bo‘g‘im og‘rig‘i kabi umumiy nojo‘ya ta’sirlar odatda tibbiy yordamsiz bir necha kun ichida o‘tib ketgan bo‘lsa-da, ayrim hollarda uchragan allergik reaksiyalar jamoatchilikning noroziligiga va vaksinaga nisbatan ishonchsizlikka sabab bo‘ldi. Ushbu allergik reaksiyalarga qaramay, hatto og‘ir kechgan holatlar kuzatilgan bo‘lsa ham, COVID-19 vaksinalarining foydasi qayd etilgan xavflardan yuqoriligicha qolmoqda.

Shu bilan birga, hali ham hal qilinishi lozim bo‘lgan ko‘plab masalalar ochiqlihgicha qolmoqda. Shu munosabat bilan “*COVID-19 ga qarshi vaksinalar – hozirgi vaziyat va istiqbollar”* to‘plamida ilmiy hamjamiyatning butun dunyo bo‘ylab COVID-19 vaksinasini ishlab chiqish va qo‘llash bo‘yicha hozirgi holati va so‘nggi yutuqlari, shuningdek, jamoatchilik fikri va emlashdan keyingi davr bilan bog‘liq muammolarni

o‘z ichiga olgan ilmiy tadqiqotlar birlashtirildi. Kitob boblari COVID-19 vaksinasini ishlab chiqishning hozirgi holati bo‘yicha keng ko‘lamli yangi munozaralarni taqdim etadi, jumladan: yangi vaksinalar uchun innovatsion tashqi membrana pufakchalari; tezkor tarzda vaksina ishlab chiqarish va tasdiqlash; optik nerv yallig‘lanishiga haqiqiy misollar bilan COVID-19 vaksinalarining nojo‘ya ta’siri; mavjud BCG va MMR vaksinalaridan foydalanish maqsadlarini o‘zgartiradigan uzoq
muddatli COVID-19ga qarshi emlash dasturini o‘z ichiga olgan kelajakdagi yechimlar, vaksinalar to‘g‘risida jamoatchilik fikri va emlanish jarayonidagi beqarorliklar hamda ayrim mamlakatlar, jumladan Marokash va O‘zbekistonda klinik sinovlar tajribalari yoritilgan. Turli mamlakatlarning usbu sohadagi tajribalari har bir davlatning vaksina sotib olish va qo‘llash bilan bog‘liq qiyinchiliklari aks ettilrilgan, bu hukumatlardan muayyan chora-tadbirlarni amaga oshirishni talab qilganligi muhokama qilingan.

Taqdim etilayotgan ushbu maqolalar hozirgi kunga qadar COVID-19 vaksinalari bo‘yicha nashr etilgan 10 000 ga yaqin maqolalar qatorida o‘rin olarkan, ishonchim komilki, ular talabalar va tabiiy fanlar bo‘yicha tadqiqotchilar, xususan, sog‘liqni saqlash sohasi mutaxassislari va shifokorlar uchun foydali bo‘lish bilan bir qatorda, iqtisodiyot, inson salomatligi va hayotini izdan chiqarayotgan mazkur yangi koronavirus kasalligiga qarshi samarali vaksina yaratishning hozirgi va kelajakdagi tendensiyalarini aniqlashga yordam beradi.

Men kitobning barcha boblari mualliflariga ushbu jildga qo‘shgan sa’y-harakatlari va bebaho hissalari uchun minnatdorchilik bildirmoqchiman. Men IntechOpen kitoblar bo‘limi va Mualliflar xizmati menejeri Sara Debeuc xonimdan ushbu kitob loyihasi ustida ishlash imkoniyati va tahririyat vazifalarimni bajarishda yordam bergani uchun minnatdorman.

Ibrokhim Y. Abdurakhmonov
Genomika va bioinformatika markazi,
O‘zbekiston Fanlar Akademiyasi,
Toshkent, O‘zbekiston

Bag‘ishlov

Ushbu tahrirlangan jild COVID-19 vaksinasini ishlab chiqishga hissa qo‘shgan barchaga hamda COVID-19 virusiga qarshi kurashgan, pandemiya davrida o‘limlar sonini kamaytirish uchun mashaqqatli mehnat qilgan qahramonlarga bag‘ishlanadi.

1-bo‘lim

Kirish

Kirish bobi: COVID-19ga qarshi vaksinalar yaratishga qaratilgan global tadqiqotlar

Ibrokhim Y. Abdurakhmonov

1. Kirish

2019-yil oxirida havo-tomchi orqali yuquvchi yangi koronavirus infeksiyasining to‘satdan keng miqyosda tarqalishi insoniyat uchun global tahdidga aylangan halokatli koronavirus kasalligi (COVID-19)ni keltirib chiqardi [1, 2]. Natijada misli ko‘rilmagan ijtimoiy-iqtisodiy muammolar hamda butun dunyo bo‘ylab uzoq muddatli va davriy lokdaunlar tufayli yuzaga kelgan ijtimoiy inqirozlarga sabab bo‘lgan COVID-19 pandemiyasining yangi davri boshlandi. Virus, uning yuqishi va o‘zgaruvchanlik qobiliyatini tushunishda cheklangan bilimlar, shuningdek, dori vositalari hamda davolash usullarining yetishmasligi fonida vaziyat yanada xavfliroq tus oldi. Pandemiya holatida COVID-19 ga qarshi eng samarali yechimlardan biri jamoat immunitetini shakllantirish orqali virus infeksiyasining global tarqalishining oldini olish uchun vaksinatsiya jarayonlarining jadal yo‘lga qoyiilishi edi. Jahon ilmiy hamjamiyatlarining sa’y-harakatlari tufayli tez fursatda, qolaversa, tezkor loyiha yondashuvi bilan COVID-19 ga qarshi bir nechta yangi vaksinalar ishlab chiqildi va butun dunyo bo‘ylab ommaviy emlash uchun foydalanishga topshirildi.

Biroq, insoniyat hamon ushbu pandemiya ta’sirida va ushbu virus hamda uning yangi shtammlariga qarshi kurashish uchun yaxshiroq bilim, ko‘nikma, texnologiya va innovatsion yechimlarga ehtiyoj mavjud [masalan 1-jadvalga qarang]. SARS-CoV-2 ga qarshi COVID-19 vaksinalarini jadal ishlab chiqishda ko‘plab qiyinchiliklar mavjud edi, hususan, qisqa vaqt ichida immunogen, ammo allergiya chaqirmaydigan antigen molekulalarini loyihalash, tegishli sun’iy/tabiiy modellarda eksperimental tarzda isbotlash, vaksina kiritishning tegishli protokollarini ishlab chiqish, mintaqaviy, ko‘p markazli dizaynlarni o‘z ichiga olgan xavfsizlik va samaradorlik klinik sinovlarining birinchi hamda uchinchi bosqichlarida nazorat qilinadigan va/yoki tasodifiy sinovdagi vaksina(lar)ning immunitetga javob berish xususiyatlari [1, 2] shular jumlasidandir.

Ushbu qiyinchiliklarga qaramay ilmiy sa’y-harakatlar natijasida bir necha turdagi COVID-19 vaksinalari ishlab chiqildi, masalan, zaiflashtirilgan virusli, mRNK, DNK, nofaol virusga va virusli vektorga asoslangan vaksinalar. Sinovdagi vaksinalarning ba’zilari xavfsizlik va yaroqlilik bo‘yicha keyingi klinik tadqiqotlar doirasida namunaviy hayvonlarda tezkor eksperimental tekshiruvdan o‘tkazildi, bu esa Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) tomonidan ko‘plab mamlakatlarda favqulodda vaziyatlarda foydalanishga ruxsatnomalarni (EUA) olishga olib keldi. Xususan, 2022-yil 14-oktabr holatiga ko‘ra, 11 ta nomzod vaksina JSST tomonidan favqulodda foydalanish uchun taqdim etilgan [3].

#	Vaksina nomi	Ishlab chiqaruvchi kompaniya	Sinov/ davlatlar soni	Tasdiqlagan davlatlar soni
1.	COVOVAX (Novavax formulasi)	Hindiston Serum instituti	7/3	6
2.	Nuvaxovid	Novavax	22/14	40
3.	Spikevax	Moderna	70/24	88
4.	Comirnaty	Pfizer/BioNTech	97/31	149
5.	Convidecia	CanSino	14/6	10
6.	Jcovden	Janssen (Johnson & Johnson)	26/25	113
7.	Vaxzevria	Oksford/AstraZeneca	71/33	149
8.	Covishield (Oksford/ AstraZeneca formulasi)	Hindiston Serum instituti	6/1	49
9.	Kovaxin	Bharat Biotech	16/2	14
10.	Kovilo	Sinopharm (Pekin)	38/17	93
11.	CoronaVac	Sinovac	40/10	56

Tasdiqlash manbasi: extranet.who.int [3].

1-jadval.

JSST tomonidan tasdiqlangan COVID-19 vaksinalari.

Aholini ommaviy emlash jarayoni uchun ushbu vaksinalarni baholash va taqdim etish bo‘yicha katta sa’y-harakatlar amalga oshirildi, bunda 1-33 mamlakatlarda 6-97 ta klinik sinovlar o‘tkazilganligini ko‘rish mumkin, bu esa dunyo bo‘ylab 6–149 mamlakatda ma’lum vaksina(lar)dan favqulodda foydalanishni tasdiqlanishiga sabab bo‘ldi. (**1-jadval**).

Har bir mamlakatda JSST tomonidan tasdiqlangan ushbu nomzod vaksinalarning favqulodda vaziyatlarda foydalanishga ruxsat olish tartibi turlicha bo‘lib, vaksinalar mavjudligi va jamoatchilik fikriga qarab turli kombinatsiyalarda qo‘llanilgan. Xususan, O‘zbekistonda ham COVID-19 vaksinasini ishlab chiqish, klinik sinov(lar), sotib olish/ishlab chiqarish va ommaviy emlash jarayonlari bo‘yicha aniq tajribaga ega bo‘ldik [4].

O‘zbekistonda SARS-CoV-2 genotiplarining infeksiya to‘lqinlarininj turli davrlarida genetik xarakteristikasini to‘plab [5, 6], O‘zbekistonda PZR asosidagi diagnostika vositalarini, Xitoy va O‘zbekiston hamkorlik dasturi doirasida yangi rekombinant oqsil vaksinasi uchun [4, 7] uchinchi bosqich klinik sinovlarini birgalikda ishlab chiqdik va birgalikda o‘tkazdik. Hamkorlarimis bilan birga mamlakatimizda rekombinant vaksinalar ishlab chiqarishni mahalliylashtirishga erishdik. Bundan tashqari, klinik oldi/klinik sinov bosqichida bo‘lgan sof rekombinant oqsil inyeksiyasi va pomidor asosidagi yeyiladigan COVID-19 virusiga qarshi ikkita yangi milliy vaksina ishlab chiqdik. Bundan tashqari, SARS-CoV-2 ga qarshi immunitetga ega sigir va echki sutini olishning yangi yondashuvini o‘rganib chiqdik va eksperimental ravishda tasdiqladik [7].

O‘zbekiston hukumatining aniq sa’y-harakatlari natijasida 2022-yil 26-sentabr holatiga ko‘ra, mamlakatimizda COVID-19 ga qarshi 7 turdagi 71,9 million doza vaksina qo‘llanilgan. Bular ZF- UZ-VAC2001 (Zifivax deb ham ataluvchi; Xitoy-O‘zbekiston, JSST tomonidan ma’qullanishi kutilmoqda) – 48,2 million doza, Moderna (AQSH) – 10,7 million doza, Pfizer-BioNTech (AQSH) – 6,8 million doza, AstraZeneca (Buyuk Britaniya) – 2,6 million doza, Sinovac (Xitoy) – 2,0 million doza, Sputnik V (Rossiya) – 1,3 million doza va Sputnik light (Rossiya) – 345 000 doza.

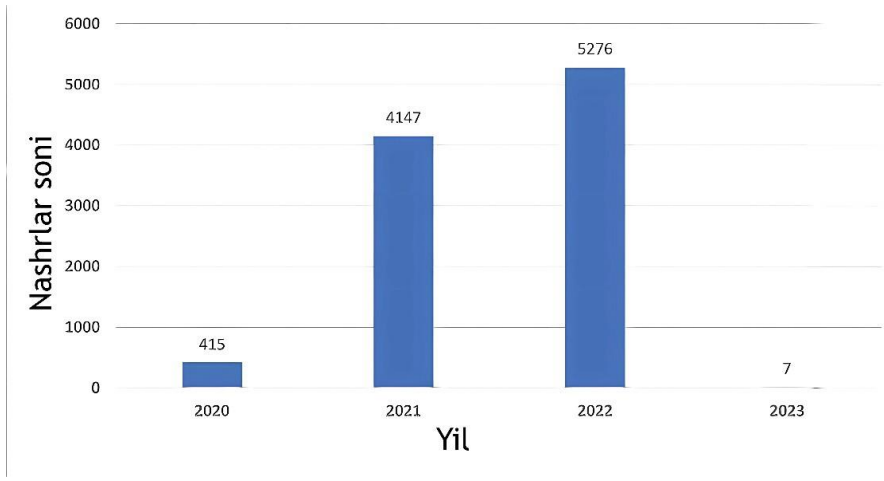
Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti tavsiyasiga ko‘ra, asosan18 yoshdan oshgan aholi emlangan. O‘zbekistonda ushbu yoshdagi aholi soni 21,5 million kishini tashkil etib, ulardan 98,5 foizi to‘liq emlangan, 76,6 foizi (16,4 million kishi) buster doza olgan. Qo‘llanilgan vaksinalarning taqsimlanishi quyidagicha: ZF-UZ-VAC2001 – 66,6%, Moderna – 15,5%, Pfizer-BioNTec – 8,9%, AstraZeneca – 3,8%, Sinovac – 2,7%, Sputnik V – 2,0% va Sputnik light – 0,5%.

Bugun, "*Dunyo aholisining 68,3 foizi COVID-19 vaksinasining kamida bitta dozasini olgan. Dunyo bo‘ylab jami 12,83 milliard doza qo‘llanilgan va hozirda har kuni 3,58 million doza qo‘llanilmoqda. Kam daromadli mamlakatlardagi odamlarning 23,3 foizi kamida bitta dozani olgan"* [8]. Bularning barchasi, agar jamlangan e'tibor va zarur resurslar bilan ta’minlangan bo‘lsa, so‘nggi 100 yildagi eng halokatli infeksiyaga qarshi samarali vaksinalarni o‘z vaqtida ishlab chiqishda ilmiy sa’y- harakatlar va ko‘p millatli hamkorlikning kuchi va maqsadga muvofiqligini ko‘rsatdi [2]. COVID-19 vaksinasidan kelib chiqadigan kamdan-kam xavfli allergik reaksiyalar bilan tez-tez o‘tadigan nojo‘ya ta’sirlar mavjud edi, ammo COVID-19 vaksinasini qo‘llashning foydalari bu xavflardan ustundir.

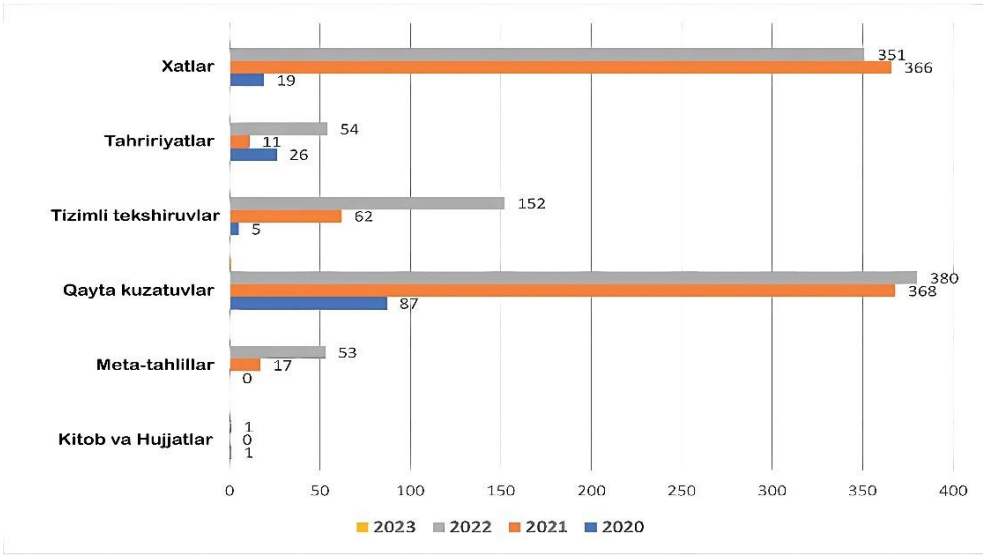
Biroq, oldinda hal qilinishi kerak bo‘lgan boshqa muammolar ham mavjud, shu jumladan, viruslarning havfli stammlariga qarshi yangi vaksina turlarini tez ishlab chiqish, bolalar va surunkali kasalliklarga ega kishilar uchun xavfsiz emlash protokollarini ishlab chiqish. Vaksinatsiyadan keyingi sog‘liq bilan bog‘liq muammolar, vaksinalarning nomutanosibligi, vaksina olishdagi ikkilanishlar va emlash etikasi [9, 10], shuningdek, barcha mamlakatlar uchun kerakli vaksina dozalari hajmini ta’minlash uchun yuqori sifatli va barqaror vaksinalarni keng ko‘lamli ishlab chiqarishni yo‘lga qo‘yish zarurati mavjud.

2. Pandemiya davrida COVID-19 vaksinasini tadqiq qilish

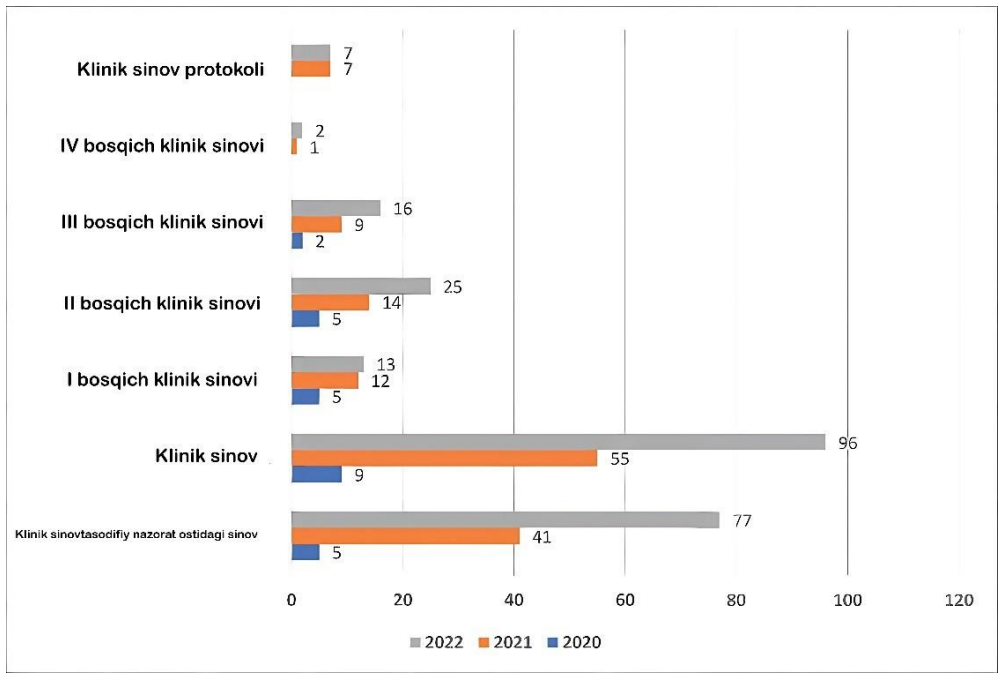
2022-yil oktabr holatiga ko‘ra *PubMed* ma’lumotlar bazasidan [11] “Covid-19 vaksinasi” kalit so‘zidan foydalanib COVID-19 vaksinalarini ishlab chiqish va qo‘llashga bag‘ishlangan jami 9468 ta ilmiy tadqiqot maqolalari topildi (**1-rasm**). *PubMed* grafik va filtrlash vositalaridan foydalangan holda biz ilmiy natijalar 2020-yilda nashr etila



1-rasm.
PubMed [6] indekslangan ilmiy nashrlar, 2022-yil 12-oktabrda “COVID-19 vaksinasi” kalit so‘zi yordamida olingan.



2-rasm.
COVID-19 vaksinasini ishlab chiqish bo‘yicha tadqiqot maqolalari turlari.



3-rasm.
COVID-19 vaksinasining klinik sinovlari haqidagi tadqiqot maqolalari.

boshlaganini kuzatdik (415 ta nashr) va 2021 va 2022-yillarda nashrlar soni 10 baravardan ziyod oshdi. Bu xalqaro hamjamiyatning ushbu halokatli pandemiya SARS-CoV-2 virusiga qarshi vaksinalarni yaratish bo‘yicha juda keng va maqsadga yo‘naltirilgan tadqiqot ishlarini amalda ko‘rsatdi.

2019-yildan 2022-yilgacha PubMed indekslangan jurnallarida adabiyotlar tahlili va nashrlar tadqiqoti (**2-rasm**) natijasida SARS-CoV-2 pandemiyasining so'nggi 3 yilida COVID-19 vaksinalarini ishlab chiqish bo'yicha nashr qilingan materiallarning aksariyati Tahlil (835 ta) [1, 2, 9, 10], Xatlar (736 ta) [12–16], Klinik tadqiqotlarga doir (401 ta) [masalan, 4, 17–25], keyingi Tizimli tahlillar (219 ta) [26–30], Tahririyat maqolalari (91 ta) [31-35] va Meta-tahlillar (70 ta) [36-38] ekanligi aniqlandi. Nashr etilgan deyarli 1200 ta maqola tegishli ma'lumotlarga ega. 2020 [39] va 2022-yilda [40] COVID-19 vaksinalariga bag'ishlangan ikkita kitob nashr etilgan.

Klinik sinov maqolalari toifasi filtrlash asosida (**3-rasm**) tahlil qilininsh natijasida, klinik sinovlar bo'yicha maqolalar 2021-yilda 2020-yilga nisbatan ko'proq bo'lganini va 2022-yilda 2020-yilga nisbatan deyarli 11 baravarga oshganini ko'rish mumkin. 2020-yildan 2022-yilgacha bo'lgan davrda 1–3-bosqich klinik sinovlarining tadqiqot natijalari nashr etilgan bo'lsa [4, 17-25], 4-bosqich sinov natijalari 2021 [41] va 2022-yillarda [42, 43] e'lon qilindi.

3. Xulosa

Shunday qilib, COVID-19 ga qarshi vaksinalar ishlab chiqish bo'yicha global tadqiqot ishlari SARS-CoV-2 yuqumli virusiga qarshi zamonaviy vaksinalarni taqdim etdi va bugungi kunga qadar millionlab odamlarning hayotini saqlab qoldi hamda "chuqur ilmiy tadqiqotlar" iqtisodiyot, inson salomatligi va hayotini himoya qilish uchun muhimligini namoyon etdi. Yangi vaksinalarni ishlab chiqishga bag'ishlangan hozirgi va kelajakdagi rivojlanish tendensiyalari hamjihatlikni hamda multi-institutsional hamkorlikni talab qiladi.

Muallif ma'lumotlari

Ibrokhim Y. Abdurakhmonov
O'zbekiston Fanlar akademiyasi Genomika va bioinformatika markazi,
O'zbekiston Respublikasi

* Barcha murojaatlarni i.y.abdurakhmonov@gmail.com manziliga yuboring

IntechOpen

© 2022 Muallif(lar). Litsenziat IntechOpen. Ushbu bob Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0) shartlariga muvofiq tarqatiladi, bu asl asardan to'g'ri iqtibos keltirilsa, har qanday vositada cheksiz foydalanish, tarqatish va ko'paytirishga ruxsat beradi. (cc) BY

Foydalanilgan adabiyotlar

[1] Soleimanpour S, Yaghoubi A. COVID-19 vaccine: Where are we now and where should we go? Expert Review of Vaccines. 2021;**20**(1):23-44. DOI: 10.1080/14760584.2021.1875824

[2] Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: A comprehensive status report. Virus Research. 2020;**288**:198114DOI: 10.1016/j.

[3] World Health Organization [Internet]. 2021. Available from: https://covid19.trackvaccines.org/agency/who/ [Accessed: October 14, 2022]

[4] Dai L, Gao L, Tao L, Hadinegoro SR, Musaboev M, Ying Z, et al. Efficacy and safety of the RBD-dimer based Covid-19 vaccine ZF2001 in adults. The New England Journal of Medicine.2022;**386**(22):2097-2111. DOI: 10.1056/ NEJMoa2202261

[5] Ayubov MS, Buriev ZT, Mirzakhmedov MK, Yusupov AN, Usmanov DE, Shermatov SE, et al. Profiling of the most reliable mutations from sequenced SARS-CoV-2 genomes scattered in Uzbekistan. PLoS One. 2022;**17**(3):e0266417. DOI: 10.1371/ journal.pone.0266417

[6] Abdullaev A, Abdurakhimov A, Mirakbarova Z, Ibragimova S, Tsoy V, Nuriddinov S, et al. Genome sequence diversity of SARS-CoV-2 obtained from clinical samples in Uzbekistan. PLoS One. 2022;**17**(6):e0270314. DOI: 10.1371/journal.pone.0270314

[7] Garib V, Katsamaki S, Turdikulova S, Levitskaya Y, Zahidova N, Bus G, et al. Milk of cow and goat, immunized by recombinant protein vaccine ZF-UZ-VAC2001(Zifivax), contains neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 and remains active after standard Milk pasteurization. Frontiers in Nutrition. 2022;**9**:901871. DOI: 10.3389/ fnut.2022.901871

[8]Our Word in Data [Internet]. 2021. Available from: https://ourworldindata. org/covid-vaccinations [Accessed: October 14, 2022]

[9] Wibawa T. COVID-19 vaccine research and development: Ethical issues. Tropical Medicine & International Health. 2021;**26**(1):14-19. DOI: 10.1111/ tmi.13503

[10] Troiano G, Nardi A. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19. Public Health. 2021;**194**:245-251. DOI: 10.1016/j. puhe.2021.02.025

[11] PubMed database [Internet]. 2021. Available from: http://www.ncbi.nlm. nih.gov/ pubmed [Accessed: October 12, 2022]

[12] Maurya SP, Das N, Gautam H, Singh R, Das BK. The narrow road to a COVID-19 vaccine. Indian Journal of Pharmacology. 2020;**52**(4):333-334. DOI: 10.4103/ijp.IJP_709_20

[13] Karim SA. COVID-19 vaccine affordability and accessibility. Lancet. 2020;**396**(10246):238. DOI: 10.1016/ S0140-6736(20)31540-3

[14] Kane PB, Moyer H, MacPherson A, Papenburg J, Ward BJ, Broomell SB, et al. Expert forecasts of COVID- 19 vaccine development timelines. Journal of General Internal Medicine. 2020;**35**(12):3753-3755. DOI: 10.1007/ s11606-020-06244-9

[15] Shader RI. COVID-19 vaccine effectiveness. Clinical Therapeutics.

2021;**43**(6):1132-1133. DOI: 10.1016/j.clinthera.2021.04.016

[16] Lacy J, Pavord S, Brown KE. VITT and second doses of Covid-19 vaccine. The New England Journal of Medicine. 2022;**386**(1):95. DOI: 10.1056/NEJMc2118507

[17] Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: A randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 2 trial. Lancet. 2020;**396**(10249):479-488. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31605-6

[18] Thomas SJ, Moreira ED Jr, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine through 6 months. The New England Journal of Medicine. 2021;**385**(19):1761-1773.DOI: 10.1056/NEJMoa2110345

[19] Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. The New England Journal of Medicine. 2021;**385**(13):1172- 1183. DOI: 10.1056/NEJMoa2107659

[20] Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q , Fairlie L, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. The New England Journal of Medicine. 2021;**384**(20):1899-1909. DOI: 10.1056/ NEJMoa2103055

[21] Wu S, Huang J, Zhang Z, Wu J, Zhang J, Hu H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an aerosolized adenovirus type-5 vector-based COVID-19 vaccine (Ad5-nCoV) in adults: Preliminary report of an openlabel and randomised phase 1 clinical trial. The Lancet Infectious Diseases. 2021;**21**(12): 1654-1664. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00396-0

[22] Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COVBOOST): A blinded, multicentre,randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet. 2021;**398**(10318):2258-2276. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02717-3

[23] Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, et al. Phase 3 safety and efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 vaccine. The New England Journal of Medicine. 2021;**385**(25):2348-2360. DOI: 10.1056/ NEJMoa2105290

[24] Freeman D, Loe BS, Yu LM, Freeman J, Chadwick A, Vaccari C, et al. Effects of different types of written vaccination information on COVID-19 vaccine hesitancy in the UK (OCEANSIII): A single-blind, parallel-group, randomised controlled trial. The Lancet Public Health. 2021;**6**(6):e416-e427. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00096-7

[25] Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated COVID-19 vaccine, BBIBP-CorV, in people younger than 18 years: A randomised, double-blind, controlled, phase 1/2 trial. The Lancet Infectious Diseases. 2022;**22**(2):196-208. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00462-X

[26]Yuan P, Ai P, Liu Y, Ai Z, Wang Y, Cao W, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of COVID-19 vaccines: A systematic review and meta-analysis. medRxiv [Preprint]. 2020; **4**:2020.11.03.20224998.

[27] Kaur RJ, Dutta S, Bhardwaj P, Charan J, Dhingra S, Mitra P, et al. Adverse events reported from COVID-19 vaccine trials: A systematic review. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 2021;**36**(4):427-439. DOI: 10.1007/s12291-021-00968-z

[28] Sallam M. COVID-19 vaccine hesitancy worldwide: A concise systematic review of vaccine acceptance rates. Vaccines (Basel). 2021;**9**(2):160.DOI: 10.3390/vaccines9020160

[29] Chenchula S, Karunakaran P, Sharma S, Chavan M. Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the omicron variant: A systematic review. Journal of Medical Virology. 2022;**94**(7):2969-2976. DOI: 10.1002/jmv.27697

[30] Venkatesan K, Menon S, Haroon NN. COVID-19 vaccine hesitancy among medical students: A systematic review. Journal of Education Health Promotion. 2022;11:218. DOI: 10.4103/jehp.jehp_940_21

[31] Heaton PM. The Covid-19 vaccine-development multiverse. The New England Journal of Medicine. 2020;**383**(20):1986-1988. DOI: 10.1056/ NEJMe2025111

[32] Kherabi Y, Fiolet T, Rozencwajg S, Salaün JP, Peiffer-Smadja N. COVID-19 vaccine boosters: What do we know so far? Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine. 2021;**40**(6):100959. DOI: 10.1016/j.accpm.2021.100959

[33] Hauptman M, Vasic J, Krase J. COVID-19 vaccine and biologics: An impending dilemma. Journal of Drugs in Dermatology. 2021;**20**(1):115-114. DOI: 10.36849/JDD.5628

[34] Osama T, Razai MS, Majeed A. Covid-19 vaccine passports: Access, equity, and ethics. BMJ. 2021;**373**: n861. DOI: 10.1136/bmj.n861

[35] Lee ACK, Morling JR. COVID-19 vaccine dilemmas. Public Health. 2022;**202**:10-11. DOI: 10.1016/j.puhe.2021.01.009

[36] Rotshild V, Hirsh-Raccah B, Miskin I, Muszkat M, Matok I. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: A systematic review and network meta-analysis. Scientific Reports. 2021;**11**(1):22777. DOI: 10.1038/s41598-021-02321-z

[37] Haas JW, Bender FL, Ballou S, Kelley JM, Wilhelm M, Miller FG, et al. Frequency of adverse events in the placebo arms of COVID-19 vaccine trials: A systematic review and meta-analysis. JAMA Network Open. 2022;**5**(1):e2143955. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.43955

[38] Au WY, Cheung PP. Effectiveness of heterologous and homologous covid-19 vaccine regimens: Living systematic review with network meta-analysis. BMJ. 2022;**377**:e069989. DOI: 10.1136/bmj-2022-069989

[39] Kahn B, Brown L, Foege W, Gayle H, editors. Framework for Equitable Allocation of COVID-19 Vaccine. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020. p. 252. DOI: 10.17226/25917

[40] Aleem A, Nadeem AJ. Coronavirus (COVID-19) Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570605/ [Accessed: October 12, 2022]

[41] Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H, Carson-Stevens A, Clout M, Culliford L,

et al. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): A multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. Lancet. 2021;**398**(10318):2277-2287. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02329-1

[42] Li J, Hou L, Guo X, Jin P, Wu S, Zhu J, et al. Heterologous AD5-nCOV plus CoronaVac versus homologous CoronaVac vaccination: A randomized phase 4 trial. Nature Medicine. 2022;**28**(2):401-409. DOI: 10.1038/s41591-021-01677-z

[43] Costa Clemens SA, Weckx L, Clemens R, Almeida Mendes AV, Ramos Souza A, Silveira MBV, et al. Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): A phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. Lancet. 2022;**399**(10324):521-529. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00094-0

2-bo‘lim

Covid-19ga qarshi vaksinalar va vaksinatsiya

2- bob

COVID-19ga qarshi vaksinalar: hozirgi nuqtayi nazar

Jaeyoung Kim va Nikita Thapa

Abstrakt

Koronavirus kasalligi (COVID-19) – bu butun dunyo bo‘ylab millionlab odamlarga ta’sir ko‘rsatgan global pandemiya. Vaksinatsiya jamoaviy immunitetiga erishish va virus tarqalishini cheklash uchun kuchli yechim bo‘lib qolmoqda. Adenovirusga asoslangan vaksinalar, faollashtirilgan viruslar, DNKga asoslangan vaksinalar, rekombinant oqsil yoki mRNK asosli vaksinalar kabi COVID-19 vaksinalarini yaratish uchun turli platformalardan foydalanilgan. Ushbu bob turli nuqtayi nazarlar va amaldagi vaksinaning hozirgi holatini, shu jumladan afzallik va kamchiliklarini qamrab oladi.

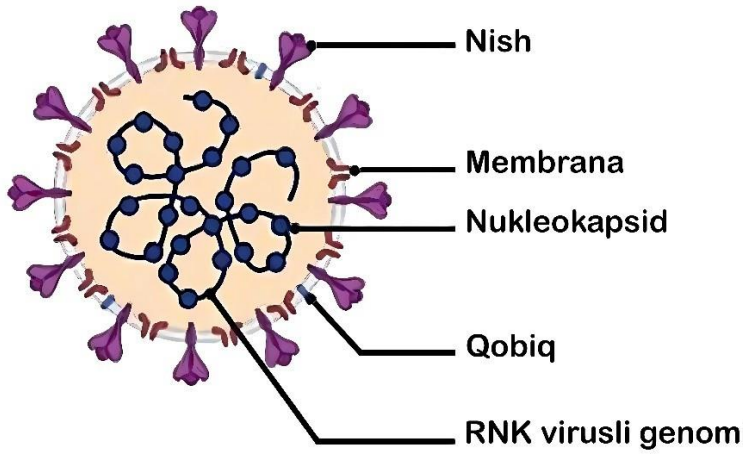
Kalit so‘zlar: SARS-CoV-2, vaksina, xavfli variantlar (VOCs)

1. Kirish

Birinchi marta Xitoyning Uxan shahrida qayd etilgan koronavirus kasalligi (COVID-19) Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) tomonidan 2020-yilning mart oyida pandemiya deb e’lon qilindi. JSST 2022-yil yanvar holatiga ko‘ra COVID-19 bilan kasallanganlar soni 364 191 494 nafar ekanligini, shu jumladan 5 631 457 nafari vafot etganini tasdiqladi.

Og‘ir o‘tkir respirator sindromli koronavirus 2 (SARS CoV 2), bir zanjirli RNK virusi, COVID-19 qo‘zg‘atuvchisi hisoblanadi. Ushbu virus koronaviruslar oilasiga tegishli bo‘lib, asosan respirator kasalliklarni keltirib chiqaradigan qobiqli viruslar guruhiga kiradi. SARS CoV 2 genomi 30 kb RNK, beshta asosiy ochiq qism, to‘rtta asosiy strukturaviy oqsillardan – nishlar (S), qobiqlar (E), membranalar (M) va nukleokapsidlardan (N) iborat bo‘lib, ularning barchasi immunologik faollikni qo‘zg‘atadi. (**1-rasm**). Virusning tanaga kirishi angiotensin- konvertatsiya qiluvchi ferment 2 (ACE2) retseptorlari vositasida S oqsilining tana hujayrasiga biriktirilishi orqali amalga oshiriladi. Virus S oqsilining ichki tuzilishi va keyinchalik tana hujayrasiga integratsiyalashuvi tana hujayrasining serin proteazasi, transmembran serin proteaza 2 [1] orqali amalga oshiriladi.

Global miqyosda COVID-19ga chalinish holatlari ortib borayotganligi sababli pandemiyaga qarshi samarali vaksina ishlab chiqish zarur. Vaksinatsiya ommaviy immunitetini yaratish hususiyatiga ega bo‘lib, kasallikning paydo bo‘lishi, tarqalishi va uning ijtimoiy va iqtisodiy zararli ta’sirini kamaytirishi mumkin. Hozirda samarali antiviruslar yordamida ommaviy foydalanish uchun davolash usullari mavjud emas. Biroq, SARS CoV 2 genomik ketma-ketligi aniqlangandan beri 100 dan ortiq vaksina tadqiqotlari o‘tkazildi, ulardan ~50 tasi inson tajribasidan o‘tdi va bir nechta vaksinalar hozirda aholining ma’lum qatlamlariga qo‘llanilmoqda (ourworldindata.org/covid vaccinations). Hozirgi vaqtda faqat bir nechta vaksinaga FDA tomonidan ommaviy foydalanish uchun ruxsat berilgan.



1-rasm.
Og‘ir o‘tkir respirator sindromli koronavirus 2 ning diagrammatik ko‘rinishi. Virus asosan to‘rtta strukturaviy oqsildan iborat – nish, qobiq, membrana va nukleokapsid.

2. COVID-19 vaksinalari: Platforma

Vaksinatsiya COVID-19 kasalligining jamoat joylarida tarqalishining oldini olishdagi yagona xavfsiz va tejamkor strategiyadir. Vaksinaning maqsadi kasallikka olib keladigan o‘zgartirilgan yoki zaiflashgan antigenlarni yetkazib berish orqali birlamchi immunitet reaksiyasini qo‘zg‘atishdir, bu esa tanaga tabiiy ravishda infeksiyalanmasdan immunologik xotirani shakllantirishga imkon beradi.

Vaksinalarni yaratishdagi eng muhim qadam himoya va immunogen epitopni tanlashdir. Gumoral immun javobni qo‘zg‘atishning asosiy maqsadlari koronavirusning S va N oqsillaridir. S oqsilining retseptorlari bilan bog‘lanish sohasi (RBD) va undan keyin N oqsili inson IgM, IgG va IgA ni zararsizlantirish uchun SARS-CoV-2 ning asosiy antigeni bo‘lib hisoblanadi [2]. Uzoq muddatli himoya vaksina tomonidan qo‘zg‘atilgan antitanachalarning himoya chegaralaridan yuqori bo‘lishiga va/yoki keyingi ta’sirdan keyin tez va samarali faollashuvga qodir bo‘lgan immunologik xotira hujayralarining saqlanishiga bog‘liq [3].

Pandemiyaga qarshi kurashish uchun vaksinalar samaradorligi va xavfsizligi bilan birga dunyo bir necha turdagi vaksinaga ega bo‘lishi yoki aholining keng qatlamida immunologik javob keltirib chiqaradigan yetarli ishlab chiqarish, saqlash hamda tashish talablariga javob beradigan yagona antigen/epitop talab qilinadi.

COVID-19 vaksinasini yaratish uchun bir nechta vaksinatsiya platformalari tadqiq etildi, ularning har biri o‘zining afzallik va kamchiliklariga ega (**1-jadval** turli platformalarga asoslangan vaksinalarning afzallik va kamchiliklarining qiyosiy jadvalini ko‘rsatadi). Vaksinani yaratish bo‘yicha davom etayotgan sinovlar faollashtirilgan, modifikatsiyalangan yoki zaiflashtirilgan tirik virus, oqsil yoki virusli vektorlarga asoslangan klassik molekulyar strategiyalarni o‘z ichiga oladi. (**2-rasm**) [4]

Vaksina turi	Afzalliklari	Kamchiliklari
Adenovirusli vektor vaksinalar	• Hujayrada bevosita antigen ishlab chiqarilishi • Bir nechta epitoplarni kiritish mumkinligi • Jahon miqyosida keng ko‘lamli ishlab chiqarish mumkinligi • Ko‘plab immunogen virus vektorlari	• Oldindan mavjud bo‘lgan adenovirusga qarshi immunitet va yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan noxush hodisalar • Xavfli qon ivishiga olib kelishi mumkinligi • Bir martalik dozadan keyin kuchli, uzoq muddatli immunitet yo‘qolishi
DNK asosli vaksinalar	• Ham gumoral, ham hujayrali immunitetni hosil qilish • Keng ko‘lamli samaraga ega, arzon narxda, ishlab chiqarish va yaxshi holatda saqlash barqarorligi	• Yadroga ko‘chirilishi uchun tashuvchi vosita kerakligi • İmmun javobning pastligi • Faqat veterinariya tibbiyotida foydalanish uchun litsenziyalanganligi
RNK asosli vaksinalar	• Mavjud vaksina formulalariga yangi mRNK ketma-ketliklarini yig‘ishning qulay va tezligi • Zararsiz va immunogen emasligi • Hujayra genomi bilan integratsiya qilish xavfi yo‘qligi	• Kamdan kam uchraydigan, og‘ir anafilaktik reaksiyalar • Uzoq muddatli immunitet muammosi • Ishlab chiqarish qimmatligi
Oqsilli subbirlik vaksinalar	• Katta hajmda ishlab chiqarish osonligi (tejamkor). • Turli tizimlarida ishlab chiqarilishi mumkinligi • Aniq tuzilishga egaligi	Oqsil bo‘lagi ajralishi • Odatda zaif immunitet reaksiyalarini keltirib chiqarishi
To‘liq virusli vaksinalar	• Himoya immun javobini rag‘batlantirishi • Ham hujayrali, ham gumoral immun javobni keltirib chiqarishi	• Emlashdan keyin zaharlilik va salbiy reaksiyalarning kuchayishiga olib keladigan virusli mutatsiyalar ehtimoli mavjudligi
Hujayra tashqarisidagi vesikulli vaksinalar	• Virusli antigenlar uchun qulay tashuvchilar; antigenlarni o‘z holatida taqdim etishi • Qon-miya to‘sig‘idan o‘ta olishi	• Ishlab chiqarish va tarqatish qiyinligi • Har bir kasallik uchun immunitet reaksiyalarining tavsifi qo‘shimcha tadqiqotlarni talab qilish

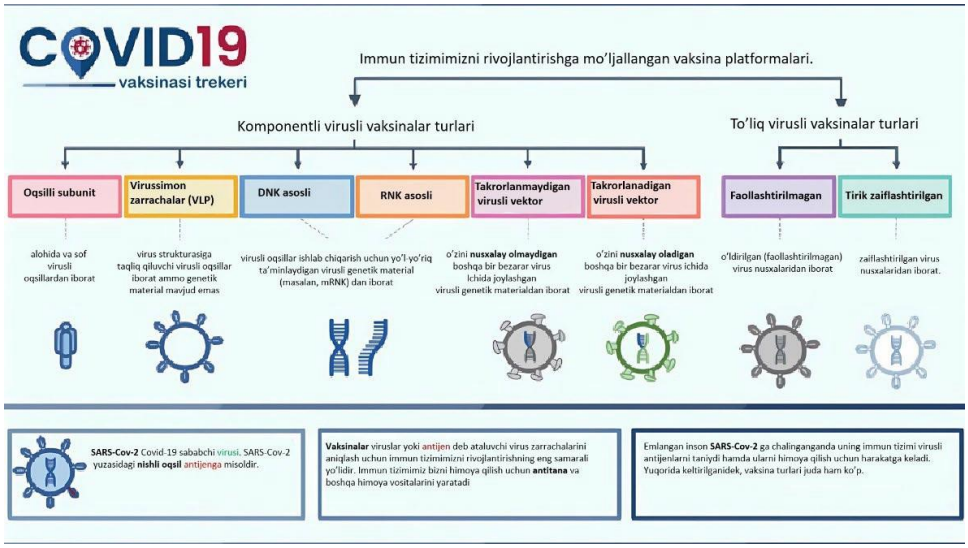
1-jadval.
Mavjud vaksina yondashuvining afzallik va kamchiliklari.

2.1 To'liq virusli vaksinalar

To'liq virusli vaksina SARS-CoV-2 ning zaiflashtirilgan shaklidan iborat bo'lib, u zaiflashtirilgan yoki inaktivatsiya qilingan, shuning uchun u hech qanday zararli ta'sir ko'rsatmasdan himoya immun javobini keltirib chiqaradi. Inaktivlashtirilgan vaksinalar SARS-CoV-2 ga faqat gumoral immun javoblarni keltirib chiqarishi, tirik faollashtirilgan vaksinalar esa hujayra va gumoral immun javoblarni rag'batlantirishi mumkin [5].

2.2 Nuklein kislotaga asoslangan vaksina

Nuklein kislotaga asoslangan vaksinada patogenning genetik materialidan vaksinaning faol komponenti sifatida foydalaniladi. Genetik material turiga ko'ra DNK yoki mRNKga asoslangan vaksinalar bo'lishi, RNK vaksinasi yana mRNK vaksinasiga bo'linishi mumkin. Har ikkala vaksinatsiya platformasi



2-rasm.

Joriy vaksina platformasi, COVID-19 ga qarshi vaksina ishlab chiqarish uchun mo'ljallangan. https://covid19. trackvaccines.org/vaccine-types/ dan olingan.

birinchi navbatda B- va T-hujayra reaksiyalarini keltirib chiqarishi mumkin, ammo xavf profillari turlicha. COVID-19 pandemiyasining hozirgi holatida SARS-CoV-2 ning genetik materiali immunitet reaksiyasini qo‘zg‘atish uchun ishlatiladi [4].

2.3 Virusli vektor vaksinalar

SARS-Cov-2 ga qarshi ishlab chiqilgan virusli vektor vaksinalar nishli oqsillarning gen kodlashini olib yuradigan o‘zgartirilgan virus vektorlaridan foydalanadi. Vektor sifatida bu vaksinalar bir nechta viruslarning o‘zgartirilgan versiyalaridan foydalanadi. Vektor sifatida bir necha turdagi viruslar ishlatilgan, eng ko‘p ishlatiladiganlari adenoviruslardir [5].

2.4 Oqsilli subbirlik vaksinalar

Oqsilli subbirlik vaksinalar immun reaksiyasini qo‘zg‘atish va himoya reaksiyasini berishga qodir bo‘lgan virus yoki bakteriyalardan bir yoki bir nechta tozalangan antigenlardan iborat. SARS Cov-2 nuqtayi nazaridan, bular in vitro ishlab chiqarilgan nishli oqsillar (S). Oqsilli subbirlik vaksinalarining ikkita keng tarqalgan shakli SARS-CoV-2 ga qarshi polisaxarid va konjugat vaksinalardir. Polisaxaridli vaksinalar SARS-CoV-2 hujayra devori polisaxaridlarini o‘z ichiga oladi, konjugat vaksinalar esa immun tizimining javobini kuchaytirish uchun tashuvchi oqsil bilan polisaxarid zanjiriga bog‘lanadi [4].

2.5 Virussimon zarralar (VLPs)

Virussimon zarrachalar (VLPs) – virusga o‘xshash nanozarrachalardan tashkil topgan oqsilli vaksinalarning bir turi. VLPs lar birgina oqsil emas, balki virus kapsidini tashkil etuvchi ayrim yoki barcha oqsillardan iborat. Ular tirik

zaiflashtirilgan yoki faolsizlantirilgan vaksinalarga o‘xshaydi, chunki ular kuchli hujayrali va gumoral immun javoblarni keltirib chiqarishi mumkin, lekin ularda virusning genetik materiali yo‘qligi sababli reversiya (qayta tiklanish) xavfi yo‘q [6].

2.6 Ekzosoma asosli vaksinalar

Ekzosomalar turli xil hujayralar tomonidan chiqariladigan ikki qatlamli lipid bilan qoplangan hujayradan tashqari pufakchalardir. Ularning asosiy vazifasi hujayralar orasigi aloqalarni o‘rnatish bo‘lib, hujayralar orasiga RNK, DNK va oqsillarni yuklashi haqida xabar beradi. Ekzosomaga asoslangan vaksinalarning asosiy xususiyatlari, shu jumladan ularning zaif immunogenlikni qo‘zg‘atish qobiliyati bunday vaksinalarni ishlab chiqish xavfsiz va samarali ekanini anglatadi. Ekzosomalarning sodda antigen konformatsiyasini saqlab qolish va tana suyuqliklari orqali barcha organlarga kirish qobiliyati lipidga asoslangan nanozarrachallar (LNPs) yoki virusli vektorlar kabi boshqa tashuvchi vositalar bilan solishtirganda qo‘shimcha afzalliklarni beradi. Boshqa platformalardan farqli o‘laroq, bu vaksinalar vaksinani yaratishning dastlabki bosqichidadir. Garchi ko‘plab kompaniyalar, jumladan Capricor Therapeutics ijobiy klinik oldi natijalarni ko‘rsatgan bo‘lsa ham, ularning hech biri hali ham 1-bosqich klinik sinovlariga kira olmadi [7].

3.COVID-19 ga qarshi vaksinalar: Hozirgi holat

AQSH oziq-ovqat va farmatsevtika idorasi (FDA) favqulodda foydalanish uchun uchta COVID-19 vaksinasini tasdiqladi: ikkitasi RNKga asoslangan vaksinalar (Pfizer va Moderna) va bitta adenovirusli vektor vaksinasi (Janssen). Sog‘liqni saqlash sohasidagi favqulodda vaziyatlarda litsenziyasiz dori-darmon va vaksinalarga favqulodda foydalanish ruxsatnomasi (EUA) beriladi. Hozirgi vaqtda JSST ma’lumotlariga tayanib 2022-yil 25-aprel holatiga ko‘ra, Favqulodda foydalanish ro‘yxatiga (EUL) berilgan 10 ta vaksina mavjud [8] (**2-jadval**). Ikki vaksina (Moderna va Janssen) 4-bosqich klinik sinovlarini muvaffaqiyatli yakunladi. Hozirda butun dunyo bo‘ylab 153 ta COVID-19 vaksinalari klinik sinovlar va 196 tasi klinik old tadqiqotlar jarayonida [9]. Quyida COVID-19 uchun FDA tomonidan tasdiqlangan uchta vaksinaning qisqacha tavsifi keltirilgan.

3.1 Pfizer-BioNTech (BNT162b2)

BNT162b2 – bu lipid nanozarracha (LNPs) formulali, nukleozidlar bilan o‘zgartirilgan RNK vaksinasi bo‘lib, u to‘liq uzunlikdagi SARS-CoV-2 nishli (S) oqsilni kodlaydi va ikkita prolin mutatsiyasi bilan o‘zgartiriladi va virusni zararsizlantiradigan antitanachalarlarni ishga tushirish uchun zararlanmangan virusga taqlid qiluvchi antigenik jihatdan optimal sintezdan oldingi konformatsiyani ta’minlaydi. Ushbu vaksinaning xavfsiz hamda samaradorligi aniqlangan bo‘lib, emlashdan so‘ng taxminan 12 kundan keyin SARS-CoV-2 infeksiyasi xavfining kamayganini ko‘rsatdi. 2022-yil apreliga kelib, barcha mavjud vaksinalar orasida Pfizer vaksinasi eng yuqori samaradorlikni ko‘rsatdi – 95% va JSST tomonidan 103 mamlakatda tasdiqlandi. Ushbu vaksinaning xabar qilingan kichik nojo‘ya ta’sirlari – bu inyeksiya joyidagi og‘riq, charchoq, bosh og‘rig‘i, mushak va bo‘g‘imlardagi og‘riqlar, titroq, isitma va diareya. Kamdan-kam uchraydigan nojo‘ya ta’sirlarga perikardit, aritmiya, chuqur tomir trombozi, o‘pka emboliyasi, miokard infarkti, intrakranial qon ketish va trombotsitopeniya kiradi [10].

Vaksina nomi	Vaksina turi	Tasdiqlash holati/ Rasmiy ruxsat	Klinik sinovlar
Novavax Nuvaxovid	Oqsilli subbirlik	37 davlatda tasdiqlangan	12 davlatda 15 ta sinov
Hindiston sarum instituti COVOVAX (Novavax formulasi)	Oqsilli subbirlik	4 ta davlatda tasdiqlangan	1 davlatda 2 ta sinov
Zamonaviy Spikevax	RNK	85 davlatda tasdiqlangan	22 davlatda 60 ta sinov
Pfizer/BioNTech Comirnaty	RNK	144 davlatda tasdiqlangan	26 davlatda 73 ta sinov
Janssen (Jonson & Jonson) Ad26.COV2.S	Takrorlanmaydigan Virusli vektor	111 davlatda tasdiqlangan	22 davlatda 20 ta sinov
Oksford/AstraZeneca Vaxzevria	Takrorlanmaydigan Virusli vektor	138 davlatda tasdiqlangan	30 davlatda 62 ta sinov
Hindiston sarum instituti Covishield (Oksford/AstraZeneca)	Takrorlanmaydigan Virusli vektor	47 davlatda tasdiqlangan	1 davlatda 2 ta sinov
Bharat Biotech Covaxin	Faollashtirilmagan	14 davlatda tasdiqlangan	2 davlatda 10 ta sinov
Sinopharm (Pekin) Kovilo	Faollashtirilmagan	91 davlatda tasdiqlangan	12 davlatda 26 ta sinov
Sinovac CoronaVac	Faollashtirilmagan	55 davlatda tasdiqlangan	9 davlatda 37 ta sinov

2-jadval.
JSST tomonidan tasdiqlangan favqulodda vaziyatlar ro'yxati (EUL) uchun vaksinalar ro'yxati.

3.2 mRNK-1273 Moderna

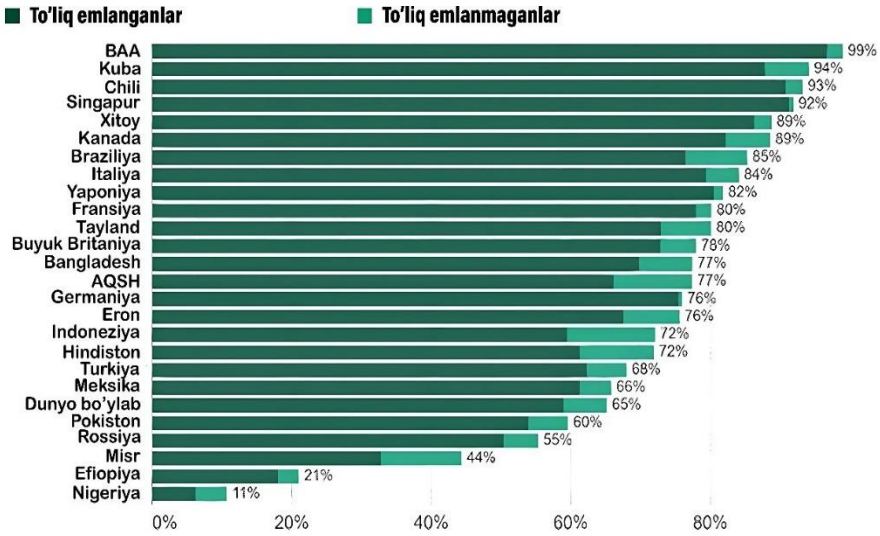
Moderna mRNK vaktsinasi lipid nanozarrachalari bilan qoplangan nukleosid modifikat-siyalangan tashuvchi RNK (mRNK) asosidagi vaktsinadir. U sintezdan oldin barqarorlashtirilgan SARS-CoV-2 to'liq uzunlikdagi nishli oqsilni kodlaydi. Bu nishli glikoprotein tana hujayralariga yopishishni tartibga soladi. Natijada u virusga kirishi talab qilinadi va vaksina uchun asosiy nishon bo'lib xizmat qiladi. Vaksina kuchli bog'lovchi va neytrallashtiruvchi reaksiyaga sabab bo'ladi. Pfizer vaksinasi kabi bu ham 2020-yil dekabr oyida EUA olgan birinchi vaksinalar qatoriga kiradi. Ushbu vaksina 94% samaradorlikni ko'rsatdi va 76 mamlakatda JSST tomonidan tasdiqlandi. Eng ko'p uchraydigan nojo'ya ta'sirlari – bosh og'rig'i, inyektsiya joyidagi og'riq, charchoq, mushak og'rig'i va titroq. Kamdan kam uchraydigan nojo'ya ta'sirlar orasida ko'ngil aynishi, qusish, miokardit, perikardit, terida shishlar va allergik reaksiyalar mavjud [11].

3.3 Janssen vaksinasi/Ad26.COV2.S

Janssenning Ad26.COV2 S vaksinasi SARS-CoV-2 S oqsilini tashuvchi va SARS-CoV-2 infeksiyasiga qarshi antitanachalar javobini hosil qiluvchi 26-toifa rekombinant inson adenovirusidir. Janssen vaksinasi E1 genini yo'q qilish va uni inaktivatsiyalangan adeno-viruslarda nishli oqsil geni bilan almashtirishga asoslangan. Adenovirus vektorlarining yordamchi xususiyatlari, miqyosi va keng to'qimalar tropizmi qator afzalliklarga ega. Ushbu vaksina 66,9% samaradorlikni ko'rsatadi va JSST uni 75

Raqami	Vaksina/Samaradorlik chiqaruvchi	Ishlab	Saqlash harorati	Yuborish joyi
1.	Pfizer BioNTech	95,3%	-80 ° C dan -60 ° C gacha	Mushak ostiga
2.	AstraZeneca	63,09%	+ 2 ° C dan +8 ° C gacha	Mushak ostiga
3.	Sputnik-V	91,6%	+ 2 ° C dan +8 ° C gacha (quruq shaklda) – 18,5 daraja S (suyuq shaklda)	Mushak ostiga
4.	Moderna	94,1%	+ 2 ° C dan +8 ° C gacha (30 kun davomida) - 50 ° C dan -15 ° C gacha	Mushak ostiga
5.	Janssen/Jonson	66,3%	+ 2 ° C dan +8 ° C gacha	Mushak ostiga
6.	Covaxin	78%	+ 2 ° C dan +8 ° C gacha	Mushak ostiga

3-jadval.
Samarali keng tarqalgan COVID-19 vaksinalarining asosiy xususiyatlari ro'yxati.



3-rasm.
2022-yil 27-aprel holatiga ko'ra, ayrim mamlakatlarda COVID-19 ga qarshi emlanganlarning grafik tasviri. https:// ourworldindata.org/covid-vaccinations dan olingan.

mamlakatda ma'qulladi. Boshqa vaksinalar singari umumiy lokalizatsiya qilingan nojo'ya ta'sirlar emlash joyidagi og'riq va isitma, bosh og'rig'i, miyalgiya yoki ko'ngil aynish kabi tizimli belgilardir [12]. 3-jadval samaradorlik, saqlash harorati va qo'llash yo'li bilandunyo bo'ylab eng ko'p qo'llaniladigan COVID-19 qarshi vaksinalarni tasvirlaydi. Butunjahon ma'lumotlar bazasiga (ourworldindata.org/covid-vaccinations) ko'ra, dunyo aholisining 65,4 foizi (2022-yil aprel) COVID-19 ga qarshi emlanganDunyo miqyosida 11,6 milliard doza tarqatildi, har kuni 9,82 million doza berilmoqda. Kam daromadli mamlakatlarda aholining atigi 15,7 foizi kamida bitta dozani qabul qilgan. **3-rasm** bir nechta mamlakatlarda COVID-19 ga qarshi emlangan insonlarning grafik tasvirini ko'rsatadi.

4. Vaksina cheklovlari

SARS-CoV-2 ga qarshi vaksinalarni ishlab chiqish bo'yicha ko'plab urinishlardan qat'i nazar, kasalliklarni to'liq yo'q qilish imkoniyatlari turli darajadagi samaradorlik, oldindan mavjud bo'lgan immunitet yoki cheklangan foydalanish tufayli yuzaga kelishi mumkin bo'lgan turli qiyinchiliklarga duch kelmoqda. Shunday qilib, samarali vaksina quyida aytib o'tilganidek, bir nechta to'siqlarni yengib o'tishi zarur:

4.1 Uzoq muddatli natija

Samaradorlik qisqa muddatli dalillar asosida aniqlanadi, boshqa vaksinalar ham vaqt o‘tishi bilan samaradorliginin namoyish etadi. Moderna vaksinasining antitanachalar induksiyasi barcha yosh guruhlari orasida yuqori bo‘lib qoldi va ikkinchi dozadan keyin 6 oy davom etdi. 6 oydan keyin boshqa ma’lumot bo‘lmadi [13]. Bundan tashqari, joriy sinovlar uzoq muddatli muammolarni aniqlamadi.

4.2 Oldindan mavjud bo‘lgan immunitet

Hozirda mavjud SARS CoV 2 vaksinalari (AstraZeneca/Janssen) virusli vektorlarga, xususan adenoviruslarga nisbatan klassik yondashuvga asoslangan. Adenovirusga asoslangan vaksinalar yaxshi tavsiflangan bo‘lsa-da, ular vaksina dizaynida qo‘llaniladigan virus vektorining oldingi immuniteti bilan cheklangan, bu esa COVID-19 antigenlariga qarshi immunitetni cheklashi va shu bilan ularning samaradorligini kamaytirishi mumkin [14].

4.3 Antitanachalarga bog‘liq kuchayish (ADE)

Yana bir tashvishli nuqta –immunitet uzoq muddat saqlanmasligi tufayli yangi paydo bo‘lgan viruslar bilan qayta infeksiyalanish xavfi. Bunday virusli vektorlar bilan bir necha marta emlash, agar samarali bo‘lmasa, kasallikning yanada murakkab shakliga olib kelishi mumkin, masalan, antitanachalarga bog‘liq kuchayish (ADE) emlangan odamda kasallikning og‘ir kechishiga olib keladi[15].

4.4 Variantlar himoyasi

SARS-CoV-2 ning yangi variantlari joriy vaksinalarning samaradorligini murakkablashtirishi mumkin. Buyuk Britaniyada ChAdOx1 B.1.1.7 nomli bitta variantga nisbatan (shu jumladan asemptomatik infeksiyadan) 75% himoyani ko‘rsatdi. Biroq, AstraZeneca vaksinasi Janubiy Afrikadagi o‘rtacha yoshi 30 yoshda bo‘lgan yosh populyatsiyada B.1.351 variantida atigi 10% himoya ko‘rsatdi, shuning uchun AstraZeneca bilan emlash to‘xtatildi [16]. Shunday qilib, vaksinani ishlab chiqish uchun samarali yondashuv talab etiladi, bu esa xavfli variantlar (VOCs) masalasini ham yengib o‘tishi mumkin.

4.5 Yosh guruhlari

Yosh ham emlash samaradorligini tekshirish uchun hal qiluvchi omillardan biridir. Barcha yosh guruhlari va yondosh kasalliklari bo‘lgan odamlarda vaksinalarning samaradorligini qo‘shimcha baholash zarur. 16 yoshdan oshgan shaxslar Pfizer vaksinasi sinovlarida qatnashdilar. 18 va undan katta yoshdagi shaxslar Moderna, Oksford/AstraZeneca va Janssen sinovlariga kiritilgan. Hozirgi vaqtda Oksford/AstraZeneca keksa odamlarda yoshlarga qaraganda ko‘proq qabul qilinmoqda va buster dozadan keyin barcha yosh guruhlarida o‘xshash immunogenlikka ega [17].

5. Vaksinani rivojlantirishning kelajak istiqbollari

Yalpi immunizatsiya hozirgi COVID-19 pandemiyasiga qarshi kurashish va butun dunyo bo‘ylab millionlab odamlarning hayotini saqlab qolishning eng samarali usuli hisoblanadi. Hozirda tasdiqlangan vaksinalar o‘lim sonini ham, COVID-19 infeksiyasini tufayli yuzaga keladigan og‘ir asoratlarni ham

kamaytirishini namoyon etdi va ular hozirda SARS-CoV-2 ga qarshi kurashda muhim qurol hisoblanadi. Boshqa tomondan, xavfli variantlarning (VOCs) ko‘payib borayotgani vaksinalar bilan bog‘liq immunitet himoyasiga tahdid solib, uzoq muddatli himoya immun javobini keltirib chiqarishga qodir bo‘lgan multi-koronavirus vaksina platformalariga ehtiyoj borligini ko‘rsatmoqda.

COVID-19 pandemiyasiga qarshi kurashning asosiy strategiyasi uzoq muddatli immunitetni keltirib chiqaradigan va aylanib yuruvchi SARS-CoV-2 variantlaridan himoya qila oladigan vaksinalarni ishlab chiqishdan iborat. SARS CoV 2 vaksinasini yaratish bo‘yicha davom etayotgan sinovlar S oqsiliga qarshi neytrallashtiruvchi antitanachalarlarni (Nabs) chiqarish va shu bilan virus retseptorlari bilan bog‘lanishiga xalaqit berish tamoyiliga asoslanadi. Bugungi kunga kelib, COVID-19 vaksinasini ishlab chiqish bilan bog‘liq tadqiqotlar asosan antitanachalar titrlariga va antitanachalarlarning virusli zarralarni zararsizlantirish qobiliyatiga qaratilgan [18].

Ammo nukleokapsid (N) oqsillari kabi ko‘proq saqlanib qolgan noaniq virusli antigenlarning potentsial roli to‘plangan dalillar bilan ular COVID-19 VOClarga qarshi kurashda katta g‘alabaga olib kelishi va shuningdek, uzoq muddatli ta’minlashning mavjud muammosini yengib chiqishi mumkin. immunitet. Immunologik jihatdan mutatsiyaga moyil S oqsiliga, shuningdek barqarorroq va saqlanib qolgan N ga qaratilgan vaksina SARS CoV 2 variantlari tomonidan namoyon bo‘ladigan immunitetdan qochish xususiyatlarini yengib o‘tish uchun talab qilinadi [19].

COVID-19 vaksinasining bunday qisqa muddat ichida jadal rivojlanishi virusga qarshi vaksinanlar yaratish tarixidagi ajoyib voqeadir. Bu taraqqiyot OIVga qarshi vaksina yaratish haqidagi uzoq vaqtdan beri kutilayotgan orzuning rivojlanishiga ham umid berdi. Moderna va Pfizer kabi ko‘plab farmatsevtika kompaniyalari so‘nggi o‘n yilliklar davomida OIV vaksinasini ishlab chiqishga harakat qilmoqda, ammo uning klinik sinovlardan o‘tkazishda muvaffaqiyatsizlikga uchramoqda. SARS CoV-2 tufayli COVID-19 vaksinasining bunday tez rivojlanishi hamda muvaffaqiyatli natijalari OIV vaksinasini ishlab chiqish haqidagi o‘n yillik orzuni amalga oshirilishiga turtki bo‘ldi va bunday vaksina nomzodlari hozirda klinik sinovlardan o‘tmoqda.

6. Xulosa

Dunyoni COVID dan ozod qilish maqsadida mavjud vaksinalar bilan hal qilinishi kerak bo‘lgan ko‘plab kamchiliklar mavjud. Profilaktik chora-tadbirlarni to‘g‘ri amalga oshirishdan tashqari, muvaffaqiyatli natijaga erishish uchun barcha asosiy emlash strategiyalariga e'tibor qaratishimiz lozim. Uzoq muddatli immunitetga erishish va turli xil tashvishlardan (VOCs) himoya qilish uchun bir nechta antigenler/ko‘p epitopli vaksinani ko‘rib chiqishi juda muhimdir. Biroq, hali ham ko‘plab to‘siq va javobsiz tashvishlar mavjud bo‘lsa-da, COVID-19 vaksinasini tadqiq etishdagi ulkan yutuqlar dunyoda ushbu kasallikni yo‘q qilish mumkinligiga umid uyg‘otdi.

Muallif ma’lumotlari

Jaeyoung Kim* va Nikita Tapa
CK-Exogene, Inc., Seongnam, Gyeonggi-do, Koreya Respublikasi

* Barcha murojaatlarni caput@naver.com manziliga yuboring

IntechOpen

© 2022 Muallif(lar). Litsenziat IntechOpen. Ushbu bob Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0) shartlariga muvofiq tarqatiladi, bu asl asardan to‘g‘ri iqtibos keltirilsa, har qanday vositada cheksiz foydalanish, tarqatish va ko‘paytirishga ruxsat beradi.

Foydalanilgan adabiyotlar

[1] Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. Journal of Microbiology, Immunology, and Infection. 2021;**54**:159-163. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.022

[2] Francica JRFB, Foulds KE, Noe AT, Werner AP, Moore IN, et al. Protective antibodies elicited by SARS-CoV-2 spike protein vaccination are boosted in the lung after challenge in nonhuman primates. Science Translational Medicine. 2021;**13:**eabi4547. DOI:10.1126/ scitranslmed.abi4547

[3] Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. Nature Reviews. Immunology. 2021;**21**:475-484. DOI: 10.1016/j.medcle.2021.11.005

[4] Tregoning JS, Brown ES, Cheeseman HM, et al. Vaccines for COVID-19. Clinical and Experimental Immunology. 2020;**202**:162-192. DOI: 10.1111/cei.13517

[5] Lundstrom K. Viral vectors for COVID-19 vaccine development. Viruses. 2021;**13**:317. DOI: 10.3390/ v13020317

[6] Syomin B, Ilyin Y. Virus-like particles as an instrument of vaccine production. Molecular Biology. 2019;**53**:323-334. DOI: 10.1134/S0026893319030154

[7] Yoo KH, Thapa N, Kim BJ, et al. Possibility of exosome-based coronavirus disease 2019 vaccine (review). Molecular Medicine Reports. 2021;**25**:26. DOI: 10.3892/mmr.2021.12542

[8] FDA Emergency Use Authorization. Available online: https://www.fda.gov. ph/list-of-fda-issued-emergency-useauthorization. [Accessed: May 2, 2022]

[9] Gavi The COVID-19 Vaccine Race – Weekly Update. Available online: https://www.gavi.org/vaccineswork/covid-19- vaccine-race?gclid=Cj0KCQj w8eOLBhC1ARIsAOzx5cEoa2VnSPnys3W znKcdeff8JBByVvOjPuCNkXg8P4Gcy0nsLU 8xJ5Q aAuRwEALw_wcB. [Accessed: April 28, 2022]

[10]Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID symptom study app in the UK: A prospective observational study. The Lancet Infectious Diseases. 2021;**21**:939-949. DOI: 10.1016/ S1473-3099(21)00224-3

[11]Hiller N, Goldberg SN, Cohen-Cymberknoh M, Vainstein V, Simanovsky N. Lymphadenopathy associated with the COVID-19 vaccine. Cureus. 2021;**13**:13524. DOI: 10.7759/cureus.13524

[12]Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. The New England Journal of Medicine. 2021;**384**:2187-2201. DOI: 10.1056/ NEJMoa2101544

[13]Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, et al. Antibody persistence through 6 months after the second dose of mRNA-1273 vaccine for Covid-19. The New England Journal of Medicine. 2021;**384**:2259-2261. DOI: 10.1056/ NEJMc2103916

[14]Ghaebi M, Osali A, Valizadeh H, Roshangar L, Ahmadi M. Vaccine development and therapeutic design for

2019 nCoV/SARS CoV 2: Challenges and chances. Journal of Cellular Physiology. 2020;**235**:9098-9109. DOI: 10.1002/jcp.29771

[15] Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar Daughton C, et al. A perspective on potential antibody dependent enhancement of SARS CoV 2. Nature. 2020;**584**(353):363. DOI: 10.1038/s41586-020-2538-8

[16] Gupta RK. Will SARS-CoV-2 variants of concern affect the promise of vaccines? Nature Reviews. Immunology. 2021;**21**:340-341. DOI: 10.1038/s41577-021-00556-5

[17] Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): A single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. The Lancet. 2020;**396**:1979-1993. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1

[18] Garcia Beltran WF, Lam EC, Astudillo MG, Yang D, Miller TE, Feldman J, et al. COVID 19 neutralizing antibodies predict disease severity and survival. Cell. 2021;**184**(476):488. DOI: 10.1101/2020.10.15.20213512

[19] Garcia Beltran WF, Lam EC, St Denis K, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Multiple SARS CoV 2 variants escape neutralization by vaccine induced humoral immunity. Cell. 2021;**184**(2372):2383. DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.013

3-bob

ZF2001, SARS-CoV-2 ga qarshi oqsilli subbirlik vaksinalar

Fangwu Chen va Gao Ya

Abstrakt

Anhui Zhifei Longcom kompaniyasining Zifivax, ZF2001 (ZF-UZ-VAC-2001) nomi bilan ham tanilgan oqsilli subbirlik vaksinasida SARS-Cov-2 virusining zararsiz qismini antigen sifatida retseptorlarni bog‘laydigan domenning (RBD) dimerik shaklidasn foydalanilgan. 2022-yil iyun holatiga ko‘ra, Xitoy bazasi va O‘zbekistonning Toshkent shahrida mahalliylashtirish orqali ishlab chiqarilgan 300 million dozadan ortiq Zifivaks vaksinasi bilan aholi emlangan. Hozirgi vaqtda og‘ir o‘tkir respirator sindromli koronavirus 2 (SARS-Cov-2) doimiy ravishda mutatsiyaga uchramoqda, rivojlanmoqda va koronavirus kasalligi (COVID-19) epidemiyasi inson salomatligiga jiddiy tahdid solmoqda. Vaksinatsiya COVID-19 pandemiyasining oldini olish va nazorat qilishning eng samarali va arzon usulidir. Dunyo bo‘ylab tadqiqot institut va kompaniyalari COVID-19 vaksinalarini ishlab chiqish uchun turli usullardan foydalanmoqda. Tayyorlash texnologiyasiga ko‘ra, COVID-19 vaksinalarini faolsizlantirilgan virusli, tirik zaiflashtirilgan, mRNK, DNK, virusli vektor, virussimon zarracha hamda oqsilli subbirlik vaksinalari sifatida tasniflash mumkin. Ular orasida bakterial, xamirturush zamburug‘i, hasharot yoki sutemizuvchilar hujayralaridan asosiy virusli oqsillar yoki peptidlarni in vitro ishlab chiqarishga asoslangan virusli oqsil subbirlik vaksinalari yuqori xavfsizligi va samaradorligi, ishlab chiqarish, saqlash va tashishning arzonligi kabi afzalliklari tufayli e'tiborni tortmoqda. Shundan kelib chiqib, mazkur maqolada SARS-Cov-2 ga qarshi oqsilli subbirlik vaksinani yaratish namunasi sifatida ZF2001 vaksinasi ustida olib borilgan tadqiqotlar holati aks ettirildi.

Kalit so‘zlar: SARS-Cov-2, COVID-19, oqsilli subbirlik vaksinasi, R va D tamoyili, tadqiqot rivoji

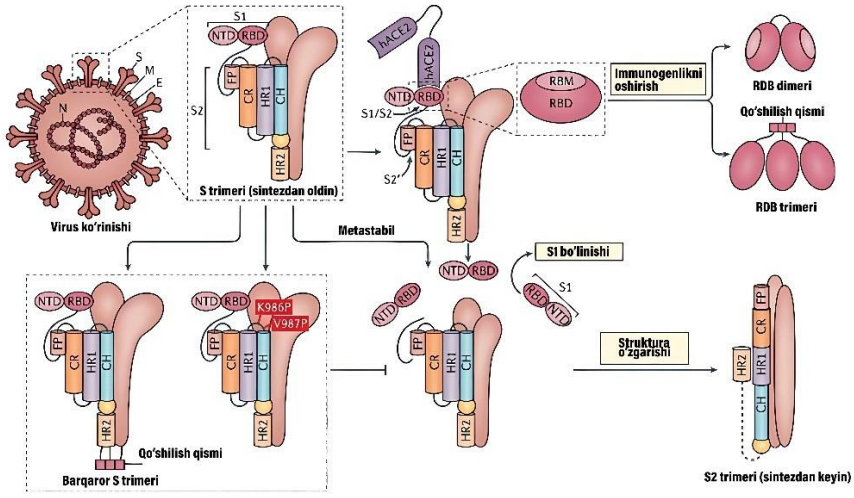
1. Kirish

Koronavirus kasalligi (COVID-19) – koronavirus 2 (SARS-Cov-2) tufayli yuzaga keluvchi o‘tkir respiratorli yuqumli kasallik. 2022-yil 8-aprel holatiga ko‘ra, COVID-19 dunyoning 227 ta davlatida tarqalib, 490 million kishiga infeksiya yuqtirilgan va 6,17 million kishi vafot etgan [1]. COVID-19 dunyo iqtisodiyoti va aholi salomatligiga jiddiy salbiy ta’sir ko‘rsatdi. COVID-19ning oldini olish va nazorat qilishning eng samarali va tejamkor vositasi sifatida COVID-19 vaksinalari, ayniqsa, ularning ilmiy- tadqiqot ishlaridagi yutuqlari ko‘pchilikning e'tiborini tortmoqda. Tayyorlash texnologiyasiga ko‘ra, COVID-19 vaksinalarini faolsizlantirilgan virusli, tirik zaiflashtirilgan, mRNK, DNK, virusli vektor, virussimon zarracha hamda oqsilli subbirlik vaksinalari [2, 3] sifatida tasniflash mumkin. Ular orasida bakteriya, xamirturush zamburug‘i, hasharot yoki sutemizuvchilar hujayralaridan asosiy virusli oqsil yoki peptidlarni *in vitro* ishlab chiqarishga asoslangan oqsilli subbirlik vaksinalari e'tiborni tortdi, chunki ular:

(1) virusli genetik materialni o‘z ichiga olmaydi va shuning uchun faollashtirilgan vaksinalarga qaraganda xavfsizroqdir; (2) viruslarni oziqlantirmaydi va bioxavfsizlik darajasi past bo‘lgan muhitda ishlab chiqarilishi mumkin; (3) antigenlarning yuqori rentabellik va yuqori sof ifodalanishiga erishish hamda keng ko‘lamli ishlab chiqarishni osonlashtirish uchun transgenik texnologiyadan foydalanadi; va (4) saqlash va tashish oson [4]. 2022-yil 9-aprel holatiga ko‘ra, hukumat sog‘liqni saqlash boshqarmasi tomonidan jami 36 ta COVID-19 vaksinalari, jumladan, 14 turdagi oqsilli subbirlik vaksinalari rasman tasdiqlangan [5]. Shuni hisobga olib ushbu tadqiqot mahalliy va xorijiy ilmiy adabiyotlar hamda klinik ma’lumotlarga asoslangan holda ayrim SARS-CoV-2 oqsilli subbirlik vaksinalarining tadqiqot va ishlanma holatini o‘rganadi hamda SARS-CoV-2 oqsilli subbirlik vaksinasini tadqiq qilish va ishlab chiqishga doir ma’lumotlar taqdim etish maqsadida uning tadqiqot va yaratish tamoyillari hamda klinik ta’sirini umumlashtiradi.

2. SARS-CoV-2 oqsilli subbirlik vaksinasining R va D tamoyillari

SARS-CoV-2 qobiqli, musbat, bir zanjirli RNK virusi bo‘lib, 16 ta strukturaviy bo‘lmagan, 9 ta yordamchi va 4 ta asosiy strukturaviy oqsillarni kodlaydi. Ular orasida strukturaviy oqsillar qobiq oqsili (E), membrana oqsili (M), nukleokapsid oqsili (N) va nish oqsili (S)dir [6]. Virus qobig‘ida gomologik trimer sifatida mavjud bo‘lgan S oqsili ikkita funksional subbirlik, S1 va S2 dan iborat (**1-rasm**). S1 subbirlikida retseptorlarni bog‘lovchi domen (RBD) mavjud bo‘lib, u tana hujayralarida retseptor-angiotensin-konvertatsiya qiluvchi ferment 2 (ACE2) ni qabul qiladi [7]. S2 bo‘linmasi virus va tana hujayralari membranalarini birlashtirish uchun sintez peptid (FP), birikma hududi (CR), heptad takrori (HR), markaziy spiral (CH) va boshqalarni o‘z ichiga oladi. S1 subbirlik tana hujayralarida ACE2 bilan bog‘langanda, tana proteazasi S1/S2 bo‘linish joyini aniqlaydi va ajratadi, S1 subbirlik S2 subbirlikning konformatsion o‘zgarishlaridan keyin chiqadigan FP membranalarini birlashtirish uchun ajralib chiqadi. Oldingi tadqiqotlar



1-rasm.
COVID-19 vaksinasining R va D uchun asosiy maqsadlari [6].

SARS-CoV-2 S oqsilining RBD hududi immunogen va immunoseradagi 90% neytrallovchi antitanachalarlarga nishon ekanligini ko‘rsatdi [8]. Shu sababli SARS-CoV-2 S oqsili vaksinalarning R va D tamoyillari uchun asosiy nishonga aylandi.

3. RBD asosida ishlab chiqarilgan SARS-CoV-2 oqsilli subbirlik vaksinalar

RBD – yuqori profilli vaksina maqsadlaridan biri bo‘lib, biroq past immunogenligi uning vaksinada qo‘llanilishini cheklaydi. Antigen hajmi, multimerizatsiya yoki zarrachalarda intensiv antigen taqdimotini qo‘shish RBD subbirlik vaksinasining immunogenligini oshirishi mumkin.

Xitoy Fanlar akademiyasi Mikrobiologiya institutidan Gao Fu va Dai Lianpanning tadqiqot guruhi MERS-koronavirusga qarshi RBD tadqiqotida disulfid bilan bog‘langan RBD dimerlari an'anaviy monomerlarga qaraganda yuqori neytrallashtiruvchi antitanachalarlarni keltirib chiqarishi mumkinligini aniqladi. Dimerik antigenning barqaror va bir xilligini yanada yaxshilash uchun jamoa dimerik oqsil strukturasini optimallashtirdi va tandem takrorlangan RBD bitta zanjirli dimerlarini oldi. Ushbu tandem takroriy bir zanjirli dimer yagona ifoda shakliga ega, ekzogen ketma-ketliklarni o‘z ichiga olmaydi, yuqori vaksina quvvatini saqlab turishi mumkin, qolaversa, COVID-19 hamda SARS-CoV-2 vaksinalarining R va D tamoyillari uchun mos keladi [9]. Ushbu dizayn strategiyasiga asoslanib, Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co., Ltd. va Mikrobiologiya instituti, Xitoy Fanlar akademiyasi birgalikda SARS-CoV-2 oqsilli subbirlik vaksinasi ZF2001 ni yaratdi va ishlab chiqardi. 2020-yilda O‘zbekiston Innovatsion rivojlanish vazirligi huzuridagi Ilg‘or texnologiyalar markazi bilan birgalikda ko‘p markazli xalqaro 3- bosqich klinik sinovlari yo‘lga qo‘yildi. Ma’lumotlar shuni ko‘rsatdiki, COVID-19 ga qarshi qisqa va uzoq muddatli himoya samaradorligi har qanday og‘ir holatga mos ravishda 81,4% va 75,7% ni tashkil etdi, bu Alpha variantiga nisbatan mos ravishda 92,7% va 88,3%, Delta variantiga qarshi esa 18 yoshdan oshgan odamlarda ZF2001 ning uchta dozasidan keyin mos ravishda 81,4% va 76,1% ni tashkil etdi. Ushbu himoya samaradorligi JSST tomonidan tasdiqlangan SARS-CoV-2 vaksina standartidan (70%) yuqori [10]. Subyektlar faolsizlantirilgan vaksina yoki ZF2001 ning uch dozasi bilan hamda psevdovirusni o‘z ichiga olgan inyektsiya bilan sinovdan o‘tkazildi, ular orasida faolsizlantirilgan vaksina bilan emlangan subyektlarning 62,5% zardobida Omikron variantini neytrallashtiruvchi antitanachalar aniqlangan bo‘lsa, ZF2001 bilan emlangan subyektlarning 100% zardobida (dozalar oralig‘i 0, 1 va 5 oy) Omikron variantini neytrallashtiruvchi antitanachalar topildi [11]. Neytrallashtiruvchi antitanachalar titrini sinovdan o‘tkazish natijasida Omikron variantining titri yovvoyi turdagisi bilan solishtirganda faolsizlantirilgan vaksina guruhida 5,1 baravar va ZF2001 (dozalar oralig‘i 0, 1 va 5 oy) guruhida atigi 3 baravar kamayganligi aniqlandi. [11]. Pekin universitetidagi Sunni Xie jamoasi faolsizlantirilgan vaksinaning ikki dozasidan so‘ng ZF2001 bilan buster doza faolsizlantirilgan vaksina (CoronaVac) ga qaraganda yuqori gumoral immun javobni keltirib chiqarishini ko‘rsatdi [12]. ZF2001 xavfsiz va samaradorligiga asoslanib ZF2001 2022-yil 2-martda Milliy Tibbiy mahsulotlar boshqarmasi tomonidan shartli ommaviy foydalanish uchun tasdiqlangan bo‘lib, shartli ommaviy foydalanish uchun tasdiqlangan birinchi mahalliy rekombinant SARS-CoV-2 oqsilli vaksinaga aylandi va mavjud vaksinalarning himoya ta’sirini kuchaytirish uchun buster vaksina sifatida ishlatiladi.

4. Xulosa va istiqbol

Oqsilli subbirlik vaksinalar ishlab chiqarishning dastlabki bosqichida antigenlarning yuqori ekspressiyasiga ega bo‘lgan genetik jihatdan o‘zgartirilgan hujayra liniyalari/ shtammlarini yaratish va sinovdan o‘tkazish uzoq vaqt talab qilsa-da, bu vaksinalar yuqori

xavfsiz va immunogenlik Hususiyatlari tufayli , past va o‘rta daromadli mamlakatlar ehtiyojlarini qondira oladi – bunday vaksinalarni ishlab chiqarish nisbata arzon va osonroq hamda tranportirovka uchun qulay. Bundan tashqari, COVID-19 ga qarshi oqsilli subbirlik vaksinalar yanada ideal va uzoq davom etadigan immunitet reaksiyalarini qo‘zg‘atish uchun heterologik kuchaytiruvchi immunizatsiya sifatida ishlatilishi mumkin. Ayni paytda bir nechta tadqiqot guruh va kompaniyalari faol ravishda COVID-19 ga qarshi oqsilli subbirlik vaksinalarni ishlab chiqmoqda.

SARS-Cov-2 dominant variantlariga tez moslashtirilgan multivalent vaksinani ishlab chiqish uchun Gao Fu tadqiqot guruhi WT homolog RBD dimer oqsili vaksinasiga asoslangan prototip-Beta va Delta- Omikron oqsilli gibrid vaksinalarni ishlab chiqdi. Hayvonlar ustida o‘tkazilgan tajribalar shuni ko‘rsatdiki, ikki oqsilli gibrid vaksina antitanachalar reaksiyalarining kengroq spektri va himoya ta’sirini rag‘batlantirishi mumkin. Delta-Omikron oqsilli gibrid vaksinasi Delta va Omikron variantlari bilan sinovdan o‘tganda yaxshiroq himoyani ta’minladi [13]. Hozirgi vaqtda Zhifei Longcom Delta-Omikron oqsilli gibrid vaksinasi uchun hujayra saqlanadigan labaratoriya qurishni yakunladi.

Hozirda butun dunyo bo‘ylab milliardlab inson COVID-19 vaksinasi bilan emlanmagan. Vaksina olishdagi tengsizlik ko‘proq yuqumli variantlarning paydo bo‘lishiga olib kelishi mumkin. Shu sababli COVID-19 vaksinalarini ko‘plab yo‘nalishlarda ishlab chiqishni davom ettirish zarur.

Muallif ma’lumotlari

Fangvu Chen*[1,2] va Gao Ya[1,2]

1 Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co., Ltd.,
Anhui, Xitoy Xalq Respublikasi

2 Chongqing Zhifei Biological Products Co., Ltd., Chunsin, Xitoy

* Barcha murojaatlarni chenfangwu@zhifeishengwu.com manziliga yuboring

IntechOpen

© 2022 Muallif(lar). Litsenziat IntechOpen. Ushbu bob Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0) shartlariga muvofiq tarqatiladi, bu asl asardan to‘g‘ri iqtibos keltirilsa, har qanday vositada cheksiz foydalanish, tarqatish va ko‘paytirishga ruxsat beradi. (cc) BY

Foydalanilgan adabiyotlar

[1] WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [EB/OL]. (2022-04-08, 2022-04-18]. https://covid19.who.int/

[2] Fathizadeh H, Afshar S, Masoudi MR, et al. SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review. International Journal of Biological Macromolecules. 2021;**188**: 740-750

[3] Hadj HI. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. Reviews in Medical Virology. Jul 2022;**32**(4):e2313

[4] Yadav T, Srivastava N, Mishra G, et al. Recombinant vaccines for COVID-19. Human Vaccine Immunotherapeutics. 2020;**16**:2905-2912

[5] COVID-19 Vaccine Tracker. https://covid19.trackvaccines.org/

[6] Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. Nature Reviews. Immunology. 2021;**21**:73-82

[7] Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature. 2020;**581**:215-220

[8] Piccoli L, Park YJ, Tortorici MA, et al. Mapping neutralizing and immunodominant sites on the SARSCoV- 2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution Serology. Cell. 2020;**183**(4):1024-1042

[9] Dai L, Zheng T, Xu K, et al. A universal design of btacoronavirus vaccines against COVID-19, MERS, and SARS. Cell. 2020;**182**:722-733

[10] Dai L, Gao L, Tao L, et al. Efficacy and safety of the RBD-dimer-based COVID-19 vaccine ZF2001 in adults. The New England Journal of Medicine. 2022;**386**(22):2097-2111

[11] Zhao X, Li D, Ruan W, et al. Effects of a prolonged booster interval on neutralization of Omicron variant. The New England Journal of Medicine. 2022;**386**(9):894-896

[12] Cao Y, Hao X, Wang X, et al. Humoral immunogenicity and reactogenicity of CoronaVac or ZF2001 booster after two doses of inactivated vaccine. Cell Research. 2022;**32**(1):107-109

[13] Xu K, Gao P, Liu S, et al. Protective prototype-Beta and Delta-Omicron chimeric RBD-dimer vaccines against SARS-CoV-2. Cell. 2022

4- bob

O‘zbekistonda COVID-19 ga qarshi choralar: RT-PCR test tizimidan subbirlik vaksinaning klinik sinovigacha

Shahlo Turdikulova, Dilbar Dalimova, Alisher Abdullaev, Muzaffar Muminov, Wang Ruyue, Liu Pengfei, Erkin Musabaev, Bahodir Yusupaliev, Botir Kurbanov va Ibrokhim Y. Abdurakhmonov

Abstrakt

Koronavirus pandemiyasi O‘zbekistonda turli tarmoqlar, xususan, sog‘liqni saqlash tizimi va biofarmatsevtika sanoatini tezkorlik bilan takomillashtirish zarurligini ko‘rsatdi. O‘zbekiston hukumati va xususiy sektorl tomonidan mamlakatda infeksiya tarqalishini nazorat qilish bo‘yicha kompleks chora-tadbirlar ko‘rildi hamda pandemiya ta’sirini yumshatishga harakat qilindi. Ushbu bobda koronavirus pandemiyasiga qarshi kurash bo‘yicha ko‘rilgan asosiy chora-tadbirlar, hususan koronavirusni aniqlovchi mahalliy PZR (RT-qPCR) test tizimini ishlab chiqish tafsilotlarini, shuningdek, koronavirus infeksiyasiga qarshi ZF-UZ-Vac2001 O‘zbekiston-Xitoy rekombinant vaktsinasining III bosqich klinik sinovlarini o‘tkazish tajribasini muhokama qilamiz. Shuningdek, maqolada mamlakatimizda ommaviy emlash kampaniyasi, duch kelingan qiyinchilik va erishilgan yutuqlar haqida ma’lumot beriladi. Ishlab chiqilgan RT-qPCR aniqlash to‘plami ishlab chiqarishga muvaffaqiyatli joriy etildi va patogen diagnostika uchun keng qo‘llanildi. ZF2001 klinik sinovlarida 18 yoshdan oshgan jami 6965 nafar ko‘ngilli ishtirok etdi hamda vaksinaning samaradorlik darajasi 84,8% ni tashkil etdi.

Mamlakatda COVID ga qarshi 67,6 million dozadan ortiq yetti turdagi vaksinalardan foydalanildi. Pandemiya mamlakatni kelajakda yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan xavf-xatar va favqulodda vaziyatlarga tezkor javob berishga qaratilgan ilmiy-texnik bazani yaratishga undadi.

Kalit so‘zlar: COVID-19, SARS-CoV-2, klinik sinovlar, vaksinatsiya, vaksina, O‘zbekiston

1. Kirish

2020-yilning boshlanishi xavotirli edi: koronavirus haqidagi xabar barcha mamlakatlarni yaqinlashib kelayotgan infeksiyaga tayyorgarlik ko‘rishga majbur qildi. COVID-19 virusining keng tarqalishi butun dunyoga zarar yetkazdi va bunday keng ko‘lamli pandemiyalarning oldini olish uchun yanada rivojlangan sog‘liqni saqlash tizimi zarurligini ko‘rsatdi. Molekulyar diagnostika texnologiyasining hozirgi rivojlanishi olimlarga yangi virusni tezda tavsiflash hamda diagnostika testlarini o‘tkazish imkonini berdi [1].

Pandemiyaning dastlabki oylarida, ayniqsa rivojlanayotgan mamlakatlarda nafaqat tasdiqlangan terapevtik vosita va vaksinalar, balki tezkor diagnostika testlari ham mavjud emasdi. Diagnostik testlarga bo‘lgan ehtiyojni qondirish uchun ba’zi past va o‘rta daromadli mamlakatlar, shu jumladan O‘zbekiston o‘zining diagnostika to‘plamlarini ishlab chiqishga va ishga tushirishga majbur bo‘ldi [2–4]. Kasallikni erta tashxislash uchun diagnostika to‘plamlaridan tashqari, ilmiy-tadqiqot va ishlanmalarga asoslangan biotexnologiyalar bo‘yicha yetakchi davlatlar bir vaqtning o‘zida COVID-19 ga qarshi bir nechta vaksinalarni ishlab chiqdilar. 2020-yil davomida butun dunyo bo‘ylab COVID-19 infeksiyasining tez tarqalishi xalqaro tashkilotlar va hukumatlarning bir nechta vaksina turlarini yaratish hamda qisqartirilgan muddatlarda klinik sinovlarni o‘tkazish uchun resurslarni zudlik bilan safarbar etish bo‘yicha sa’y-harakatlarini rag‘batlantirdi.

Klinik sinovlarning uchinchi bosqichidan muvaffaqiyatli o‘tgan ilk vaksinalardan biri BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) SARS-CoV-2 virusinin to‘liq uzunlikdagi nishini kodlovchi nukleozid bilan o‘zgartirilgan RNK edi. Hammasi bo‘lib 43 548 ishtirokchi tasodifiy nazorat ostida sinovlardan o‘tkazildi, natijada Covid-19 ning oldini olishda vaksina 95% samaradorlik ko‘rsatdi (95% ishonchli interval, 90,3 dan 97,6 gacha). Bundan tashqari, BNT162b2 ning o‘xshash samaradorligi yosh, jins, irq, etnik kelib chiqish, asosiy tana massasi indeksi va birgalikda mavjud bo‘lgan sharoitlar mavjudligi bilan tavsiflangan kichik guruhlarda kuzatildi [5]. Ushbu vaksina keyinchalik COVID-19 ga qarshi keng qo‘llanila boshlandi. Boshqa vaksina turi Ad26.COV2.S (Janssen; Jonson & Jonson) rekombinant, replikatsiyaga layoqatsiz inson adenovirusi turi 26 vektordan iborat bo‘lib, unchalik samarali bo‘lmagan to‘liq uzunlikdagi, membrana bilan bog‘langan SARS-CoV-2 nishli oqsilni kodladi (66,9%; 95% CI 59,0 dan 73,4 gacha) [6]. Keyinchalik, boshqa vaksinalar ham butun dunyo bo‘ylab klinik sinovlarning 3-bosqichidan muvaffaqiyatli o‘tdi, jumladan, CoronaVac (Sinovac) faollashtirilmagan to‘liq virionli SARS-CoV-2 vaksinasi samaradorligi 83,5% [7], mRNA-1273 (Moderna) lipid nanozarrachalar bilan qoplangan mRNK asosidagi vaksina bo‘lib, 94,1% samaradorlik bilan to‘liq uzunlikdagi nishli oqsilni kodlaydi [8].

O‘zbekiston boshqa ko‘plab davlatlar qatori COVID-19 pandemiyasi tufayli ko‘p jihatdan zarar ko‘rdi, biroq mamlakat pandemiyaga qarshi kurashish va uning oqibatlarini yumshatish uchun jahon tajribasiga asoslangan usullardan foydalandi. Pandemiyaning boshida ko‘plab mamlakatlar qatori O‘zbekistonda ham koronavirusni aniqlash bo‘yicha test tizimlariga ehtiyoj katta edi. Ushbu test tizimlarining global tanqisligi tufayli test natijalarini olish nisbatan uzoq vaqt talab qildi. Ushbu muammoni bartaraf etish uchun mahalliy qPCR diagnostika to‘plamini ishlab chiqish loyihasi boshlandi [9]. Hozirgi vaqtda ikkita mahalliy kompaniya genomik RNKni aniqlash uchun RT-qPCR to‘plamlarini ishlab chiqaradi va taklif qiladi [10, 11]. Olimlar, shuningdek, SARS-CoV-2 variantlarining mamlakatda tarqalishini aniqlashga yordam bergan Next Generation Sequencing yordamida O‘zbekiston hududida aylanib yuruvchi SARS-CoV-2 variantlarini ham aniqladilar [12, 13]. Xitoy- O‘zbekiston hamkorlik dasturi doirasida O‘zbekistonda birinchi marta kasallikni nazorat qilishning ustuvor yo‘nalishlaridan aholini xavfsiz, yuqori samarali vaksina bilan ta’minlash maqsadida ZF-UZ-VAC2001 rekombinant oqsilli vaksinasining keng miqyosli III bosqich klinik sinovlari o‘tkazildi [14].

Mamlakatimizda koronavirus pandemiyasini bartaraf etish bo‘yicha ko‘plab chora-tadbirlar amalga oshirilganiga qaramay ushbu pandemiya milliy vaksinalarni yaratish va ishlab chiqarishga zudlik bilan ehtiyoj borligini ko‘rsatdi. Shunday qilib mahalliy test tizimlarini ishlab chiqishdagi muvaffaqiyat tufayli hukumat bir nechta ilmiy tadqiqot institutlarining vaksinalarni ishlab chiqish bo‘yicha tadqiqot takliflarini moliyalashtirdi. Hukumat, shuningdek, vaksinalar ishlab chiqarish bo‘yicha tajriba va to‘liq hajmdagi zavodlarni qurishni boshladi, bu nafaqat COVID-19 pandemiyasini nazorat qilish, balki keyingi yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan favqulodda vaziyatlarga tayyorligimizni oshirish uchun ham muhim ahamiyatga ega [15].

2. O‘zbekistonda COVID-19 ga qarshi dastlabki choralar

2020-yil 29-yanvar kuni O‘zbekiston Respublikasiga koronavirus infeksiyasining kirib kelishi va tarqalishining oldini olish bo‘yicha chora-tadbirlar dasturini ishlab chiqish bo‘yicha Respublika maxsus komissiyasi tuzildi [16]. Epidemiologik barqarorlikni ta’minlash va aholi salomatligini muhofaza qilish maqsadida pandemiyaning dastlabki bosqichlarida butun mamlakat bo‘ylab kuchaytirilgan karantin cheklovlari joriy etildi. O‘quvchi va talabalar masofadan turib ta’lim ola boshladilar. Aviaqatnov va temir yo‘l harakati to‘xtatildi. Sanitariya-karantin obyektlari ishi kuchaytirilib, hududlarda maxsus moslashtirilgan karantin zonalari tashkil etildi. Xorijdan kelmoqchi bo‘lgan fuqarolarimiz charter reyslar orqali vatanlariga olib kelinib, karantin zonalariga joylashtirildi [17]. O‘zbekistonda 2020-yil 24-martdan boshlab tibbiy niqob taqish majburiy bo‘lgan bo‘lsa, dunyoning ko‘plab davlatlarida bu masala endigina muhokama qilingan edi [18]. Butun 34 million aholini yetarli miqdorda niqoblar bilan ta’minlash uchun hukumat to‘qimachilik korxonalarini himoya niqoblarini ishlab chiqarishga safarbar etishga qaror qildi. Masalan, 2020-yil 18-may holatiga ko‘ra, 275 ta tadbirkorlik subyekti kuniga 6 million donadan ortiq niqob va 45 ming dona himoya xalati ishlab chiqargan [19].

Toshkent viloyatida 20 ming o‘rinli, Namangan, Samarqand, Surxondaryo viloyatlari va Qoraqalpog‘iston Respublikasida 7085 o‘rinli karantin muassasalari, Toshkent viloyatining Zangiota tumanida 4000 o‘ringa mo‘ljallangan maxsus shifoxonalar qurildi. Bunday maxsus kasalxonalar Nukus, Samarqand, Termiz, Pop tumanlarida ham tashkil etildi [20, 21]. Davlat infeksiyaga qarshi kurashish, uni aniqlash va fuqarolarni koronavirusdan davolash xarajatlarini to‘liq o‘z zimmasiga oldi. Inqirozning iqtisodiyotning nisbatan zaif tarmoqlariga ta’sirini yumshatish bo‘yicha progressiv iqtisodiy chora-tadbirlar kompleksi qabul qilindi. Moliya vazirligi huzurida 10 trillion so‘m (1 milliard dollar) mablag‘ga ega Inqirozga qarshi kurashish jamg‘armasi tashkil etildi. Korxonalar va tadbirkorlarga soliq “ta’til”lari joriy qilindi, bir qator boshqa imtiyozlar va kredit to‘lovlarini kechiktirish imkoniyati taqdim etildi.

Ajratilgan mablag‘lar hisobidan sog‘liqni saqlash salohiyatini sezilarli darajada mustahkamlash mumkin bo‘ldi: shaxsiy himoya vositalari, o‘pkaning sun’iy nafas olish apparatlari va boshqa tibbiy asbob-uskunalar, jumladan, 878 ming dona himoya xalatlari xarid qilindi, bu esa tibbiyot xodimlari salomatligini asrash imkonini berdi. Ba’zi mamlakatlarda bo‘lgani kabi shifokorlarning ommaviy infeksiyalanishini oldini olish maqsadida klinikalarda tibbiyot xodimlari soni ancha qisqartirildi.

3. PZR testi ishlab chiqish

2020-yil boshida respublika Sanitariya-epidemiologiya osoyishtaligi va aholi salomatligini muhofaza qilish xizmati tizimida atigi 15 ta PZR laboratoriyasi mavjud bo‘lgan bo‘lsa, bugungi kunda bunday laboratoriyalar soni 106 tani tashkil etadi, jumladan, ulardan 5 tasi ko‘chma laboratoriyadir [24]. 2020-yil mart oyida Maxsus komissiya Innovatsion rivojlanish vazirligi huzuridagi Ilg‘or texnologiyalar markaziga SARS-CoV-2 qPCR aniqlash to‘plamlarini ishlab chiqish va ommaviy ishlab chiqarishni yo‘lga qo‘yish bo‘yicha topshiriq berdi. O‘sha davrda keng qamrovli karantin e'lon qilindi: barcha davlat va xususiy muassasalar yopildi, har qanday transport turining harakatlanishi taqiqlandi, fuqarolarni to‘liq izolyatsiya qilish rejimi joriy etildi. Loyihaga jalb qilingan Markazning ilmiy-tadqiqot jamoasi shahar bo‘ylab harakatlanish imkoniyati yo‘qligi sababli doimiy yashash joyiga ega bo‘lgan laboratoriyalarda ishlashga safarbar qilindi. Real vaqt rejimidagi teskari transkripsiyali polimeraza zanjiri reaksiyasi orqali SARS-CoV-2 RNKni aniqlash uchun “Biotest-SARS-CoV-2” diagnostik to‘plami juda qisqa vaqt ichida muvaffaqiyatli ishlab chiqildi.

To‘plam SARS-CoV-2 ning RdRp va N genlarini klinik namunalarda Universitätsmedizin Berlin Virusologiya instituti (Charite, Germaniya) [25], Virusli kasalliklarni nazorat qilish va oldini olish milliy instituti hamda Xitoy Kasalliklarni nazorat qilish va oldini olish markazi (CCDC) tomonidan ishlab chiqilgan protokollarga muvofiq maxsus aniqlash uchun mo‘ljallangan. [26].

Aniqlash chegarasi (LoD) tadqiqotlari SARS-CoV-2 ning (Genomik nusxa ekvivalentlari yoki GCE) eng past aniqlanadigan virus kontsentratsiyasini aniqladi, uni ma’lum bir namuna turidagi "Biotest-SARS-CoV-2" RT-PCR to‘plami tomonidan kamida 95% vaqt (barcha haqiqiy ijobiy replikatsiyalarning 95% ijobiy test holatida) ichida aniqlanishi mumkin. LoD Molekular Cloudda mavjud bo‘lgan va GeneScript [27] tomonidan ishlab chiqarilgan ma’lum konsentratsiyali sintetik maqsadli genni ketma-ket suyultirish orqali amalga oshirilgan tadqiqotlari bilan aniqlandi. Har bir kontsentratsiya uchun qPCR har sozlashda to‘rt marta bajarildi, ularlarning umumiy soni 3 tani tashkil etdi. Kuchaytirish yo‘riqnomaga muvofiq DT Light uskunasida (DNK Technology, Moskva, Rossiya) va Rotor-Gene Q (Qiagen, Hilden, Germaniya) bo‘yicha chegara davrlari (Ct) bilan baholandi.

Reaksiyada ishlatilgan eng yuqori va eng past konsentratsiyalar mos ravishda 90 000 va 2 nusxani tashkil etdi. Eksperimental natijalarga ko‘ra, DT Light uskunasidagi reaksiyada 2 nusxani aniqlash tezligi (yoki taxminan 67 nusxa / ml) 62,5% ni tashkil qiladi, Rotor-Gene Q uskunasida esa eng past aniqlanadigan konsentratsiya har bir reaksiya uchun 5 nusxani tashkil qiladi. Namunadagi virusli RNKning LoD darajasi uskunaga, namuna olish, saqlash va ekstraksiya usuli va suyultirish nisbatiga bog‘liq. “Biotest-SARS-CoV-2” RT-PCR to‘plami tomonidan ikkala uskunasida (DT Light va Rotor-Gene) aniqlanishi mumkin bo‘lgan namunadagi virusli RNKning eng past konsentratsiyasi aniqlandi - ≥95% - har bir reaksiya uchun 10 nusxa yoki bir millilitrga 330 nusxa (0,33/mkl). Shunday qilib, bu kontsentratsiya 100% aniqlikdagi LoD hisoblanadi.

“Biotest-SARS-CoV-2” RT-PCR to‘plami yordamida koronavirus RNKsini aniqlash sifati O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi Aholining sanitariya-epidemiologiya farovonligi agentligining (CDC ning milliy analogi) uchta mustaqil laboratoriyasida klinik namunalarda (37 ta ijobiy va 45 ta salbiy) o‘tkazildi. Biotest-SARS-CoV-2 real vaqtda PCR to‘plamiga kiritilgan primer va zondlar NCBI hamda GISAID ma’lumotlar bazalarida (https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/; https://www.gisaid.org/) ommaviy foydalanish mumkin bo‘lgan shtammlarining nukleotidlar ketma-ketligiga asoslangan SARS-CoV-2 koronavirus RNK genlarini to‘g‘ri aniqlash uchun mo‘ljallangan. Ma’lumotlar bazalari bo‘ylab qidiruv ularning SARS-CoV-2 ning barcha ma’lum shtammlari bilan 100% o‘xshashligini ko‘rsatdi. Bu siliko ketma-ketligini taqqoslash tahlillari bilan baholandi. Biotest-SARS-CoV-2 real vaqt rejimida PCR to‘plamining silikon tahlilida tahlil dizayni barcha SARS-CoV-2 virus shtammlarini aniqlashi, oligonukleotid dizayni gomologiya hamda boshqa turdagi koronavirus va SARS-CoV-2 bo‘lmagan turlarga nisbatan o‘zaro ta’sirga ega emasligi aniqlandi.

Diagnostika to‘plami Sog‘liqni saqlash vazirligining Farmatsevtika sanoatini rivojlantirish agentligida ro‘yxatdan o‘tgan (ro‘yxatdan o‘tkazilganlik guvohnomasi № TB/ IVI 00395/05/2Cyu 2020-yil 7-may), 9-mayda esa boshlang‘ich 50 000 ta test partiyasi chiqarildi. 2022-yil 19-aprelda diagnostika to‘plamiga intellektual mulk huquqi olindi (Patent № FAP02010). O‘zbekistonda COVID-19 ning birinchi to‘lqini 2020-yil iyul oyida boshlangan va 3 oy davom etgan, o‘sha paytda qPCR to‘plamlarini ishlab chiqarish oyiga 1 million donaga yetgan va aksariyat davlat laboratoriyalarining ehtiyojini qoplagan. Butun dunyo bo‘ylab diagnostika to‘plamlarining tanqisligi va narxi oshishi sharoitida O‘zbekistonning COVID-19 diagnostika to‘plamlariga bo‘lgan ehtiyojini qondirish va ommaviy importsiz qiyinchiliklarni yengib o‘tish uchun samarali chora-tadbirlargina imkon berdi. Hozirda mamlakatda ikkita kompaniya COVID-19 diagnostika to‘plamlarini ishlab chiqarmoqda [11].

4. Vaksinalarning klinik sinovlari, vaksinatsiya va mahalliy vaksinalar

Pandemiyaga qarshi global kurashdagi navbatdagi muhim qadam vaksinani ishlab chiqish va ommaviy emlash bo‘ldi. Innovatsion rivojlanish vazirligi va Xitoy Fanlar akademiyasi o‘rtasidagi hamkorlik doirasida 2020-yil iyul oyida vaksina yaratish va undan keyingi foydalanish zarurati haqida masala ko‘tarildi. Innovatsion rivojlanish vazirligi huzuridagi Ilg‘or texnologiyalar markazi Xitoy Fanlar akademiyasi Mikrobiologiya instituti hamda Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co. Ltd farmatsevtika kompaniyasi bilan klinik sinovlarning III bosqichini O‘zbekistonda o‘tkazish bo‘yicha hamkorlikni boshladi [28]. Shunisi e'tiborga loyiqki, milliy tibbiyot muassasalarining hech biri yangi dori vositalarini ko‘p markazli klinik sinovlarda o‘tkazish tajribasiga ega emas edi. Respublika olimlari va yetakchi shifokorlari ishtirokidagi muhokamalar bunday miqyosda klinik sinovlarni o‘tkazishga shubha borligini ko‘rsatdi. Shu bilan birga, klinik sinovlarni o‘tkazish ommaviy emlashdan oldin vaksinalarning xavfsiz va samaradorligini tahlil qilish imkonini beradi.

CHO ZN CHO K1 hujayra zanjirida ishlab chiqarilgan ikkita SARS-CoV-2 nishli RBD (HB-01 shtammi, qoldiq 319–537, kirish raqami: YP_009724390) (RBD-dimer) bilan antigenlardan tashkil topgan oqsilli subbirlikdan iborat vaksina. Ushbu vaksinaning afzalliklari (1) boshqa texnologiyalarga nisbatan mazkur turdagi vaksina xavfsiz va (2) saqlash muhiti + 4°C haroratda bo‘lishi, bu saqlash va tashishning sovuq zanjiri jihatidan O‘zbekiston uchun muhim ekanligidadir [29]. Yangi vaksina olish texnologiyasini har tomonlama o‘rganish, sinovlarning I va II bosqichlari bo‘yicha xavfsizlik va immunogenlik hisobotlari mamlakatimizning klinik sinovlarda ishtirok etishi to‘g‘risida qaror qabul qilish imkonini berdi [30].

2020-yil oktabr oyida Innovatsion rivojlanish vazirligi, O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi qoshidagi Virusologiya instituti va Zhifei Longcom Biopharmaceutical Co., Ltd o‘rtasida uch tomonlama memorandum imzolandi. Shunday qilib, O‘zbekistonda koronavirusga qarshi vaksina sinovining III bosqichini o‘tkazish bo‘yicha kelishuvga erishildi. O‘zbekistonda klinik sinovlar boshlanishidan avval O‘zbekiston Farmakologiya qo‘mitasi antitanachalar ishlab chiqarish samaradorligini tahlil qilish uchun spetsifikatsiya sinovlarini o‘tkazdi va eng muhimi, vaksina xavfsizligini baholadi. Noyabr oyida bir guruh xitoylik tadqiqotchi va mutaxassislar Toshkentga keldi. Biz tomondan, Virusologiya instituti o‘sha yili loyihada ishlashi kerak bo‘lgan katta shifokor va hamshiralar guruhini tayyorladi. Ilg‘or texnologiyalar markazining 30 dan ortiq xodimlari boshqaruv va monitoring guruhiga ajratildi. Jarayonga jami 100 dan ortiq tibbiyot xodimi jalb qilingan, keyinchalik ko‘ngillilarning sog‘lig‘ini har kuni kuzatib borish uchun Call-markazga yana 36 kishi jalb etilgan.

Etika qo‘mitasining 2020-yil 10-dekabr kuni bo‘lib o‘tgan yig‘ilishida O‘zbekiston Respublikasida xalqaro, ko‘p markazli, ikki tomonlama noma’lum, tasodifiy, platsebo-nazoratli III bosqich klinik sinov tasdiqlandi. Klinik sinovlar xalqaro GCP standartlari va tegishli qoidalar talablariga muvofiq o‘tkazildi. To‘rtta vaksinatsiya joyi ochildi. Har bir ko‘ngilliga vaksina, klinik sinov va klinik tadqiqotda ishtirok etish bilan bog‘liq xavf va imtiyozlarning tegishli tafsilotlarini o‘z ichiga olgan yozma rozilik shakli berildi. Barcha ko‘ngillilar faqat rozilik shaklini imzolagandan so‘ng ixtiyoriylik tamoyillari asosida ishga qabul qilindi va o‘z xohishiga ko‘ra istalgan vaqtda ishtirokini to‘xtatib qo‘yishi mumkin edi. Muvofiqlikni aniqlash uchun asosiy sog‘liq ko‘rsatkichlari aniqlandi, oldingi COVID-19 va/yoki davom etayotgan infeksiyani aniqlash uchun qon va tampon namunalari olindi. Ba’zi subyektlar tibbiy sabablarga ko‘ra tadqiqotdan chetlatidi, boshqalari esa COVID-19 bilan kasallangan bo‘lgan yoki ishtirok etishdan bosh tortgan.

O‘zbekistonda 2020-yilning 12-dekabridan 2021-yilning 30-iyuniga qadar jami 13 855 nafar ko‘ngilli tibbiy ko‘rikdan o‘tkazildi, 6965 kishi klinik sinovlarga yozildi. Ishtirokchilar yoshga qarab 18 ~ 59 yosh (6758 kishi) va ≥60 yil (207 kishi) hamda 1: 1 nisbatda tadqiqot doirasida emlash yoki platsebo olish uchun tasodifiy ikki guruhga ajratilgan. Jami 6958 nafar kishi (99,9 foiz) birinchi doza, 6717 nafari (96,4 foiz) ikkinchi doza, 6395 nafari (91,8 foiz) uchinchi doza bilan emlangan. Uchinchi doza bilan emlashdan so‘ng kamida 7 kun o‘tgach, jami 53 ta COVID-19 bilan kasallangan holati tasdiqlandi, ulardan 46 tasi platsebo guruhida bo‘lib, vaksina 84,8% samaradorlik darajasini ko‘rsatdi (95% ishonch oralig‘i, 66,2–94,2; **1-jadval**).

Xavfsizlik tahlillari to‘plami orasida 1301 (20,4%) ishtirokchi, jumladan, 709 (24,81%) ishtirokchi vaksinalar guruhida va 592 (23,36%) platsebo guruhida kamida bitta noxush holatni qayd etdi. Vaktsinalar 644 (20,22%) va platsebo guruhida 517 ta (16,26%) qayd etilgan noxush hodisalarning aksariyati 1-darajali; 31 (0,86%) va 29 (0,83%) mos ravishda 2-darajali; va 34
(1,07%) va 46 tasi (1,44%) 3-darajali (**1-jadval**).

2021-yilning iyul-sentyabr oylari davomida Toshkent shahrida COVID-19 bilan kasallanishning o‘sishi kuzatildi, Delta shtammining 84 foizi sekvensiya va PZR tahlili natijasida aniqlandi. 3226 ZF-UZVAC-2001 guruhida jami 35 ta holat (1,08%) sodir bo‘lgan va 3221-platsebo guruhida 156 (4,84%) holat tasdiqlangan. O‘zbekistondagi sinov guruhi uchun vaksina samaradorligi 84,8% dan 80,2% gacha (95% CI, 71,3–86,7) kamaydi. Boshqa tadqiqotlar, shuningdek, vaksina nomzodlarining tashvishli variantlarga, shu jumladan Delta variantiga qarshi samaradorligining pasayishini namoyon qildi[31].

Ilg‘or texnologiyalar markazi va Virusologiya instituti olimlarining ilmiy-tadqiqot va tashkiliy ishlari xitoylik mutaxassis va mustaqil ekspertlar tomonidan yuqori baholandi. Xitoy tomoni O‘zbekistonni hammuallif sifatida qabul qilganini e’lon qildi va vaksinaga ZF-UZ-VAC2001 savdo belgisi berildi. Tadqiqotning III bosqichi beshta davlatda (Xitoy, O‘zbekiston, Indoneziya, Pokiston,

	Jami holatlar	**ZF2001**	**Platsebo**	**Vaktsina samaradorligi, % (95% IO)**
Simptomli (0,8%) COVID 19	53/6365	7/3185 (0,2%)	46/3180 (1,4%)	84,8% (66,2 dan 94,2 gacha)
Og‘ir simptomli (0,09%) COVID-19 va boshqalar	3/6365	0/3185 (0%)	3/3180 (0,09%)	92,9% (52,4 dan 99,8 gacha)
COVID-19 dan o‘lim holatlari	0/6365 (0%)	0/3185 (0%)	0/3180 (<0,0%)	100% (-8,4 dan 100 gacha)
Yoshga qarab tabaqalanish				
18-59 yosh	52/6365 (0,8%)	7/3185 (0,2%)	45/3180 (1,4%)	81,2% (72,8 dan 87,3 gacha)
≥60 yoshli	1/207 (0,5%)			87,6% (2,5 dan 99,7 gacha)
Nojo‘ya ta’sirlar				
Umumiy nojo‘ya ta’sirlar	1301/6365	709/3185 (24,81%)	592/3180 (23,36%)	
1-daraja	1161/6365	644/3185 (20,22%)	517/3180 (16,26%)	
2-daraja	60/6365	31/3185 (0,86%)	29/3180 (0,83%)	
3-daraja	80/6365	34/3185 (1,07%)	46/3180 (1,44%)	

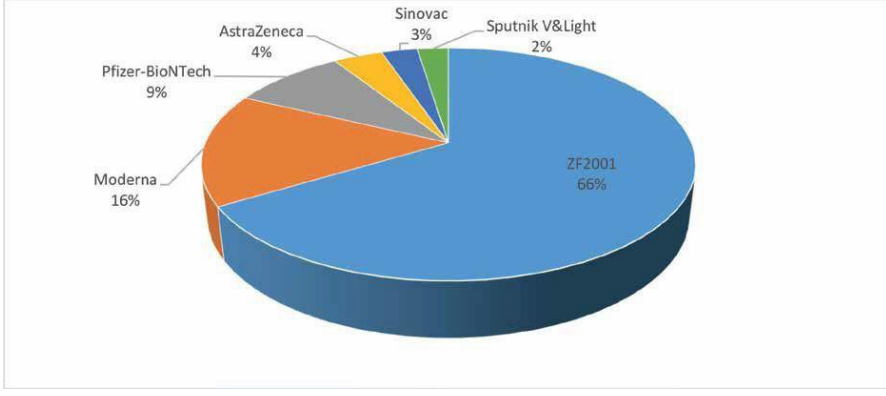
1-jadval.
ZF2001 vaksinasining COVID-19 ga qarshi samaradorligi emlashdan kamida 7 kun o‘tgach boshlanadi.

va Ekvador) 28 500 nafar ko‘ngilli ishtirokida o‘tkazildi. ZF-UZ-Vac2001 vaksinasining III bosqichi klinik sinovi natijalari yaqinda chop etildi [32]. Uchinchi dozadan keyin vaksina samaradorligi COVID-19 ning o‘rtacha va og‘ir shakllarining oldini olishda 87,6% (95% IO, 70,6 dan 95,7 gacha) ni tashkil etdi. Hammasi bo‘lib, 28 500 nafar ko‘ngillidan 14 249 nafari vaksina, 14 251 nafari platsebo oldi, 647 nafar ko‘ngillida koronavirus aniqlandi, ulardan 221 nafarida — vaksinaning uchinchi dozasidan 7 kun o‘tgach aniqlandi, yuqtirganlarning 35 nafari vaksina, 186 nafari platsebo bilan emlangani qayd etildi. Ushbu natijalar 81,76% vaksina samaradorligini ko‘rsatadi [32].

2021-yil 1-mart kuni ZF-UZ-VAC2001 vaksinasi Sog‘liqni saqlash vazirligining Farmatsevtika tarmog‘ini rivojlantirish agentligida ro‘yxatdan o‘tkazildi va O‘zbekistonda ommaviy foydalanishga ruxsat etildi. Shunday qilib, O‘zbekiston dunyoda birinchi bo‘lib koronavirusga qarshi rekombinant oqsilli vaksinani ma’qullagan va ommaviy qo‘llashni boshlagan davlat bo‘ldi. 15-mart kuni vaksina Xitoyda foydalanishga ruxsat berildi [33]. 2021-yil aprel oyida 65 yoshdan oshgan kattalar va xavf guruhidagi odamlar uchun ommaviy emlash kampaniyasi boshlandi va bir oy o‘tgach, barcha yoshdagi aholini emlash boshlandi [34]. Barcha vaksinatsiya jarayoni aholi uchun bepul amalga oshirildi. Vaksinalarni sotib olish va emlash dasturi bilan bog‘liq xarajatlar davlat byudjeti hisobidan qoplandi [35, 36]. Aholini emlash bilan qamrab olish darajasini oshirish; emlashning ahamiyati va ularning qanday ishlashi haqida keng tushuntirish ishlari olib borildi. Bundan tashqari, emlangan odamlarga turli imtiyozlar joriy etilishi emlash qamrovini sezilarli darajada oshirdi [37]. 2022-yil
15-sentabr holatiga ko‘ra, O‘zbekistonda yetti turdagi 44,2 million doza vaksina import qilingan va 27,5 million doza vaksina ishlab chiqarilgan, shundan 26,6 million doza ZF-UZ-VAC2001 va 881,8 ming doza ikki komponentli Sputnik V vaksinasidir.

Bugungi kunga qadar 71,9 million doza vaksina qo‘llanilgan bo‘lib, ularning asosiy qismi (48,2 million doza) ZF-UZ-VAC2001 vaksinasiga tegishli. Mamlakatda oqsilli vaksinadan tashqari quyidagi vaksinalar qo‘llanilgan: Astra Zeneca 2,6 mln. doza (4%), (2%), Moderna 10,7 mln. doza (16%), Pfizer-BioNTech 6,8 mln. doza (9%) , Sinovac 2,0 mln. doza (3%) va Sputnik-V va Light
1,645 mln. doza (2%) (**1-rasm**).

Jami 21,5 million aholi yoshiga qarab ommaviy emlash uchun maqsadli guruhga kiritildi. Koronavirus infeksiyasiga qarshi milliy emlash dasturiga 18 yoshgacha bo‘lgan shaxslar kiritilmagan. Birinchi dozani jami 21,1 million, ikkinchi dozani 17,8 million va nihoyat, 10,6 million kishi uchinchi dozani qabul qildi.



1-rasm.
O‘zbekistonda qo‘llanilayotgan COVID-19 ga qarshi vaksinalar ulushi.

Shundan 16,4 million kishi (maqsadli aholining 76,6 foizi) to‘liq emlash kursini oldi. O‘zbekiston turli texnologiyalar yordamida olingan yetti turdagi vaksinalar bir vaqtning o‘zida qo‘llanilgan mamlakatlardan biriga aylandi. Barcha vaksinalar koronavirusning og‘ir shakllaridan yaxshi himoyalangan: emlashning to‘liq kursini tugatgan odamlarda deyarli o‘lim holatlari kuzatilmagan, shuningdek, reanimatsiyaga ehtiyoj qolmagan [38].

Bundan tashqari, O‘zbekiston olimlari koronavirusga qarshi vaksinalar yaratish bo‘yicha tadqiqotlar olib bormoqda. JSST ro‘yxatiga kiritilgan uchta vaksina mavjud bo‘lib, ular hozirda klinik oldingi tadqiqotlardan o‘tmoqda: Renovak rekombinant oqsil vaksinasi (Ilg‘or texnologiyalar markazi tomonidan ishlab chiqilgan), Genovak DNK vaksinasi va pomidorning genetik modifikatsiyasi natijasida olingan Tomovak yeyiladigan vaksinasi (O‘zbekiston Fanlar akademiyasi Genomika va bioinformatika markazi tomonidan ishlab chiqilgan) [39].

5. Xulosalar

O‘zbekistonda koronavirus pandemiyasiga qarshi kurashish bo‘yicha maxsus komissiya tashkil etilgani va davlat organlarining turli kasb-hunarga ega xodimlarining jalb etilgani qisqa muddatda masalalarni izchil muhokama qilish hamda tegishli qarorlar qabul qilish imkonini berdi.

Vaksinalarga bo‘lgan ehtiyojni qoplash bo‘yicha ko‘p tomonlama hamkorlik emlash kampaniyalarini amalga oshirishda muhim omil bo‘ldi. Koronavirusni aniqlash uchun yaratilgan ilmiy-texnik baza ham koronavirusning yangi turlarini aniqlashda yordam berdi. Alfa, Delta va Omikron kabi tashvishli variantlarni aniqlash imkonini beruvchi qPCR asosidagi to‘plamlar allaqachon ishlab chiqilgan. Kelajakda boshqa muhim kasalliklarni aniqlash uchun mahalliy to‘plamlarni ishlab chiqarish yo‘lga qo‘yilishi mumkin. Hozirda bozorga yangi mahalliy test tizimlarini joriy etish bo‘yicha ishlar olib borilmoqda. O‘zbekistonning keng ko‘lamli klinik sinovlarni o‘tkazish tajribasi mahalliy kompaniyalarni yangi dori vositalari bo‘yicha tadqiqotlar olib borishga undaydi. Bundan tashqari, tadqiqot guruhlari bir nechta vaksina platformalari ustida ishlamoqda, bu esa, o‘z navbatida, O‘zbekistonning milliy vaksinalarni ishlab chiqish salohiyatini oshirishi mumkin. Va nihoyat, bu barcha tashabbuslar, shu jumladan, vaksina ishlab chiqarish salohiyati mamlakatda yuqumli kasallik va tahdidlarga qarshi chidamlilikni oshirishga yo‘l ochishi mumkin.

Minnatdorchilik

O‘zbekiston Respublikasi va Xitoy Xalq Respublikasi hukumatlariga ilmiy hamkorlikni beminnat qo‘llab-quvvatlaganliklari va pandemiya davrida tezkor tasdiqlash jarayonini ta’minlaganliklari uchun minnatdorchilik bildiramiz.

Manfaatlar to‘qnashuvi

Mualliflar manfaatlar to‘qnashuvi yo‘qligini e'lon qiladi.

Mualliflar haqida ma’lumotlar

Shahlo Turdikulova1 *, Dilbar Dalimova1 , Alisher Abdullaev1 , Muzaffar Muminov1 , Wang Ruyue2 ,Liu Pengfei2 , Erkin Musabaev3 , Bahodir Yusupaliev4 , Botir Kurbanov4 va Ibrokhim Y. Abdurakhmonov[5] Innovatsion rivojlanish vazirligi huzuridagi Ilg‘or texnologiyalar markazi, Toshkent, O‘zbekiston

1 Anhui Zhifeilongkoma Biopharmaceutical Co., Ltd., Xitoy

2 Sog‘liqni saqlash vazirligi qoshidagi Virusologiya ilmiy-tadqiqot instituti, Toshkent, O‘zbekiston

3 Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi Aholining sanitariya-epidemiologiya osoyishtaligini saqlash agentligi, Toshkent, O‘zbekiston

4 O‘zbekiston Fanlar akademiyasi Genomika va bioinformatika markazi, Toshkent, O‘zbekiston

* Barcha murojaatlarni sh.turdikulova@mininnovation.uz; shahlo.ut@gmail.com manziliga yuboring

IntechOpen

© 2022 Muallif(lar). Litsenziat IntechOpen. Ushbu bob Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0) shartlariga muvofiq tarqatiladi, bu asl asardan to‘g‘ri iqtibos keltirilsa, har qanday vositada cheksiz foydalanish, tarqatish va ko‘paytirishga ruxsat beradi. CC BY

Foydalanilgan adabiyotlar

[1] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;**579**:265-269. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3

[2] Munharo S, Nayupe S, Mbulaje P, Patel P, Banda C, Gacutno K, et al. Challenges of COVID-19 testing in lowmiddle income countries (LMICs): The case of Malawi. Journal of Laboratory and Precision Medicine. 2020;**5**:32 DOI: 10.21037/jlpm-20-84

[3] Fausto B, Nirmal G, Guiqiang W, Martin M, Luke O'N, Harald R, et al. Choice of SARS- CoV-2 diagnostic test: Challenges and key considerations for the future. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences. 2022;**59**(7):445-459. DOI: 10.1080/10408363.2022.2045250

[4] VM C et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT- PCR. Euro Surveillance. 2020;**25**(3):2000045

[5] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. The New England Journal of Medicine. 2020;**383**:2603-2615. DOI: 10.1056/ NEJMoa2034577

[6] Jerald S, Glenda G, An V, Vicky C, et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S vaccine against Covid-19. The New England Journal of Medicine. 2021;**384**:2187-2201. DOI: 10.1056/ NEJMoa2101544

[7] Mine T, Hamdi D, Murat A, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): Interim results of a doubleblind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. The Lancet. 2021;**398**(10296):P213-P222. DOI: doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01429-X

[8] Baden LR, El Sahly HM, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARSCoV-2 vaccine. The New England Journal of Medicine. 2021;**384**(5):403-416 DOI: 10.1056/ NEJMoa2035389

[9] A test system has been developed to detect the coronavirus in Uzbekistan. kun. uz [Internet]. 3 March 2020. Available from: https://kun.uz/uz/news/2020/03/24/ozbekistonda-koronavirusni- aniqlashuchun-test-tizimi-ishlab-chiqildi [Accessed: 2022-08-15]

[10] The development of the test system created by our scientists has been further expanded. mininnovation.uz [Internet]. 27 July 2020. Available from: https://mininnovation.uz/news/2231#! [Accessed: 2022-08-15]

[11] PCR kit for the detection of RNA SARS-COV-2 "ROSSAmed COVID-19 RT-PCR" by RT-PCR in "real time". rossa. uz [Internet]. Available from: https://rossa.uz/en/covid-19-rt-pcr/ [Accessed: 2022-11-13]

[12] Ayubov MS, Buriev ZT, Mirzakhmedov MK, Yusupov AN, Usmanov DE, Shermatov SE, Ubaydullaeva KA, Abdurakhmonov IY. Profiling of the most reliable mutations from sequenced SARSCoV-2 genomes scattered in Uzbekistan. PLoS One. 2022;**17**(3):e0266417. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266417

[13] Abdullaev A, Abdurakhimov A, Mirakbarova Z, Ibragimova S, Tsoy V, Nuriddinov S, et al. Genome sequence diversity of SARS-CoV-2 obtained from

clinical samples in Uzbekistan. PLoS One. 2022;**17**(6):e0270314. Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270314

[14] Vaccination statistics: Uzbekistan. 2022 [Internet] Available from: https://covidvax.live/location/uzb [Accessed: 2022-11-20]

[15] Decree of the President of the Republic of Uzbekistan, No. PP-4899 dated November 25, 2020. lex.uz [Internet]. 25 November 2020. Available from:https://lex.uz/ru/docs/5123684 [Accessed: 2022-11-20]

[16] Decree of the President of the Republic of Uzbekistan No. F-5537 dated January 29, 2020 [Internet]. 29 January 2020. Available from: https://lex.uz/docs/-4720398. [Accessed: 2022-11-20]

[17] Quarantine measures in Uzbekistan: Basic information. kun.uz [Internet]. 15 March 2020. Available from: https://kun.uz/uz/news/2020/03/15/ozbekistonkarantinda-asosiy-ma'lumotlar [Accessed: 2022-08-15]

[18] Order of the Cabinet of Ministers of Uzbekistan: On additional measures against the spread of coronavirus infection. lex.uz [Internet]. 23 March 2020. Available from: https://lex.uz/docs/-4772484 [Accessed: 2022-08-15]

[19] Uzbekistan covered the population's need for masks. uzts.uz [Internet]. 18 May 2020. Available from: https://uzts.uz/ozbekiston-aholining-niqoblar-gabolgan- jehtiyozhini-qopladi/ [Accessed: 2022-08-15]

[20] Resolution of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan, No. 254 dated April 25, 2020. lex.uz [Internet]. 25 April 2020. Available from: https://lex.uz/docs/-4798481 [Accessed: 2022-08-15]

[21] Report: A special hospital built for coronavirus patients was opened in Zangiota district. kun.uz [Internet]. 5 July 2020. Available from: https://kun.uz/uz/news/2020/07/05/reportaj-zangiotatumanida- koronavirus-bemorlari-uchunqurilgan-maxsus-shifoxona-ochildi [Accessed: 2022-08-15]

[22] Decree of the President of the Republic of Uzbekistan No. PF-5969 of March 19, 2020. lex.uz [Internet]. 19 March 2020. Available from: https://lex.uz/docs/-4770761 [Accessed: 2022-11-20]

[23] The Government's report on the implementation of the state program was heard. senat.uz [Internet]. 5 February 2021. Available from: https://senat.uz/uz/lists/view/2371 [Accessed: 2022-11-20]

[24] Information on where to take a test for coronavirus was provided by region. review.uz [Internet]. 14 July 2020. Available from: https://review.uz/uz/post/koronavirusga-test-qaerdatopshirish- mumkinligi-togrisidahududlar-boyicha-ma'lumot-berildi [Accessed: 2022-11-20]

[25] Victor Corman, Tobias Bleicker, Sebastian Brünink, Christian Drosten, Olfert Landt, Marion Koopmans, Maria Zambon. Diagnostic detection of 2019-nCoV by real-time RT-PCR. who.int [Online]. 17 January 2020. Available from: https://www.who.int/docs/defaultsource / coronaviruse/protocol-v2-1.pdf

[26] Specific primers and probes for detection 2019 novel coronavirus. nmdc.cn [Internet]. 21 January 2020. Available from: https://nmdc.cn/nCov/en [Accessed: 2022-11-20]

[27] Plasmids for SARS-CoV-2 Research. moleculardcloud.org [Internet]. Available from: https://www.moleculardcloud. org/How-to-detect-the-2019-novelcoronavirus. html [Accessed: 2022-11-20]

[28] Uzbekistan poised to start trials on Chinese COVID-19 vaccine. euroasianet. org [Internet]. 10 December 2020. Available from: https://eurasianet.org/ uzbekistan-poised-to-start-trials-onchinese- covid-19-vaccine [Accessed: 2022-08-15]

[29] Dai L, Zheng T, Xu K, Han Y, Xu L, Huang E, et al. A universal design of betacoronavirus vaccines against COVID-19, MERS, and SARS. Cell. 2020 August 6;**182**(3):722-733.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.035

[30] Yang S, Li Y, Dai L, Wang J, He P, Li C, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tandem-repeat dimeric RBD-based protein subunit vaccine (ZF2001) against COVID-19 in adults: Two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. The Lancet Infectious Diseases. 2021 August 21;**8**:1107-1119. DOI: 10.1016/ S1473-3099(21)00127-4

[31] Yan MZ, Yang M and Lai C-L. Review of Clinical Trials of COVID-19 Vaccination Booster in SARS-CoV-2 Variants Era: To Take It or Not To Take It. Frontiers in Drug Discovery. 2022;**2**:858006. DOI: 10.3389/ fddsv.2022.858006

[32] Dai L, Gao L, Tao L, Hadinegoro SR, Erkin M, Ying Z, et al. Efficacy and safety of the RBD-dimer–based Covid- 19 vaccine ZF2001 in adults. New England Journal of Medicine. 2022 June 2;**386**(22):2097. DOI: 10.1056/ NEJMoa2202261

[33] New drug approvals: ZF2001, ZIFIVAX. newdrugapprovals.org [Internet]. 2021. Available from: https:// newdrugapprovals.org/2021/06/20/ zf2001-zifivax/ [Accessed: 2022-08-15]

[34] Mass vaccination against coronavirus kicks off in Uzbekistan. kun.uz

[Internet]. 1 April 2021. Available from: https://kun.uz/en/ news/2021/04/01/ mass-vaccination-against- coronaviruskicks-off-in-uzbekistan [Accessed: 2022-08-15]

[35] Who can take vaccines for free in Uzbekistan. review.uz [Internet]. 2 March 2021. Available from: https:// review.uz/uz/post/kto-smojet-besplatnovakcinirovatsya- ot-koronavirusa [Accessed: 2022-08-15]

[36] Resolution of the legislative chamber of the Oliy Majlis of the Republic of Uzbekistan, No. 763-IV dated February 22, 2021. lex.uz [Internet]. 22 February 2021. Available from: https://lex.uz/ru/ docs/-5329280 [Accessed: 2022-11-20]

[37] Students who have been vaccinated against coronavirus will receive a 10% discount on the contract fee. gazeta.uz [Internet]. 4 July 2021. Available from: https://www.gazeta.uz/uz/2021/07/04/ student-vacine/ [Accessed: 2022-11-20]

[38] The specialist explained that there will be cases of illness even after receiving the vaccine. kun.uz [Internet]. 27 June 2021. Available from: https://m.kun.uz/uz/ news/2021/06/27/ mutaxassis-vaksina-olgandan-keyinham- kasallanish-holatlari-bolishigaizoh-berdi [Accessed: 2022-11-20]

[39] COVID-19 vaccine tracker and landscape. who.int [Internet]. Available from: https://www.who.int/ publications/m/item/draft-landscape-ofcovid- 19-candidate-vaccines [Accessed: 2022-11-20]

5- bob

Marokashda COVID-19 ga qarshi choralar va vaksinatsiya jarayoni: sa’y-harakatlar, qiyinchilik va imkoniyatlar

Mohamed Khalis, Oumnia Bouaddi va Chakib Nejjari

Abstrakt

Koronavirus pandemiyasi global sog‘liqni saqlash tizimlariga putur yetkazdi va butun dunyo bo‘ylab zaif sog‘liqni saqlash tizimlariga katta tanglik keltirdi. Marokash sog‘liqni saqlash tizimi mavjud qiyinchiliklarga qaramay, mamlakatning COVID-19 pandemiyasiga tezkor hamda samarali javob berishi virusni nazoratga olish nuqtayi nazaridan ijobiy natijalar berdi. Davlat siyosatining uyg‘unligi Marokashga keng ko‘lamli vaksina qamroviga erishishga qaratilgan ko‘p qirrali tadbirlarni amalga oshirishga imkon berdi. Ushbu sa’y-harakatlar Marokashning milliy emlash kampaniyasining muvaffaqiyatiga hissa qo‘shdi. Vaksinatsiya operatsiyasi qiyinchiliklardan xoli bo‘lmagan bo‘lsa-da, bu tajriba Marokashga kasalliklarni nazorat qilish tizimini kengaytirish va qit'ada vaksina va bioterapevtik ta’minotning asosiy ijrochisi sifatida potensialini o‘rganish uchun yo‘l ochdi.

Kalit so‘zlar:COVID-19, SARS-CoV-2, vaksinatsiya, vaksina, infeksiyani oldini olish va nazorat qilish, pandemiya, Marokash

1. Kirish

COVID-19 pandemiyasi va uning tarqalish oqibatlari butun dunyo bo‘ylab global sog‘liqni saqlash tizimlariga ta’sir ko‘rsatdi. Marokash sil kabi uzoq davom etgan yuqumli kasalliklarni boshqarish va nazorat qilishda katta yutuqlarga erishdi. Biroq COVID-19 pandemiyasi muqarrar ravishda Marokash sog‘liqni saqlash tizimini salbiy ta’sir ko‘rsatdi va ijtimoiy- iqtisodiy oqibatlarga olib keldi. Marokashdagi pandemiyaga qarshi kurashdagi davlat siyosati inqirozning salbiy ta’siridan eng ko‘p zarar ko‘rganlarning og‘irini yengillashtirishga qaratildi. Marokash klinik sinovlarda ishtirok etish orqali erta emlash ishlarida ishtirok etgan. Milliy sog‘liqni saqlash tizimining zaifligi va sog‘liqni saqlash xodimlarining yetishmasligi o‘rtasidagi bog‘liqlik hisobga olinib, mamlakat mazkur mummoni yechish uchun katta resurslarni tez va samarali safarbar etdi hamda jamoaviy immunitetiga erishishga qaratilgan sa’y-harakatlarni uyushqoqlik bilan amalga oshirdi. Ushbu bobda biz Marokashda COVID-19 ga qarshi emlash tajribasi haqida umumiy ma’lumot beramiz, shuningdek, yuzaga kelgan muammolarni ta’kidlab, kelajakdagi imkoniyat va istiqbollarni muhokama qilamiz.

2. Marokashda COVID-19 ga qarshi choralar

Marokash 2020-yil 27-yanvardayoq COVID-19 ga qarshi milliy choralar va kuzatuv rejasini ishlab chiqdi va Marokash Sog‘liqni saqlash vazirligi (SSV) tomonidan sog‘liqni saqlash choralarini nazorat qilish uchun boshqaruv qo‘mitasi tashkil etildi [1]. Epidemiologiya va kasalliklarni nazorat qilish boshqarmasi (DELM) negizida tarkib topgan Milliy sog‘liqni saqlash favqulodda vaziyatlar markaziga (CNOUSP) epidemiologik vaziyatni monitoring qilish va zarur choralar ko‘rishhning texnik jihatini muvofiqlashtirish vazifasi yuklangan. Bundan tashqari, CNOUSP turli manfaatdor tomon va hamkorlarni, ommaviy axborot vositalari hamda jamoatchilikni xabardor qilishda muhim rol o‘ynadi [1]. Ushbu vazifalarni bajarish uchun soha epidemiologlari va tezkor aralashuv guruhlari yuborildi. Ushbu vazifalarga qo‘shimcha ravishda, Mintaqaviy sog‘liqni saqlash shoshilinch operatsiyalar markazlari (CROUSP) ham davlat va xususiy tibbiyot muassasalarida tibbiyot xodimlari uchun trening hamda ma’lumot sessiyalarini tashkil etdi [1, 2].

Marokashda birinchi marta COVID-19 kasalligi 2020-yil 2-martda qayd etilib, tasdiqlangan. Kasablankalik 39 yoshli erkak 15 kun oldin Bryusselga, keyin esa Italiyaga borgan va fevral oyi oxirida Marokashga qaytgan. Tahlil olindi va natija SARS-CoV-2 ni tasdiqladi. Bemorning boshqlar bilan aloqaga kirgan holatlari kuzatildi va 106 ta kontakt holati aniqlanib, kuzatuv islari davom ettirildi [3].

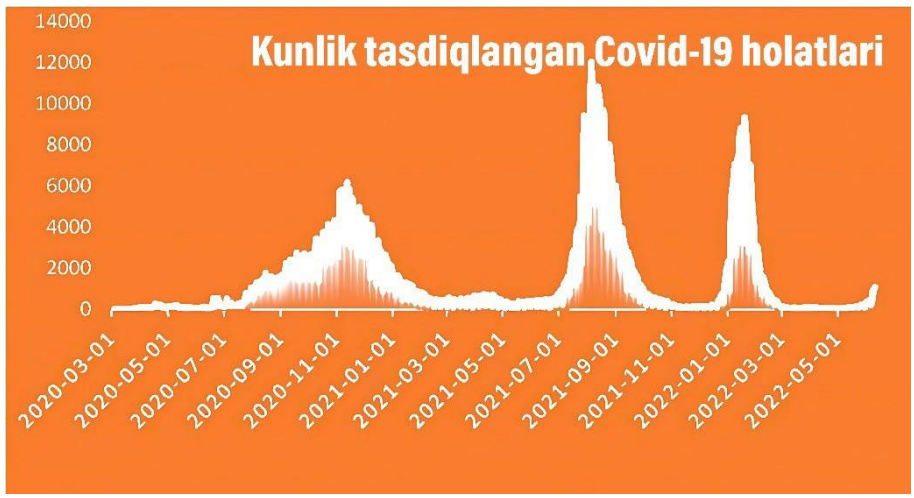
Birinchi holat haqida xabar berilganidan ko‘p o‘tmay Marokash hukumati virus tarqalishini oldini olish maqsadida qat'iy choralar ko‘rdi. Xalqaro qishloq xo‘jaligi ko‘rgazmasi (SIAM) va Daxladagi xalqaro Krans Montana forumi kabi nufuzli tadbirlar bekor qilindi. 13-martga qadar umummilliy maktablarda o‘qishni va barcha xalqaro reyslarni to‘xtatish kabi yanada qat'iy choralar ko‘rildi. Buning ortidan masjidlar, restoranlar, qahvaxonalar, kurortlar, sport zal va klublar yopildi hamda butun mamlakat bo‘ylab lokdaun e'lon qilindi. Niqob kiyish va dezinfeksiya qilish kabi farmatsevtik bo‘lmagan choralar (NPI) joriy etildi va kuchaytirildi. 2020-yil 7-apreldan jamoat va ish joylarida niqob taqish majburiy bo‘ldi [4]. Shu bilan birga, niqoblarni mahalliy ishlab chiqarish quvvatlarini kuniga 5 million donagacha oshirish uchun sanoat birliklari qayta tuzildi hamda narxni tartibga solish bo‘yicha farmon qabul qilindi. 20-mart kuni Ichki ishlar vazirligi tomonidan favqulodda holat e'lon qilindi va butun mamlakat bo‘ylab karantin holati o‘rnatildi. Fuqarolarga o‘z yashash joylarida ko‘chib o‘tishga ruxsat berildi va mahalliy hokimiyat tomonidan hayotiy muhim sohalarda ishlaydigan shaxslarga maxsus ruxsatnomalar berildi. Bir ovozdan qabul qilingan 2.20.292-sonli Qonunning yangi qarori bilan favqulodda holat tartibini buzish qonun bilan jazolanadigan bo‘ldi [5]. Yuqori Rejalashtirish Komissiyasi (HCP) tomonidan 2020-yilning aprel-iyun oylari orasida o‘tkazilgan Marokash uy xo‘jaliklarining milliy so‘rovi qo‘l yuvish (87,3%) va niqob kiyish (78,3%) kabi ba’zi choralarga muvofiqligini ko‘rsatdi. Boshqa choralar, masalan, oraliq masofani saqlash (31. 3% va kamroq ko‘chaga chiqish (19,8%) unchalik ommalashmadi [6]. Ushbu chora-tadbirlar, xususan, harakatni cheklash bilan bog‘liq tartib, virus ko‘payish darajasini nazorat qilishda samarali bo‘ldi [7], lekin tabiiyki, marokashliklarning chet eldan o‘z vataniga qaytishida qiyinchiliklar yuzaga keldi, shuningdek, Marokash fuqarolari, ayniqsa norasmiy sektorda ishlaydiganlar orasida moliyaviy qiyinchiliklar paydo bo‘ldi. Yaxshiyamki, inqirozlarning iqtisodiy oqibatlari ortidan qirol Muhammad VI buyrug‘iga binoan COVID-19 maxsus fondini yaratish kutilgan edi. Ushbu fond dastlab 1 milliard MAD ni o‘z ichiga olgan, keyinchalik banklar, Milliy xavfsizlik va hududiy nazorat, telekommunikatsiya kompaniyalari, deputatlar va boshqa yuqori martabali amaldorlarning badallari evaziga boyitilgan. Bundan tashqari, norasmiy sektorda ishlaydigan va davlat tomonidan moliyalashtiriladigan Régime d’Assistance Médicale (RAMed) sug‘urta tizimidan foydalanmagan fuqarolarga stipendiyalar taqdim etildi.

Shunga qaramay, ayrim qarorlar jamoatchilik tomonidan tanqidga uchradi, masalan, 2020-yilda Qurbon hayitini nishonlashdan oldin bir nechta shaharlarda cheklovlar o'rnatish to'g'risida qaror qabul qilindi. Ushbu qarorlar jamoatchilik orasida vahima uyg'otdi hamda yo'llarning gavjum bo'lishi va infeksiya shtammlarini paydo qilish xavfining oshishiga olib keldi [2].

2020-yil iyun oyiga kelib, Marokash Sog'liqni saqlash vazirligi (SV) hamda uning hamkorlari tomonidan "Viqaytna" (arabcha "daxlsizligimiz") platformasi yaratib, barcha Marokash fuqarolari uchun bepul taqdim etildi. Maqsad kontaktlar va kuzatuv harakatlari qidiuvini osonlashtirish edi [8]. Xuddi shunday sa'y-harakatlar bilan Marokash Ichki ishlar vazirligi shubhali holatlar bo'yicha xabarlarni qabul qilish va fuqarolarga COVID-19 haqida ma'lumot berish uchun "Allo 300" ishonch telefonini ishga tushirdi. 2022-yil iyun holatiga ko'ra, SARS-CoV-2 tufayli 1 170 427 ta tasdiqlangan holat va 16 080 o'lim qayd etilgan. Kundalik tasdiqlangan COVID-19 holatlarining 2022-yil iyungacha bo'lgan evolyutsiyasi **1-rasmda** ko'rsatilgan.

Infratuzilma va jihozlarga kelsak, Marokashdagi COVID-19 pandemiyasiga qarshi amalga oshirirlgan ishlar dala kasalxonalarini tashkil etish va mavjud tuzilmalar, shu jumladan reanimatsiya bo'limlari uchun yotoq sig'imini oshirish orqali kasalxona sig'imining oshishi bilan ajralib turdi. Virusni imkon qadar erta aniqlash maqsadida barcha kirish joylarida termal kamera va termometrlar bilan jihozlandi. Marokashdagi barch obyektlarga kirish joylari kuzatuvga olindi. Shu bilan birga, narxlarni tartibga solish bo'yicha harakatlar bilan bir qatorda niqob va gidroalkogolli gellar mahalliy korxonalar tomonidan ommaviy ishlab chiqarilishi yo'lga qo'yildi. Bundan tashqari, Marokash o'zining laboratoriya imkoniyatlarini sezilarli darajada kuchaytirdi. Inqiroz boshida 2020-yilda faqat uchta laboratoriyada PZR platformasi mavjud bo'lgan bo'lsa, 2021-yil sentabr holatiga ko'ra, bu raqam asta-sekin o'sib, PZR sinovini o'tkazish imkoniyatiga ega bo'lgan 30 ta laboratoriya qad rostladi, shulardan oltitasi mobil laboratoriyalardir [2].

Milliy ilmiy, texnik va maslahat qo'mitasi tavsiyalariga muvofiq, Sog'liqni saqlash vazirligi COVID-19 bilan kasallangan bemorlar uchun birinchi darajali davolash sifatida gidroksiklorokin (HCQ) yoki xlorokinni (CQ) azitromitsin (AZM) bilan birgalikda qo'llashni o'z ichiga olgan standartlashtirilgan davolash protokolini ishlab chiqdi [2]. Marokash Zaharga qarshi va farmakologik nazorat markazi keyinchalik AZM [9] qo'llanilishi bilan bog'liq dori qo'llashdagi xatoliklar haqida xabarlar oldi. Ushbu ogohlantirishlardan



1-rasm.
Marokashda kunlik tasdiqlangan COVID-19 holatlari.

so‘ng, Sog‘liqni saqlash vazirligi terapevtik ko‘rsatmalarga rioya qilishni yaxshilash uchun sog‘liqni saqlash sohasi mutaxassis va shifoxona direktorlari ichun maxus yo‘riqnomalar ishlab chiqdi [9]. 2021-yil avgust oyida davolash sxemasiga tegishli o‘zgarishlar kiritilib, ahvoli og‘ir bo‘lmagan SARS-Cov2 virusiga chalingan shaxslarga og‘iz orqali yuboriladigan virusga qarshi Molnupiravirni dori vositasi tavsiya etildi [10]. Ushbu yangilanishlar JSST davolash protokoliga muvofiq amalga oshirildi [11].

3. Milliy vaksinatsiya kampaniyasi

3.1 Vaksinatsiya muddati, strategiyasi va amalga oshirilgan ishlar

Marokash aholisini emlash sog‘liqni saqlashning asosiy ustuvor yo‘nalishiga aylandi va ommaviy immunizatsiyaga erishish uchun hukumat tomonidan katta ishlar amalga oshirildi. Vaksina dozalarining birinchi partiyalari mamlakatga kelishidan avvaloq tayyorgarlik ishlari boshlandi. Marokash fuqarolari va aholisi emlanish tartibi to‘g‘risida xabardor qilindi. Jarayon oddiy bo‘lib, bunda ro‘yxatdan o‘tish uchun shaxsiy guvohnoma raqamini taqdim etish talab etiladi hamda keyinchalik vaksina olinadigan joyi va sanasi begilanadi. Har qanday fuqaro yoki rezident ID-kartasi raqamidan foydalangan holda avtomatik ravishda eng yaqin emlash markaziga yuboriladi. Shu bilan birga, Marokash Sog‘liqni saqlash vazirligi tomonidan arabchadan "Bizning himoya" deb tarjima qilinadigan COVID-19 ga qarshi "Liqahona" emlash kampaniyasining rasmiy portali tashkil etildi. Ushbu platforma mavjud vaksinalar haqida ma’lumot beradi, ta’sir mexanizmlari, vaksinani ishlab chiqish jarayoni va klinik sinovlar, yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan nojo‘ya ta’sirlar, odamlarga emlash tayinlanishini tekshirishga imkon beradi [12]. Marokash fuqarolari vaksinatsiya haqida ma’lumot olish uchun shaxsiy guvohnoma raqamini 1717 bepul raqamiga yuborishlari ham mumkin. COVID-19 vaksinasining ikkinchi dozasini olgandan so‘ng odamlar xuddi shu platformadan foydalangan holda emlash sertifikatining nusxasini yuklab olish va chop etish imkoniyatiga ega bo‘ldilar. Xuddi shunday, Yakadaliqah/Jawaz Asseha (arab tilida, “Vaksina hushyorligi”/“Salomatlik pasporti”) nomli ilova Google va Apple do‘konlarida hamda veb-sayt versiyasida bepul taqdim etildi. Ushbu ilovaning maqsadi fuqarolarga vaksinaning birinchi va/yoki ikkinchi dozasidan keyin kuzatilgan har qanday noxush hodisa haqida xabar berish orqali masofaviy monitoringdan foydalanish va mahalliy emlash markazi shifokorlari bilan doimiy aloqada bo‘lish imkonini berishdir [13]. Bu sa’y-harakatlar milliy televideniye va ijtimoiy tarmoqlar kabi turli OAVlar orqali ommaviy kommunikatsiya kampaniyalari orqali kuchaytirildi. Xususan, Sog‘liqni saqlash vazirligi xabardorlikni oshirish, pandemiya xatarlarining oldini olish va emlashni rag‘batlantirish maqsadida SNRT, 2 M va Medi1 kabi milliy telekanallarda maxsus SPOTS ko‘rsatuvlarini tashkil etdi [2].

Marokash 2020-yil avgust oyi boshida Sinopharm COVID-19 vaksinasining III bosqich klini sinovlarida ishtirok etdi [14]. Sinov tadqiqotlari Ibn Sino universiteti gospitali va Rabotdagi Muhammad V harbiy o‘quv gospitalida hamda Kasablankadagi Ibn Rochd universiteti kasalxonasida o‘tkazildi [14]. COVID-19 ga qarshi milliy kampaniya 2021-yil yanvar oyi oxirida boshlandi. Kampaniya Marokash fuqarolari va mamlakatda istiqomat qiluvchi chet elliklar uchun mutlaqo bepul bo‘lib, COVID-19 maxsus fondi orqali moliyalashtirildi. 22 yanvar kuni Marokash Oksfordda ishlab chiqarilgan 2 000 000 dozadan iborat [15] AstraZeneca vaksinasining birinchi partiyasini oldi va 27 yanvarda Sinopharm BIBP vaksinasining 500 000 dozadan iborat birinchi partiyasi mamlakatga yetib keldi. Shu oy davomida Marokashda Sputnik V, Sinopharm BIBP, Oksford-Astrazeneca va keyinchalik Sputnik V, Sinopharm BIBP hamda Oksford-Astrazeneca kabi boshqa vaksinalar va so‘ngra Moderna va Pfizer-BioNTech vaksinalari tasdiqlangan [16]. Emlash kampaniyalarining muvaffaqiyatida sovuq zanjirlarning muhim rolini e'tirof etgan holda, Sog‘liqni saqlash vazirligi 2021-yil yanvar oyida milliy emlash kampaniyasi boshlanganidan

buyon xalqaro tashkilotlar, jamg'arma va xususiy sektor hamkorlari bilan mamlakatning sovuq zanjir salohiyatini kengaytirish va mustahkamlash, qolaversa, pandemiya davrida va undan keyin ham muntazam emlash dasturidan foydalanish uchun yaqindan hamkorlik qildi. Aslida, 2021 yilda COVAX dasuri orqali Marokashga to'rtta muzlatgich uskunasi yetkazib berildi, bu vaksinalarni saqlash hajmini 1,9 milliondan 4,1 million dozaga oshirdi. Ushbu qurilma tufayli Marokash 2021-yilda jami 4 190 190 doza vaksinarni qabul qilb olish imkoniyatiga ega bo'ldi [17]. COVAXning eng yirik donori bo'lgan Qo'shma Shtatlar 2 754 380 ta xavfsiz va samarali COVID-19 vaksinasini, shu jumladan, 2 449 980 ta Pfizer va 302 400 J&J dozasini yetkazib berdi [18]. AQSH hukumati Marokashning COVID-19 pandemiyasiga qarshi kurashiga qariyb 20 million dollar, AQSH armiyasi dala kasalxonalari va laboratoriya yordamiga 3,8 million dollardan ortiq sarmoya kiritdi [19]. Bundan tashqari, USAID tomonidan moliyalashtirilgan va UNICEF Marokash orqali yetkazib berilgan yettita yangi ultra past haroratli muzlatgichlar mamlakatga COVID-19 tashuvchi RNK (mRNK) vaksinalari, jumladan, minus 80 darajada maxsus saqlash sharoitlarini talab qiluvchi Pfizer vaksinasini saqlash hajmini ikki baravar oshirish imkonini berdi. [17]. Shunisi e'tiborga loyiqki, Marokash Xitoyning Sinopharm vaksinasini ishlab chiqish jarayonida klinik sinovlarda ishtirok etgan. Shuning uchun u vaksinani olgan birinchi davlatlar qatorida edi. Darhaqiqat, Sinopharm vaksinasining 1 million dozasi mamlakatga keltirildi. Bu Marokashga emlash kampaniyasini kengaytirish va aholisining boshqa guruhlarini ham vaksinatsiya jarayonlariga jalb etish imkonini berdi. Marokashda vaksina ishlab chiqarish bosqichma-bosqich amalga oshirildi va birinchi navbatda virusni yuqtirish hamda og'ir alomatlar rivojlanish xavfi yuqori bo'lganlarga berildi. Ustuvor guruhlarga 40 va undan katta yoshdagi tibbiyot xodimlari, davlat xizmatchilari, harbiylar, 45 va undan katta yoshdagi pedag-xodimlar, shuningdek, 75 va undan katta yoshdagi shaxslar hamda surunkali kasalliklarga chalingan shaxslar kiritildi. Aylanma infeksiya darajasi yuqori bo'lgan hududlar ham dastlab inobatga olingan edi [20].

Ushbu birgalikdagi sa'y-harakatlar tufayli 2022-yil 8-iyun holatiga ko'ra, marokashlik-larning 24 839 199 nafari COVID-19 vaksinasining birinchi dozasini, 23 321 341 nafari ikki doza va 6 470 755 nafari uch doza oldi [21], bu Afrikadagi COVID-19 ga qarshi emlash bo'yicha eng yuqori ko'rsatkichdir – umumiy aholining 63% to'liq emlangan [22]. Ushbu muvaffaqiyat aqlli emlash kampaniyasi va texnologiyani qo'llash bilan bog'liq bo'lib, jarayon vaksinani ishlab chiqarishni tezlashtirdi.

3.2 Qiyinchilik va imkoniyatlar

Emlashni muhokama qilishda ijtimoiy xulq-atvor jihatini e'tiborsiz qoldirmaslik kerak. COVID-19 pandemiyasi va u bilan bog'liq noto'g'ri ma'lumotlarning tarqalishi natijasida dunyo aholisi orasida vaksinadan shubhalanishning paydo bo'ldi. Vaksinadan shubhalanish butun dunyo bo'ylab yuqumli kasalliklarning oldini olish va nazorat qilishda erishilgan yutuqlarni bekor qilish bilan tahdid qiluvchi global muammodir. Mamlakatda koronavirus bilan kasallanishning birinchi holati qayd etilganidan keyin HCP tomonidan o'tkazilgan dastlabki so'rov shuni ko'rsatdiki, marokashliklar orasida vaksinaga ishonch 68,6%ni tashkil qildi [6]. Shu bilan birga, xuddi shu hisobotda aytilishicha, deyarli har 10 xonadondan biri (11%) emlashni rad etgan [6]. Marokashda olib borilgan so'nggi tadqiqotlar sog'liqni saqlash fanlari talabalari (26,9%) [23] va sog'liqni saqlash fanlari talabasi bo'lmaganlar (35,3%) [24] orasida vaksinalarni qabul qilish darajasi pastligini ko'rsatdi. Rad etish yoki ikkilanishning asosiy sabablari potensial nojo'ya ta'sirlardan xavotirlanish (74,8%) va uning samaradorligiga shubha (47,8%) edi [25]. Xuddi shunday, Salomatlik e'tiqodi modelidan foydalangan holda COVID-19 vaksinasini qabul qilish bilan bog'liq omillarni baholash uchun 3800 Marokash fuqarolari o'rtasida tadqiqot o'tkazildi. Ushbu tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki,

sezuvchanlik va foydalar COVID-19 vaksinasini qabul qilishning eng kuchli prognozi hisoblanadi. Ayol kishi bo‘lish va surunkali kasalliklarning mavjudligi ham COVID-19 ni qabul qilish darajasi yuqori bo‘lgan omillardir [26]. Pandemiyaga qarshi kurash davomida Sog‘liqni saqlash vazirligi ommaviy axborot vositalarida aholida ko‘nikmalar hosil qilish va vaksina qo‘llashni targ‘ib qilish bo‘yicha maxsus kampaniyalarni o‘tkazdi. Oxir-oqibat, jamoatchilik ishonchining pasayishi va keng jamoatchilik orasida vahima paydo bo‘lishining oldini olish maqsadida COVID-19 haqida yolg‘on xabar tarqatgan shaxslarga nisbatan qonuniy choralar ko‘rildi [27]. Bunday qonuniy harakatlarga misol tariqasida hibsga olishlarni keltirish mumkin. Bundan tashqari, pandemiya boshlanganidan beri Sog‘liqni saqlash va Ta’lim vazirligi fuqarolarni pandemiya bilan bog‘liq ma’lumotlarni tarqatishdan oldin tekshirishga chaqirdi. Qolaversa, mamlakatdagi qaror qabul qiluvchilar vaksinani birinchi bo‘lib olishdi, Bu esa jamoatchilik ishonchini mustahkamlashga va vaksinalarning xavfsiz va samaradorligiga oid shubhalarni bartaraf etishga yordam berdi. Emlash, shubhasiz, yuqumli kasalliklarni boshqarish va infeksiya darajasini pasaytirishda eng tejamkor tadbirlardan biri bo‘lsa- da, NPIlarga rioya qilish va aholining xabardorligini oshirish paydo bo‘layotgan tashvish variantlari (VoCs) va shtammlar oldida vaksinalarning samaradorligini pasayishi nuqtayi nazaridan muhim ahamiyatga ega.

Mintaqadagi boshqa mamlakatlar bilan solishtirganda ommaviy emlash operatsiyasi davomida erishilgan muvaffaqiyat Marokashning vaksinani ishlab chiqish va qit'aning qolgan qismiga yetkazib berish bo‘yicha ilg‘or salohiyatini ochib berdi. Darhaqiqat, bu maqsadni amalga oshirish uchun qator chora-tadbirlar amalga oshirirlmoqda. 2022-yil yanvar oyida Marokash Kasablanka yaqinidagi Benslimane hududida vaksina ishlab chiqaruvchi zavod qurilishini boshladi. Ushbu "qadoqlash va yakuniga yetkazish" punkti Shvetsiyaning Recipharm firmasi bilan hamkorlikda ishga tushirildi va qirol Muhammad VI ishtirokidagi marosimda rasman ochildi. Ushbu zavodga qariyb 600 million dollar sarmoya kiritilishi kutilmoqda va uning maqsadi Marokashning vaksina bilan "o‘zini o‘zi ta’minlash"ga erishish, shuningdek, qit'adagi ehtiyojning 60 foizini qoplashdir. Ushbu tuzilma aseptik qadoqlash va 20 dan ortiq vaksinalarning faol moddalarini, shu jumladan uchta COVID-19ga qarshi vaksinalar [28]ni ishlab chiqarish imkonini beradi/ Shunisi e'tiborga loyiqki, Marokash hozirda har oyda 3 million dozadan ortiq Sinopharm vaksinasini ishlab chiqarmoqda. Yil oxirigacha bu ishlab chiqarish 20 million dozaga yetishi kutilmoqda. Bunga mahalliy aseptik qadoqlash ishlarini yo‘lga qo‘yish orqali erishildi. Bu loyihalar istiqbolli bo‘lishi mumkin bo‘lsa-da, hozirgi inqiroz hali ham cheklanmagan. Darhaqiqat, 2022-yil iyun oyi boshidan beri kasallanishlar soni ortib bormoqda, 12-iyun holatiga ko‘ra, mamlakatda jami 1067 ta yangi tasdiqlangan COVID-19 holati qayd etilgan [29]. Ushbu so‘nggi tendensiya rejalashtiruvchi va qaror qabul qiluvchilar tomonidan harakat cheklovlarini qayta joriy etilishiga sabab bo‘loshi mumkin, bu esa odatda yoz mavsumida o‘zining eng yuqori cho‘qqisiga chiquvchi turistik faoliyatni to‘xtatishi, natijada Marokash iqtisodiyotining tiklanishini yanada kechiktirishi mumkin.

4. Xulosalar

Marokashning COVID-19 pandemiyasiga qat'iy va samarali munosabati og‘ir kasallikning oldini olish hamda virus tarqalishini cheklash nuqtayi nazaridan ijobiy natijalarga olib keldi. Ushbu tajriba mamlakatni vaksinalar bilan ta’minlashda yetakchi bo‘lish va mintaqada vaksina yetkazib beruvchiga aylanish imkoniyatlarini ko‘rsatdi. Biroq, iqtisodiy muammolar hamda virusning boshqa xafvfli shtammlarining paydo bo‘lishi bu istiqbollarga to‘sqinlik qilishi mumkin. Shu sababli, bir vaqtning o‘zida COVID-19 inqirozining kutilayotgan zararini bartaraf etish, kelajakdagi potensial tahdidlarni oldindan bilish va mavjud imkoniyatlarni o‘rganish zarur.

Manfaatlar to'qnashuvi

Mualliflar manfaatlar to'qnashuvi yo'qligini e'lon qiladi.

Muallif ma'lumotlari

Mohamad Khalis*, Oumnia Bouaddi va Chakib Nejjari
Xalqaro sog'liqni saqlash maktabi, Muhammad VI nomidagi Sog'liqni saqlash fanlari universiteti, Kasablanka, Marokash

* Barcha murojaatlarni mkhalis@um6ss.ma manziliga yuboring

IntechOpen

© 2022 Muallif(lar). Litsenziat IntechOpen. Ushbu bob Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0) shartlariga muvofiq tarqatiladi, bu asl asardan to'g'ri iqtibos keltirilsa, har qanday vositada cheksiz foydalanish, tarqatish va ko'paytirishga ruxsat beradi. (cc) BY

Foydalanilgan adabiyotlar

[1] Ministère de la Santé et de la Protection Sociale. Plan national de veille et de riposte à l'infection par le Coronavirus 2019 [Internet]. 2020 Jan [cited 2022 Aug 16]. Available from: https://www.sante.gov.ma/ Documents/2020/coronavirus/ Plan%20national%20de%20veille%20 et%20de%20riposte%20à%20 l%27infection%20par%20le%20 Coronavirus%202019-nCoV.pdf

[2] Barkia A, Laamrani H, Belalia A, Benmamoun A, Khader Y. Morocco's National Response to the COVID-19 Pandemic: Public Health Challenges and Lessons Learned. 2021. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/34388104/

[3] Direction de l'Epidémiologie et de Lutte Contre les Maladies. Bulletin de l'Urgence de Santé Publique liée au COVID-19 CNOUSP, le 4 mars 2020 [Internet]. 2020 [cited: 2022 Jun 8]. Available from: https:// www.sante. gov.ma/Publications/ Bullten_pidmiolo gique/Bulletin%20 de%20l%E2%80%99 Urgence%20 de%20Sant%C3%A9%20 Publique%20 li%C3%A9e%20au%20 COVID-19%20 4%20mars%202020.pdf

[4] Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). The COVID-19 Crisis in Morocco [Internet]. 2020 May [cited 2022 Aug 16]. Available from: https://www.oecd. org/mena/competitiveness/The-Covid-19-Crisis-in-Morocco.pdf

[5] Bulletin Officiel. Décret-loi n° 2-20-292 du 28 rejeb 1441 (23 mars 2020) édictant des dispositions particulières à l'état d'urgence sanitaire et les mesures de sa déclaration [Internet]. 2020. Available from: https://www.ilo.org/dyn/natlex/ docs/ELECTRONIC/110337/13720 8/ F-1115773749/MAR-110337.pdf

[6] Évolution des comportements des marocains face à la pandémie de covid-19 [Internet]. [cited: 2022 Jun 10]. Available from: https://www.hcp.ma /Evolutiondes- comportements-des-marocains-facea-la-pandemie-de-covid-19_a2572.html

[7] Ouchetto O, Drissi Bourhanbour A, Boumhamdi M. Effectiveness of containment measures to control the spread of COVID-19 in North Africa. Disaster Medicine and Public Health Preparedness. 2022;**16**(1):201

[8] el Otmani DZ, Sedrati H, Chaqsare S, Idrissi Azami A, Merzouki M, Raji M, et al. Moroccan digital health response to the COVID-19 crisis. Frontiers in Public Health. 2021;**13**(9):1105

[9] Ministère de la Santé. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance du Maroc [Internet]. [cited: 2022 Jul 25]. Available from: http://www. covidmaroc.ma/Documents/2020/coro navirus/corona%2003/Alerte%20sur% 20les%20Erreurs%20Me%CC%81 dicamenteuses%20 lie%CC%81 es%20a%CC%80%20 l%E2%80%99 administration%20de%20 l%E2%80 %99Azithromycine.pdf

[10] Covid-19. Mise à jour du protocole national thérapeutique (document) - Médias24 [Internet]. [cited: 2022 Jul 25]. Available from: https://medias24. com/2022/01/18/covid-19-mise-a-jourdu- protocole-national-therapeutiquedocument/

[11] WHO Updates its Treatment Guidelines to Include Molnupiravir [Internet]. [cited: 2022 Jul 25]. Available

from: https://www.who.int/news/ item/03-03-2022-molnupiravir

[12] Campagne de vaccination contre le coronavirus au Maroc [Internet]. [cited: 2022 Jun 9]. Available from: https:// liqahcorona.ma/fr

[13] jawaz asseha [Internet]. [cited: 2022 Jun 10]. Available from: https:// jawazessaha.com/

[14] Ministère de la Santé et de la Protection Sociale. Stratégie nationale de vaccination contre le SARS-CoV-2 au Maroc [Internet]. 2021 [cited 2022 Aug 16]. Available from:https://www. wto.org/english/tratop_e/trips_e/11_ presentation_bouchra_meddah.pdf

[15] Morocco gets 2 million Astra Zeneca vaccine doses, first big shipment to Africa | Reuters [Internet]. [cited:2022 Jun 9]. Available from:https://www.reuters.com/article/ uk- healthcoronavirus-morocco-idUSKBN29R1O0

[16] Morocco – COVID19 Vaccine Tracker [Internet]. [cited: 2022 Jun 9]. Available from:https://covid19. trackvaccines.org/ country/morocco/

[17] Covid19 : Une campagne de vaccination réussie dépend aussi de la chaîne de froid | UNICEF [Internet]. [cited: 2022 Jun 8]. Available from: https://www.unicef.org/morocco/recits/ covid19%E2%80%AF-une-campagnede- vaccination-r%C3%A9ussied% C3%A9pend-aussi-de-lacha% C3%AEne-de-froid

[18] Morocco – United States Department of State [Internet]. [cited: 2022 Jun 9]. Available from: https://www.state.gov/ countries-areas/morocco/

[19] The United States delivers 850,590 doses of Pfizer vaccine to Morocco - U.S. Embassy & Consulates in Morocco [Internet]. [cited: 2022 Jun 9]. Availablefrom:https://ma. usembassy.gov/theunited- states-delivers-850590-doses-ofpfizer-vaccine-to-morocco/

[20] Ministère de la Santé et de la Protection Sociale. Campagne Nationale de vaccination contre le virus de la COVID-19 [Internet]. 2021 [cited: 2022 Jun 13]. Available from: https://www.sante.gov.ma/pages/actualites. aspx?idactu=431

[21] Ministère de la Santé et de la Protection Sociale. Bulletin quotidien COVID-19 [Internet]. 2022 Jun [cited 2022 Aug 16]. Available from: http://www.covidmaroc.ma/Documents/BULLETIN/08_07_2022.Covidose.MAROC.pdf?fbclid= IwAR0UbY5SsaGV6zeK_V0sS24ARpUHEm8wbFfX1H_rqGdRO121qciLvgD6jLI

[22] Drissi Bourhanbour A, Ouchetto O. Morocco achieves the highest COVID-19 vaccine rates in Africa in the first phase: what are reasons for its success? Journal of Travel Medicine. 2021;28(4):1

[23] Khalis M, Boucham M, Luo A, Marfak A, Saad S, Aboubacar CM,et al. COVID-19 vaccination acceptance among Health Science Students in Morocco: A Cross-Sectional Study.Vaccines. 2021;**9**(12):1451

[24] Samouh Y, Sefrioui MR, Derfoufi S, Benmoussa A. Acceptance du vaccin anti-COVID-19 au Maroc: étude transversale auprès des étudiants. The Pan African Medical Journal. 2021;**2021**:38

[25] Khalis M, Hatim A, Elmouden L, Diakite M, Marfak A, Ait El Haj S, et al. Acceptability of COVID-19 vaccination among health care workers: a cross-sectional survey in Morocco. Human Vaccine Immunotherapy. 2022;**17**(12):5076

[26] Berni I, Menouni A, Filali Zegzouti Y, Kestemont MP, Godderis L, el Jaafari S. Factors associated with COVID-19 vaccine acceptance in Morocco: Applying the health belief model. Vaccines. 2022;**10**(5):784

[27] Morocco Continues Crackdown on Coronavirus Fake News [Internet]. [cited: 2022 Jun 11]. Available from: https://www.moroccoworldnews.com/2020/03/296591/moroccocontinues- crackdown-on-coronavirusfake-news

[28] HM the King Chairs Launching Ceremony of Covid-19, Other Vaccines Manufacturing Plant in Benslimane | Ministère de l'Industrie et du Commerce [Internet]. [cited: 2022 Jun 9]. Available from: https://www.mcinet.gov.ma/en/news/hm-king-chairs-launchingceremony- covid-19-other-vaccinesmanufacturing-plant-benslimane

[29] le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale. Maladie due au nouveau coronavirus - La veille sanitaire au Maroc [Internet]. 2022 [cited: 2022 Jun 13]. Available from: http://www.covidmaroc.ma/Pages/Accueilfr.aspx

3-bo‘lim

COVID-19 ga qarshi vaksinalar – yangi yo‘nalishlar

6- bob

COVID-19 pandemiyasining chekinishi: tezkor vaksina ishlab chiqarish va tasdiqlash

Wilson Lewis Mandala

Abstrakt

1798-yilda chechakka qarshi vaksina muvaffaqiyatli ishlab chiqarilgan paytdan boshlab vaksinalar ko‘plab yuqumli kasalliklarning oldini olish va nazorat qilishning eng ishonchli vositasi ekanligi isbotlangan, chunki ular hayot uchun xavfli infektsiyalar tufayli yuzaga keladigan o‘limlar sonini sezilarli darajada kamaytiradi. COVID-19 dan oldingi davrda vaksinalarni ishlab chiqish, sinovdan o‘tkazish va yakuniy tasdiqlash o‘ttiz yillab davom etar va bu tartibga solish organlari tomonidan odatiy jarayon sifatida qabul qilinar edi. Biroq halokatli COVID-19 pandemiyasi Xitoyning Uxan shahrida SARS-CoV-2 ning birinchi holati qayd etilgan kundan boshlab olti oy ichida bir nechta vaktsinalarning ishlab chiqilishi va tasdiqlanganiga guvoh bo‘ldik. COVID-19 vaksinalarini ishlab chiqarish, tasdiqlash tezligi va osonligi vaksinologiya sohasidagi ilmiy qarashlarning o‘zgarishini keltirib chiqardi hamda bu ko‘plab yuqumli kasalliklar uchun vaksinalarni ishlab chiqarish mumkin bo‘lgan muhitni yaratdi. Ushbu bobda vaksinani ishlab chiqarish va tasdiqlash jarayoni ko‘rib chiqiladi, qolaversa, vaksina afzalliklari, turlari va qanday ishlashi muhokama qilinadi. Shuningdek, COVID-19 pandemiyasidan olingan saboqlar OIV/OITS, sil va bezgak kabi o‘lim darajasi yuqori va o‘ta yuqori bo‘lgan boshqa halokatli kasalliklarga qarshi vaksinalarni tezkor ishlab chiqish, sinovdan o‘tkazish va tasdiqlashga qanday hissa qo‘shishi mumkinligi o‘rganiladi.

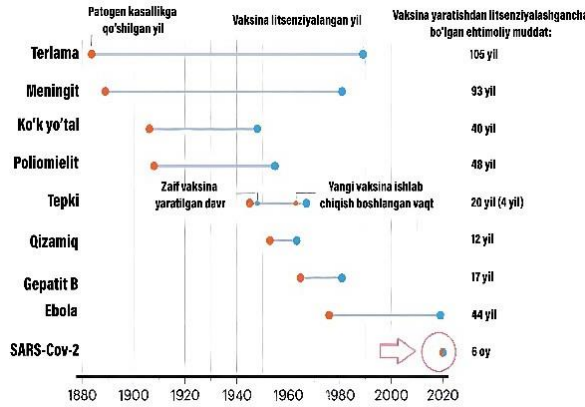
Kalit so‘zlar: vaksinalar, COVID-19, OIV/OITS, sil, bezgak

1. Kirish

Yillar davomida vaksinalar qator yuqumli kasalliklarning oldini olish, nazorat qilish va ayrim hollarda ularni bartaraf etishning eng ishonchli vositalaridan biri ekanligini isbotladi. Agar ular bexato hamda to‘g‘ri yosh va bosqichda qo‘llanilsa, odamlar emlangan kasallik bilan bog‘liq kasallanish va o‘lim kamayadi yoki hatto yo‘qoladi [1]. COVID-19 pandemiyasi davridan oldin vaksinalarni ishlab chiqish, sinovdan o‘tkazish va yakuniy tasdiqlash 10 yoki hatto 30 yilni olardi [2, 3]. Biroq COVID-19 pandemiyasining to‘satdan paydo bo‘lishi virusli kasallikka qarshi yuzdan ortiq vaksina ishlab chiqilishiga sabab bo‘ldi (**1-jadval**), ulardan ba’zilari foydalanish uchun allaqachon tasdiqlangan (7.1-bo‘limga qarang) va millionlab odamlarning hayotini saqlab qolgan. Bundan ham muhimi, COVID-19 pandemiyasi davrida yangi vaksinalarni tasdiqlash jarayoni

	Vaksina platformasi	Vaksinaga nomzodlar soni	Jami nomzodlar %
1	Oqsilli subbirlik	43	34
2	Virusli vektor (bo'linmaydigan)	18	14
3	DNK	14	11
4	Inaktivatsiyalangan virus	17	14
5	RNK	21	17
6	Virusli vektor (bo'linadigan)	2	2
7	Virussimon zarracha	5	4
8	rVV + APC	2	2
9	Tirik zaiflashtirilgan virus	2	2
10	nrVV + APC	1	1

1-jadval.
Turli xil COVID-19 vaksinalarining soni (va jami ulushi) ularni ishlab chiqarish platformasiga qarab tasniflangan (rVV = bo'linadigan virusli vektor, nrVV = bo'linmaydigan virus vektor, APC = antigen taqdim qiluvchi hujayra).



1- rasm.
Patogen va u bilan bog'liq kasallik o'rtasidagi sababchi bog'liqlikni o'rnatish vaqtidan boshlab to'liq ishlab chiqilgan va sinab ko'rilgan vaksina tasdiqlangan hamda foydalanish uchun litsenziyalangan vaqtgacha (yillarda) taxminiy davomiylik (Ball dan moslashtirilgan [4]).

g'oyat qisqa muddatda amalga oshirildi, masalan, Pfizer COVID-19 vaksinasi, Xitoyning Uxan shahrida birinchi SARS-CoV-2 holati rasman aniqlanib, xabar qilinganidan atigi 6 oy o'tgach **(1- rasm)** global miqyosda foydalanish uchun tasdiqlandi [3]. Ushbu COVID-19 vaksinalarini ishlab chiqarish va tasdiqlash tezligi vaksinologiya olamida qarashlar o'zgarishiga olib keldi, ba'zi olim va siyosatchilar vaksinani ishlab chiqish sohasida inqilob yuz berdi deb hisoblashadi. Biroq, bu burilish nuqtasi ham ba'zi bir dolzarb savollarni tug'diradi, masalan: bunday tez ishlab chiqarilgandek "ko'rinadigan" vaksinalarning qabul qilgan shaxslarga qisqa va/yoki uzoq muddatli ta'sirlari bormi? Nega vaksina ishlab chiqaruvchi farmatsevtika kompaniyalari o'tmishda OIV/ OITS, sil hamda bezgak kabi muhim va halokatli yuqumli kasalliklarga qarshi vaksinalarni unday tezlikda ishlab chiqara olmaganlar? COVID-19 vaksinalarini ishlab chiqarish platformalarida COVID-19 ga qaraganda ancha uzoq vaqtdan beri mavjud bo'lgan boshqa yuqumli kasalliklar uchun vaksinalarni ishlab chiqarishni tezlashtirish uchun qo'llash mumkin bo'lgan saboqlar yoki yangi innovatsion usullar mavjudmi?

Ushbu bobda vaksinalarni ishlab chiqish dunyosiga nazar tashlanadi va COVID-19 ga qarshi vaksinalarning tez va samarali ishlab chiqarilishi hamda tasdiqlanihsidan qanday hulosalar chiqarilishi mumkinligi to‘g‘risida fikr yiuritildi.

2. Vaksinalar tarixi

Vaksinalar yuqumli kasallik qo‘zg‘atuvchi patogendan olingan yoki sun'iy ravishda ishlab chiqarilgan o‘ziga xos antigenga qarshi immunitetni xavfsiz tarzda qo‘zg‘atish uchun ishlatilishi mumkin bo‘lgan biologik vositalardir [5]. Immunitet tizimi vaksinaga javob berish uchun muvaffaqiyatli va xavfsiz tarzda rag‘batlantirilgandan so‘ng emlash jarayoni ushbu patogenning keyingi ta’sirida infektsiya yoki kasallikdan himoya qiladi [5]. Edvard Jenner 1796-1798 yillarda odamlarni chechakka qarshi emlash uchun sigir chechagidan foydalangan holda birinchi vaksinani ishlab chiqqan deb hisolblanadi [6]. Ammo bundan avvallar odamlarga yuqumli kasallik qo‘zg‘atuvchining biologik materiali bilan emlashning qadimiy amaliyoti Jennerning yangi tajribalaridan bir necha asr oldin Hindiston, Turkiya va Xitoy kabi turli mamlakatlarda qo‘llanilgan[6].

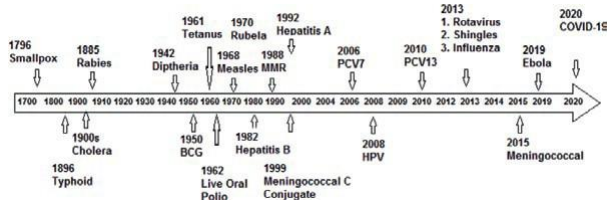
Jennerning chechakka qarshi vaksinasi turli mamlakatlarda muvaffaqiyatli qo‘llanilgan bo‘lsa- da, haqiqiy vaksinatsiya hali emlanmaganlarni emlash uchun allaqachon emlangan shaxsdan to‘plangan biologik material odamdan odamga ko‘chirish orqali amalga oshirilgan [7]. Natijada Lui Paster kasallik qo‘zg‘atuvchi patogenlardan olingan materiallar yordamida odamlarni emlashning zamonaviy usulini yaratdi, u tovuq vabosi va odam quturishiga qarshi 1885-yilda yaratilgan samarali vaksinalar muallifidir [7].

Keyingi yirik innovatsiya amerikalik ikki olim Daniel Elmer Salmon va Teobald Smitga tegishli bo‘lib, ular o‘ldirilgan patogenlarga asoslangan vaksinalarni yaratdilar [6, 7]. Keyinchalik bu usul orqali XIX asr oxirigacha terlama, vabo va o‘latga qarshi vaksina yaratildi. O‘shandan beri yuqorida **2-rasmda** keltirilgan yana ko‘plab vaksinalar ishlab chiqildi.

Yigirmanchi asrda gripp va rotavirus kabi yuqumli kasalliklarga qarshi vaksinalar ishlab chiqildi va ular tirik zaiflashtirilgan, butunlay o‘ldirilgan patogenlar yoki oqsil, polisaxaridlar kabi antigenlarni o‘z ichiga olgan yoki patogenning bir bolagidan iborat subbirlik vaksinalar edi. 1986 yilda birinchi genetik muhandislik yo‘li bilan vaksina ishlab chiqildi va bu gepatit B ga qarshi vaksina edi[7].

3. Vaksinalarning umumiy tarkibi

Sog‘lom odamni emlashdan yagona maqsad immunitet tizimini rag‘batlantirish, oldindan qurollantirish va keyingi infeksiyalar yoki kasalliklarga tayyorlashdir [5]. Shu bois ham har bir vaksinaning tarkibi juda muhim, chunki har bir asosiy ingrediyent patogenga qarshi keyingi infeksiyalar paytida yuqori darajada rivojlangan inson immunitet tizimi tomonidan identifikatsiya qilinishi, tan olinishi, javob berishi va eslab qolinishi uchun mo‘ljallangan [7]. Deyarli barcha vaksinalarning asosiy tarkibiy qismi infeksiyani qo‘zg‘atuvchi patogen organizmdan olingan oqsil antigenlari (ayrimlari, ayniqsa polisaxarid vaksinalari bundan mustasno) yoki patogenlarning tarkibiy qismlariga o‘xshash sintetik antigenlardan iborat [8].



2- rasm.
Turli xil kasalliklarga qarshi vaksina turlarini ishlab chiqish muddati.

Bundan tashqari, vaksinalar odatda tabiiy yoki yordamchi moddalarga ega bo‘lib, ular vaksina (immunogenligi) ga qarshi immunitetni oshirishga yordam beradi.

Vaksinaning antigen komponenti to‘g‘ridan-to‘g‘ri ma’lum bir patogenga moslashtirilgan immunitet reaksiyasini keltirib chiqaradigan bo‘lsa, o‘z navbatida yordamchi moddalar patogen bilan bog‘liq molekulyar belgilarni (PAMP) taniydigan belgini aniqlash retseptorlari (PRR) orqali tug‘ma immunitet tizimi bilan o‘zaro ta’sir qiladi [9]. Ular, shuningdek, vaksina ishlab chiqarilgandan keyin va saqlash davrida vaksina barqaror va samaradorligini ta’minlaydigan stabilizatorlarni, ishlab chiqarish bosqichida ifloslanishning oldini olishga qaratilgan ba’zi antibiotiklarni, polisorbat 80 kabi emulsifikatorlarni hamda ishlab chiqarish va saqlash bosqichlarida vaksinada har qanday bakteriya yoki zamburug‘lar hosil bo‘lishidan himoya qiluvchi konservantlarni o‘z ichiga oladi [8]. Vaksina ishlab chiqarish jarayonida qo‘llaniladigan boshqa mahsulotlar orasida tuxum yoki xamirturush zamburug‘i oqsillari, formaldegid va kislotalik regulyatorlari bo‘lishi mumkin [5].

4. Vaksinalar qanday ishlaydi

Emlash bilan sinonim bo‘lgan vaksinatsiya – ma’lum patogen organizmning biologik mahsulotini (tabiiy yoki ishlab chiqarilgan) boshqa sog‘lom odamning tanasiga keyingi infektsiyalar yoki o‘ziga xos patogen keltirib chiqaradigan kasalliklardan himoya qilish maqsadida insonning immun reaksiyasini qo‘zg‘atish uchun kiritish jarayonidir. [5, 8].

Vaksina organizmga kiritilgandan so‘ng uni antigeni dendritik hujayralar (DC), makrofaglar, Langergans va B hujayralari kabi organizmning antigen taqdim qiluvchi hujayralari (APC) tomonidan tan olinadi. Antigenni tanib olish qisman patogen bilan bog‘liq molekulyar belgilar (PAMPs) deb nomlanuvchi oqsillar to‘plami orqali amalga oshiriladi, ular belgini aniqlash retseptorlari (PRRs) deb nomlanuvchi APC sirtlarida tollga o‘xshash retseptorlar (TLR) tomonidan tan olinadi [8]. Antigen ma’lum bir patogenga qarshi adaptiv immun javobning o‘ziga xosligini yo‘naltirsa-da, adjuvantlar PRR va PAMP larning o‘zaro ta’siri orqali tug‘ma immun javobni rag‘batlantiradi [9].

Fagotsitozga uchragandan so‘ng kiritilgan antigenler peptid bo‘laklariga qayta ishlanadi (hazm qilinadi) va asosiy gistokompozitsiya kompleksida (MHC) yoki I sinf (CD8 + T hujayralari uchun) yoki II sinf (CD4 + T hujayralari uchun) ko‘rsatiladi. Sitoplazmada ishlab chiqarilgan yoki unga kiradigan vaktsina antigenleri, masalan, jonli zaiflashtirilgan viruslar, MHC I sinfida endogen antigenni qayta ishlash yo‘li deb nomlanuvchi jarayonda ko‘rsatiladi. MHC-sinf I- ko‘rsatilgan antigenler CD8+ T hujayralari uchun T hujayra retseptorlari (TCR) tomonidan tan olinadi.

Aksincha, hujayralarga kiradigan antigenler *orqali* fagotsitoz jarayoni, masalan, o'lik yoki nofaol vaksinalar yoki rekombinant oqsillardan kiritilgan antigenlar yoki infeksiyalangan hujayralardan ajralib chiqadigan antigenler MHC-II da ekzogen antigenni qayta ishlash yo'li bilan namoyon bo'ladi va T-yordamchi (CD4+) hujayralari tomonidan tan olinadi [5, 10].

Natijada, MHC larda vaksina antigenlarini taqdim etuvchi faollashtirilgan APC lar ikkilamchi limfoid organlarga (SLO) ko'chib o'tadi, masalan, drenajlovchi limfa tugunlari va taloq, ular T-hujayra hududlarida yangi T hujayralariga duch kelishadi [11]. MHC/TCR bilan bog'lanish orqali antigen taqdim qiluvchi APC va T hujayralari o'rtasidagi o'zaro ta'sir yangi T hujayralarining effektor hujayralariga differensiatsiya va ko'payishiga olib keladi. MHC-II / TCR bog'lanishi, ligand- retseptorlar o'zaro ta'siri va sitokinlarning atrof-muhitni qo'llab-quvvatlashiga javoban, CD4 + T- yordamchi (T_H) hujayralari T_H1, T_H2 T_H17 yoki tartibga soluvchi T hujayralariga farqlanadi.Shulardan T_H1 hujayralar IFN-g ni chiqaradi, bu esa o'z navbatida sitotoksik T hujayralarining faollashishi va kengayishini rag'batlantiradi, T_H2 esa asosan IL-10, IL-4, IL-5 va IL-13 [5] kabi boshqa sitokinlarni chiqaradi.

Bundan farqli o'laroq, TCR/MHC-I o'zaro ta'siridan keyin va T_H1 ning INF-y, CD8+ T hujayralari orqali bergan yordami bilan hujayralar sitotoksik hujayralarga differensiyalanadi, ular qisman zararlangan hujayralarni tanib, yo'q qiladi va shu bilan organizmni viruslar kabi hujayra ichidagi patogenlardan himoya qiladi. Vaksina antigenlarining taqdimoti va tan olinishiga javoban hosil bo'lgan effektor hujayralarga qo'shimcha ravishda, CD4+ va CD8+ hujayralari ham markaziy xotira va effektor xotirasi kabi xotira hujayralariga ajralib turadi. Xotira hujayralari antigenni qayta stimulyatsiya qilish yoki patogen bilan keyingi to'qnashuvda javob berish va klonal hovuzni kengaytirish uchun zarurdir [12].

IFN-y ishlab chiqarishga qo'shimcha ravishda, T_H1 hujayralari turli xil B hujayralar quyi to'plamlari tomonidan IgG_1 va IgG_3 antitanachalarlarini ishlab chiqarishda ishtirok etadilar [5], T_H2 hujayralari esa IL-4, IL-5 va IL-13 ni chiqaradi, bu esa B hujayralarining rivojlanishi, o'sishi va B xotira hujayralari (MBC) va antitanachalarlarni ajratuvchi plazma hujayralarida (PC) farqlanishiga yordam beradi. T hujayralarining boshqa ikkita kichik to'plami, follikulyar T yordamchisi (T_FH) va T_H17, mos ravishda yuqori afiniteli antitanachalarlar va shilliq qavat immunitetini yaratish uchun zarurdir. T_FH B hujayrasining yaqinlik yetukligi, yuqori yaqinlikdagi germinal markaz (GC) B hujayralarini tanlashni va GC reaksiyasining davomiyligini tartibga soladi [13, 14]. O'z navbatida, bardoshli GC reaksiyasi GC B hujayralarining yuqori yaqinlikdagi MBC va antitanachalarlarni ajratadigan uzoq yashovchi plazma hujayralarga (LLPC) differensiatsiyasini qo'llab-quvvatlaydi [5, 13].

MBC lar vaksinadan kelib chiqadigan immunitetda asosiy hisoblanadi, chunki ular antigen bilan qayta uchrashgandan so'ng tezda kengayib, antitanachalar chiqaradigan plazma hujayralariga (ASPCs) differensiallashadi va shu bilan antigen kelib chiqqan joydan kasallik qo'zg'atuvchi patogendan tezda mustahkam himoya qiladi [5, 10]. LLPC bir necha oydan o'n yillargacha bo'lgan vaqt oralig'ida antitanachalarlarni ishlab chiqarish uchun drenajlovchi limfa tugunlari (dLN) germinal markazlaridan suyak iligiga o'tadi [12]. Bundan tashqari, ushbu LLPC lar terminalda farqlanadi va MBC lardan farqli o'laroq, antitanachalarlarni ishlab chiqarish uchun reaktivatsiya yoki antigen bilan qayta uchrashishni talab qilmaydi. Bu LLPC lar tomonidan ishlab chiqarilgan neytrallashtiruvchi antitanachalarlarning yuqori darajasi bo'lib, u odamni qayta infeksiyadan himoya qiladi [5]. APC vazifasini bajaradigan B hujayralari T hujayralariga bog'liq bo'lgan B hujayralarining faollashuvi deb ataladigan T_H bilan aloqa qilishdan oldin vaksina antigenini taniy oladi va ularga javob beradi. Klassik APC larda bo'lgani kabi, vaksina kiritilgandan so'ng B hujayralari antigenlarni taniydi va o'z ichiga oladi va belgini aniqlash retseptorlari (PRR) faollashgandan so'ng antitanachalarlarning birinchi to'lqinini ishlab chiqaradigan qisqa muddatli antitanachalar chiqaradigan hujayralarga, plazmablastlarga ajralib chiqadi. Biroq, T_H hujayralarining yordami bo'lmasa, B hujayralari yuqori yaqinlikdagi antitanachalar IgG ajraladigan hujayralarga o'tish bosqichiga o'tmaydi, aksincha, past yaqinlikdagi IgM ni ajratishda davom etadi [8].

5. Vaksina turlari

Vaksinalarning qaysi xususiyatlaridan foydalanilganiga qarab guruhlashning turli usullari mavjud. Ular allaqachon litsenziyalangan yoki hali ham tadqiq qilinayotgan vaksinalar sifatida tasniflanishi mumkin [8]. Ular, shuningdek, organizmga kiritilgandan so‘ng takrorlanishni davom ettirish qobiliyatiga qarab tasniflanishi mumkin, shuning uchun ba’zilari tirik, boshqalari esa o‘lik vaksina deb nomlanadi [5]. Vaksinalarni ishlab chiqarishda foydalaniladigan texnologik platformaga qarab ham tasniflash mumkin. Shunday qilib ushbu uchinchi mezondan foydalanib, vaksinalar quyidagi turlarga bo‘linishi mumkin, ularning ba’zilari an'anaviy guruhga kiradi, boshqalari esa "Keyingi avlod vaksinalari" deb ataladi (**3-rasm**) [8].

5.1 An'anaviy vaksina texnologiyalari

5.1.1 Tirik zaiflashtirilgan vaksinalar

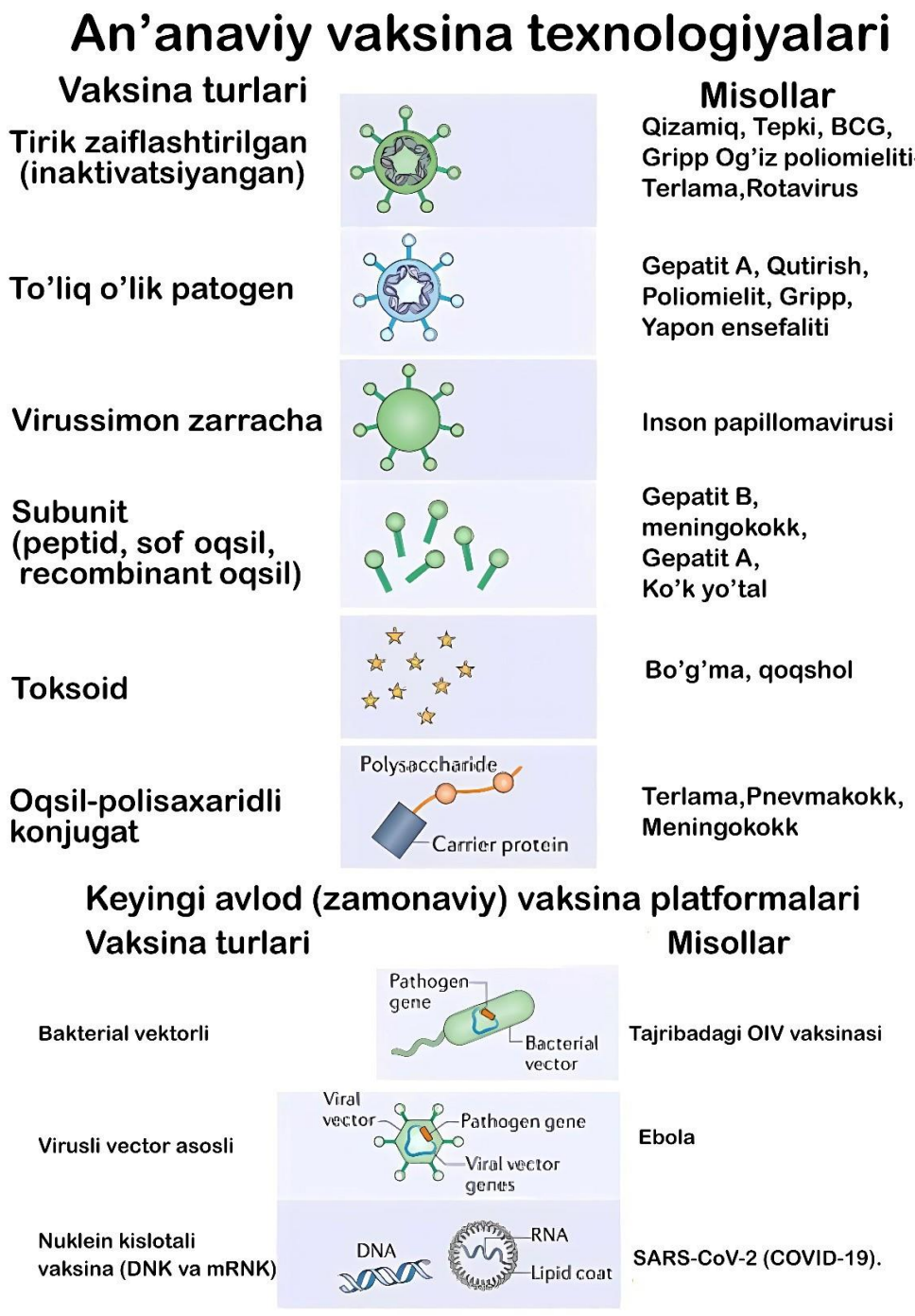
Tirik zaiflashtirilgan vaksinalar, shuningdek replikatsiyaga layoqatli vaksinalar sifatida ham tanilgan, virulentligi sezilarli darajada pasaygan zaiflashgan patogenlardan tayyorlanadi. Zaiflashtirilgan patogenlarning asosiy xususiyati shundaki, ular tabiiy infeksiyaga xarakterli ravishda taqlid qiladi, chunki ular tana hujayralarini yuqtirish va tana ichida ko‘payish qobiliyatini saqlab qoladi [15]. Ushbu turdagi vaksinalarning asosiy farqlovchi xususiyati kasallik qo‘zg‘atmasdan yoki virulentlikka qaytmasdan patogenning replikatsiya potensialini saqlab turish qobiliyatidir.

Tirik zaiflashtirilgan vaksinalarning yaxshilangan immunogenligi odatda tug‘ma immunitet hujayralarining molekulyar sensorlarini faollashtirish va barqaror antigen ifodasi va taqdimoti bilan erishiladi. Dendritik hujayralar (DC) kabi klassik antigen taqdim qiluvchi hujayralar (APC)da belgini aniqlash retseptorlari (PRR) faollashishi kostimulyator molekulalarning [16] ko‘tarilishiga olib keladi va turli sitokinlarning ekspressiyasini oshiradi, bu esa o‘z navbatida, T_H1 hujayralarining differensiatsiyasi va faollashishiga olib keladi va shu bilan yanada kuchli hujayrali immunitet reaksiyalarini ta’minlaydi. [10]. Ko‘plab zaiflashtirilgan vaksinalar, masalan, chechakka qarshi vaksinalar hozirda ba’zi mamlakatlarda maymunchechakka qarshi qo‘llaniladi, yordamchi vositaga muhtoj emas va umrbod immunitetni ta’minlash uchun bir martalik doza kifoya qiladi [16]. Biroq, ushbu turdagi vaksinalarning asosiy kamchiliklari ularning sog‘lom insonlarda, lekin ko‘pincha immuniteti zaif odamlarda, masalan, OIV bilan kasallanganlarda kasallik chaqirishi mumkin. Ushbu turdagi vaksina ishlab chiqarishda katta mehnat talab qilsa-da, ular o‘nlab yillar davomida poliomielit va qizamiq kabi virusli kasalliklarga qarshi muvaffaqiyatli qo‘llanilgan (**3- rasm**).

5.1.2 To‘liq nofaol (o‘lik) vaksinalar

Odatda bir-birining o‘rnida ishlatilsa-da, "o‘lik vaksinalar" atamasi odatda bakterial kasalliklarga qarshi vaksinalarga nisbatan qo‘llaniladi, "nofaol vaksinalar" esa virusli infeksiyalar uchun mo‘ljallangan vaksinalarga tegishli [10]. Ushbu turdagi vaksinalar virulent patogenlarning o‘ldirilgan shaklidan olinadi va odatda fizik, kimyoviy usullar yoki ikkalasining kombinatsiyasi orqali amalga oshiriladigan o‘ldirish yoki inaktivatsiya jarayoni bilan gumoral vositachi immun reaksiyasini rag‘batlantiradi.

Ushbu turdagi vaksinalar zaiflashtirilgan turga qaraganda nisbatan xavfsizroqdir, chunki inaktivatsiya yoki o‘ldirish har qanday keyingi tana ichidagi patogen replikatsiyani va virulentlikka qaytishga olib kelishi mumkin bo‘lgan funksiya mutatsiyalarining potentsial ortishining oldini oladi [8, 17].



3- rasm.
Vaksina turlari: ularni ishlab chiqarishda qo'llaniladigan ilmiy texnologiyalar asosida guruhlangan va hozirda qaysi patogenlarga qarshi qo'llanilayotganligini ko'rsatadigan har xil turdagi vaksinalarning qisqacha mazmuni (Pollard va Bijker tomonidan moslashtirilgan [5]).

Bundan tashqari, ushbu vaktsinalar bir nechta maqsadlarga nisbatan juda keng immun javob beradi, chunki immunizatsiya jarayonida butun patogen ishlatiladi.

Ularni ishlab chiqarish ham arzonroq va termostabil bo‘lganligi sababli ular nisbatan uzoq vaqt davomida saqlanishi mumkin [7]. Ushbu turdagi vaksinalarning asosiy kamchiligi shundaki, hujayra ichidagi patogenlarga qarshi hujayra immunitetini qo‘zg‘atish qobiliyatining cheklanganligidir. Bundan tashqari, past immunogenlik tufayli uzoq muddatli himoya qilish uchun nisbatan katta doza va muntazam buster inyeksiyalar talab qilinadi. Ishlab chiqarish arzonroq bo‘lsa-da, yuqori doza va muntazam qo‘llash potensiali noxush hodisalarni va ishlab chiqarish xarajatlarini oshiradi hamda vaksinalarning muvofiqligini kamaytiradi. Biroq bu vaksina samaradorligi dozani ko‘paytirish yoki formulaga adjuvant qo‘shish orqali sezilarli darajada oshishi mumkin [10]. Ushbu turdagi emlash gepatit A, Zika virusi, poliovirus, yapon ensefalit virusi, difteriya va qoqshol [17] kabi kasalliklarga qarshi ishlatilgan.

5.1.3 Virussimon zarrachalarga qarshi vaksinalar

Virussimon zarrachalar (VLP) – o‘lchami, shakli va sirt oqsillari kabi xususiyatlarda mahalliy virusning morfologiyasiga taqlid qilish uchun mo‘ljallangan makromolekulyar birikmalar. VLPlarni lipid konvertining mavjudligi yoki yo‘qligi va kapsidni tashkil etuvchi oqsil qatlamlari soniga qarab ikki guruhga bo‘lish mumkin [18]. VLP asosidagi vaksinalar B hujayralarini nishonga olish, MHC-II da antigen taqdimoti va T_H1 hujayralarining faollashuvidan keyin kuchli antitanachalar reaksiyalarini qo‘zg‘atish uchun mo‘ljallangan. Jarayon VLP larning klassik yoki follikulyar dendritik hujayralar yoki subkapsulyar makrofaglar yoki B hujayralari tomonidan ichkilashtirilishi bilan boshlanadi. Keyin VLPs yuzasida ko‘p valentli epitoplar ko‘rsatiladi, ular B hujayra retseptorlari (BCR) bilan o‘zaro ta’sir qilish va o‘zaro bog‘lanishni osonlashtiradi.

Boshqa an'anaviy vaksinalar bilan solishtirganda ushbu vaksina texnologiyasining yuqori ta’siri tug‘ma immunitet tizimining hujayralari bilan multivalent o‘zaro ta’siri (avidlikning oshishi) bilan bog‘liq bo‘lib, bu ularning faollashishiga olib keladi. Ilgari bu texnologiya inson papillomavirusiga qarshi vaksina yaratishda qo‘llanilgan va hozirda Chikungunya, Zika [8] va SARS-CoV-2 [19] viruslariga qarshi vaksinalar ishlab chiqilmoqda.

5.1.4 Sintetik peptidli vaktsinalar

Epitop vaksinalari deb ham ataladigan peptidga asoslangan sintetik vaksinalar peptidlardan ishlab chiqarilgan subbirlik vaksinalardir. O‘z navbatida, bu peptidlar to‘g‘ridan-to‘g‘ri yoki kuchli immun reaksiyalarini qo‘zg‘atuvchi antigen epitoplarini taqlid qiladi [20]. Ushbu peptidga asoslangan sintetik vaksinalar tirik zaiflashtirilgan yoki o‘lik vaksinalarga qaraganda nisbatan xavfsizroq va Gepatit C, Gripp va COVID-19 kabi yuqumli kasalliklarga qarshi samaradorligini ko‘rsatdi [21]. Bundan tashqari, vaksinalarda biologik ifloslanish yo‘q, chunki ular kimyoviy sintezlanadi va peptidlar o‘ziga xos tarzda aniq ishlab chiqilishi mumkin. Bundan tashqari, sintetik bo‘lganligi sababli bir nechta epitoplarga ega bo‘lgan yagona peptidli vaksinani loyihalash mumkin bo‘lib, u bir vaqtning o‘zida bir nechta kasalliklar uchun immun javob berish imkoniyatiga ega bo‘ladi. Biroq bu turdagi vaksinalarning asosiy kamchiliklari ularning zaif immunogenligi va hujayra ichidagi beqarorligidir [20, 21].

5.1.5 Toksoidlarga qarshi vaksinalar

Ba’zi patogenlar, masalan, bakteriyalar kasallik qo‘zg‘atuvchining o‘zi emas, balki kasallik uchun mas'ul bo‘lgan ekzotoksin ishlab chiqarish orqali kasallikni keltirib chiqaradi. Ushbu patogenlarga misol qilib, qoqshol, difteriya, botulizm, vabo va psevdomembranoz kolit kabi kasalliklarni keltirib chiqaradiganlar kiradi [10].

Toksoid vaksinalar, shuningdek, fraksiyali inaktivlangan vaksinalar sifatida ham tanilgan, bunday toksinlarning inaktivatsiyasidan olingan va bu vaksinalar kasallik keltirib chiqaradigan toksinlarga qarshi immunitetni hosil qiladi. Toksinni vaksinaga aylantirish uchun uni faolsizlantirishga toksinlarni formaldegid kabi kimyoviy moddalar ta'sirida qo'llash orqali erishish mumkin, bu esa spetsifik aminokislotalarning tuzilishini o'zgartirishga yoki toksin tarkibida kichik konformatsion o'zgarishlarni keltirib chiqarishga olib keladi. Bu, o'z navbatida, toksinlarning inson to'qimalariga har qanday potensial patologik ta'sirining oldini oladi va zararsizlantiradi, shuningdek patogenning invazivligini bilvosita kamaytiradi va shu bilan uni zararsiz qiladi [22].

Antitoksin reaksiyalari odatda haqiqiy bakteriyaga yo'l qo'ymaganligi sababli kasallikni keltirib chiqaradigan bakteriyalarni vaksina orqali yo'q qilishga erishilmaydi. Buning o'rniga, bakteriyalar normal immunitet reaksiyasi (tug'ma va moslashuvchan vositalar ishtirokida) yoki tegishli antibiotiklardan foydalanish yoki bakterial patogen va oddiy mikrobiota o'rtasidagi tabiiy raqobat yoki ularning har qanday kombinatsiyasi orqali dekolonizatsiya qilinadi. Toksoidlarga xos bo'lgan T hujayralarining javoblari asosan T_H1 hujayralariga asoslanadi [23], ular B hujayralarining faollashishi va differensiatsiyasini antitanachalar ishlab chiqaradigan plazma hujayralari va ikkilamchi infeksiyalar paytida muhim bo'lgan B xotira hujayralariga o'tkazadi. Adjuvant qo'shilishi odatda ushbu turdagi vaksinalarning immunitetini himoya qilish samaradorligini oshiradi va yashash davrini uzaytiradi[23].

5.1.6 Polisaxarid va polisaxarid kombinatsiyali vaksinalar

Dastlabki bakteriologik tadqiqotlar ko'plab patogenlar polisaxarid kapsulasi bilan o'ralganligini va bu kapsulaga qarshi spetsifik antitanachalarlar patogenning fagotsitozini kuchaytirganligini aniqlaganida polisaxarid kapsulasi potensial vaksina nomzodi deb hisoblangan [24]. Polisaxarid kapsulasi bo'lgan bakteriyalarga *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* kiradi va ular hayot uchun xavfli bo'lgan meningit, sepsis hamda pnevmoniya kabi infeksiyalarni keltirib chiqaradi [25]. Polisaxaridli vaksinalar patogen bakteriyalarning kapsula tuzilishini tashkil etuvchi peptidoglikan va glikoproteinlar kabi uglevodlarga asoslangan polimerlardan olinadi.

Ushbu turdagi vaktsinalarning kamchiliklaridan biri shundaki, polisaxaridli vaksinalar zardobdagi antitanachalarlarning yuqori titrlarini hosil qiluvchi katta yoshdagi kishilar uchun samarali bo'lsa-da, 2 yoshgacha bo'lgan bolalarda juda kam immunogenlik hosil qiladi yoki umuman hosil qilmaydi[21]. Bu polisaxaridlar oqsil segmentlaridan farqli o'laroq qayta ishlanmaydi va MHC molekulalarida ko'rsatilmaydi, lekin T hujayradan mustaqil bo'lib qoladi [8]. Bu molekulalarga qarshi antitanachalarlarni faqat kattalar ishlab chiqarishining sababi shundaki, taloqda joylashgan B hujayralarining ma'lum bir kichik turi, chegara hududi CD21 + B hujayralari (MZB) qobiqsiz yoki komplement bilan qoplangan polisaxarid antigenlarini aniqlash va bog'lashda muhim ahamiyatga ega va bu turdagi B hujayralari 2 yoshgacha bo'lgan chaqaloqlarda topilmaydi [26]. Polisaxarid vaksinalarining ushbu cheklovi adjuvantlarni qo'shish va glikokonjugatlar hosil qilish orqali bartaraf etiladi, bu T-hujayra reaktsiyasini qo'zg'atish va ularning immunogenligini oshirishga olib keladi [8]. Polisaxarid konjugatlar vaksinaning immunogenligini oshirish hamda chaqaloqlar va bolalarda himoyani yaxshilash maqsadida polisaxaridni difteriya yoki qoqshol toksoidlari kabi tashuvchi oqsil bilan kovalent biriktirish orqali hosil qiladi [27]. Polisaxarid zanjiri oqsil bilan bog'langan bo'lsa, mazkur molekulalarning ikkalasi ham MHC II sinfida taqdim etiladi va bu TCR tomonidan antigenlarni tanib olish hamda T_H javobini faollashtirishga olib keladi. T_H va B hujayralari o'rtasidagi keyingi o'zaro ta'sir titr hamda antitanachalarlarning sifatini, shuningdek B hujayra xotirasini yaxshilaydi [27].

5.2 Keyingi avlod (zamonaviy) vaksina texnologiyalari

Garchi an'anaviy vaksina platformalari so‘nggi o‘n yilliklarda ba’zi juda samarali vaksinalarni ishlab chiqishda muvaffaqiyatli ekanligi isbotlangan bo‘lsa-da, ularni ishlab chiqarish va sinovdan o‘tkazish jarayoni odatda yillar davom etadi (**1-rasm**). Shunday qilib, SARS-CoV-2 kabi pandemiya potensialiga ega bo‘lgan yangi paydo bo‘lgan patogenlarga qarshi vaksinalarni ishlab chiqish uchun klassik platformalardan foydalanish, odatda, ishlab chiqarish cheklovlari tufayli amalga oshirilmaydi [28]. Shu nuqtayi nazardan, pandemiya tahdidlariga tezda javob berish uchun foydalanish mumkin bo‘lgan zamonaviy platformalarni ishlab chiqish zarurati doimo mavjud bo‘lib kelgan. Bunday platformalar, shuningdek, dunyoning turli qismlarida joylashtiriladigan darajada ko‘p qirrali bo‘lishi va sanoat ishlab chiqarishi uchun osonlik bilan kengaytirish imkoniyatiga ega bo‘lishi zarur. Bu yerda yangi avlod vaksina platformalari an'anaviylariga qaraganda yaxshiroq ishlaydi. Quyida ushbu zamonaviy vaksina platformalaridan ba’zilari keltirilgan.

5.2.1 Bakterial vektorli vaktsinalar

So‘nggi paytlarda genetik jihatdan zaiflashgan mikroorganizmlar, patogen va simbiotik bakteriyalar rekombinant heterologik antigenlarni xavfsiz tarzda yetkazib berish uchun ishlab chiqilmoqda, ular hech qanday kasallikka olib kelmasdan tana immun tizimini rag‘batlantirishga yordam beradi. Ushbu tirik vektorlarning asosiy xususiyati ularning gumoral va/yoki hujayrali tizimli immunitetni, shuningdek, ayrim hollarda shilliq qavat immunitetini rag‘batlantirish qobiliyatidir. Ushbu turdagi vaksinalardan foydalanish shilliq qavat to‘qimalarining patogen kolonizatsiyasining oldini oladi, bu ko‘plab yuqumli patogenlar uchun birinchi aloqa nuqtasidir. Bundan tashqari, DNK vaksinalarini (5.2.3-bo‘limga qarang) va boshqa immun tizimini stimulyatsiya qiluvchi molekulalarni, masalan, sitokinlarni yuborish ushbu maxsus vektorlar yordamida amalga oshirilishi mumkin, ularning adjuvant xususiyatlari va ba’zan invaziv qobiliyatlari immunitet reaksiyasini kuchaytiradi [28] .

Yangi vaksinalarni ishlab chiqarish usullaridan biri sifatida tirik bakteriya hujayralaridan tashuvchi sifatida foydalanish yaxshi misoldir [29]. Bakterial tashuvchilarni patogen bo‘lmagan yoki patogen, ammo zaiflashgan tashuvchilar deb hisoblash mumkin. Aksariyat bakteriyalar shilliq pardalar orqali inson tanasiga infeksiyani olib kirganligi sababli ularni tashuvchi sifatida ishlatib, shilliq qavat to‘qimalariga vaksinalarni kiritish va shu bilan shilliq qavat immunitetini hosil qilish mumkin. Biroq ushbu turdagi vaksinalarning asosiy kamchiliklaridan biri, ayniqsa zaiflashtirilgan patogen bakteriyalar qo‘llanilganda bolalar, qariya va immuniteti zaif odamlarda, masalan, OIV bilan kasallanganlarda infeksiya xavfi yuzaga kelishidir. Shuning uchun patogen bo‘lmagan bakteriyalar, masalan, *Lactobacillus* turlari vaksina vektorlari sifatida ko‘proq mos keladi.[30]. Biroq, genetik muhandislik bakterial virulentlik uchun mas'ul bo‘lgan o‘ziga xos genlarni aniqlash va yo‘q qilish imkonini berdi, bu esa keyinchalik *Yersinia pestis* kabi patogen bakteriyalarni susaytirishga, bu esa virulentlikni tiklay olmaydigan vektor sifatida foydalanishga imkon beradi. [31]. Bundan tashqari, ushbu turdagi vaksina uchun antigen taqdimotini yaxshilash usullaridan biri sifatida sitokinlarning bir vaqtning o‘zida ekspressiya va sekretsiyasi kiritilgan, bu tug‘ma va adaptiv immunitet tizimlari tomonidan vaksinadan kelib chiqadigan immunitet reaktsiyasini yaxshilagan hamda immunologik xotirani kuchaytirgan [32] .

5.2.2 Virusli vektorga asoslangan vaksinalar

Virusli vektorga asoslangan vaksinalar viruslardan olingan bo‘lib, ular vektor magistraliga klonlangan bir yoki bir nechta antigenler uchun genlarni kodlash uchun

genetik jihatdan ishlab chiqilgan. Virusli vektorlarda replikatsiya yetishmovchiligi (replikatsiyaga layoqatsiz) bo'lishi mumkin, ammo baribir hujayralarni yuqtirish va kodlangan antigenni ifodalash qobiliyatini saqlab qoladi. Boshqa tomondan, replikatsiyaga layoqatli vektorlar hali ham replikatsiya qilish qobiliyatiga ega va shuning uchun ular klassik tirik zaiflashtirilgan vaksinalarga o'xshash hisoblanadi [8].

Ushbu turdagi vaksina kuchli gumoral va hujayrali (ham T_H, ham T_C hujayralari) javoblarni yaratish uchun tabiiy infeksiyaga taqlid qiladi. [33]. Virusli vektorga asoslangan vaksinalar yuqori immunogen bo'lishidan tashqari, ularni ishlab chiqarish osonroq, ba'zi hollarda inaktivlangan, tirik zaiflashtirilgan va rekombinant oqsil texnologiyalari bilan solishtirganda xavfsizroqdir. Ular bir martalik qabul qilish uchun yoki kuchli immun reaksiyasi tufayli aralash va mos keladigan geterologik vaksina rejimining tarkibiy qismi sifatida ishlab chiqilgan [34].

Ushbu vaksinalar bilan bog'liq asosiy qiyinchiliklar bu virusli vektorga oldindan immunitetning mavjudligi va antivektor immuniteti tufayli keyingi boshqaruv samaradorligini kamaytirishni o'z ichiga oladi. SARS-CoV-2 holatida vaksinalar Janssen/Jonson & Jonson tomonidan qo'llaniladigan inson adenovirusi 26 (Ad.26) va Oksford/AstraZeneca tomonidan qo'llaniladigan shimpanze adenovirusi (ChAd) vektori kabi past seroprevalentlikka ega vektorlar yordamida ishlab chiqilgan. Vaksinalar yaxshi natija berdi va simptomatik COVID-19 kasalligining oldini olishda mos ravishda 66% va 75% umumiy samaradorlikni ko'rsatdi [35-38].

5.2.3 Sintetik DNK vaksinalari

DNK vaksinalari mRNKdan nisbatan kattaroqdir, ular polianion va nukleazalarga sezgir bo'lib, hujayralarga passiv kirishning past samaradorligi bilan tavsiflanadi. Oldingi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, mushak ichiga yuborilgan sintetik DNK (SynDNK) turli xil hujayra turlarini, shu jumladan miotsitlar, keratinotsit va to'qimalarda yashovchi APC larni transfeksiyalash qobiliyatiga ega. U kiritilgandan so'ng DNK yadroga ko'chiriladi va tashuvchi RNKga (mRNK) transkripsiyalanadi va mRNK ribosomalar yordamida oqsillarni o'zgartirish uchun yadroga qayta eksport qilinadi [21] va bu yangi paydo bo'lgan oqsil antigeni bo'lib xizmat qiladi. Xuddi ekzogen antigen bilan bo'lgani kabi bu ichki ishlab chiqarilgan antigen ham MHC-I, ham II da taqdim etilishi mumkin, bu qisman T hujayralarining mustahkam javobini keltirib chiqaradi.

Antigenni ifodalovchi to'qimalarda yashovchi APClar immunitet reaksiyalarini boshlash uchun to'g'ridan-to'g'ri drenajlovchi limfa tuguniga o'tishi mumkin. Bundan farqli o'laroq, miotsitlarda antigen ekspressiyasi antigenni mahalliy muhitga o'zgartirish va sekretsiyasi orqali immun javoblarini keltirib chiqarishi mumkin. Bu transfeksiya qilinmagan APCl ar tomonidan MHC II sinfi bilan bog'liq bo'lgan o'zaro ta'sirni rag'batlantiradi. B hujayralari, shuningdek, ajratilgan yoki alohida oqsilni tanib olishi mumkin, bu ularning T hujayralaridan mustaqil faollashishiga olib keladi [40]. Ajralgan yoki alohida bo'lishidan qat'iy nazar, eruvchan antigen limfa tugunlariga oqishi mumkin, mahalliy va distal to'qimalarda antigen taqdimotini kengaytiradi, natijada germinal markazning reaksiyalari yaxshilanadi va limfa tugunlari tayyorlangan CD4 + va CD8 + T hujayralarining qayta kengayishiga olib keladi. Transfeksiyalangan miotsitlar MHC-I va CD80 kabi boshqa birgalikda ogohlantiruvchi molekulalarni tartibga soladi va yangi CD8 + T hujayralarini tayyorlash orqali T hujayralarining javoblariga hissa qo'shishi mumkin [41].

SinDNK vaksinalarining immun reaksiyalarining ham gumoral, ham hujayrali komponentlarini qo'zg'atishi mumkinligi ularning samaradorligini an'anaviy vaksina texnologiyalaridan ustunligini bildiruvchi o'ziga xos xususiyatlardan biridir. An'anaviy nofaol, zaiflashtirilgan va rekombinant subbirlik vaksina platformalari bilan solishtirganda sinDNK vaksinalarini tezroq, arzonroq va osonroq ishlab chiqarish mumkin [42] va bu ushbu platformadan, xususan, mRNKdan (5.2.4-bo'limga qarang) pandemiya sharoitida vaktsina yaratishda foydalanish uchun ideal hisoblanadi. Bundan tashqari, ular osongina liyofillanishi mumkin va termostabil bo'lib, an'anaviy faollashtirilgan yoki zaiflashtirilgan vaksinalarga qaraganda ancha yuqori farmatsevtik barqarorlikni namoyish etadi, bu esa dala sharoitida
uzoq muddat saqlash uchun qulay [8].

Oldingi tadqiqotlar genomik DNKga (gDNK) qo‘shilish ehtimoli yuqori bo‘lgan yadrodagi sintetik DNKning barqarorligi bilan bog‘liq ba’zi xavfsizlik muammolarini keltirib chiqargan bo‘lsa-da, yaqinda o‘tkazilgan eksperimentlar bu xavf juda minimal ekanligini ko‘rsatmoqda. Ijobiy klinik ma’lumotlarga qaramay DNKga asoslangan vaksina odamlarda biron bir kasallikka qarshi foydalanish uchun litsenziyaga ega emas, chunki kuchli B va T hujayralari javoblarini yaratish uchun kamida ikkita yoki uchta buster doza kerak bo‘ladi. Biroq COVID-19 uchun 14 ga yaqin DNK vaksina nomzodlari hozirda klinik sinovdan o‘tkazilmoqda (**1-jadval**).

5.2.4 mRNK asosli vaksinalar

mRNKga asoslangan terapiya tushunchasi yangi emas, chunki o‘ttiz yildan ko‘proq vaqt oldin tadqiqotchilar [43-45] hujayralardan olingan mRNK va *in vitro* transkripsiyalangan (IVT) mRNK oqsillar o‘rniga hujayra va hayvonlarga yetkazilishi mumkinligini muvaffaqiyatli namoyish etdilar. Keyingi tadqiqotlarning ijobiy natijalariga qaramay mRNKning qisqa yarimparchalanish davri tufayli kuchli yallig‘lanish va *in vivo* translyatsiyani qisqartirish kabi asosiy cheklovlar mavjudligi aniqlandi. Ushbu qiyinchiliklar bartaraf etilganidan so‘ng mazkur texnologiya antigenga xos sitotoksik T (Tc) hujayra va gumoral javoblarni keltirib chiqaradigan mRNK vaksinalari va/yoki adjuvantlarni muvaffaqiyatli ishlab chiqish imkonini berdi [46].

mRNK vaksinalarini uchta asosiy toifaga bo‘lish mumkin: an'anaviy mRNK, o‘z-o‘zini kuchaytiruvchi mRNK (SAM) va aylanib turuvchi RNK (circRNA). An'anaviy *in vitro* transkripsiyalangan (IVT) mRNKlar arxitektura jihatidan nisbatan sodda va hujayrasiz shablonga asoslangan fermentativ sintez yordamida yuqori rentabellikda ishlab chiqariladi [47]. Ishlab chiqarish va sintez jarayonida nukleozid modifikatsiyalaridan foydalanishga qarab an'anaviy mRNK vaksina platformasi nukleosid bilan o‘zgartirilgan yoki o‘zgartirilmagan mRNKga bo‘linishi mumkin. Nukleozid modifikatsiyalari an'anaviy mRNK vaksinalarini muvaffaqiyatli klinik qo‘llashda muhimligini isbotladi. Ushbu platformaning muvaffaqiyatini ta’minlashda nukleozid modifikatsiyalarining ahamiyati CureVac tomonidan taqdim etilgan COVID-19 vaksinasiga oid ma’lumotlar bilan tasdiqlandi, bu salbiy natijalarni ko‘rsatdi (94% dan ortiq samaradorlik ko‘rsatgan Pfizer/BioNTech va Moderna vaksinalari bilan solishtirganda 47% himoya). Samaradorlikdagi bu sezilarli farq nukleozidlar bilan o‘zgartirilgan mRNKga qaraganda yuqori tug‘ma immunogenlikka ega bo‘lgan o‘zgartirilmagan mRNK asosli CureVac bilan bog‘liq [48].

Nomidan ko‘rinib turibdiki, o‘z-o‘zini kuchaytiruvchi mRNK, kiritilgandan so‘ng mRNK ketma-ketligini hujayra ichidagi kuchaytirilishini ta’minlash uchun alfavirusdan olingan replika va himoyalangan ketma-ketlik elementlari (CSEs) kabi virusdan olingan molekulyar mexanizmlarni o‘z ichiga olishi uchun ishlab chiqilgan [49]. Replikaza fermentlarining mavjudligi mRNK vaksinasining sitoplazmada replikatsiyasini osonlashtiradi, natijada samarali va uzoq umr ko‘radigan transkripsiya va oqsillarni ifodalaydi. SAMlar nisbatan kattaroq hajmga ega bo‘lganligi, unumdorligi pastligi, tozalash qiyinligi, avtokataliz va fizik degradatsiyaga moyilligi sababli ularni ishlab chiqarish an'anaviy mRNK vaksinalariga nisbatan ancha murakkab va qiyinroq. circRNA - bu eukaryotik hujayralardagi teskari biriktirish deb nomlanuvchi kanonik bo‘lmagan qo‘shilish hodisasi natijasida hosil bo‘lgan kodlanmaydigan bir qatorli RNKlar sinfidir [50].

mRNK vaksinalariga immun javoblar asosan qo‘llaniladigan yetkazib berish tizimiga [47], kodlangan antigenning immunogenligiga va antigen ekspressiyasining uzoq umr ko‘rishi va subhujayra lokalizatsiyasiga bog‘liq. Bunday holda, agar bu vaksinalar mushak ichiga yoki teri ichiga yuborilsa, ular yuqori immunogen xususiyatga, mahalliy sitokin va kimyokin ishlab chiqarishni qo‘zg‘atishning qo‘shimcha foydasiga ega bo‘lib, immun reaksiyasini kuchaytirish uchun neytrofillar, monosit va boshqa hujayralarni tezda jalb qilishni boshlaydi.

SinDNKdan farqli o‘laroq, mRNK vaksinalari to‘g‘ridan-to‘g‘ri sitoplazmaga o‘tkaziladi, keyingi oqsillar qayta ishlanadi hamda MHC I va II sinflarida taqdim etiladi, so‘ngra drenajlovchi limfa tugunlari CD8 + (TC) va CD4 + (yordamchi) T hujayralariga yoboriladi. DNK vaksinalari bilan solishtirganda mRNK vaksinalarining ekspression kinetikasi ancha tezroq bo‘lib, boshlanishi odatda kiritilgandan keyin 4 soatdan so‘ng eng yuqori nuqtaga yetadi va bu mRNK yadroga kirishi shart emasligi sababli yuzaga keladi. Virusli va sinDNK vaksina platformalari bilan solishtirganda mRNK genomik DNKga qo‘shilish xavfi deyarli yo‘q, tejamkorroq va ishlab chiqarish nisbatan oson. Aynan shular pandemiya sharoitida tezkor vaksina ishlab chiqarish uchun usbu paltformadan keng foydalanilishiga sabab bo‘ldi.

6. Vaksinalar ishlab chiqarish, sinovdan o‘tkazish va tasdiqlash jarayoni

6.1 Ishlab chiqarish

5-bo‘limda ta’kidlanganidek, har xil turdagi vaksinalar turli yo‘llar bilan ishlab chiqariladi. Biroq vaksina ishlab chiqarishning umumiy sxemasi odatda tayyor mahsulotga olib keladigan bir necha asosiy bosqichlarni o‘z ichiga oladi [52]. Birinchi qadam – bu immunitet reaksiyasini keltirib chiqarishi kerak bo‘lgan antigenni yaratish. Bu bosqich patogenning o‘zini (keyinchalik inaktivatsiya yoki subbirlikni izolyatsiya qilish uchun) yoki patogendan olingan rekombinant oqsilni yaratishni o‘z ichiga oladi. Virusli vaksinalarda esa viruslar hujayralarda o‘stiriladi, ular tovuq fibroblastlari kabi asosiy hujayralar (sariq isitmaga qarshi emlash bunga yaxshi misol) yoki doimiy hujayra zanjirlari bo‘lishi mumkin. Bundan farqli o‘laroq, bakterial patogenlar bioreaktorlarda antigenning yaxlitligini saqlab qolgan holda uning hosildorligini optimallashtirish uchun ishlab chiqilgan vosita yordamida o‘stiriladi.Virusli va bakterial urug‘ kulturalari va virus ishlab chiqarish uchun ishlatiladigan hujayra zanjirlari ehtiyotkorlik bilan nazorat qilinadi, saqlanadi, tavsiflanadi va ko‘pincha himoyalanadi. Ishlab chiqarishdagi birinchi qadam "asosiy hujayra banki" ni tashkil etishdir. Ushbu bankdan ishlab chiqarish partiyalari uchun odatiy boshlang‘ich urig‘ sifatida ishlatiladigan ishchi hujayra banklari tayyorlanadi. Yakuniy vaksina boshlang‘ich materiallarining bevosita hosilasidir va bu urug‘ning o‘zgarishi butunlay yangi mahsulotni ishlab chiqishni boshlash kabi murakkab bo‘lishi mumkin [52].

Keyingi qadam antigenni substratdan chiqarishga qaratilgan va uni o‘sishda ishlatiladigan muhitning asosiy qismidan ajratib turadi. Bu erkin virus yoki ajratilgan oqsillarni hujayralardan yoki antigenni o‘z ichiga olgan hujayralarga sarflangan muhitdan ajratishi mumkin va bu antigenni tozalash bilan davom etadi [52]. Rekombinant oqsillardan tashkil topgan vaksinalar uchun antigenni tozalash kolonnali xromatografiya va ultrafiltratsiyaning ko‘plab birlik operatsiyalarini o‘z ichiga olishi mumkin. Inaktivatsiyalangan virusli vaksina uchun virusli izolatni keyingi tozalashsiz inaktivatsiya qilish mumkin. Vaksinaning formulasi uning barqarorligini maksimal darajada oshirish va uni samarali tarqatishga imkon beradigan formatda yetkazib berish uchun mo‘ljallangan.Formulyatsiyalangan vaksina immunitetni kuchaytirish uchun yordamchi vositalarni, saqlash muddatini uzaytiruvchi stabilizatorlar va hatto ko‘p dozali flakonlarni yetkazib berishga imkon yaratadigan konservantlarni o‘z ichiga olishi mumkin [53].

Formulyatsiya yakuniy vaksinani tashkil etuvchi barcha komponentlarni birlashtirish hamda ularni bitta idishda bir xilda aralashtirishdan iborat va bu ifloslanishning oldini olish uchun yuqori darajada nazorat qilinadigan muhitda amalga oshiriladi. Ushbu bosqichda individual, yaxshilab tozalangan, depirogenlangan, bir yoki ko‘p dozali idishlar vaksina bilan to‘ldiriladi va steril tiqinlar yoki pistonlar bilan yopiladi.

Agar vaksina liofilizatsiya qilinadigan bo'lsa, liofilizatsiya jarayonida namlik chiqib ketishi uchun flakon tiqinlari qisman kiritiladi va flakonlar liyofilizatsiya kamerasiga o'tkaziladi. Barcha flakonlar mahkam yopilishi uchun ustidan qopqoqlar bilan yopiladi [54]. Tashqi muhitdan tirik va tirik bo'lmagan zarralar kirishini oldinin olish maqsadida flakommi to'ldirish ishlari odatda yuqori nazorat ostida amalga oshiriladi, bu yerda odamlar, asbob-uskuna va komponentlar qattiq nazorat qilinadi. To'ldirilgandan so'ng barcha konteynerlarning nuqsonlarini aniqlash uchun mo'ljallangan yarim avtomatlashtirilgan yoki avtomatlashtirilgan uskunalar yordamida tekshiriladi. Vaksina ishlab chiqarish jarayonida atrof-muhit va muhim sirtlarnning keng qamrovli nazorati va monitoringi amalga oshiriladi. Ushbu bosqichdagi sifat nazorati sinovi mahsulotga qoyiladigan xavfsizlik, kuch, tozalik, sterillik va boshqa tahlillarni o'z ichiga oladi. Ishlab chiqarish ta'minot zanjiriga juda past haroratlarda saqlash, saqlash vaqtida quvvatni yo'qotishni kamaytirish kabi talablar kiritilishi mumkin [55].

6.2 Sinov, tasdiqlash va tasdiqlashdan keyingi tartibga solish

Vaksinalar turli tartibga soluvchi organlar, shu jumladan Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO), Yevropa dori vositalari agentligi (EMA) va Amerika Qo'shma Shtatlari oziq-ovqat va farmatsevtika idorasi (USFDA) tomonidan o'rnatilgan qat'iy ko'rsatmalar asosida ularni bir nechtasini nomlash maqsadida boshqa dorilarga o'xshash tarzda ishlab chiqiladi, sinovdan o'tkaziladi va tartibga solinadi. Biroq ko'p hollarda vaksinalar vaksina bo'lmagan tovarlarga qaraganda chuqurroq sinovdan o'tkaziladi, birinchidan, vaksinaning klinik sinovlarida odamlar soni odatda ko'proq bo'ladi, ikkinchidan, vaksinalar odatda emlash vaqtida kasal bo'lmagan shaxslarga kiritiladi. Yangi vaksinalarni sinovdan o'tkazish va tasdiqlash jarayoni odatda turli bosqichlarga bo'linadi, ammo butun dunyo bo'ylab ko'pchilik tartibga soluvchi idoralar odatda uni klinik oldi (hayvonlarda *in vitro* va *in vivo* sinovlarini o'z ichiga olgan va odatda kashfiyot xarakteriga ega) va klinik (inson ishtirokidagi klinik sinovlarni o'z ichiga olgan) bosqichlarga bo'lishadi (**4-rasmga** qarang). Nomzod vaksina bir jarayondan boshqasiga otgani sari, talab va nazorat kuchayaveradi [57-61].

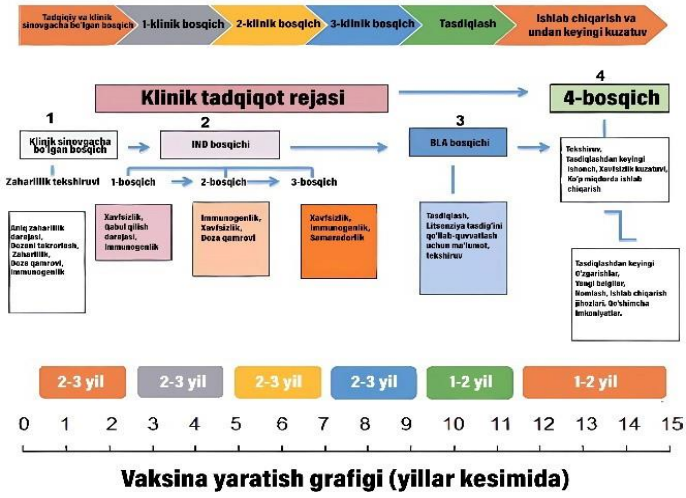
6.2.1 Birinchi bosqich: laboratoriya va hayvonlarda o'rganish

6.2.1.1 Izlanish bosqichi

Ushbu bosqich asosiy laboratoriya tadqiqotlarini o'z ichiga oladi va ko'pincha 2-4 yil davom etadi (**4-rasm**). Ushbu bosqichda olimlar kasallikning oldini olish yoki davolashda yordam beradigan tabiiy yoki sintetik antigenlarni aniqlaydilar. Ushbu antigenlar virussimon zarralar, zaiflashtirilgan virus yoki bakteriyalar, zaiflashtirilgan bakterial toksin yoki patogenlardan olingan boshqa moddalarni o'z ichiga olishi mumkin [58].

6.2.1.2 Klinik oldi bosqichi

Klinik oldi tadqiqotlar nomzod vaksinaning xavfsizligi va uning immunogenligini yoki immunitet reaksiyasini qo'zg'atish qobiliyatini baholash uchun to'qima yoki hujayra tizimlarida va hayvonlarda sinov o'tkaziladi (**4-rasm**). Hayvon subyektlari sichqon va maymunlarni o'z ichiga olishi mumkin. Ushbu tadqiqotlar tadqiqotchilarga odamlarda kutishi mumkin bo'lgan hujayra reaksiyalari haqida ma'lumot beradi. Shuningdek, ular tadqiqotning keyingi bosqichi uchun xavfsiz boshlang'ich dozani, shuningdek, vaksinani qo'llashning xavfsiz usulini taklif qilishlari mumkin [58-60]. Tadqiqotchilar klinik oldi sinovlari jarayonida nomzod vaksinani yanada samaraliroq qilish uchun uni takomillashtirish yoki o'zgartirish imkoniyatiga ega bo'ladi.



4- rasm.
Klinik oldi bosqichlarni, I, II va III klinik sinovlarni o'tkazishni, yangi dorilarni (IND) tadqiq qilish bosqichini, biologik litsenziyaga ariza berishni va odatda tasdiqlashdan keyin o'tkaziladigan 4-bosqich klinik sinovlarni ko'rsatadigan turli sinov, kuzatish va tasdiqlash bosqichlarining qisqacha mazmuni. (Mao va Chao [56] dan moslashtirilgan).

Shuningdek, hayvonlarni emlash va keyin ularni maqsadli patogen bilan yuqtirish orqali hayvonlar ustida ayrim murakkab tadqiqotlar o'tkazisilishi mumkin. Ko'plab nomzod vaksinalar mana shu bosqichdan o'tay qolib ketadidi, sababi zarur immun javobni keltirib chiqarmaydi. Klinik oldi bosqichlar ko'pincha 1-2 yil davom etadi va odatda unga xususiy hamda davlat sektorida faliya yuritadigan tadqiqotchilar jalb etiladi.

6.2.1.3 Yangi dorini tadqiq qilish (IND) ilovasi

Ushbu bosqichda investor, odatda xususiy kompaniya, AQSH oziq-ovqat va farmatsevtika idorasi kabi tegishli tartibga soluvchi organga yangi dorini tadqiq qilish (IND) uchun ariza topshiradi. Homiy ishlab chiqarish va sinov jarayonlarini tahlil qiladi, laboratoriya hisobotlarini umumlashtiradi va taklif qilingan tadqiqotni tavsiflaydi. Klinik sinov o'tkaziladigan muassasa vakili bo'lgan institutsional tekshiruv kengashi klinik protokolni tasdiqlashi lozim [61]. IND arizasi tasdiqlangandan so'ng vaksina uch bosqichli sinovdan o'tadi.

6.2.2 Ikkinchi bosqich: inson sub'ektlari bilan klinik tadqiqotlar

6.2.2.1 Vaktsinalarning I bosqich sinovlari

Odamlarda nomzod vaksinani baholashga birinchi urinish odatda 20 dan 80 gacha bo'lgan katta yoshlilarning kichik guruhini o'z ichiga oladi. Agar vaksina bolalar uchun mo'ljallangan bo'lsa, tadqiqotchilar birinchi navbatda kattalarni sinab ko'rishadi va keyin ular maqsadli yosh guruhiga yetgunga qadar test subektlarining yoshini asta-sekin pasaytiradi. 1-bosqich sinovlari ochiq tadqiqot sifatida o'tkazilishi mumkin (shuningdek, tadqiqotchilar va ehtimol subyektlar ham vaksina yoki platsebo ishlatilganligini bilganlari uchun "ochiq yorliq" deb ham ataladi).

1-bosqich sinovining asosiy maqsadi nomzod vaksina xavfsizligini baholash va vaksina qo‘zg‘atadigan immunitet reaksiyasining turi va darajasini aniqlashdir. 1-bosqich vaksina sinovlarining kichik ozchiligida tadqiqotchilar eksperimental guruh emlanganidan keyin ishtirokchilarga patogen yuqtirish sinov modelidan foydalanishlari mumkin. Ushbu tadqiqotlar ishtirokchilari va shartlar diqqat bilan nazorat qilinadi. Ba’zi hollarda qo‘zg‘atuvchining zaiflashtirilgan yoki o‘zgartirilgan versiyasidan foydalaniladi. Da 1-bosqich istiqbolli deb topilgan nomzod-vaksina keyingi bosqichga o‘tadi [58-60].

6.2.2.2 II bosqich vaksina sinovlari

Ikkinchi bosqich testida bir necha yuz kishidan iborat kattaroq guruh ishtirok etadi. Ba’zi odamlar kasallikni yuqtirish xavfi yoqori bo‘lgan guruhlarga tegishli bo‘lishi mumkin. Ushbu sinovlar tasodifiy platsebo usulida kucli nazorat ostida o‘tkaziladi. II bosqich sinovining maqsadi nomzod vaksinaning xavfsizligi, immunogenligi, tavsiya etilgan dozalari, emlashlar jadvali va yetkazib berish usulini o‘rganishdir [58-60].

6.2.2.3 III bosqich vaksina sinovlari

Muvaffaqiyatli II bosqichdagi nomzod vaksinalar o‘n minglab odamlarni qamrab oluvchi yirik sinovlardan o‘tkaziladi. Ushbu III bosqich testlari tasodifiy va ikki tomonlama noma’lum bo‘lib, eksperimental vaksina platsebo bilan bir paytda sinovdan o‘tkaziladi. III bosqichning maqsadlaridan biri odamlarning katta guruhida emlash xavfsizligini baholashdir. Oldingi bosqichlarda sinovdan o‘tgan subyektlarning kichik guruhlarida ba’zi kam uchraydigan nojo‘ya ta’sirlar paydo bo‘lmasligi mumkin. Nomzod vaksina bilan bog‘liq noxush hodisa har 10 000 kishidan 1 tasida sodir bo‘lishi mumkinligi bunga yaxshi misoldir. Past chastotali hodisa uchun sezilarli farqni aniqlash uchun sinov 60 000 subyektni tashkil etishi, ularning yarmini platsebo guruhi o‘z ichiga olishi lozim [62].

Vaksina samaradorligi ham sinovdan o‘tkaziladi va nomzod vaksina muayan patogennig yuqishini oldini oladishi yoki infeksiya to‘liq kasallikka olib kelishi sinaladi. Eng muhimi, ushbu bosqich, vaksina nomzodi patogen bilan bog‘liq antitanachalarlar yoki boshqa turdagi himoya immunitet reaksiyalarini ishlab chiqarishi yoki yo‘qligini tekshiradi.

6.2.3 Uchinchi bosqich: tasdiqlash va litsenziyalash

Muvaffaqiyatli III bosqich sinovidan so‘ng vaksina ishlab chiqaruvchisi USFDA, EMA yoki JSST kabi tegishli tartibga soluvchi organga Biologik litsenziya talabnomasini (BLA) taqdim etishi kutiladi, keyinchalik mazkur organ vaksina ishlab chiqariladigan zavodni tekshiradi va vaksina yorlig‘ini tasdiqlaydi. Litsenziya berilgandan so‘ng tartibga soluvchi organ vaksina ishlab chiqarishni nazorat qilishni davom etadi, jumladan, obyektlarni tekshiradi va ishlab chiqaruvchi taqdim etgan vaksinalarning samarasi, xavfsizlik va tozalik sinovlarini ko‘rib chiqadi. Nazorat qiluvchi organ ishlab chiqaruvchilar taqdim etagan vaktsinalarini o‘z sinovlaridan o‘tkazish huquqiga ega [58-60].

6.2.4 To‘rtinchi bosqich: vaksinalarning litsenziyalanganidan keyingi monitoringi

Vaksinalar tasdiqlanganidan keyin turli tizimlar nazorat qiladi. Ularga IV bosqich sinovlari, vaksinaning salbiy hodisalari haqida hisobot berish tizimi (VAERS) va vaksina xavfsizligi ma’lumotlari kiradi.

6.2.4.1 IV bosqich sinovlari

IV bosqich sinovlari vaksina chiqarilgandan keyin dori kompaniyalari o‘tkazishi mumkin bo‘lgan ixtiyoriy tadqiqotlardir. Ishlab chiqaruvchi vaksinani xavfsizlik, samaradorlik va boshqa potentsial foydalanish uchun sinovdan o‘tkazishda davom etishi mumkin.

6.2.4.2 Vaksinalarning salbiy ta’siri haqida hisobot berish tizimi

EMA (shuningdek, Yevropa Ittifoqiga a’zo bo‘lgan alohida davlatlar), USFDA va boshqa tartibga soluvchi organlar "vaksinalar bilan bog‘liq noxush hodisalarning mumkin bo‘lgan signallarini aniqlash" maqsadida Vaksinalarning salbiy ta’siri haqida hisobot berish tizimini (VAERS) yaratdilar. Signal vaksina tasdiqlanganidan keyin to‘plangan ma’lumotlarda yuzaga kelishi mumkin bo‘lgan noxush hodisaning dalili sifatida qabul qilinadi. Har yili VAERSga butun dunyo bo‘ylab taxminan 30 000 ga yaqin hodisalar haqida xabar beriladi va bu hisobotlarning 15 foizi kasalxonaga yotqizish, hayot uchun xavfli kasallik, nogironlik yoki o‘limga olib keladigan jiddiy tibbiy hodisalarni tavsiflaydi [58-60].

VAERS ixtiyoriy hisobot tizimi bo‘lib, har bir kishi, shu jumladan bemorning ota-onasi yoki do‘stlari, yangi emlangan shaxs yoki emlash va noxush hodisa o‘rtasidagi bog‘liqlik borligiga shubha qilgan tibbiyot xodimlari ushbu hodisa hamda u haqidagi ma’lumotlar to‘g‘risida VAERSga xabar qilishlari mumkin. Shundan so‘ng tegishli tartibga soluvchi organ hodisani tekshiradi va emlash haqiqatan ham noxush hodisaga sabab bo‘lganligini aniqlashga harakat qiladi.

7. COVID-19 vaksinalari: burilish nuqtasimi?

Yuqorida aytib o‘tilganidek, an'anaviy vaksinalarni ishlab chiqarish asosan patogenning to‘liq yoki bir qismini inaktivatsiyalangan, tirik, ammo zaiflashgan yoki rekombinant oqsil kabi subbirlik sifatida ko‘paytirishga asoslangan [63]. Ushbu usullar o‘tmishda qizamiq va chechak kabi bir qator patogenlarga qarshi muvaffaqiyatli ishlagan bo‘lsa-da, ularning o‘ziga xos cheklovlari bor edi. Yillar davomida texnologiya, immunologiya, vaksinologiya, patogenlarning tarkibiy biologiyasi va yangi vaksina platformalaridagi yutuqlar vaksina ishlab chiqish dunyosida inqilobga hissa qo‘shdi. COVID-19 pandemiyasining muvaffaqiyat tarixi ko‘p jihatdan virusning hujayralarga birikishi va kirishi uning uchun mas’ul bo‘lgan tojlar koronavirusning asosiy sirt xususiyati ekani haqidagi oldingi kashfiyotga bog‘liq edi [64].

SARS-CoV-2 ning to‘liq ketma-ketligi aniqlangandan so‘ng virusning ko‘payish hususiyatlariga asoslangan vaksina ishlab chiqish uchun poyga boshlandi, bu og‘ir COVID-19 kasalligiga qarshi kurashish, gospitalizatsiya holatlari va o‘limlar sonini kamaytirishga xizmat qiluvchi samarali neytrallashtiruvchi antitanachalarlarning yuqori titrlarini ishlab chiqarishga yordam beradi. Hozirgi vaqtda uch yuzdan ortiq COVID-19 ga qarshi vaksina nomzodlari ishlab chiqishning turli bosqichlarida va sinovdan o‘tkazilmoqda **(1-jadval)**, quyidagilar allaqachon turli tartibga soluvchi organlar tomonidan foydalanish uchun tasdiqlangan: Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNK vaksinasi, samaradorligi 95% [65, 66], Moderna – AQSH Milliy Sog‘liqni saqlash institutlari (NIH) mRNA-1273 vaksinasi 94% [66, 67], AstraZeneca – Oksford ChAdOx1 nCov-19 vaksinasi dastlab 67% samaradorlikka ega edi [68], 91% samaradorlikka ega Gamaleya GamCovidVac [Sputnik V] vaksinasi [69] va Jonson & Jonson [J&J] Ad26 COV2.S vaksinasi 67% samaradorlik ko‘rsatgan [66].

7.1 Qo‘llaniladigan COVID-19 vaksinalarining turlari va tegishli platformalar

2022-yil iyun holatiga ko‘ra, jami 320 ta vaksina nomzodlari global miqyosda klinik (125) va klinik oldi (195) bosqichlarida bo‘lib, turli ishlab chiquvchilar o‘zlarining COVID-19 vaksinalarini yaratish uchun turli platformalardan foydalandilar (**1-jadval**). Tarixga nazar tashlansa (**1-rasmga** qarang), o‘tmishda patogen namunalarini olish va identifikatsiya qilishdan vaksinani tasdiqlashgacha bolgan jarayonni qamrab, eng tez ishlab chiqilgan vaksina tepkiga qarshi vaksina bo‘lib, u 4 yil davom etgan.[4, 70]. Biroq dastlab 2019-yil noyabr oyida Xitoyning Uxan shahrida qayd etilgan SARS-CoV-2 uchun 2020-yilning 2-dekabriga qadar bir yildan kamroq muddatda (**1-rasm**) Pfizer-BioNTech BNT162b2 mRNK vaksinasi 95% samaradorlik bilan favqulodda foydalanish uchun tasdiqlangan birinchi to‘liq sinovdan o‘tgan vaksina bo‘ldi [65]. Bir necha kun ichida yana bir nechta vaksinalar favqulodda foydalanish uchun tasdiqlangan. Bir qator omillar ushbu vaksinalarning yaratilish tezligiga, klinik sinovlarning tez o‘tkazilishi va foydalanishga ruxsat berilishiga yordam berdi.

Vaksinalarni tez ishlab chiqarish sabablaridan biri bu vaksina ishlab chiqarish texnologiyasi bo‘yicha so‘nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlar natijasida olingan bilim va tajriba bo‘lib, bu virusli immunologiya, patogen tarkibiy biologiyaning shiddat bilan rivojlangani va **1-jadvalda** sanab o‘tilgan yangi vaksina platformalarining mavjudligi sababli mumkin bo‘ldi. Ko‘p yillar davomida tadqiqotchilar koronaviruslarga o‘hshash og‘ir o‘tkir respirator sindrom (SARS) va Yaqin Sharq respirator sindromi (MERS) ustida tadqiqotlar olib bordilar. Bu tadqiqotchilarga viruslarning tuzilishi bo‘yicha katta hajmdagi ma’lumotlar olish, bilimlarga ega bo‘lish imkonini berdi, bu esa o‘z navbatida turli vaksina platformalaridan foydalangan holda vaksina nomzodlarini ishlab chiqish uchun asos bo‘ldi. Shunday qilib, 2020-yil 11-martda Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) tomonidan COVID-19 global pandemiya deb e’lon qilingan vaqtga kelib, faqat AQSHdagi biotibbiyot va farmatsevtika tadqiqot va ishlanma kompaniyalarining o‘zi 70 dan ortiq potentsial SARS-CoV-2 vaksina nomzodlari va texnologiyalarini yaratdi [3].

Bu ishlarning barchasi amalga oshishidagi asosiy omil – moliyalashtirishdir. Ma’lumki, vaksinani ishlab chiqish jarayonining eng sekin komponenti aslida vaksina uchun istiqbolli nomzodlarni topish emas, balki bunday nomzodlarni sinovdan o‘tkazishdir, bu odatda yillar davom etadi. Biroq, asosiy omil nafaqat mablag‘larning mavjudligi, balki mablag‘lardan oqilona foydalanilish hamdir. Tadqiqotlar, odatda, odamlarda uch bosqichli klinik sinovlarga o‘tishdan oldin vaksina nomzodlarini hayvonlarda sinab ko‘rishdan boshlanadi va bularning barchasi katta miqdordagi mablag‘larni talab qiladi. Jahondagi turli davlatlar hukumatlari va xalqaro tashkilotlar tomonidan zudlik bilan taqdim etilgan milliardlab dollarlar ko‘pchilik farmatsevtika kompaniyalariga Pfizer/BioNTech bilan bo‘lgani kabi jarayonni tezlashtirishga imkon berdi, mazkur vaksina sinovlari AQSH, Argentina,Braziliya, Janubiy Afrika, Germaniya va turkiyadagi 150 ta saytda (punktlarda) amalga oshirildi

Uchinchi omil ham moliyalashtirish bilan bog‘liq, lekin asosan Ebola kabi oldingi epidemiyalarga global javobga asoslangan. Ba’zilarning ta’kidlashicha, ko‘pchilik boy davlatlar, farmatsevtika kompaniyalari va xalqaro tashkilotlar, agar pandemiya cho‘zilishi mumkin bo‘lsa, o‘z iqtisodlari jiddiy vayron bo‘lish xavfi borligini anglagan holda COVID-19 bilan kurashish uchun milliardlab dollarlik mablag‘lar ajratgan [4] . Ushbu dalil Xitoyda Sinovac va Sinopharm guruhlari, Bharat Biotech kompaniyasidan Hindistonning Kovaksin va Rossiyaning Gamaleya rAd kompaniyalarining COVID-19 vaksinalarining yaratilishi bilan tasdiqlanadi [3]. Shunday qilib, bu kuzatuv, boy mamlakatlar iqtisodiyoti uchun juda katta muammo tug‘dirmaydigan bezgak, sil va OIV kabi kasalliklarga qarshi vaksina ishlab chiqishning asosiy sabablaridan biri bo‘lishi mumkin.

To‘rtinchi omil - har qanday istiqbolli vaksina nomzodlarini ishlab chiqish va tasdiqlash uchun qulay muhitni yaratishsh. AQSH hukumati eng istiqbolli vaksina nomzodlarining klinik sinovlarini xavfsiz va samarali ravishda amalga oshirish uchun davlat-xususiy sheriklikni shakllantirishni tezlashtirdi, shuningdek, bunday vaksina nomzodlarining platsebo-nazoratli samaradorligi va klinik sinovlarini asosiy yakuniy nuqta va FDA protokollari hamda ko‘rsatmalariga rioya qilish bilan o‘tkazishga yordam beradigan chora-tadbirlarni tezda amalga oshirdi [71, 72].

8. Boshqa kasalliklar uchun joriy vaksina holati

8.1 OIV/OITS

OIV/OITSning birinchi holatlari 1981 yilda AQSHda aniqlangan bo‘lsa-da, vaksinani yaratish va sinab ko‘rishgacha o‘nlab yillar kerak bo‘ldi. Garchi OIV/OITS 50 yildan beri mavjud bo‘lsa-da, infeksiya uchun tasdiqlangan vaksinalar mavjud emas va OIVga qarshi vaksina uchun yagona nomzod – Tailand klinik sinovida o‘rganilgan RV144 vaksinasi 31% samaradorlik bilan ba’zi istiqbolli natijalarni ko‘rsatdi [73]. Bir qator mRNK vaksina nomzodlari an'anaviy usullar bilan ishlab chiqarilganlarga muqobil sifatida ba’zi istiqbolli natijalarni ko‘rsatgan bo‘lsa-da, ularning keyingi rivojlanishi va potensial qo‘llanilishi yuqori immunogenlik, oson parchalanish va *in vivo* tirik yetkazib berish samarasizligi tufayli cheklangan [74, 75].

Turli xil COVID-19 vaksinalarida bo‘lgani kabi ideal OIV vaksinasi ham hujayra va gumoral immunitetni keltirib chiqarishi kutiladi. Virusni zararsizlantiradigan antitanachalarlar birinchi himoya qatlamini ta’minlaydi va virus tanaga kirganida tana hujayralarining infeksiyasini oldini oladi [65]. Biroq agar ba’zi virionlar neytrallash-tiruvchi antitanachalarlarni qochishga muvaffaq bo‘lsa, sitotoksik CD8 + T hujayralari ikkinchi darajali himoya qatlamini ta’minlashi kerak, bu avvalroq infeksiyalangan hujayralarni yo‘q qiladi va OIV bilan kasallanganlarning yashirin guruhlarining paydo bo‘lishiga yo‘l qo‘ymaydi. Biroq bunday vaksinani yaratishga hozirgacha erishilmadi.

8.2 Bezgak

Radiatsiyalangan *P. falciparum* sporozoitlaridan tashkil topgan xavfsiz va himoyalangan bezgakka qarshi vaksina birinchi marta 1973 yilda [76], qariyb 50 yil oldin odamlarda muvaffaqiyatli sinalgan. Parazitning murakkab hayot sikli tufayli, hozirda o‘rganilayotgan vaksinalarni ishlab chiqishning uchta alohida yondashuvi parazitlarning hayot siklining uchta alohida bosqichiga asoslangan bo‘lib, ular tirik virus izolatsiyasidan zaiflashtirilgan vaksinalardan farqli ravishda antigenga xos vaksinalarni yetkazib berishga qaratilgan [77].

8.2.1 Eritrotsitdan oldingi vaksina nomzodlari

Sporozoitlarning infeksiyalangan gepatotsitlar bosib olishi va yo‘q qilinishiga yo‘l qo‘ymaydigan mustahkam immunitet reaksiyasini yaratish uchun mo‘ljallangan [77, 78]. Bugungi kunga kelib, RTS, S/ vaksinasi ushbu kasallikka qarshi vaksina nomzodlari orasida eng muvaffaqiyatli nomzod ekanligini isbotladi. Gepatit B sirt antigeni bilan birlashtirilgan radiatsiyalangan sirkumsporozoit oqsili (CS) immunogen xususiyatga ega bo‘lib, Afrikaning uchta mamlakatida, jumladan, Malavida o‘tkazilgan sinovlarda besh va undan kichik yoshdagi bolalarda ijobiy natijalar berdi [79, 80].

RTS,S vaksinasi Afrikadagi klinik tadkikotlarda 55,8% samaradorlikni ko‘rsatgan bo‘lsa-da [80], bezgakka qarshi sirkumsporozoit oqsiliga asoslangan yangi R21 vaksina Matrix-M™ (MM) adjuvanti yaqinda Burkina-Fasoda o‘tkazilgan dastlabki klinik tadqiqotlarda yuqori dozali adjuvant guruhlarda 77% samaradorlikga erishdi [81]. Agar hozirda olib borilayotgan keyingi sinovlar bunday istiqbolli natijalarni takrorlasa, R21/MM vaksinasining joriy etilishi bezgakka qarshi kurashda burilish nuqtasi bo‘lishi mumkin.

SARS-CoV-2 ga qarshi mRNK asosidagi vaksinalarning so‘nggi muvaffaqiyatlari ba’zi tadqiqotchilarni shunga o‘xshash yondashuvlar bezgakka qarshi vaksinalarda ham muvaffaqiyatli bo‘lishi mumkinligini o‘rganishga undadi. Yaqinda o‘tkazilgan tadqiqotda [82] mRNKga asoslangan vaksina juda istiqbolli natijalarni ko‘rsatdi, bu RTS,S ga o‘xshab, immun javob hosil qilish uchun P. falciparum sirkumsporozoit oqsiliga (PfCSP) tayanadi. Biroq, RTS,S dan farqli o‘laroq, oqsil versiyasini to‘g‘ridan-to‘g‘ri yuborish o‘rniga, bu vaktsina PfCSP uchun xos bo‘lgan mRNKni kiritadi, bu esa hujayralarga bezgakka qarshi himoya reaksiyasini keltirib chiqaradigan o‘z sirkumsporozoit oqsilini sintez qilishni buyuradi [82]. Ushbu yondashuv parazit qizil qon tanachalariga yetib borishidan oldingi bosqichda bezgak infeksiyasini to‘xtatishga imkon berdi, sichqonlarda o‘tkazilgan tajriba shuni ko‘rsatadiki, mRNKga asoslangan vaksina *P.bergheii*dan steril himoya qiladi, bu uni odamlar uchun juda istiqbolli vaksina nomzodiga aylantiradi.

8.3 Eritrotsit vaksina nomzodlari

Ushbu qon bosqichidagi vaksina nomzodlari, shu jumladan PfRH5, qizil qon hujayralariga parazitlarning tez kirib borishi va ularning qizil qon hujayralarida tez aseksual ko‘payishini blokirovka qilish uchun mo‘ljallangan. Qon bosqichi bezgak bilan bog‘liq alomatlar namoyon bo‘ladigan bosqich bo‘lganligi sababli har bir infeksiyalangan gepatotsit uchun 40 000 dan ortiq merozoitlar chiqariladi, bu blokirovka uchun muhim bosqichdir. Shuning uchun ideal qon bosqichidagi vaksina qizil qon hujayralarini yuqtirgan merozoitlar sonini kamaytirishga, ularning replikatsiyasini to‘liq blokirovka qilishga qaratilgan bo‘lishi kerak [80]. Ayni paytda RTS, S vaksinasi kabi muvaffaqiyatli bo‘lgan qon bosqichidagi vaksina nomzodlari mavjud emas.

8.4 Transmissiyani blokirovka qiluvchi vaksina (TBV)

Ushbu vaksina nomzodlari parazitning keng tarqalishini to‘xtatish uchun chivin ichaklaridagi jinsiy ko‘payish bosqichlariga qaratilgan. Bu emlashga bilvosita yondashuv, chunki emlangan odam himoyalanmaydi, aksincha keyingi infeksiyalarning oldini oladi [79, 80]. *Pfs*25-EPA vaksina nomzodi bilan emlanganlar o‘ziga xos antigenga qarshi o‘ziga xos antitanachalarlarni ishlab chiqarishi asosida yaratilgan, chivin emlangan odamni chaqsa, antitanachalarlarning bir qism oshqozoniga tushadi. Ular chivinning oshqozoniga kirgandan so‘ng antitanachalarlar antigen bilan uchrashib, parazitning rivojlanishiga xalaqit beradi va oxir-oqibat parazitni o‘ldiradi, shunda chivin keyingi chaqishida inyeksiya qilingan odamga hech qanday yuqumli parazitlarni yuqtirmaydi. 80].

8.5 Sil kasalligi

8.5.1 BCG

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) boshqa har qanday yuqumli patogenga qaraganda global miqyosda eng yuqori yillik o‘lim bilan bog‘liq, ammo hozirgi kunga qadar kasallikka qarshi faqat bitta litsenziyalangan vaksina – Bacille Calmette Guerin (BCG) mavjud va bu vaksina yuz yilga yaqin vaqtdan beri qo‘llanilmoqda. Afsuski, o‘smirlarda BCG samaradorligi pasayadi [83] va ma’lumki, kattalar tipidagi o‘pka sil kasalligiga qarshi juda kam yoki umuman himoya qilmaydi [84].

Vaziyat shunday bo‘lsa-da, sil kasalligi mavjud bo‘lgan barcha mamlakatlarda universal BCG emlashiga qaramay har yili 10 millionga yaqin odam sil bilan kasallanadi va ulardan 1,6 millioni infeksiyadan vafot etadi [85]. Shunday ekan, silga qarshi samaraliroq emlash g‘oyat zarur.

8.5.2 Silga qarshi mRNK vaksina

2004-yilda MPT83 antigenini kodlaydigan mRNK vaksina nomzodi sichqon modellarida Mycobacterium Tb infektsiyasiga qarshi himoya hujayra vositachiligi va gumoral immun javoblarni qo‘zg‘atishda muvaffaqiyatli bo‘lganligi xabar qilingan [86]. Himoya juda oddiy edi va BCG tomonidan taqdim etilganidan pastroq ekanligi kuzatildi va atigi 6 oy davom etdi. Afsuski, vaksina nomzodini ishlab chiqishning mumkin bo‘lgan qiyinchiliklari va qimmat jarayoni tufayli bu ish o‘shandan beri to‘xtab qoldi.

8.5.3 Silga qarshi DNK vaksina nomzodi

1996 yildan boshlab 60 dan ortiq mikobakterial antigenlar potentsial vaktsina nomzodlari sifatida aniqlangan. Mikobakterial antigenlarni kodlovchi plazmid DNK yordamida sichqonlarda keyingi immunizatsiya sinovlari kuchli T ni muvaffaqiyatli ishga tushirdi. HIL-2 va IFN-g ning yuqori darajalari bilan tavsiflangan 1 immun javob [87]. Istiqbolli nomzodlar orasida cfp-10 antigeni va ESAT-6 antigeniga asoslangan nomzodlar mavjud. Ushbu vaktsina nomzodlarining afzalligi shundaki, ulardan foydalanish xostga infektsiya xavfini tug‘dirmaydi, MHC sinf I va II sinf molekulalariga antigenlarni taqdim etishga imkon beradi, bu esa ancha kuchli va mustahkamroq immunitet reaktsiyasini qo‘zg‘atishi mumkin, saqlash vaqtida barqaror, va potentsial ravishda uzoq muddatli immun javoblarni keltirib chiqarishi mumkin [88]. Biroq, ushbu istiqbolli vaktsina nomzodlari bo‘yicha ishlarning aksariyati faqat sichqonlar modellarida amalga oshirilganligi sababli, ularning samaradorligini aniqlash va inson klinik sinovlariga eng istiqbolli nomzodlarni tugatish uchun keyingi tadqiqot ishlarini olib borish juda muhimdir.

9. Xulosa

Vaktsinalar hanuzgacha ko‘pgina yuqumli kasalliklarning yuqishi va o‘limlar sonini kamaytirishning eng samarali vositasi sifatida muhim ahamiyatga ega. COVID-19 pandemiyasi davrida ular o‘ta yuqumli kasalliklarga qarshi kurashning eng ishonchli vositasi ekanligini yana bir bor isbotladi. Global pandemiyaning sababi sifatida ilgari noma’lum bo‘lgan, ammo juda yuqumli respirator patogenining kutilmaganda paydo bo‘lishi vaksinani ishlab chiqish va tasdiqlashga global yondashuv nuqtayi nazaridan yashirin najot ekanligini isbotladi. Ushbu vaksinalarning foydalanish uchun taqdim etilgan tezligi misli ko‘rilmagan darajada bo‘ldi va vaksinologiya olamida muhim voqea bo‘ldi. Biroq, COVID-19 vaksinalari ishlab chiqish sur’atlarini COVID-19 ga nisbatan ancha oldin paydo bo‘lgan bezgak, sil va OIV kabi boshqa yuqumli kasalliklarga qarshi samarali vaksinalarni ishlab chiqishga tatdbi etish mumkinmi, degan savol hali ham ochiq qolmoqda. Bezgak va sil kasalliklarining qo‘zg‘atuvchilari murakkab hayot tsikllariga ega bo‘lgani tufayli ularga qarshi vaksinalarni ishlab chiqish qiyinroq bo‘lishi mumkinligini tushunsa bo‘ladi, ammo OIV va boshqa virusli infeksiyalarga qarshi vaksinalar yaqinda sinab ko‘rilgan va takomillashtirilgan vaksina platformalaridan ishlab chiqilishi mumkin. Bu, ehtimol, ushbu kasalliklarga qarshi eng samarali vaksinalarni yaratishni jadallashtirish uchun eng yaxshi vaqt bo‘lsa-da, hanuz kelajakda paydo bo;lishi mumkin bo‘lgan X qo‘zg‘atuvchisiga qarshi global tayyorgarlikga ko‘proq e'tibor qaratilayotgandek tasavvur uyg‘onmoqda.

Yaqinda JSST [89] tomonidan maymunchechak epidemiyasining "*global sog'liqni saqlash favqulodda holati*" deb e'lon qilinishi hozirgi kunga qadar kam sonli rivojlanayotgan mamlakatlarda keng tarqalganiga qaramay, mazkur kasallikga qarshi samarali vaksinalarni ishlab chiqishga katta mablag'larni yo'naltirish uchun asos bo'lib xizmat qilishi mumkin. DNK va mRNK vaksinalarini qo'llash bo'yicha so'nggi o'zgarishlar sil va bezgak kabi yillar davomida mavjud bo'lgan kasalliklar uchun yangi va yanada samarali vaksinalarni yaratish hamda ishlab chiqarishni tezlashtirish uchun ajoyib imkoniyat beradi. Yaqinda Janubiy Afrikada [90] mRNK vaksinasi texnologiyasini transfer qilish markazining tashkil etilishi ushbu texnologiyalardan muayyan kasalliklar keng tarqalgan va iqtisodiy jihatdan ahamiyatli bo'lgan mamlakatlarda yangi vaksinalarni ishlab chiqish va sinovdan o'tkazish mumkinligiga yaxshi misol bo'lib, shu tariqa pandemiya davrida kuzatilgan vaksina tengsizligi bartaraf etiladi [90, 91].

Minnatdorchilik

Izlanishimni qo'llab-quvvatlagani uchun Malavi Fanga va Texnologiya Universiteti rahbariyatiga minnatdorchilik bildiraman.

Manfaatlar to'qnashuvi

Muallif manfaatlar to'qnashuvi yo'qligini e'lon qiladi.

Eslatmalar/minnatdorchilik/boshqa bayonotlar

Yo'q.

Muallif ma'lumotlari

Wilson Lewis Mandala
Malawi fan va texnologiya universiteti, Thyolo, Malawi

* Barcha murojaatlarni wmandala@must.ac.mw manziliga yuboring

IntechOpen

© 2022 Muallif(lar). Litsenziat IntechOpen. Ushbu bo'lim Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0) shartlariga muvofiq tarqatiladi, bu asl asardan to'g'ri iqtibos keltirilsa, har qanday vositada cheksiz foydalanish, tarqatish va ko'paytirishga ruxsat beradi.

Foydalanilgan adabiyotlar

[1] Plotkin SA, Plotkin SL. The development of vaccines: How the past led to the future. Nature Reviews. Microbiology. 2011;**9**:889-893

[2] Han S. Clinical vaccine development. Clinical and Experimental Vaccine Research. 2015;**4**(1):46-53. DOI: 10.7774/ cevr.2015.4.1.46

[3] Bok K, Sitar S, Graham BS, Mascola JR. Accelerated COVID-19 vaccine development: Milestones, lessons, and prospects. Immunity. 2021;**54**(8):1636-1651. DOI: 10.1016/j. immuni.2021.07.017

[4] Ball P. The lightning-fast quest for COVID vaccines—and what it means for other diseases. Nature. 2021;**589**(7840):16-18. DOI: 10.1038/ d41586-020-03626-1

[5] Pollard AJ, Bijker EM. A guide to vaccinology: From basic principles to new developments. Nature Reviews. Immunology. 2021;**21**(2):83-100. DOI: 10.1038/s41577-020-00479-7

[6] Hsu JL. A brief history of vaccines: Smallpox to the present. South Dakota Medicine. 2013;**Spec no:**33-37

[7] Iwasaki A, Omer SB. Why and how vaccines work. Cell. 2020;**183**(2):290-295. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.040. PMID

[8] Ghattas M, Dwivedi G, Lavertu M, Alameh MG. Vaccine technologies and platforms for infectious diseases: Current progress, challenges, and opportunities. Vaccines (Basel). 2021;**9**(12):1490. DOI: 10.3390/vaccines9121490

[9] Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immune recognition and control of adaptive immune responses. Seminars in Immunology. 1998;**10**(5):351-353. DOI: 10.1006/smim.1998.0136

[10] Baxter D. Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing. Occupational Medicine (London). 2007;**57**(8):552-556. DOI: 10.1093/occmed/kqm110

[11] Chauveau A, Pirgova G, Cheng HW, De Martin A, Zhou FY, Wideman S, et al. Visualization of T cell migration in the spleen reveals a network of perivascular pathways that guide entry into T zones. Immunity. 2020;**52**(5):794-807.e7. DOI: 10.1016/j.immuni. 2020.03.010

[12] Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. The New England Journal of Medicine. 2000; **343**(1):37-49. DOI: 10.1056/NEJM 200007063430107

[13] Crotty S. T follicular helper cell biology: A decade of discovery and diseases. Immunity. 2019;**50**(5):1132-1148. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.04.011

[14] Vinuesa CG, Linterman MA, Yu D, MacLennan IC. Follicular helper T cells. Annual Review of Immunology. 2016;**34**:335-368

[15] Mak TW, Saunders ME. 23—Vaccines and clinical immunization. In: Mak TW, Saunders ME, editors. The Immune Response. Burlington, MA, USA: Academic Press; 2006. pp. 695-749

[16] Pulendran B, Ahmed R. Immuno-logical mechanisms of vaccination. Nature Immunology. 2011;**12**(6):509-517. DOI: 10.1038/ni.2039

[17] Sanders B, Koldijk M, Schuitemaker H. Inactivated viral

vaccines. Vaccine Analysis: Strategies, Principles, and Control. 2014;**28**:45-80

[18] Nooraei S, Bahrulolum H, Hoseini ZS, Katalani C, Hajizade A, Easton AJ, et al. Virus-like particles: Preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers. Journal of Nanbiotechnology. 2021;**19**:59

[19] Xu R, Shi M, Li J, Song P, Li N. Construction of SARS-CoV-2 virus-like particles by mammalian expression system. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2020;**8**(862):1-6

[20] Bijker MS, Melief CJ, Offringa R, van der Burg SH. Design and deve-lopment of synthetic peptide vaccines: Past, present and future. Expert Review of Vaccines. 2007;**6**(4):591-603.DOI:10.1586/14760584.6.4.591

[21] Ada G. Overview of vaccines and vaccination. Molecular Biotechnology. 2005;**29**(3):255-272. DOI: 10.1385/MB:29:3:255

[22] Angsantikul P, Fang RH, Zhang L. Toxoid vaccination against bacterial infection using cell membrane-coated nanoparticles. Bioconjugate Chemistry. 2018;**29**(3):604-612. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.7b00692

[23] Mayer S, Laumer M, Mackensen A, Andreesen R, Krause SW. Analysis of the immune response against tetanus toxoid: Enumeration of specific T helper cells by the Elispot assay. Immunobiology. 2002;**205**:282-289

[24] Gotschlich EC, Irving G, Malcom A. Human immunity to the meningococcus: IV. Immunogenicity of Group A and Group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. Journal of Experimental Medicine. 1969;**129**(6):1367-1384

[25] Lesinski GB, Westerink MA. Novel vaccine strategies to T-independent antigens. Journal of Microbiological Methods. 2001;**47**:135-149

[26] Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, Germing U, Tournilhac O, Peter HH, et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling Streptococcus pneumoniae infections are generated in the spleen. The Journal of Experimental Medicine. 2003;**197**:939-945

[27] Pichichero ME. Protein carriers of conjugate vaccines: Characteristics, development, and clinical trials. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2013;**9**:2505-2523

[28] Excler JL, Saville M, Berkley S, Kim JH. Vaccine development for emerging infectious diseases. Nature Medicine. 2021;**4**:591-600. DOI: 10.1038/ s41591-021-01301-0

[29] Cardenas L, Clements JD. Oral immunization using live attenuated Salmonella spp. as carriers of foreign antigens. Clinical Microbiology Reviews. 1992;**5**:328-342

[30] Yurina V. Live bacterial vectors—A promising DNA vaccine delivery system. Medical Science. 2018;**6**(2):27-39

[31] da Silva AJ, Zangirolami TC, Novo-Mansur MT, Giordano Rde C, Martins EA. Live bacterial vaccine vectors: An overview. Brazilian Journal of Microbiology. 2014;**45**:1117-1129

[32] Chabalgoity JA, Baz A, Rial A, Grille S. The relevance of cytokines for development of protective immunity and rational design of vaccines. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2007;**18**(1-2):195-207. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2007.01.016

[33] Milicic A, Rollier CS, Tang CK, Longley R, Hill AVS, Reyes-Sandoval A. Adjuvanting a viral vectored vaccine against pre-erythrocytic malaria. Scientific Reports. 2017;**7**:7284

[34] Kunal S, Sakthivel P, Gupta N, Ish P. Mix and match COVID-19 vaccines: Potential benefit and perspective from India. Postgraduate Medical Journal. 2021;**98**(e2):e99-e101

[35] Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020;**396**:467-478

[36] Feng L, Wang Q , Shan C, Yang C, Feng Y, Wu J, et al. An adenovirusvectored COVID-19 vaccine confers protection from SARS-COV-2 challenge in rhesus macaques. Nature Communications. 2020;**11**:4207

[37] Zhu F-C, Li Y-H, Guan X-H, Hou L-H, Wang W-J, Li J-X, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: A dose-escalation, open-label, nonrandomised, first-in-human trial. Lancet. 2020;**395**(10240):1845-1854. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31208-3

[38] Sanchez-Felipe L, Vercruysse T, Sharma S, Ma J, Lemmens V, Van Looveren D, et al. A single-dose liveattenuated YF17D-vectored SARSCoV-2 vaccine candidate. Nature. 2021;**590**:320-325

[39] Marino M, Scuderi F, Provenzano C, Bartoccioni E. Skeletal muscle cells: From local inflammatory response to active immunity. Gene Therapy. 2011;**18**:109-116

[40] Hengge UR, Chan EF, Foster RA, Walker PS, Vogel JC. Cytokine gene expression in epidermis with biological effects following injection of naked DNA. Nature Genetics. 1995;**10**:161-166

[41] Shirota H, Petrenko L, Hong C, Klinman DM. Potential of transfected muscle cells to contribute to DNA vaccine immunogenicity. Journal of Immunology. 2007;**179**:329-336

[42] Tombácz I, Weissman D, Pardi N. Vaccination with messenger RNA: A promising alternative to DNA vaccination. Methods in Molecular Biology. 2021;**2197**:13-31

[43] Dimitriadis GJ. Translation of rabbit globin mRNA introduced by liposomes into mouse lymphocytes. Nature. 1978;**274**:923-924

[44] Malone RW, Felgner PL, Verma IM. Cationic liposome-mediated RNA transfection. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1989;**86**:6077-6081

[45] Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. Science. 1990;**247**(4949 Pt 1):1465-1468. DOI: 10.1126/science.1690918

[46] Conry RM, LoBuglio AF, Wright M, Sumerel L, Pike MJ, Johanning F, et al. Characterization of a messenger RNA polynucleotide vaccine vector. Cancer Research. 1995;**55:**1397-1400

[47] Alameh M-G, Weissman D, Pardi N. Messenger RNA-Based Vaccines Against Infectious Diseases. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer; 2020. pp. 1-35

[48] Dolgin E. CureVac COVID vaccine let-down spotlights mRNA design challenges. Nature. 2021;**594**:483

[49] Magini D, Giovani C, Mangiavacchi S, Maccari S, Cecchi R, Ulmer JB, et al. Self-amplifying mRNA vaccines expressing multiple conserved influenza antigens confer protection against homologous and heterosubtypic viral challenge. PLoS One. 2016;**11**:e0161193

[50] Zhou W-Y, Cai Z-R, Liu J, Wang D-S, Ju H-Q , Xu R-H. Circular RNA: Metabolism, functions and interactions with proteins. Molecular Cancer. 2020;**19**:172

[51] Qu S, Yang X, Li X, Wang J, Gao Y, Shang R, et al. Circular RNA: A new star of noncoding RNAs. Cancer Letters. 2015;**365**:141-148

[52] Gomez, Robinson. Vaccine manufacturing. Plotkin's Vaccines. 2018;**51**-60:e1

[53] Rey-Jurado E, Tapia F, Muñoz-Durango N, Lay MK, Carreño LJ, Riedel CA, et al. Assessing the importance of domestic vaccine manufacturing centers: An overview of immunization programs, vaccine manufacture, and distribution. Frontiers in Immunology. 2018;**9**:26. DOI: 10.3389/ fimmu.2018.00026

[54] Plotkin S, Robinson JM, Cunningham G, Iqbal R, Larsen S. The complexity and cost of vaccine manufacturing—An overview. Vaccine. 2017;**35**(33):4064-4071. DOI: 10.1016/j. vaccine.2017.06.003

[55] Gallo-Ramírez LE, Nikolay A, Genzel Y, Reichl U. Bioreactor concepts for cell culture-based viral vaccine production. Expert Review of Vaccines. 2015;**14**(9):1181-1195. DOI: 10.1586/14760584. 2015.1067144

[56] Mao HH, Chao S. Advances in vaccines. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology. 2020;**171**:155-188. DOI: 10.1007/10_2019_107

[57] Singh K, Mehta S. The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. Journal of Postgraduate Medicine. 2016;**62**(1):4- 11. DOI: 10.4103/ 0022-3859.173187

[58] WHO Technical Report. Annex 1: WHO Guidelines on Clinical Evaluation of Vaccines: Regulatory Expectations. World Health Organization;WHO Technical Report. 2004;**924**:36-101. Available from: https://www.who. int/publications/m/item/guidelineson-clinicalevaluation-of-vaccinesregulatoryexpectations. Accessed: September 12, 2022

[59] European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines (EMEA/ CHMP/VWP/164653/2005). 2005. pp. 1-19

[60] U.S Department of Health and Human Services. Vaccine product approval process. U.S. Food and Drug Administration. 2018 [Accessed: July 22, 2022]

[61] U.S. Department of Health and Human Services. Investigational New Drug (IND) Application. U.S. Food and Drug Administration. 2017 [Accessed: July 22, 2022]

[62] Stratton K, Ford A, Rusch E, Clayton EW, editors. Committee to Review Adverse Effects of Vaccines; Institute of Medicine. Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011

[63] Gerberding JL, Haynes BF. Vaccine innovations—Past and future. New England Journal of Medicine.

2021;**384**(5): 393-396. DOI: 10.1056/ NEJMp2029466

[64] Liu Y, Soh WT, Kishikawa JI, Hirose M, Nakayama EE, et al. An infectivity-enhancing site on the SARS-CoV-2 spike protein targeted by antibodies. Cell. 2021;**184**(13):3452-3466. e18. DOI: 10.1016/j.cell.2021.05.032

[65] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. The New England Journal of Medicine. 2020;**383**(27):2603-2615. DOI: 10.1056/ NEJMoa2034577

[66] Pawlowski C, Lenehan P, Puranik A, Agarwal V, Venkatakrishnan AJ, Niesen MJM, et al. FDA-authorized mRNA COVID-19 vaccines are effective per real-world evidence synthesized across a multistate health system. Med (N Y). 2021;**2**(8):979-992.e8. DOI: 10.1016/j. medj.2021.06.007

[67] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. The New England Journal of Medicine. 2021;**384**(5):403-416. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389

[68] Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, 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. 2021;**397**(10269):99-111. DOI: 10.1016/ S0140-6736(20)32661-1

[69] Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vectorbased heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021;**397**(10275):671-681. DOI: 10.1016/ S0140-6736(21)00234-8

[70] World Health Organisation. Mumps virus vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record. 2007;**82**:49-60

[71] Fast-and-fit vaccines. Nature Biomedical Engineering. 2020;**4**(8):757-758. DOI: 10.1038/s41551-020-00605-9

[72] Corey L, Mascola JR, Fauci AS, Collins FS. A strategic approach to COVID-19 vaccine R&D. Science. 2020;**368** (6494):948-950. DOI: 10.1126/science.abc5312

[73] Rolland M, Gilbert P. Evaluating immune correlates in HIV type 1 vaccine efficacy trials: What RV144 may provide. AIDS Research and Human Retroviruses. 2012;**28**(4):400-404. DOI: 10.1089/ aid.2011.0240

[74] Mu Z, Haynes BF, Cain DW. HIV mRNA vaccines-progress and future paths. Vaccines (Basel). 2021;**9**(2):134. DOI: 10.3390/vaccines9020134

[75] Khalid K, Padda J, Khedr A, Ismail D, Zubair U, Al-Ewaidat OA, et al. HIV and messenger RNA (mRNA) vaccine. Cureus. 2021;**13**(7):e16197. DOI: 10.7759/ cureus.16197

[76] Clyde DF, Most H, McCarthy VC, Vanderberg JP. Immunization of man against sporozite-induced falciparum malaria. The American Journal of the Medical Sciences. 1973;**66**(3):169-177

[77] Tongren JE, Zavala F, Roos DS, Riley EM. Malaria vaccines: If at first you don't succeed. Trends in Parasitology. 2004;**20**(12): 604-610

[78] Targett GA. Malaria vaccines 1985-2005: A full circle? Trends in Parasitology. 2005;**21**(11):499-503

[79] RTS,S malaria candidate vaccine reduces malaria by approximately onethird in African infants. malariavaccine. org. Malaria Vaccine Initiative Path. Accessed: [December 20, 2018]

[80] Vandoolaeghe P, Schuerman L. The RTS,S/AS01 malaria vaccine in children 5 to 17 months of age at first vaccination. Expert Review of Vaccines. 2016;**15**(12):1481-1493

[81] Datoo MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D, et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: A randomised controlled trial. Lancet. 2021;**397**(10287):1809-1818

[82] Mallory KL, Taylor JA, Zou X, et al. Messenger RNA expressing PfCSP induces functional, protective immune responses against malaria in mice. npj Vaccines. 2021;**6**:84

[83] Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 1998;**2**(3):200-207

[84] Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PE, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. Clinical Infectious Diseases. 2014;**58**(4):470-480. DOI: 10.1093/cid/cit790

[85] World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018—Recommendations. Vaccine. 2018;**36**(24):3408-3410. DOI: 10.1016/j. vaccine.2018.03.009

[86] Xue T, Stavropoulos E, Yang M, Ragno S, Vordermeier M, Chambers M, et al. RNA encoding the MPT83 antigen induces protective immune responses against mycobacterium tuberculosis infection. Infection and Immunity. 2004;**72**(11):6324-6329. DOI: 10.1128/ IAI.72.11.6324-6329.2004

[87] Kaufmann SH, Hussey G, Lambert PH. New vaccines for tuberculosis. Lancet. 2010;**375**(9731):2110-2119. DOI: 10.1016/ S0140-6736(10)60393-5

[88] Kim WS, Kim H, Kwon KW, Cho SN, Shin SJ. Immunogenicity and vaccine potential of InsB, an ESAT-6-like antigen identified in the highly virulent Mycobacterium tuberculosis Beijing K strain. Frontiers in Microbiology. 2019;**10**:220. DOI: 10.3389/ fmicb.2019.00220

[89] World Health Organisation: WHO Director-General declares the ongoing Monkeypox outbreak a Public Health Emergency of International Concern. Available from: https://www.who. int/europe/news/item/23-07-2022-who-director-general-declares-theongoing- monkeypox-outbreak-a-publichealth- event-of-international-concern [Accessed: July 25, 2022]

[90] Maxmen A. Unseating big pharma: The radical plan for vaccine equity. Nature. 2022;**607**(7918):226-233. DOI: 10.1038/d41586-022-01898-3

[91] Mandala WL, Liu MKP. SARS-CoV-2 and HIV-1: Should HIV-1-infected individuals in sub-Saharan Africa Be considered a priority group for the COVID-19 vaccines? Frontiers in Immunology. 2021;**12**:797117. DOI: 10.3389/fimmu.2021.797117

7- bob

Tashqi membrana pufakchalari: COVID-19 qarshi vaksinalar uchun qiyin, ammo istiqbolli platforma

Amanda Izeli Portilho and Elizabeth De Gaspari

Abstrakt

Tashqi membrana pufakchalari (OMV) gramm-manfiy bakteriyalardan ajralib chiqadigan pufakchalar bo‘lib, ular vaksina adyuvantlari kabi bir qator biologik vazifalarni o‘taydi. OMVlar patogen bilan bog‘liq bo‘lgan bir nechta molekulyar belgilarga ega bo‘lib, immunogen hususiyatga ega va immunitetning turli xil qurollarini qo‘zg‘atishi mumkin. Shunday qilib, ular shilliq qavat orqali va parenteral usulda yetkazib berish uchun mos keladi, ulardan foydalanishga ruxsat beriladi – ilgari litsenziyalangan vaksinalarda qo‘llanilgan. Biroq ekstraksiya protokoli va manipulyatsiyalar OMV yukini va shunga mos ravishda emlash natijalarini o‘zgartirishi mumkin. Shuning uchun, ushbu bobda OMVlarning yordamchi vosita sifatida ishlatilishi ko‘rib chiqiladi va ushbu texnikadan foydalangan holda COVID-19 vaksinalarining natijalari muhokama qilinadi.

Kalit so‘zlar:COVID-19, tashqi membrana pufakchalari, SARS-CoV-2, adjuvantlar

1. Kirish

Tashqi membrana pufakchalari (OMV) gram-manfiy bakteriyalarning tashqi membranasidan tabiiy ravishda chiqariladigan pufakchalardir. Ushbu pufakchalar bakteriya turlariga ko‘ra lipopolisaxarid (LPS), fosfolipid va o‘ziga xos oqsillar kabi bir nechta antigenlardan iborat [1], shuning uchun u bakteriyalar evolyutsiyasi va ularning saqlanib qolishida muhim o‘rin egallaydi[2]. OMV antigenlari, shuningdek, patogen bilan bog‘liq molekulyar belgilar (PAMPs) sifatida ishlaydi va ularning vaksina yordamchilari sifatida ishlatilishi muhokama qilingan [3]. OMVlar nafaqat tug‘ma immunitetni faollashtiradi, balki gumoral va hujayrali adaptativ javoblarni yaxshilaydi, ularni turli immunizatsiya yo‘llari – parenteral va shilliq qavatlar orqali olish mumkin. Gram-manfiy patogen *Neisseria meningitidisga* qarshi OMV vaksinalari odamlarda foydalanish uchun allaqachon tasdiqlangan [4].

COVID-19 pandemiyasi vaksinalarga bo‘lgan talabni keltirib chiqardi. Ushbu muammoni hal qilish uchun turli xil vaksina platformalari rekord vaqt ichida sinovdan o‘tkazildi va ishlab chiqildi [5, 6]. Barcha mamlakatlar kasallikni nazorat qilish uchun vaksinalarga ega bo‘lishi juda muhimdir [7]. Agar u vaksina ishlab chiqarish xarajatlarini tijorat qiymatlari bilan taqqoslaganda kamaytirsa, mahalliy ishlab chiqarish ushbu universal kirishni qo‘llab-quvvatlaydi; shunday qilib, taqsimlashni osonlashtiradi [8]. Biroq mahalliy ishlab chiqarish har bir mamlakatning infratuzilmasi, tajribasi va boshqa xususiyatlariga mos kelishi zarur [9].

Vaksina samaradorligini oshirish uchun adjuvantlar qo‘llaniladi – ular antigenning immunogenligini oshiradi, dozani tejaidi va umumiy immun javobni zarur shaklga moslashtiradi [10].

Ushbu bob OMV tuzilishini tavsiflashga, ularning yordamchi ta'sirini tushuntirishga va ulardan COVID-19 vaksinalarida qanday foydalanish mumkinligini muhokama qilishga qaratilgan.

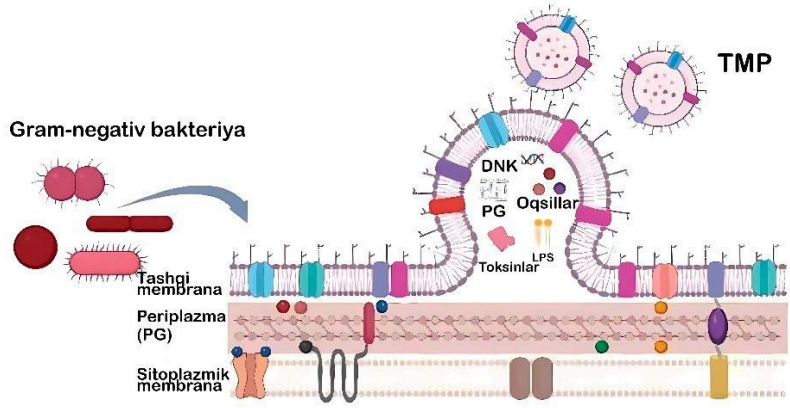
2. Tashqi membrana pufakchalari: biologiya, izolyatsiya va tozalash

OMVlar 20 dan 250 nm gacha bo'lgan manfiy zaryadlangan dumaloq tuzilmalar bo'lib, gramm-manfiy bakteriyalarning tashqi membranasining to'planishi natijasida hosil bo'ladi [3]. Bu tashqi membrana bakteriya turi va shtammiga qarab lipopolisaxarid (LPS yoki endotoksin) va boshqa bir qancha antigenlarni ifodalovchi fosfolipid qo'shqavatidan iborat. Tashqi membrana ostida peptidoglikan qatlami va ichki membrana joylashgan [11].

Vesikulalarni bo'shatish uchun tashqi membrana peptidoglikandan ajratiladi; ammo bakteriyaning yaxlitligi saqlanishi kerak. Bu jarayon oqsil va lipidlarni o'zaro bog'lash orqali amalga oshiriladi: bunday molekulalar tashqi membranada ifodalanadi va peptidoglikan bilan bog'lanadi, shuning uchun bu molekulalarning modulyatsiyasi membranalarning biriktirilishini kuchaytirishi yoki kamaytirishi mumkin [11]. Tashqi membrana oqsili A (OmpA) oqsili, Tol-Pal kompleksi va LPS OMV chiqarilishi bilan o'zaro bog'langan molekulalarga misoldir [12, 13].

Bakteriya turli funktsiyalarni amalgqa oshiruvchi OMV chiqarilishini modulyatsiya qiladi: bakteriyalar o'rtasidagi aloqa; oqsil, DNK yoki RNKni tashish; metabolitlarning chiqarilishi; ozuqa moddalarini olish; bakteriofaglar va bioqatlam hosil bo'lishidan himoya qilish va boshqalar [1].**1-rasmda** gram-manfiy bakteriya konvertining tashkil etilishi, tashqi membrananing shishishi ko'rsatilgan va bu tuzilmalarning funktsiyalari umumlashtirilgan.

OMVlar fiziologik jihatdan bakteriya tomonidan ishlab chiqarilgan bo'lsa ham tabiiy ravishda chiqarilgandan keyin bu tuzilmalarning izolyatsiyasi cheklangan miqdordagi vesikulalarni ta'minlaydi.



1-rasm.
OMVlarning tuzilishi, chiqarilishi va tarkibi: Gram-manfiy bakteriyalar sitoplazmatik membranadan, nozik peptidoglikan qatlamiga va tashqi membranaga ega bo'lgan periplazmadan hosil bo'lgan murakkab hujayra devorini taqdim etadi. Membranalar fosfolipid ikki qavatidan iborat bo'lib, boshqa antigenler qatorida (bakteriya shtammiga ko'ra) LPS mavjud. Pufakchalar tashqi membrananing shishishidan kelib chiqadi va immun tizimini faollashtirishga qodir bo'lgan LPS, oqsillar, DNK va toksinlar kabi turli tuzilmalardan iborat. OMVlar: tashqi membrana pufakchalari, LPS: lipopolisaxarid, PG: peptidoglikan. (Rasm BioRender yordamida yaratilgan).

Shunday qilib, OMV induksiyasini yaxshilash uchun laboratoriya protokollari standartlashtirildi [2]. Birinchi usullar kimyoviy protokollardan iborat bo'lib, hujayralarni stressli sharoitlarda qo'yish, detergent va tuzlar orqali pH va molyarlikni modulyatsiya qilish edi [14]. Genetika injeneriyasining ommalashishi bilan bakteriya shtammlarini manipulyatsiya qilish va ko'proq pufakchalarni chiqarish mumkin bo'ldi [15]. Bundan tashqari, molekulyar yondashuv OMV tarkibidagi antigenlarni haddan tashqari ko'paytirishga imkon beradi [2].

Genetik jihatdan o'zgartirilgan OMVlarning yana bir qollanishi GlaxoSmithKline tomonidan ishlab chiqilgan. Membrana antigenlari (GMMA) uchun umumlashtirilgan modullar vesikulyatsiyani yaxshilash uchun ishlab chiqilgan gram-manfiy bakteriyalar tomonidan olingan OMVlardir [16]. Ushbu strategiya yordamida ishlab chiqilgan *Shigella* vaksinasining klinik sinovlari o'tkazildi[17]. Shunga qaramay, bu strategiya ko'p qirrali, chunki turli patogenlarning antigenlari OMVlarga birlashtirilishi mumkin - *Mycobacterium tuberculosis* va *Chlamydia trachomatis* - pufakchalarni yetkazib berish va yordamchi tizim sifatida o'rganish samaradorligi isbotlangan. [16, 18].

Gram-manfiy bakteriyalar yuqori reaktogen xususiyatga ega bo'lgan LPSni ifodalashini hisobga olsak, bu antigenni klinik oldi va klinik sinovlar uchun maqbul darajaga keltirish uchun OMVlardan tozalash zarur [19]. Bu dezoksixolat ekstraksiyasining ommalashishiga olib keldi – detergent OMV chiqarilishini rag'batlantiradi va LPS tarkibini bir vaqtning o'zida kamaytiradi [1]. OMVlarni ishlab chiqarish uchun turli xil protokollar qo'llanilganda LPS detoksifikatsiyasi Sepharose-4B-Polymyxin yoki monoklonal antitanachalarlar ustunlari yordamida amalga oshirilishi mumkin [20]. Yaqinda kation amfifilik peptidlar yordamida olib tashlash protokoli taklif qilindi [21]. Yana bir variant – toksik bo'lmagan LPSni ifodalash uchun o'zgartirilgan bioinjeneriyalangan shtammlardan foydalanishdir [22].

Xullas, turli protokollar turli OMVning tarkibini turlicha o;zgratirishi mumkinligini tushunish juda muhim. Rejalashtirilgan dastur uchun ideal OMV tarkibi ekstraksiya usuli bilan mos kelishi kerak [23].

3. Tashqi membrana pufakchalari va immun faollashuvi

OMVlar birinchi navbatda B seroguruhidagi *Neisseria meningitidisga* qarshi patogenga xos vaksinalar uchun ishlatilgan [4]. Biroq OMV tarkibida mavjud bo'lgan antigenler, bakteriyalar turlaridan qat'i nazar patogen bilan bog'liq molekulyar belgilar (PAMPs) sifatida ishlaydi. Tug'ma va adaptativ immunitet o'rtasidagi o'zaro bog'liqlik haqidagi tushunchaning ortishi bilan PAMPlar istiqbolli yordamchilar sifatida taklif qilindi [9].

Bir nechta belgini aniqlash retseptorlari (PRR) OMV tuzilmalarini taniydi. Tollga o'xshash retseptorlar (TLR) oilasini hisobga olgan holda, Flagellin TLR-5 ni faollashtiradi, CpG DNK TLR-9 tomonidan tan olinadi, ribosoma RNK TLR-13 ni faollashtiradi va boshqa lipoproteinlar TLR-1, -2 va -6 bilan o'zaro ta'sir qilishi mumkin[3]. LPS TLR-4 bilan bog'lanadi, lekin ilgari muhokama qilinganidek, uning konsentratsiyasi klinik foydalanish uchun maqbul darajada bo'lishi zarur [19]. Bundan tashqari, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* va *Escherichia coli* kabi bakteriyalardan olingan OMVlar hujayra madaniyatida NOD-(NOD) kabi retseptorlarni faollashtirgan. [24, 25]. *Bordetella* ko'k yo'tal pufakchalari NLRP3 yallig'lanish yo'lini kuchaytiradi [26]. *Klebsiella pnevmoniyasidan* olingan tashqi membrana oqsili A (OmpA) LOX-1 va SREC, TLR-2 va uzun pentraxin PTX-3 bilan o'zaro ta'sir qiluvchi tug'ma va gumoral reaksiyalarning faollashtiruvchisi sifatida tasvirlangan.

Nafaqat PRR faollashtiriladi, balki turli xil immun yo'llarini OMVlardan yordamchi sifatida foydalanib o'rganish mumkin. *Moxarella catarrhalis* va *Haemophilus influenzae* pufakchalari IgD retseptorlari orqali B-hujayralarini faollashtiradi[28, 29]. B-hujayrani mustaqil faollashtirish emlashning asosiy maqsadi emas, chunki immunologik xotira uchun T-hujayraga bog'liq javob kerak. Shu bilan birga, OMVlar T-hujayra faollashuvi va B-hujayra proliferatsiyasini ham qo'llab-quvvatlaydi [30].

B.pertussis (ko‘k yo‘tal)dan olingan OMVlar Th17 javobi va IgA sekretsiyasi bilan bog‘liq genlarni tartibga solgan holda shilliq qavatning hujayrali va gumoral immun javobini qo‘llab-quvvatlaydi[31].

Muhimi, vesikulalarga qarshi ilgari mavjud bo‘lgan immunitet adjuvantlik potentsialiga ta’sir qilmasligi tasdiqlandi [32]. Bundan tashqari, OMVning 20-250 nm o‘lchami antigen taqdim qiluvchi hujayralar (APC) tomonidan o‘zlashtirilishi uchun idealdir va OMVlar makrofaglar va dendritik hujayralardagi CD-80, CD-86 va MHC-II kabi antigen taqdimoti molekulalari bilan bog‘liq genlarni tartibga soladi [3, 30]. Bularning barchasi hisobga olinsa, OMVlar tomonidan berilgan immunitet faollashuvi ularni maqbul yordamchiga aylantiradi [2].

Shunisi e'tiborga loyiqki, PRRlarni faollashtirish yallig‘lanish reaksiyasi bilan yakunlanadigan hujayrali signalizatsiyani keltirib chiqaradi [9]. Shu sababli OMVlarning reaktogenligini o‘rganish lozim. Rossi va boshqalar [33] mavjud testlarni (masalan, quyon pirogenligi va monosit faollashuvi testlari), ularning afzallik va cheklovlarini ko‘rib chiqdi.

Ta’kidlash lozimki, Gram-musbat bakteriyalar ham membrana pufakchalarini chiqaradi; ammo ilmiy hamjamiyat ularni yaqindagina tadqiq qila boshladi. *Mycobacterium* jinsining vesikulalari TLR-2 ni faollashtirishi ma’lum va *Streptococcus pneumoniae* va *Bacillus anthracis*ning hujayradan tashqari pufakchalari ushbu patogenlarga qarshi immunizatsiya uchun samarali antigenlar hisoblanadi[34]. *Streptococcus pneumoniae*dan ajratilgan pufakchalar dendritik hujayralar va o‘simta nekrozi omili (TNF)-α ajralishini kuchaytirgan holda zaharli ta’sirlarsiz ichki holatga keltirildi [35]. Bunday pufakchalardan adyuvant sifatida foydalanish ham istiqbolli tadqiqot sohasi bo‘lishi mumkin.

4. Vaksinalarda OMVlardan foydalanishning oldingi tajribasi

OMVlar birinchi marta B seroguruhidagi *N. meningitidisga* qarshi vaksinalarni ishlab chiqish texnologiyasi sifatida o‘rganilgan. 80-yillarda meningokokk kasalligi epidemiyasini nazorat qilish uchun OMVga asoslangan uchta vaksina ishlatilgan: Kubadagi Va-Mengoc-BC (Finlay instituti), MENZB (Yangi Zelandiyadagi Novartis) va Norvegiyadagi MenBvac (Norvegiya jamoat salomatligi instituti) [4].

Vaksina	Patogen	Bosqich	Ma’lumot(lar)
Va-Mengoc-BC (Finlay instituti)	*N. meningitidis*	Litsenziyalangan	[4]
MENZB (Novartis)	*N. meningitidis*	Litsenziyalangan	[4]
MenBvac (Norvegiya sog‘liqni saqlash instituti)	*N. meningitidis*	Litsenziyalangan	[4]
*S. sonnei*GMMA (1790GAHB) (GlaxoSmithKline)	*S. sonnei*	I bosqich	[17]
S. Typhimurium GMMA (GlaxoSmithKline)	*S.* Tifimurium	I/II bosqichga Kirish	[16]
S. Enteritidis GMMA (GlaxoSmithKline)	*S.* Enteritidis	I/II bosqichga Kirish	[16]
Soberana 01 (Finlay instituti)	SARS-CoV-2	II bosqich klinik sinov	[38,39]

1-jadval.
OMV asosidagi vaksinalar litsenziyalangan yoki turli patogenlarga qarshi klinik sinovlarda.

Yaqinda *Shigella sonnei*ga qarshi OMV vaksinasini ishlab chiqish, shuningdek, *N. gonorrhoeae* infektsiyasini oldini olish uchun *N. meningitidis* OMV vaksinalarini qo'llash bo'yicha harakatlar amalga oshirildi [36, 37]. *S. sonnei* OMV vaksinasining muvaffaqiyati tufayli GlaxoSmithKline *Salmonella* vaksinalarining ham ushbu platformada klinik sinovlari boshlanishi kutilmoqda[16]. OMVlarga *B. ko'k yo'tal* vaksinalari uchun ham istiqbolli platforma sifatida qaralmoqda, ammo hali biror nomzod-vaksina klinik sinovlarga o'tkazilmagan [2]. **1-jadvalda** klinik sinovlarda o'rganilgan OMVga asoslangan vaksinalar jamlangan. OMVlarni yordamchi vosita sifatida ishlatuvchi COVID-19 vaksinasi bo'lgan Soberana 01 keyingi bo'limda batafsilroq muhokama qilinadi.

Shunga qaramay, OMVlarning immunogen, barqaror va ajratib olish mumkinligi ularni maqbul vaksina platformasi va adyuvant sifatida foydalanish imkoniyatini beradi [9].

5. COVID-19ga qarshi vaksina va tashqi membrana pufakchalari: istiqbolli natijalar

COVID-19 pandemiyasi boshlanganidan beri arzon va mavjud vaksinalarning ahamiyati ta'kidlanib kelinmoqda [40]. Yuqorida t'akidlanganidek, gumoral pufakchalardan foydalanish imkoniyati, immunogen xususiyatga egaligi, immun javobning gumoral va hujayrali qismlarini mictahkamlasi, parenteral va shilliq qavat orqali yuborish mumkinligi ulardan foydalanish qulay ekanini anglatadi[2]. Shuningdek, OMVlar odamlarga qo'llash maqsadida litsenziyalangan[4].

SARS-CoV-2dan oldin OMVlar boshqa viruslar uchun vaksina yordamchilari sifatida o'rganilgan. Zika virusi va *N. meningitidis* OMVlarining birlashishi natijasida IgG titrlarini, Th1/Th2 reaksiyalarining sitokin belgilari va IL-2/IL-4 va TGF-β kabi immunologik xotirani kuchaytiruvchi istiqbolli nanozarracha paydo bo'ldi. Bundan tashqari, nanozarrachalar Zika virusiga qarshi neytrallashtiruvchi antitanachalarlarni yakka o'zi yoki adjuvant sifatida mezoporoz kremniy dioksidi bilan birlashtirϕdi[41].

Turli tadqiqotlar grippga qarshi yordamchi vosita sifatida *E. coli* ning OMVlarini taklif qildi. Shim va boshqalar Alum va suvdagi moyli emulsiya antitanachalar titrlarini kuchaytirish uchun samaraliroq deb hisoblasalar-da, ammo OMVlar IFN-γ va yuqori IgG2c/IgG1 nisbati bilan Th1 profiliga immun javobini modulyatsiya qildi; shunday qilib, gemagglutinin ingibitsyon titrlari OMVdan adjuvant sifatida foydalanish maqbulroq ekanini ko'rsatdi. Bularning barchasi tajriba sichqonlarining o'limga sabab bo'luvchi virusdan himoya qilishga olib keldi [42]. Uotkins va boshqalar grippga qarshi yordamchi vosita sifatida OMVlardan ham foydalanilgan. Xuddi shunday, immunizatsiya tufayli o'limga olib keladigan H1N1 va H3N2 viruslaridan genetik kelib chiqishi turlicha bo'lgan sichqonlarning omon qolishi namoyon bo'ldi. Shunday qilib, gumoral javob aralash Th1/Th2 profilini taqdim etdi. Qizig'i shundaki, mualliflar reaktogenligi pasaygan holda o'zgartirilgan LPSni ifodalagan OMVlar DCning faollashuvi va yetukligini rag'batlantirganini kuzatdilar [43].

Yaqinda ko'p valentli gripp/Yaqin Sharq respirator sindromi Koronavirus (MERS-CoV)ga qarshi adjuvant vaksinasi taklif qilindi. H1N1 grippining gemagglutini va MERSCoV retseptorlari bilan bog'langan domenini (RBD) taqdim etuvchi *E. coli* OMVlari ham viruslarga qarshi, ham H1N1 virusidan omon qolgan hayvonlarni himoya qiluvchi neytrallashtiruvchi antitanachalarlarni ishlab chiqdi [44]. Birgalikda olingan bu natijalar shuni ko'rsatadiki, OMVlar ko'p valentli strategiyalarda ham adjuvant geterologik antigenler uchun ko'p qirrali vositadir.

Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining (JSST) COVID-19 vaksinalari bo'yicha ma'lumotlar bazasi (2022-yil 22-iyulda yangilangan) klinik oldi sinovlarda OMVdan foydalanilgan ikkita vaksinani tavsiflaydi. Bundan tashqari, Finlay institutining OMVdan adjuvant sifatida foydalangan Soberana 01 vaksinasi II bosqich sinovlaridan o'tmoqda [38, 45]. Garchi bu noaniq raqam bo'lsa ham preklinik tajribalarda umid beruvchi natijalarga erishildi.

X N. meningitidis (B yoki C seroguruhlaridan) va Alumdan olingan OMVlar tomonidan qo‘shilgan SARS-CoV-2 retseptorlari bilan bog‘lanish sohasi (RBD) IgA va IgG titrlarini oshirgan, shuning uchun aralash mushak/burun ichiga yuborilgandan keyin IL-1 va IL-17 sekretsiyasi yaxshilangan [46]. Bundan tashqari, adjuvantlar avidlilikni oshirishga va antitanachalarlarning [47] neytrallanishiga hissa qo‘shdi, bular COVID-19 gumoral reaksiyasi uchun tegishli parametrlardir [48]. Xuddi shunday, *N. meningitidis* OMVlari tomonidan qo‘shilgan Nishli oqsil neytrallashtiruvchi antitanachalarlar va sinovdan keyin virus replikatsiyasining oldini olish bilan mustahkam gumoral javobni keltirib chiqardi [49]. Shuni ta’kidlash kerakki, antigen preparatning burun ichiga yuborilishi burun va o‘pkada IgAni keltirib chiqarib, shilliq qavatni himoya qiladi [49].

Vibrio cholerae va *E. coli* OMVlari burun ichiga RBD immunizatsiyasi uchun yordamchi moddalar sifatida taqqoslandi. [50]. Ikkala preparat ham neytrallashtiruvchi antitanachalarlar yordamida mustahkam va tizimli immunitet reaksiyasini keltirib chiqardi. Har bir bakteriyadan OMVlar navbatma-navbat, heterogen asosiy buster yondashuvi sifatida yuborilganda eng istiqbolli natijalarga erishildi [50].

Nishli oqsil va *Salmonella typhimurium* OMVlaridan tashkil topgan burun ichiga yuboriladigan vaksina immunitetni rag‘batlantiribgina qolmay, balki delta variantiga qarshi neytrallashtiruvchi antitanachalarlarni ham keltirib chiqardi. Virusga qarshi kurashda faqat adjuvanlangan preparat bilan immunizatsiya qilingan sichqonlar kamroq og‘ir o‘pka patologiyasini va past virus titrlarini ko‘rsatdi [51].

Finlay instituti RBD ni antigen hamda B serogrupidagi *N. meningitidis* pufakchalari va adjuvantlar sifatida alum ishlatadigan Soberana 01 pandemiyasiga javob berdi. Sichqonlarda ular ushbu formula faqat Alumda adsorbsiyalangan RBDga qaraganda ko‘proq immunogen ekanligini kuzatdilar: u mustahkam B-hujayra xotirasi va neytrallashtiruvchi antitanachalarlarni keltirib chiqardi. Shunday qilib, antitanachalarlar SARS-CoV-2 variantlaridan mutant RBDni tanidi [39]. Klinik foydalanishni hisobga olgan holda, guruh vaksina xavfsiz va immunogen ekanligini va OMVlar funksional, neytrallashtiruvchi antitanachalarlarning paydo bo‘lishiga hissa qo‘shganini ta’kidladi [45].

6. Xulosa

Xulosa qilib aytadigan bo‘lsak, OMVlar bir nechta biologik hususiyatlarga ega bo‘lib, jumladan ulardan vaksina ishlab chiqishda ham foydalanish mumkin. Ushbu vesikulalarning adyuvantligi PAMPlar tomonidan berilgan tug‘ma immunitet faollashuviga tayanadi; ammo OMV ning ifodasi bakteriya turlari va ekstraksiya protokoliga ko‘ra o‘zgaradi. OMVlar barqaror, xavfsiz, shilliq qavat va parenteral yetkazib berish uchun maqbul. Bundan tashqari, vaksinalarda avvaldan foydalanib kelingani bois ularni klinik foydalanish mumkin bo‘lgan istiqbolli yordamchi nomzodga aylantirish imkoniyati mavjud. Klinik oldi ma’lumotlar shuni ko‘rsatdiki, OMVlar funksional antitanachalarlar hosil qilib, SARS-CoV-2dan himoya qiladi. Shunday qilib, klinik sinovdan o‘tayotgan OMVlar tomonidan adyuvanlangan COVID-19 vaksinalari mavjud. Shunga qaramay, OMVlar mikroorganizmlar tomonidan ishlab chiqarilgan biomolekulalar biotibbiyot sohasi uchun muhim vositalar ekanligini tasdiqlaydi.

Minnatdorchilik

Ushbu bob San-Paulu tadqiqot fondi (FAPESP) (grant raqami 18/04202-0) va Oliy ta’lim xodimlarini takomillashtirish bo‘yicha muvofiqlashtirish tashkiloti (grant raqami 88887.661236/2022-00) tomonidan qo‘llab-quvvatlangan.

Manfaatlar to‘qnashuvi

Mualliflar manfaatlar to‘qnashuvi yo‘qligini e'lon qiladi.

Muallif ma’lumotlari

Amanda Izeli Portilyo[1,2] va Elizabet de Gaspari[1,2]*

1 Immunologiya markazi, Adolfo Lutz instituti, San-Paulu, Braziliya

Biotexnologiya bo‘yicha 2 ta magistratura dasturi, San-Paulu universiteti, San-Paulu, Braziliya

* Barcha murojaatlarni elizabeth.gaspari@ial.sp.gov.br manziliga yuboring

IntechOpen

© 2022 Muallif(lar). Litsenziat IntechOpen. Ushbu bo‘lim Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0) shartlariga muvofiq tarqatiladi, bu asl asardan to‘g‘ri iqtibos keltirilsa, har qanday vositada cheksiz foydalanish, tarqatish va ko‘paytirishga ruxsat beradi. CC BY

Foydalanilgan adabiyotlar

[1] Acevedo R, Fernández S, Zayas C, Acosta A, Sarmiento ME, Ferro VA, et al. Bacterial outer membrane vesicles and vaccine applications. Frontiers in Immunology. 2014;**5**:1-6

[2] Balhuizen MD, Veldhuizen EJA, Haagsman HP. Outer membrane vesicle induction and isolation for vaccine development. Frontiers in Microbiology. 2021;**12**:629090

[3] Mancini F, Rossi O, Necchi F, Micoli F. OMV vaccines and the role of TLR agonists in immune response. International Journal of Molecular Sciences. 2020;**21**:1-19

[4] Pizza M, Bekkat-Berkani R, Rappuoli R. Vaccines against meningococcal diseases. Microorganisms. 2020;**8**:1-21

[5] Forni G, Mantovani A, Forni G, Mantovani A, Moretta L, Rappuoli R, et al. COVID-19 vaccines: Where we stand and challenges ahead. Cell Death and Differentiation. 2021;**28**:626-639

[6] Chong WC, Chellappan DK, Shukla SD, Peterson GM, Patel RP, Jha NK, et al. An appraisal of the current scenario in vaccine research for COVID- 19. Viruses. 2021;**13**:1-18

[7] Blumental S, Debré P. Challenges and Issues of Anti-SARS-CoV-2 Vaccines. Frontiers in Medicine. 2021;**8**:1-11

[8] Munira SL, Hendriks JT, Atmosukarto II, Friede MH, Carter LM, Butler JRG, et al. A cost analysis of producing vaccines in developing countries. Vaccine. 2019;**37**:1245-1251

[9] Miyaji EN, Carvalho E, Oliveira MLS, Raw I, Ho PL. Trends in adjuvant development for vaccines: DAMPs and PAMPs as potential new adjuvants. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2011;44:500-513

[10] Savelkoul HFJ, Ferro VA, Strioga MM, Schijns VEJC. Choice and design of adjuvants for parenteral and mucosal vaccines. Vaccine. 2015;**3**:148-171

[11] Schwechheimer C, Kuehn MJ. Outer-membrane vesicles from Gramnegative bacteria: Biogenesis and functions. Nature Reviews. Microbiology. 2015;**13**:605-619

[12] Cascales E, Bernadac A, Gavioli M, Lazzaroni JC, Lloubes R. Pal lipoprotein of *Escherichia coli* plays a major role in outer membrane integrity. Journal of Bacteriology. 2002;**184**:754-759

[13] Avila-Calderón ED et al. Outer membrane vesicles of gramnegative bacteria: An outlook on biogenesis. Frontiers in Microbiology. 2021;**12**:557902

[14] Frasch CE, Peppler MS. Protection against group B *Neisseria meningitidis* disease: Preparation of soluble protein and protein-polysaccharide immunogens. Infection and Immunity. 1982;**37**:271-280

[15] van de Waterbeemd B, Streefland M, van der Ley P, Zomer B, van Dijken H, Martens D, et al. Improved OMV vaccine against *Neisseria meningitidis* using genetically engineered strains and a detergent-free purification process. Vaccine. 2010;**28**:4810-4816

[16] Mancini F, Micoli F, Necchi F, Pizza M, Berlanda Scorza F, Rossi O. GMMA-based vaccines: The known and the unknown. Frontiers in Immunology. 2021;**12**:1-7

[17] Launay O, Lewis DJM, Anemona A, Loulergue P, Leahy J, Sciré AS, et al. Safety profile and immunologic responses of a novel vaccine against *Shigella sonnei* administered intramuscularly, intradermally and intranasally: Results from two parallel randomized Phase 1 Clinical Studies in Healthy Adult Volunteers in Europe. eBioMedicine. 2017;**22**:164-172

[18] Daleke-Schermerhorn MH, Felix T, Soprova Z, ten Hagen-Jongman CM, Vikström D, Majlessi L, et al. Decoration of outer membrane vesicles with multiple antigens by using an autotransporter approach. Applied and Environmental Microbiology. 2014;**80**:5854-5865

[19] Brito LA, Singh M. Acceptable levels of Endotoxin in vaccine formulations during preclinical research. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011;**100**:34-37

[20] Magalhães PO, Lopes AM, Mazzola PG, Rangel-Yagui C, Penna TCV, Pessoa A Jr. Methods of endotoxin removal from biological preparations: A review. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011;**10**:1-15

[21] Sepahi M, Hadadian S, Ahangari Cohan R, Norouzian D. Lipopolysaccharide removal affinity matrices based on novel cationic amphiphilic peptides. Preparative Biochemistry & Biotechnology. 2021;**51**:386-394

[22] Kim SH, Kim KS, Lee SR, Kim E, Kim MS, Lee EY, et al. Structural modifications of outer membrane vesicles to refine them as vaccine delivery vehicles. Biochimica et Biophysica Acta, Biomembranes. 1788;**2009**:2150-2159

[23] van der Pol L, Stork M, van der Ley P. Outer membrane vesicles as platform vaccine technology. Biotechnology Journal. 2015;**10**:1689-1706

[24] Thay B, Damm A, Kufer TA, Wai SN, Oscarsson J. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* outer membrane vesicles are internalized in human host cells and trigger NOD1- and NOD2- dependent NF-κB activation. Infection and Immunity. 2014;**82**:4034-4046

[25] Cañas MA, Fábrega MJ, Giménez R, Badia J, Baldomà L. Outer membrane vesicles from probiotic and commensal *Escherichia coli* activate NOD1-mediated immune responses in intestinal epithelial cells. Frontiers in Microbiology. 2018;**9:**1-13

[26] Elizagaray ML, Gomes MTR, Guimaraes ES, Rumbo M, Hozbor DF, Oliveira SC, et al. Canonical and noncanonical inflammasome activation by outer membrane vesicles derived from *Bordetella pertussis*. Frontiers in Immunology. 2020;**11**:1-13

[27] Jeannin P, Bottazzi B, Sironi M, Doni A, Rusnati M, Presta M, et al. Complexity and complementarity of outer membrane protein A recognition by cellular and humoral innate immunity receptors. Immunity. 2005;**22**:551-560

[28] Deknuydt F, Nordström T, Riesbeck K. Diversion of the host humoral response: A novel virulence mechanism of *Haemophilus influenzae* mediated via outer membrane vesicles. Journal of Leukocyte Biology. 2014;**95**:983-991

[29] Perez Vidakovics MLA, Jendholm J, Mörgelin M, Månsson A, Larsson C, Cardell LO, et al. B cell activation by outer membrane vesicles - A novel virulence mechanism. PLoS Pathogens. 2010;**6**:e1000724

[30] Cai W, Kesavan DK, Wan J, Abdelaziz MH, Su Z, Xu H. Bacterial outer membrane vesicles, a potential vaccine candidate in interactions with

host cells based. Diagnostic Pathology. 2018;**13**:1-12

[31] Raeven RHM, Brummelman J, Pennings J La, Van Der Maas L, Helm K, Tilstra W, et al. Molecular and cellular signatures underlying superior immunity against *Bordetella pertussis* upon pulmonary vaccination. Mucosal Immunology 2018;**11**:979-993.

[32] Timothy Prior J, Davitt C, Kurtz J, Gellings P, McLachlan JB, Morici LA. Bacterial-derived outer membrane vesicles are potent adjuvants that drive humoral and cellular immune responses. Pharmaceutics. 2021;**13**:1-11

[33] Rossi O, Citiulo F, Mancini F. Outer membrane vesicles: Moving within the intricate labyrinth of assays that can predict risks of reactogenicity in humans. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2020;**17**:1-13

[34] Brown L, Wolf JM, Prados-Rosales R, Casadevall A. Through the wall: Extracellular vesicles in Gram-positive bacteria, mycobacteria and fungi. Nature Reviews. Microbiology. 2015;**13**:620-630

[35] Mehanny M, Koch M, Lehr CM, Fuhrmann G. Streptococcal extracellular membrane vesicles are rapidly internalized by immune cells and alter their cytokine release. Frontiers in Immunology. 2020;**11**:1-13

[36] Micoli F, MacLennan CA. Outer membrane vesicle vaccines. Seminars in Immunology. 2020;**50:**101433

[37] Semchenko EA, Seib KL. Outer membrane vesicle vaccines for *Neisseria gonorrhoeae.* Nature Reviews. Urology. 2022;**19**:5-6

[38] World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape 2022. 2022. https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-ofcovid-19-candidate-vaccines. [Accessed February 9, 2022]

[39] Santana-Mederos D, Perez-Nicado R, Climent Y, Rodriguez L, Ramirez BS, Perez-Rodriguez S, et al. A COVID-19 vaccine candidate composed of the SARS-CoV-2 RBD dimer and *Neisseria meningitidis* outer membrane vesicles. RSC Chem Biol. 2022;**3**:242-249

[40] Forman R, Anderson M, Jit M, Mossialos E. Ensuring access and affordability through COVID-19 vaccine research and development investments: A proposal for the options market for vaccines. Vaccine. 2020;**38**:6075-6077

[41] Martins P, Machado D, Theizen TH, Guarnieri JPO, Bernardes BG, Gomide GP, et al. Outer membrane vesicles from *Neisseria meningitidis* (proteossome) used for nanostructured Zika virus vaccine production. Scientific Reports. 2018;**8**:1-10

[42] Shim SM, Song EJ, Song D, Lee TY, Kim DJ, Nam JH, et al. Nontoxic outer membrane vesicles efficiently increase the efficacy of an influenza vaccine in mice and ferrets. Vaccine. 2017;**35**:3741-3748

[43] Watkins HC, Rappazzo CG, Higgins JS, Sun X, Brock N, Chau A, et al. Safe recombinant outer membrane vesicles that display M2e elicit heterologous influenza protection. Molecular Therapy. 2017;**25**:989-1002

[44] Shehata MM, Mostafa A, Teubner L, Mahmoud SH, Kandeil A, Elshesheny R, et al. Bacterial outer membrane vesicles (OMVs)-based dual vaccine for influenza a H1N1 virus and MERS-CoV. Vaccine. 2019;**7**:1-13

[45] Pérez-Rodríguez S, de la Caridad R-GM, Ochoa-Azze R, Climent-Ruiz Y, Alberto

González-Delgado C, Paredes-Moreno B, et al. A randomized, double-blind phase I clinical trial of two recombinant dimeric RBD COVID-19 vaccine candidates: Safety, reactogenicity and immunogenicity. Vaccine. 2022;**40**:2068-2075

[46] Gaspar EB, Prudencio CR, De Gaspari E. Experimental studies using OMV in a new platform of SARSCoV- 2 vaccines. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2021;**17**: 2965-2968

[47] Gaspar EB, De Gaspari E. Avidity assay to test functionality of anti- SARS-CoV-2 antibodies. Vaccine. 2021;**39**:1473-1475

[48] Bauer G. High avidity of vaccineinduced immunoglobulin G against SARS-CoV-2: Potential relevance for protective humoral immunity. Exploration of Immunology. 2022;**2**: 133-156

[49]van der Ley PA, Zariri A, van Riet E, Oosterhoff D, Kruiswijk CP. An intranasal OMV-based vaccine induces high mucosal and systemic protecting immunity against a SARS-CoV-2 infection. Frontiers in Immunology. 2021;**12**:1-11

[50] Thapa HB, Müller AM, Camilli A, Schild S. An intranasal vaccine based on outer membrane vesicles against SARS-CoV-2. Frontiers in Microbiology. 2021;**12**:1-16

[51] Jiang L, Driedonks TAP, Jong WSP, Dhakal S, Bart van den Berg van Saparoea H, Sitaras I, et al. A bacterial extracellular vesicle-based intranasal vaccine against SARS-CoV-2 protects against disease and elicits neutralizing antibodies to wild-type and Delta variants. Journal of Extracellular Vesicles. 2022;**11**:e12192

8- bob

COVID-19 ga qarshi kurashish uchun BCG va MMR vaksinalarini qayta ishlatish: Klinik dalillarga asoslangan kuzatuv va mulohaza

Kasturi Mahesh Tawde, Aditya Manivannan Iyer and Harshal Ashok Pawar

Abstrakt

Maqolamizda interferon va turli sitokinlarni ishlab chiqarishini rag‘batlantiradigan ikki vaksina – BCG va MMR vaksinalalar ustida 10 yil davomida olib borilayotgan tadqiqotlarning avvalgi va hozirgi natijalari aks etgan. Shvetsiya, G‘arbiy Afrika, Ispaniya va Indoneziyada o‘tkazilgan tadqiqotlarga ko‘ra, BCG vaksinasi har xil yosh guruhlaridagi turli kasalliklarda o‘lim va gospitalisatsiya holatlari sonini uzoq muddat davomida kamayishiga sabab bo‘ldi. Uning COVID-19 ga ta’sirini o‘rganish uchun Gollandiya, Avstraliya va Germaniyada klinik sinovlar olib borilmoqda. Bolalarda BCG vaksinasi bilan emlash dasturlari joriy etilgan Osiyoning aksariyat mamlakatlarida aholi jon boshiga COVID-19 bilan bog‘liq o‘lim darajasi pastroq bo‘lgan. MMR vaksinasi bilan emlash dasturiga ega 11 mamlakatda gospitalizatsiya va COVID-19 bilan bog‘liq o‘limlar soni kamaygani qayd etilgani bois Nyu-Orleanda tasodifiy klinik sinovini o‘tkazish taklif qilindi. Bunda o‘pka yallig‘lanishini oldini olish va tarkibiy o‘xshashlik kabi sabablar keltirilgan. BCG va MMR vaksinalari kasallikning davomiyligini qisqartirish, zararli patologiyani minimallashtirish, kasalxonaga yotqizish darajasini pasaytirish va kasallikning tarqalishini cheklash uchun xizmat qilishi mumkin, ayniqsa keksa va COVID- 19ning og‘ir asoratlariga moyil bo‘lgan odamlar bilan bog‘liq xavflarni baholash uchun ko‘proq tadqiqotlar talab qilinadi.

Kalit so‘zlar:BCG, MMR, COVID-19, vaksinalar, SARS-CoV-2, koronavirus

1.Kirish

Koronavirus kasalligi (COVID-19) paydo bo‘lganidan beri butun dunyo bo‘ylab ko‘plab vaksina nomzodlarini yaratish harakati boshlandi. Bir tomondan, olimlar maxsus vaksinalarni yaratayotgan bo‘lsalar, boshqa tomondan mavjud vaksinalardan qayta fodalanish imkoniyatlari ishlatish uchun o‘rganilmoqda. Ikkinchisi umumiy xarajatlar va vaqtni kamaytirishni taklif qiladi.

Uxanda yangi koronavirus SARS-CoV-2 kasalligi qayd etildi va uning asosiy qo‘zg‘atuvchisi Coronaviridae oilasiga tegishli ekanligi aniqlandi [1, 2]. Infeksiyalangan shaxs yo‘talganda yoki aksirganda undan chiquvchi havo tomchilari orqali yoki jismoniy kontakt sababli insondan insonga o‘tuvchi potensial virusni ijtimoiy masofani saqlash va shaxsiy

gigiyena kabi strategiyalar orqali oldini olish mumkin [1, 3]. Virus 29 903 nukleotidni o‘z ichiga olgan bir zanjirli, musbat RNK genomidan iborat. Orf1ab geni strukturaviy bo‘lmagan oqsillarni kodlaydi. Ba’zi genlar strukturaviy oqsillarni kodlaydi, ulardan ba’zilari nish (S), membrana (M), nukleokapsid (N) va qobiqni (E), boshqa genlar orf3a, orf6, orf7 va orf10 kabi yordamchi oqsillarni kodlaydi [1, 2].

Kasallik uzoq vaqtdan beri davom etmoqda. Garchi davlatlar o‘rtasida vaksina nomzodlarini ishga tushirish uchun kurash olib borilayotgan bo‘lsa-da, har bir nomzodning xavfsizligi, samaradorligi va boshqasidan ustunligini isbotlash uchun ko‘p ishlar olib borilmoqda. Vaksina nomzodlari rivojlanishning turli bosqichlarida. Vaksina bozorga chiqishi uchun odatda yillar kerak bo‘lsa-da, so‘nggi paytlarda vaksinani ishlab chiqish tezlashdi. Poygada oldinda bo‘lish uchun kurash ketayotgan bir paytda ikkita nonspesifik vaksina nomzodlari – Bacillus Calmette-Guérin (BCG) va Qizamiq, Tepki va Qizilcha (MMR) vaksinalari istiqbolli ko‘rinadi.

Ommabop BCG va MMR vaksinalari sil kasalligi va qizamiq, ptepki va qizilcha kabi kasalliklarga qarshi keng immunitet hosil qiladi. Muhim klinik va klinik bo‘lmagan dalillar ularning xavfsiz va samaradorligi bilan bir qatorda o‘ziga xos bo‘lmagan tabiatini tasdiqlaydi. Vaqt cheklovlari mavjud keskin vaziyatda ular COVID-19 bilan kurashish uchun nomzod bo‘lishi mumkin edi. Shunday qilib, tadqiqot ikkita vaksina nomzodining ijobiy va salbiy tomonlarini taqqoslash va anglash, global klinik dalillar, immunitet hosil qilishning asosiy mexanizmlarini solishtirish va ularning COVID-19 ga qarshi kurashish imkoniyati bor-yo‘qligini tekshirish maqsadida olib borildi.

2. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaksinasi

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) – *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyasiga qarshi profilaktika va himoya qilish uchun mashhur vaksina. U zaiflashgan shakldagi *Mycobacterium bovis*dan iborat [4, 5]. Ushbu vaksina birinchi marta 1921-yilda odamlarda qo‘llanilgan [6]. Yangi tug‘ilgan chaqaloqlar va go‘daklarni BCG bilan emlash o‘pka sil kasalligi xavfini taxminan 50% ga kamaytiradi [7] va u yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda teri ostiga yuborish shaklida qo‘llaniladi [1]. Har yili 100 millionga yaqin yangi tug‘ilgan chaqaloqqa BCG vaksinasi qo‘llaniladi [5]. Ilgari silning og‘ir shakllari bilan kasallanmagan yosh bolalarni himoya qiladi [8]. Garchi u bolalarda aniq himoyani ko‘rsatgan bo‘lsa-da, uning ta’siri kattalarda mos kelmaydi [9].

BCG vaksinasi *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyasi bilan chegaralanib qolmaydigan keng himoya ta’siriga ega bo‘lib, bu yetarli dalillar bilan tasdiqlangan.

2.1 COVID-19ga qarshi keng himoya ta’sirining klinik dalillari

1927-yilda tug‘ilish paytida BCG vaksinasini olgan shved bolalarida o‘lim darajasi emlanmagan bolalarga qaraganda deyarli uch baravar past bo‘lgan [10]. Shuningdek, BCG vaksinasi bilan emlash natijasida G‘arbiy Afrikadagi o‘lim darajasi yuqori bo‘lgan hududlarda erta bolalik davridagi o‘limlar soni kamaydi [11]. BCGning uzoq davom etadigan ta’siri Ispaniyada o‘tkazilgan tadqiqotda e'tirof etilgan bo‘lib, unda 0-14 yoshli bolalarda sildan tashqari nafas yo‘llari infeksiyalari bilan bog‘liq gospitalizatsiya BCG bilan emlangan bolalarda ancha past bo‘lgan. 14 yoshli bolalarda bunday himoya BCG vaksinasining uzoq davom etadigan keng himoya ta’sirini tasdiqladi [12]. Uning COVID-19 dan himoyalash istiqboli va ehtimolini sinash maqsadida odamlar ishtirokida tasodifiy klinik sinovlari o‘tkazilmoqda. Bular Gollandiyada [1, 13] va Avstraliyada [1, 14] davom etmoqda.

Ushbu tadqiqotlarda tibbiyot xodimlari tomonidan BCG vaksinasi yoki platsebo inyeksiyasi qo‘llaniladi. Indoneziyada o‘tkazilgan kichik tadqiqot shuni ko‘rsatdiki, 60-75 yoshdagi kattalarni BCG bilan emlash IFN-γ darajasining oshishi bilan yuqori nafas yo‘llari o‘tkir infeksiyalarini oldini oladi. Tadqiqot BCG vaksinasini har oyda bir marta 3 oy davomida olishni nazarda tutadi. Platsebo guruhiga BCG vaksinasi o‘rniga inyeksiya uchun eritma yuborildi[15].

Emlash uchun immunitet reaksiyasi BCG shtammiga va yuborish usuliga bog‘liq bo‘lishi ehtimoli mavjud. Hatto qisqa muddatli himoya ham yuqori xavf ostida bo‘lgan shaxslarga, masalan, Covid-19 ichida yurgan ishchilarga ma’lum bir vaksina paydo bo‘lguncha yordam berishi mumkin. Aksariyat Osiyo mamlakatlarida faol universal BCG emlash dasturlari mavjud. Biroq, klinik sinovlarning to‘g‘ridan-to‘g‘ri dalillari bo‘lmasa, COVID-19 ning oldini olish uchun BCGdan foydalanish tavsiya etilmaydi.

Hisobotda Yevropa mamlakatlarida BCG indeksi va COVID-19 o‘limi o‘rtasida kuchli bog‘liqlik borligi aniqlandi. Indeks ma’lum bir mamlakatda universal BCG vaksinasiyasini qo‘llash darajasini baholashdir. Ushbu indeksning har 10% o‘sishi bilan COVID-19 bilan bog‘liq o‘lim darajasi 10,4% ga kamaygan[16].

2.2 COVID-19 ga qarshi keng miqyosli himoya ta’sirining asoslari

Klinik sinovlari va laboratoriyada oilb borilgan eksperimentlar odamlarda virusli infeksiyalarning oldini olishga qaratilgan[17]. BCG vaksinasi immunitetni ko‘tarishi, nafas yo‘llari virusli infeksiyalaridan uzoq muddat himoya qilishi orqali COVID-19ga qarshi istiqbolli himoya vositasi bo‘lib xizmat qilishi mumkin[16].

Vaccinia virus infeksiyasining oldini olish BCG bilan emlangan sichqonlarda CD4+ hujayralaridan interferon-gamma ishlab chiqarishni (IFN-γ) oshirish orqali amalga oshiriladi [18], bu adaptiv immunitet bilan bog‘liq. Viruslarga qarshi immunitetda ishtirok etadigan Interleykin-1β (IL-1β) kabi yallig‘lanishga qarshi sitokinlar darajasining oshishi kuzatiladi [19]. Interleykin-2 (IL-2), TNF-α (o‘simta nekrozi omili) va IFN-γ (interferon-γ) CD4+ T hujayralarining faollashishi tufayli chiqariladi [20].

T-yordamchi hujayralar BCG antigen taqdim qiluvchi hujayralar tomonidan ichki qabul qilingandan so‘ng faollashadi. APC yuzasida ifodalangan va T-hujayra retseptorlari (TCR) orqali CD4+ T hujayralari tomonidan tanilgan MHC II toifa molekulalari bu faollashuvga olib keladi. MHC II molekulalari va TCR o‘rtasidagi bu o‘zaro ta’sir birgalikda ogohlantiruvchi molekulalarning (CD28) T hujayralarida B7-1 ga bog‘lanishi bilan boshqariladi va bu bog‘lanish LFA-1 (limfotsitlar bilan bog‘liq antigenler-1) kabi adezyon molekulalarining yuqori regulyatsiyasiga olib keladi. LFA-1 makrofaglarga ICAM-1 (hujayra ichidagi yopishish molekulasi-1) orqali bog‘lanadi [21].

Sichqon modellarida listeriya va grippga qarshi immunitet hosil qilinganligi haqida dalillar mavjud [22, 23]. Turli nazorat ostidagi sinovlar shuni ko‘rsatdiki, BCG vaksinasi SARS-CoV-2 ga tizimli ravishda o‘xshash bo‘lgan bir nechta viruslar orqali infeksiyaning ta’sirini kamaytiradi [1].

2015-yilda platsebo-nazorat usulida o‘tkazilgan tasodifiy sinov H1N1 vaksinasining immunogenligi katta yoshli sog‘lom insonlarda BCG vaksinasi bilan emlanish natijasida ortganligini ko‘rsatdi[24].

2.3 Joriy vaziyat

Hozirgi vaqtda uchta faol davom etayotgan klinik sinovlar BCG vaksinasi tibbiyot xodimlarida SARS-CoV-2 infeksiyasining oldini oladimi yoki yo‘qligini tekshirmoqda [1].

Hozirgi vaqtda Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) COVID-19 bilan kurashish uchun BCG vaksinasidan foydalanishni tavsiya etmaydi, chunki SARS-CoV-2 infeksiyasini oldini olishga ishora qiluvchi qat'iy dalillar yo‘q [25].

Bir necha o‘n yillar oldin bolalarda qo‘llangan BCG vaksinasi COVID-19ning oldini olishi yoki uni davolashi, hozir munozaralarga sabab bo‘lmoqda [1]. BCG vaksinasi immunitet tizimini ko‘tarishi va ba’zi bemorlarda COVID-19 asoratini kuchaytirishi mumkin.Hozirda mazkur vaksinadan keng foydlanilmaydi, natijada yuqori xavfli zonalarda chaqaloqlarning sil kasalligidan himoyalanish darajasi toboro pasayib bormoqda[26, 27].

Yaponiya, Xitoy, Koreya, Hindiston va Rossiya Federatsiyasi bolalarilan emlashnini BCG b emlashni davom ettirdi. Majburiy ommaviy BCG vaksinasi bilan emlash yo‘lga qo‘yilmagan mamlakatlar bilan solishtirganda, yuqorida qayd etilgan mamlakatlarda COVID-19 bilan bog‘liq aholi jon boshiga o‘lim darajasi pastroqligini kuzatish mumkin. Yaponiya, Braziliya va Rossiyadagi BCG vaksinalari asl shtammlardan iborat, Yevropa mamlakatlaridagi vaksinalarda esa o‘zgartirilgan shtammlar mavjud[28].

Germaniyadagi Maks Plank nomidagi Infeksion biologiya instituti jamoasi VPM1002 rekombinant BCG vaksina shtammi tibbiyot xodimlari yoki keksa bemorlarni COVID-19 dan himoya qila oladimi yoki yo‘qligini tekshirish uchun tadqiqot olib bormoqda [28-30].

BCG vaksinasi va COVID-19 o‘rtasidagi bog‘liqlik hali aniq dalillar bilan isbotlanmagan. Yuqoridagi tushunchalarga bog‘liq cheklovlar mavjud. Sinov imkoniyatlari chegaralangan kam daromadli mamlakatlardagi holat va o‘limlar soni bo‘yicha hisobotlarning to‘liqmasligi COVID-19 bilan bog‘liq o‘lim va BCG o‘rtasidagi aniq korrelyatsiyani aniqlash imkoniyatinin bermaydi[31]. Amerika Qo‘shma Shtatlari va Italiya kabi majburiy ommaviy BCG emlash siyosati [32] bo‘lmagan mamlakatlarda o‘lim darajasi yuqori bo‘lsa-da, harorat, ma’lum bir mintaqada 65 va undan katta yoshdagi aholi ulushi, YaIM, aholi zichligi va uning shtatdan shtatga o‘zgarishi kabi omillar COVID-19 [16] o‘lim darajasiga bog‘liq bo‘lishi mumkin.

Amerika Qo‘shma Shtatlari, Kanada, Italiya va Niderlandiya kabi mamlakatlarda majburiy emlash dasturlari yo‘q [32]. Vaksina chaqaloqlarda qo‘llaniladi va 10 yil davomida sil kasalligidan himoya qiladi [5].

3. Qizamiq, tepki va qizilcha (MMR) ga qarshi emlash

Qizamiq, tepki va qizilcha (MMR) vaksinasi qizamiq, tepki va qizilcha infeksiyalariga qarshi immunitetni oshirish uchun ishlatiladigan kombinatsiyalangan vaksinadir [33]. Ushbu tirik zaiflashtirilgan ko‘p dozali vaksina [34] MMR infeksiyalariga qarshi immunizatsiya qilish uchun yuqorida aytib o‘tilgan viruslar shtammlarining turli kombinatsiyalariga ega [35].

Vaksinaning birinchi dozasi 12-15 oylikda, ikkinchi dozasi esa 4-6 yoshda berilishi kerak [34]. Qo‘shma Shtatlardagi MMR emlash dasturi qizamiq, tepki va qizilcha kasalligini yengishda muvaffaqiyatli ekanligini isbotladi [33]. Vaksina homiladorlikda tavsiya etilmaydi [35].

3.1 COVID-19ga qarshi keng himoya ta’sirining klinik dalillari

Miller [36] tomonidan MMR vaksinasi tomonidan heterologik virusli infeksiyalarga qarshi efemer himoyani ta’minlanishini qayta tasdiqladi [37]. MMR emlashlarining samaradorligini tahlil qilish uchun 11 004 nafar italiyalik bolalarning turli xil infeksiyalar tufayli gospitalizatsiyaga muhtojlik holati o‘rganild. Ulardan taxminan 2302 (20,9%) nafari MMR vaksinasi bilan emlanmagan, 5392 (49%) nafar bola vaksinaning bir dozasini va 3310 (30,1%) nafari ikkala dozani olgan. Tadqiqot barcha turdagi yuqumli kasalliklardan aziyat chekadigan bolalarda kasalxonaga yotqizish holatlari soni kamayganini (jami 414 ta) ko‘rsatdi.

Vaksinatsiya qilinmaganlar orasida 262 nafarga yaqini kasalxonaga yotqizilgan hamda bir va ikki doza vaksina bilan emlanganlar orasida mos ravishda 82 va 70 nafari bola kasalxonaga yotqizilgan. Respirator kasalliklar bilan kurashayotgan 11 004 nafar boladan atigi 809 nafari kasalxonaga yotqizilganligi haqida xabar berilgan [38]. Tibbiyot xodimlary, aeroport xizmatchilari va xorijlik uy yordamchilariga foyda keltirish maqsadida Gonkongda 2019-yilda MMR vaksinasi bilan emlash dasturi joriy qilindi va u 2020-yilda davom ettirildi. Ushbu dastur COVID-19 bilan bog'liq o'limlar sonini pasaytirdi va 2020-yil 3-maygacha bo'lgan7 haftalik davr davomida raqam nolga tushdi. 2019-yilda Madagaskardagi 20,26 million kishidan 7,2 millioni MMR vaksinasi bilan emlangan bo'lib, 2020-yil 4-may holatiga ko'ra, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning o'limi qayd etilmadi [39].

2012-yilda qabul qilingan "Harbiy sog'liqni saqlash xizmatlari to'g'risida"gi qonun bilan shakllangan yangi emlash siyosati tufayli Janubiy Koreyada 18 yoshdan 28 yoshgacha bo'lgan har bir erkak Janubiy Koreya armiyasiga qo'shilishi shart. Habiy xizmatga safarbar etilgan shaxs bolalik davridagi emlashlardan tashqari MMR vaksinasining ikki dozasini majburiy ravishda oladi va bu shaxslar orasida maksimal immunitet hosil bo'lganining guvohi bo'lish mumkin. Janubiy Koreyada shuningdek 2001-2002-yillarda qizamiq epidemiyasidan keyin butun aholini emlangan. Janubiy Koreyada COVID-19 tufayli o'lim holatlari, infeksiya kirib kelgan davr davomidagi muayyan vaqt oralig'ida boshqa mamlakatlar bilan solishtirganda, juda past darajada ekanligini ko'rsatdi [39, 40].

Xitoyda COVID-19 bilan kasallangan 2135 nafar bolani o'rganish shuni ko'rsatdiki, bemorlarning 90% dan ortig'i yengil yoki o'rtacha simptomlarni namoyon qilgan yoki asemptomatik bo'lgan [41]. 2020-yil 18-martdagi Koreya Kasalliklarni nazorat qilish va profilaktika markazi ma'lumotlariga ko'ra, jami 8413 ta COVID-19 holatlarining atigi 1,03 foizi kasal sifatida bolalarni o'z ichiga olgan. Ushbu ma'lumotlar MMR emlashning tug'ma immunitet hosil qilishdagi foydasini tushuntiradi va bu bolalarni COVID-19ga kamroq moyil qiladi [42]. MMR vaksinasi bilan emlash COVID-19 o'limining asosiy sabablaridan biri bo'lgan o'pka yallig'lanishi va sepsis rivojlanishini to'xtatadi va bolalarni ushbu dahshatli kasallikka kamroq moyil qilib, ularni COVID-19 dan himoya qiladi [43].

2020-yil 30-aprelgacha USS Ruzvelt (DDG 80, AQSH harbiy-dengiz kuchlari qiruvchi kemasi)dagi 1102 kishida COVID-19 ni aniqlovchi test ijobiy natija ko'rsatgan, faqat bitta o'lim va yettita kasalxonaga yotqizish holati qayd etilgan. Bu barcha harbiyga chaqiriluvchilar xizmatga qabul qilinishlaridan oldin AQSH armyasi tomonidan MMR bilan emlanganligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Harbiy-dengiz kuchlari askarlarini kasalxonaga yotqizish darajasi xuddi shu yoshdagi oddiy aholiga qaraganda 20 baravar past edi. MMR vaksinatsiyasi va COVID-19 o'lim darajasi o'rtasidagi bog'liqlikni tasdiqlovchi yana bir misol, Italiyada MMR vaksinasi munozarali va nomuvofiq deb topilib, vaksinatsiya sust amalga oshirilgan[44], natijada 2017-yilda qizamiqning keng tarqalishiga olib keldi, COVID-19 tufayli o'lim ko'rsatkichi ham baland bo'ldi[39].

Xitoyda 1 yoshdan oshgan pediatrik bemorlarda yengil simptomlar, bir yoshdan kichik bo'lganlarda esa og'ir alomatlar kuzatilgan [45]. Xitoyda MMR vaksinasi bilan emlash bola tug'ilgandan keyin bir yil o'tgach amalga oshirilishi tadqiqot natijasini tushuntiradi [46].

Rozerning so'zlariga ko'ra, 2020-yilning 14-mayiga qadar butun dunyo bo'ylab 4 477 573 ta COVID-19 holatiga chalinganlik va 299 958 ta o'lim holati qayd etilgan, holbuki, 0 dan 17 yoshgacha bo'lgan bolalarning atigi 2,2 foizida kasallik qayd etilgan [37]. Shuningdek, Verdoni nafas yo'llari muammolari bilan bog'liq COVID-19 bo'yicha fikrlar to'g'ri ekanligini ta'kidladi [47]. Ushbu dalillar MMR vaksinasi immunitetni oshirishi va COVID-19dan himoya qilishini tasdiqldaydi.

Shimoliy Koreya, Turkmaniston, Kuk orollari, Marshall, Solomon orollari va Tuvaluda MMR immunizatsiyasini olgan 29–45 yoshdagi aholi o'rtasida COVID-19dan o'lim holatlari qayd etilmagan [39].

2020-yil 21-fevraldan 2020-yil 13-martgacha bo‘lgan vaqt oralig‘ida AQSH okrugi ma’lumotlari bo‘yicha oldindan hisoblangan noma’lum infeksiyalar ulushi va ularning yuqumliligi [48] kabi epidemiologik parametrlardan foydalangan holda, SEIR modeli virusning tarqalishi va o‘sishini taxmin qilish uchun Qo‘shma Shtatlar va Xitoyda keng aholi qatlamlari orasida tayyorgarlik ishlari amalga oshirildi[49, 50]. Ushbu modelni qo‘llash infeksiya davri va asoratlar ehtimolini 33% ga qisqartirdi hamda infeksiya darajasi eng yuqori cho‘qqiga chiqmasdan oldin bir oz qo‘llangandan so‘ng kasalxonaga yotqizish darajasi 25% gacha kamaydi.

Og‘ir COVID-19 holatlarida immunitet patologiyasining oldini olish uchun immunitet tizimini MMR kabi vaksinalardagi tirik zaiflashtirilgan viruslar bilan rag‘batlantirishi mumkin, bu esa orttrilgan tug‘ma immunitetni keltirib chiqarishi ehtimolini oshiradi [50].

3.2 COVID-19 ga qarshi keng miqyosli himoya ta’sirining asoslari

S-glikoprotein SARS-CoV-2 tomonidan kodlangan immunogen oqsil bo‘lib, nafas olish tizimining epitelial hujayralarida ACE2 retseptorlari bilan bog‘lanishda hal qiluvchi rol o‘ynaydi [51]. MMR immunizatsiyasi virusli infeksiyalarga qarshi immunitet hosil qilganligi sababli MMR vaksinasida ishlatiladigan tirik zaiflashtirilgan viruslarning sirt oqsillarining antigenik epitoplari va S- glikoprotein o‘rtasida o‘xshashliklar bo‘lishi mumkinligi taxmin qilingan. Shunday qilib, MMR emlash natijasida hosil bo‘lgan antitanachalarlar S-glikoproteinning antigenik epitoplari bilan o‘zaro ta’sir qilishi va shuningdek, COVID-19 dan o‘zaro himoyani ta’minlashi mumkin [42].

MMR vaksinalarida tirik zaiflashtirilgan viruslarning proteomik ketma-ketligiga qarshi SAR- COV-2 S-glikoproteinning A aminokislotalar zanjiri uchun homologik qidiruv o‘tkazildi. Qizamiq virusining termoyadroviy (F1) glikoproteini va qizilcha virusining E-glikoproteini S-glikoprotein bilan 30 ta aminokislota qoldiqlarida o‘xshashliklar mavjud. Bu sohada ko‘proq eksperimental ma’lumotlar talab qilinadi [42].

COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda limfopeniya va sitotoksik CD8+ T hujayralarining kamayishi kuzatiladi [52]. Bolalik davridagi muntazam immunizatsiyadan so‘ng IL-2, IL-12 va IFN kabi ko‘plab sitokinlarning sekretsiyasi CD4+ T 1 yordamchi hujayradan so‘ng stimulyatsiyaga olib keladi, bu esa CD8+ T hujayralarining yetilishiga olib keladi. Bu shuningdek, NK hujayralarining sitotoksikligini oshiradi, koronavirus bilan kasallangan hujayralarni yo‘q qiladi [45].

Belgini aniqlash retseptorlari (PPRS) virusli nuklein kislota va oqsillar kabi virus komponentlarini taniydi va tug‘ma immun javob beradi [53, 54]. Koronavirus tufayli nafas olish yo‘llari infeksiyasiga javob endosomaga o‘xshash 3, 7 va 8 retseptorlari va hujayra ichidagi sitozolik PRRS tomonidan aniqlangan. Yuqoridagi asosiy sensorlar IFN sekretsiyasining induksiyasiga olib keladigan quyi oqim signalizatsiya kaskadini ishga tushiradi, bu esa minglab IFN bilan stimulyatsiya qilingan genlarni faollashtiradi, antiviral javob hosil qiladi va natijada bemorni immunopatologiya zararlanishidan himoya qiladi [50].

3.3 Joriy vaziyat

MMR vaksinasining foydalari, uning FDA ma’qullashi, qo‘llash qulayligi, iqtisodiy samaradorligi va mavjudligi ma’lum darajada COVID-19 bilan bog‘liq o‘limlarning oldini olish uchun aholini emlashning afzalligini ko‘rsatadi [55].

Ma’lumotlarni tasdiqlash uchun Nyu-Orleanda tibbiyot xodimlari va birinchi tibbiy yordam ko‘rsatuvchilar uchun MMR vaksinasi bilan tasodifiy klinik sinov o‘tkazilishi taklif qilindi [43].

MMR emlash IFN sekretsiyasini qo‘zg‘atish va NK hujayralarining sitotoksikligini oshirish orqali tug‘ma immunitetni keltirib chiqaradi [45]. Biroq, terapevtik interferonlar bilan davolash qimmatga tushadi. Bu istalmagan nojo‘ya ta’sirlarga olib keladi, shu bilan birga vaksinadan kelib chiqqan IFNS va NK hujayralari yanada mustahkam, samarali va kuchli bo‘lib, SARS-CoV-2 infeksiyasining oldini olish yoki yaxshilash uchun antitanachalar vositachiligida o‘zaro himoyani ta’minlaydigan MMR emlashdan foydalanish taklif etiladi [55, 56].

SARS-CoV-2 virusining inkubatsiya davri taxminan 5 kun va 14 kungacha va undan ko‘proq davom etadi [57, 58] va antiviral javoblarning kechikishi yoki bostirilishiga olib keladigan tug‘ma immunitet tizimidan qochishi mumkin [50]. Infeksiya oldidan odamga MMR vaksinasini qo‘llash keng tug‘ma immunitet reaksiyasini keltirib chiqaradi, bu virusning immunitet tizimidan qochishiga to‘sqinlik qiladi va organizmni virus hujumiga qarshi turishga tayyorlaydi [50].

Garchi COVID-19 barcha yosh guruhlaridagi odamlarga ta’sir qilsa ham kasallikdan kamroq ta’sirlanadigan va yengil simptomlarni ko‘rsatadigan bolalarda COVID-19 o‘lim darajasi past bo‘lishi va immunitetni oshiradigan va o‘zaro himoyani ta’minlaydigan muntazam MMR emlash tufayli boshqa yosh guruhlari bilan solishtirganda tezroq tuzalishi aniqlandi [59]. MMR viruslari va SARSCoV-2 tomonidan yuqori nafas yo‘llarida birlamchi replikatsiya [55], ular o‘rtasidagi strukturaviy va funksional o‘xshashliklar, MMR vaksinasining o‘zaro himoyasi va qizamiq vaksinasining yoshga bog‘liq immunogenligining pasayishi bo‘yicha umumiy xususiyatlar MMR vaktsinasidan profilaktika maqsadida yoki COVID-19-musbat odamlarda og‘ir asoratlarni oldini olish va oxir-oqibat COVID-19 o‘lim darajasini cheklash uchun foydalanishni taklif qiladi [60].

Avstraliya va Belgiya kabi mamlakatlarda majburiy emlash dasturlari mavjud emas [61]. Vaksina 10-12 yil davomida qizamiq, tepki va qizilchadan himoya qiladi [59]. Birinchi doza 12 oylikdan 15 oylikgacha, ikkinchi doza esa 4 yoshdan 6 yoshgacha bo‘lgan davrda qo‘llaniladi [34].

Hozirgi vaqtda JSST MMR vaksinasi va SARS-CoV-2 o‘rtasidagi sabab-ta’sir munosabatlari haqida aniq dalillar yo‘qligi sababli davom etayotgan pandemiya uchun MMR vaksinasini qo‘llashni hali tavsiya qilmadi. Ushbu kasallikka qarshi vaksina samaradorligining yetarli dalillari pandemiyaga qarshi kurashish uchun vaksinani ommaviy ishlab chiqarishni boshlash uchun yo‘l ochadi.

4. COVID-19 uchun BCG va MMR vaksinasini qayta ishlatish bo‘yicha mulohaza

Butun dunyo bo‘ylab COVID-19 holatlari sonining keskin o‘sishi kuzatilmoqda, bu holatni yaxshilash hamda zaif aholi yoki kasallikka ko‘proq moyil bo‘lgan yondosh kasalligi mavjud odamlarning hayotini saqlab qolishga sabab bo‘luvchi favqulodda va samarali strategiyani talab qiladi. Muayyan vaksinalarni ishlab chiqishga qaratilgan tadqiqotlarga qo‘llab-quvvatlanayotgan bo‘lsa-da, tayyor vaksinalarni qayta ishlatish e'tibordan chetda qolmasligi kerak. BCG va MMR kabi vaksinalar turli infeksiyalarga qarshilik ko‘rsatish qobiliyatiga oid muhim dalillarni ko‘rsatib, ularning maqsadli infeksiyalari uchun yaxshi tasdiqlangan xavfsiz va samaradorligi bilan bir qatorda, mavjud pandemiya bilan kurashishdagi samarasi umid bag‘ishlaydi[4, 5, 12, 33, 38].

BCG va MMR vaksinalarining keng himoya ta’siri klinik jihatdan isbotlangan. Ularning ta’siri taxminan 10 yil davom etadi. Shvetsiya va G‘arbiy Afrikada o‘tkazilgan tadqiqotlarga ko‘ra, BCG vaksinasi turli kasalliklar bilan bog‘liq o‘limni kamaytirishga ta’sir ko‘rsatdi. Uning uzoq davom etadigan ta’siri Ispaniyada o‘tkazilgan tadqiqotda kuzatilgan, yuqori nafas yo‘llari infeksiyalaridan himoyalanish esa Indoneziyada 60 yoshdan oshgan fuqarolar ishtirokida o‘tkazilgan tadqiqotda aks etgan. Gollandiya va Avstraliyada BCG ning COVID-19 ga ta’sirini o‘rganish uchun ikkita tasodifiy klinik sinovlar olib borilmoqda. COVID-19 bilan bog‘liq o‘lim va BCG indeksi o‘rtasidagi bog‘liqlik kuzatildi, bunda indeksning oshishi Yevropa mamlakatlarida o‘limning pasayishini ko‘rsatdi [16]. AQSH, Kanada, Italiya hamda Gollandiya kabi mamlakatlardan farqli ravishda Yaponiya, Xitoy, Koreya, Hindiston kabi Osiyoning aksariyat davlatlari va Rossiya Federatsiyasi bolalarda BCG emlashni davom ettirdilar.

Majburiy ommaviy BCG vaksinatsiya bo‘lmagan mamlakatlar bilan taqqoslaganda yuqorida qayd etilgan mamlakatlarda COVID-19 bilan bog‘liq aholi jon boshiga o‘lim darajasi pastroq [28]. Ushbu mamlakatlarning ko‘pchiligi Yevropa mamlakatlari bilan solishtirganda asl shtammlardan tarkib topgan BCG vaksinalarini o‘z ichiga oladi. Hozirda Germaniyada o‘tkazilgan tadqiqot BCG ning o‘zgartirilgan shtammining COVID-19 ga ta’sirini baholamoqda.

Avstraliya va Belgiya kabi bir nechta mamlakatlarda majburiy MMR emlash dasturi mavjud emas. Italiyada o‘tkazilgan tadqiqot MMRga qarshi emlash tufayli respirator kasalliklari bilan bog‘liq bolalarning kasalxonaga yotqizilishi kamayganligini ko‘rsatdi [38]. Gonkong, Madagaskar, Janubiy Koreya armiyasi, AQSH harbiylari, Shimoliy Koreya, Turkmaniston, Kuk, Marshall, Solomon orollari va Tuvaludagi pandemiya ichidagi ishchilar uchun MMR emlash dasturlari bu hududlardagi COVID-19 bilan bog‘liq o‘limlarni kamaytirdi. Xitoyda emlangan bolalarning aksariyati asemptomatik edi yoki COVID-19 ning yengil/o‘rtacha belgilarini ko‘rsatdi. Nyu- Orleanda tibbiyot xodimlari va birinchi tibbiy yordam ko‘rsatuvchilar uchun MMR vaksinasi bilan tasodifiy klinik sinov taklif qilindi. MMR vaksinasi SARS-CoV-2 o‘limining asosiy omili bo‘lgan o‘pka yallig‘lanishini cheklashda muhim rol o‘ynaydi [43]. Bu COVID-19 virusining glikoproteinlari, qizamiq va qizilcha viruslari o‘rtasidagi tarkibiy o‘xshashlik tufayli COVID-19 ta’sirini kamaytirdi. SARS-CoV-2 virusining inkubatsiya davri taxminan 5 kundan 14 kungacha davom etadi.

Shunday qilib, infeksiyadan oldin organizmni MMR vaksinasi bilan tayyorlash keng tug‘ma immunitet reaksiyasini keltirib chiqarishi, immunitet tizimining virus tomonidan ishg‘ol qilinishining oldini olish va virus hujumiga qarshi kurashish tayyorlashi mumkin.

BCG vaksinasi ko‘plab virusli infektsiyalarga qarshi orttirilgan immunitet hosil qilishi mumkin. Terapevtik interferonlar arzon emas. BCG va MMR vaksinalari ham IFN va turli sitokinlarni ishlab chiqarishni qo‘zg‘atadi, bu esa interferon yuborish zaruratini kamaytiradi [55, 56].

Hozircha MMR BCG ga qaraganda COVID-19 himoyasi uchun ko‘proq inson ma’lumotlarini ko‘rsatadi [39, 42]. BCG yoki MMR tomonidan taqdim etilgan COVID-19 dan himoyalanishning aniq dalillari bo‘lmagan holda, JSST ayniqsa, insonning ahvoli kuchayishiga hissa qo‘shadigan immunitet tizimini tartibga solishni o‘z ichiga oladigan kutilmagan oqibatlarning oldini olish uchun bunday vaksinalardan foydalanishni maslahat berishdan bosh tortadi. Shuningdek, to‘satdan talabning o‘sishi uning ta’minotining yetishmasligi, go‘daklar va yangi tug‘ilgan chaqaloqlarning ehtiyojlarini qondira olmasligiga olib kelishi mumkin.

5. Xulosa

BCG va MMR vaksinalari COVID-19 ga qarshi qayta foydalanish uchun ko‘rib chiqilishidan oldin tasodifiy klinik sinovlarni talab qiladi. Biroq vaksinalarning ko‘plab virusli infeksiyalarga qarshi o‘zaro himoyani qo‘llab-quvvatlash qobiliyatining o‘tmishdagi dalillari ularning istiqbolli klinik sinovlarga nomzodligi uchun asos bo‘lishi mumkin. Umuman olganda, vaksinalar infeksiyaning davomiyligini qisqartirishi, zararli patologiyani minimallashtirishi, kasalxonaga yotqizish darajasini kamaytirishi va kasallikning tarqalishini oldini olishga yordam berish bilan holatni yaxshilashi mumkin. Ushbu usulning, ayniqsa, keksa va COVID-19 tufayli og‘ir asoratlarga moyil bo‘lgan yondosh kasalliklari mavjud odamlar uchun xavf va salbiy ta’sirlarni baholash uchun ko‘proq tadqiqotlar o‘tkazish zarur. COVID-19 va BCG/MMR vaksinasi o‘rtasida to‘g‘ridan-to‘g‘ri sabab- natija aloqasi borligini tasdiqlovchi dalillar mavjud bo‘lmaguncha kutish talab etiladi.

Minnatdorchilik

Mualliflar doktor L. X. Hiranandani nomidagi Ulhasnagar farmatsevtika kolleji Haydarobod (Sindh) Milliy kollegial kengashi direktori, doktor Paraag Gidegadan doimiy qo'llab-quvvatlashi, yo'l-yo'riqlari va daldasi uchun g'oyat minnatdor.

Moliyalashtirish

Yo'q.

Manfaatlar to'qnashuvi

Muallif(lar) ushbu maqolani chop etishda manfaatlar to'qnashuvi yo'qligini e'lon qiladi.

Ma'lumot va materiallar mavjudligi

Maqola topilmalarini tasdiqlovchi ma'lumotlar tegishli muallifdan [Dr. Harshal Ashok Pavar] asosli so'rov bo'yicha taqdim etiladi.

Qisqartmalar

COVID-19	Koronavirus kasalligi 2019
BCG	Bacillus Calmétte Guerin
MMR	Qizamiq, tepki va qizilcha
SARS-CoV-2	Koronavirus 2 og'ir o'tkir respirator sindromi
RNK	Ribonuklein kislotasi
S	Nish
M	Membrana
N	Nukleotid
E	Qobiq
TB	Sil kasalligi
IFN-γ	Interferon - γ
CD4+	Differensiatsiya klasteri 4
1IL-1β	Interleykin-1β
IL-2	Interleykin-2
TNF-α	O'simta nekrozi omili - α
MHC	Asosiy gistologik moslashuv kompleksi
APCs	Antigen taqdim qiluvchi hujayralar
TCR	T-hujayra retseptorlari
CD28	Farqlanish klasteri 28
B7-1	Bog'lovchi oqsil
LFA-1	Antigen-1 bilan bog'liq limfotsitlar funksiyasi
ICAM-1	Hujayralararo yopishish molekulasi-1
H1N1	Cho'chqa grippi
WHO	Jahon Sog'liqni saqlash tashkiloti

U.S.	Qo‘shma Shtatlar Yalpi
YaIM	ichki mahsulot
U.S.S	Amerika Qo‘shma Shtatlari kemasi
SEIR	Sezuvchan, himoyasiz, yuqumli, tiklangan
ACE2	Angiotenzinga aylantiruvchi ferment 2
F1	Sintez
CD8+	Farqlanish klasteri 8
NK	Tabiiy qotil hujayralar
PPRS	Belgini aniqlash retseptorlari
FDA	Oziq-ovqat va farmatsevtika idorasi

Muallif ma’lumotlari

Kasturi Mahesh Tavde[1], Aditya Manivannan Iyer[2] va Harshal Ashok Pavar[3*]
1 Farmatsevtika fanlari magistri, Kempbell universiteti, Buies Creek, NC, AQSH

2 Doktor L.H. Hiranandani nomidagi farmatsiya kolleji doktori, Maxarashtra, Hindiston

3 Farmakognoziya/sifat kafolati bo‘limi, doktor LH Hiranandani nomidagi farmatsiya kolleji, Maxarashtra, Hindiston

* Barcha murojaatlarni harshal.pawar@dlhhcop.org manziliga yuboring

IntechOpen

© 2022 Muallif(lar). Litsenziat IntechOpen. Ushbu bo‘lim Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0) shartlariga muvofiq tarqatiladi, bu asl asardan to‘g‘ri iqtibos keltirilsa, har qanday vositada cheksiz foydalanish, tarqatish va ko‘paytirishga ruxsat beradi.

Foydalanilgan adabiyotlar

[1] Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. BCG vaccination strategy implemented to reduce the impact of COVID-19: Hype or hope? Medical Drug Discovery. 2020;**7**:100049

[2] Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;**579**(7798):265-269

[3] Shang W, Yang Y, Rao Y, Rao X. The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines. NPJ Vaccines. 2020;**5**(1):18

[4] Abdallah AM, Behr MA. Evolution and strain variation in BCG. In: Gagneux S, editor. Strain Variation in the *Mycobacterium tuberculosis* Complex: Its Role in Biology, Epidemiology and Control. Advances in Experimental Medicine and Biology. Vol. 1019. Cham.: Springer; 2017. pp. 155-169

[5] Dye C. Making wider use of the world's most widely used vaccine: Bacille Calmette-Guerin revaccination reconsidered. Journal of Royal Society of Interface. 2013;**10**(87):20130365

[6] Fine PE. BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. British Medical Bulletin. 1988;**44**(3):691-703

[7] Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: Metaanalyses of the published literature. Pediatrics. 1995;**96**(1 Pt 1):29-35

[8] Udani PM. BCG vaccination in India and tuberculosis in children: Newer facets. Indian Journal of Pediatrics. 1994;**61**(5):451-462

[9] Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PE, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. Clinical Infectious Diseases. 2014;**58**(4):470-480

[10] Näslund C. Resultats des experiences de vaccination par le BCG poursuivies dans le Norrbotten (Suède) (Septembre 1927–Décembre 1931). Paris: Institut Pasteur; 1932. pp. 274-281

[11] Garly ML, Martins CL, Balé C, Baldé MA, Hedegaard KL, Gustafson P, et al. BCG scar and positive tuberculin reaction associated with reduced child mortality in West Africa. A non-specific beneficial effect of BCG? Vaccine. 2003;**21**(21-22):2782-2790

[12] de Castro MJ, Pardo-Seco J, Martinón-Torres F. Nonspecific (heterologous) protection of neonatal BCG vaccination against hospitalization due to respiratory infection and sepsis. Clinical Infectious Diseases. 2015;**60**(11):1611-1619

[13] US National Library of Medicine. Reducing health care workers absenteeism in covid-19 pandemic through BCG vaccine (BCG-CORONA), ClinicalTrials.gov. 2020. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328441. [Accessed: April 15 2020]

[14] US National Library of Medicine. BCG vaccination to protect healthcare workers against COVID-19 (BRACE), ClinicalTrials.gov 2020. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206. [Accessed: April 15, 2020]

[15] Datau EA, Sultana A, Mandang VV, Jim E. The efficacy of Bacillus

Calmette-Guerin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly. Acta Medica Indonesia. 2011;**43**(3):185-190

[16] Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2020;**117**(30):17720-17726

[17] Aaby P, Roth A, Ravn H, Napirna BM, Rodrigues A, Lisse IM, et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: Beneficial non-specific effects in the neonatal period? The Journal of Infectious Diseases. 2011;**204**(2):245-252

[18] Mathurin KS, Martens GW, Kornfeld H, Welsh RM. CD4 T-cellmediated heterologous immunity between mycobacteria and poxviruses. Journal of Virology. 2009;**83**(8):3528-3539

[19] Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Benn CS, Joosten LA, Jacobs C, et al. Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity. Journal of Innate Immunity. 2014;**6**(2):152-158

[20] Li L, Qiao D, Zhang X, Liu Z, Wu C. The immune responses of central and effector memory BCG-specific CD4+ T cells in BCG-vaccinated PPD+ donors were modulated by Treg cells. Immunobiology. 2011;**216**(4):477-484

[21] DesJardin LE, Kaufman TM, Potts B, Kutzbach B, Yi H, Schlesinger LS. Mycobacterium tuberculosis-infected human macrophages exhibit enhanced cellular adhesion with increased expression of LFA-1 and ICAM-1 and reduced expression and/or function of complement receptors, FcgammaRII and the mannose receptor. Microbiology (Reading). 2002;**148**(Pt 10):3161-3171

[22] Spencer JC, Ganguly R, Waldman RH. Nonspecific protection of mice against influenza virus infection by local or systemic immunization with Bacille Calmette-Guérin. The Journal of Infectious Diseases. 1977;**136**(2):171-175

[23] Ratzan KR, Musher DM, Keusch GT, Weinstein L. Correlation of increased metabolic activity, resistance to infection, enhanced phagocytosis, and inhibition of bacterial growth by macrophages from listeria- and BCGinfected mice. Infection and Immunity. 1972;**5**(4):499-504

[24] Leentjens J, Kox M, Stokman R, Gerretsen J, Diavatopoulos DA, van Crevel R, et al. BCG vaccination enhances the immunogenicity of subsequent influenza vaccination in healthy volunteers: A randomized, placebo-controlled pilot study. The Journal of Infectious Diseases. 2015;**212**(12):1930-1938

[25] Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19 [Internet]. Who.int. 2020. Available from: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-(bcg)-vaccination-and-covid-19. [Accessed: August 18, 2020]

[26] Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, Netea MG. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. Lancet. 2020;**395**(10236):1545-1546

[27] Pollard AJ, Finn A, Curtis N. Nonspecific effects of vaccines: Plausible and potentially important, but implications uncertain. Archives of Disease in Childhood. 2017;**102**(11):1077-1081

[28] Iwasaki A, Grubaugh ND. Why does Japan have so few cases of

COVID-19? EMBO Molecular Medicine. 2020;**12**(5):e12481

[29] Redelman-Sidi G. Could BCG be used to protect against COVID-19? Nature Reviews. Urology. 2020;**17**(6):316-317

[30] de Vrieze J. Can a century-old TB vaccine steel the immune system against the new coronavirus? Science. 2020;**369**:6507

[31] Shet A, Ray D, Malavige G, Santosham M, Bar-Zeev N. Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. medRxiv. 2020

[32] Alice Zwerling M. BCG world atlas. Bcgatlas.org. http://www.bcgatlas.org/index.php. 2020. [Accessed: August 18, 2020]

[33] Geier DA, Geier MR. Pediatric MMR vaccination safety. International Pediatrics. 2003;**18**(2):203-208

[34] Bowes J. Measles, misinformation, and risk: Personal belief exemptions and the MMR vaccine. Journal of Law and the Biosciences. 2016;**3**(3):718-725

[35] Observed rate of vaccine reactions measles, mumps and rubella vaccines, Information Sheet. 2014. Available from: https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1

[36] Miller E, Andrews N, Waight P, Taylor B. Bacterial infections, immune overload, and MMR vaccine. Measles, mumps, and rubella. Archives of Disease in Childhood. 2003;**88**(3):222-223

[37] Dowling C. Does the measles, mumps and rubella (MMR) vaccine enhance one or more specific functions in children and can it help against this novel paediatric inflammatory multisystem syndrome? Journal of Biological Science & Research. 2020;**2**:2

[38] La Torre G, Saulle R, Unim B, Meggiolaro A, Barbato A, Mannocci A, et al. The effectiveness of measlesmumps-rubella (MMR) vaccination in the prevention of pediatric hospitalizations for targeted and untargeted infections: A retrospective cohort study. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2017;**13**(8):1879-1883

[39] Gold JE. MMR Vaccine Appears to Confer Strong Protection from COVID-19: Few Deaths from SARS-CoV-2 in Highly Vaccinated Populations. Berlin, Germany: Researchgate; 2020

[40] Heo JY, Choe KW, Yoon CG, Jeong HW, Kim WJ, Cheong HJ. Vaccination policy in Korean armed forces: Current status and future challenge. Journal of Korean Medical Science. 2015;**30**(4):353-359

[41] Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. Pediatrics. 2020;145(6):e20200702

[42] Sidiq KR, Sabir DK, Ali SM, Kodzius R. Does early childhood vaccination protect against COVID-19? Frontiers in Molecular Biosciences. 2020;**7**:120

[43] Fidel PL Jr, Noverr MC. Could an unrelated live attenuated vaccine serve as a preventive measure to dampen septic inflammation associated with COVID-19 infection? mBio. 2020;**11**(3):e00907

[44] Crenna S, Osculati A, Visona SD. Vaccination policy in Italy: An update. Journal of Public Health Research. 2018;**7**(3):1523

[45] Salman S, Salem M. The mystery behind childhood sparing by COVID-19. IJCBR. 2020;**4**(Special Issue):11-13

[46] Steinglass R. Routine immunization: An essential but wobbly platform. Global Health Science and Practise. 2013;**1**(3):295-301

[47] Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasakilike disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study. Lancet. 2020;**395**(10239):1771-1778

[48] Pei S, Shaman J. Initial simulation of SARS-CoV2 spread and intervention effects in the continental US. medRxiv. 2020

[49] Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). Science. 2020;**368**(6490): 489-493

[50] Kolodny O, Berger M, Feldman MW, Ram Y. A new perspective for mitigation of SARS-CoV-2 infection: Priming the innate immune system for viral attack. Open Biology. 2020;**10**:200138

[51] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020;**367**(6483):1260-1263

[52] Bermejo-Martin JF, Almansa R, Menéndez R, Mendez R, Kelvin DJ, Torres A. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection. The Journal of Infection. 2020;**80**(5):e23-e24

[53] Thompson AJ, Locarnini SA. Tolllike receptors, RIG-I-like RNA helicases and the antiviral innate immune response. Immunology and Cell Biology. 2007;**85**(6):435-445

[54] Kawai T, Akira S. Innate immune recognition of viral infection. Nature Immunology. 2006;**7**(2):131-137

[55] Anbarasu A, Ramaiah S, Livingstone P. Vaccine repurposing approach for preventing COVID 19: Can MMR vaccines reduce morbidity and mortality? Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2020;**16**(9):2217-2218

[56] Sleijfer S, Bannink M, Van Gool AR, Kruit WH, Stoter G. Side effects of interferon-alpha therapy. Pharmacy World & Science. 2005;**27**(6):423-431

[57] Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. eLife. 2020;**9:**e57309

[58] Lauer SA, Grantz KH, Bi Q , Jones FK, Zheng Q , Meredith HR, et al. The incubation period of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. Annals of Internal Medicine. 2020;**172**(9):577-582

[59] Salman S, Salem ML. Routine childhood immunization may protect against COVID-19. Medical Hypotheses. 2020;**140**:109689

[60] Hanker VS. Measles immunization: Worth considering containment strategy for SARS-CoV-2 global outbreak. Indian Pediatrics. 2020;**57**(4):380

[61] Walkinshaw E. Mandatory vaccinations: The international landscape. CMAJ. 2011;**183**(16):E1167-E1168

4-bo‘lim

COVID-19ga qarshi vaksinaning nojo‘ya ta’siri va ikkilanish

9- bob

COVID-19 ga qarshi vaksinalarining nojo‘ya ta’siri

Irina Magdalena Dumitru

Abstrakt

COVID-19 ga qarshi emlash pandemiyaga qarshi kurashdagi eng muhim kashfiyotlardan biri bo‘lib, millionlab odamlarning hayotini saqlab qoldi. Har qanday emlashda bo‘lgani kabi nojo‘ya ta’sirlar mavjud, ammo emlashning foydasi juda muhim va e'tiborga olinishi zarur. Eng ko‘p uchraydigan nojo‘ya ta’sirlar yengil va o‘rtacha darajada kechadi, aksariyat hollarda inyeksiya joyida o‘z-o‘zidan o‘tib ketadigan, hayot uchun xavfli bo‘lmagan mahalliy reaksiya kuzatiladi va emlashdan keyin og‘ir reaksiyalar kam uchraydi. Ushbu bobda muallif COVID-19 vaksinalari bilan bog‘liq nojo‘ya ta’sirlarning barcha turlarini, Web of Science, PubMed, Medline, Embase, Cochrane Library, Kasalliklarni nazorat qilish profilaktikasi markazi (CDC), cdc.gov ma’lumotlar bazasi hamda Vaksinaning salbiy hodisalari haqida hisobot tizimi (VAERS) dan olingan ma’lumotlarni jamlagan.

Kalit so‘zlar:COVID-19, vaksina, himoya, nojo‘ya ta’sir, allergik reaksiyalar

1. Kirish

Emlashdan keyin nojo‘ya ta’sirlarning paydo bo‘lishi odatiy hol; nojo‘ya ta’sirlarning aksariyati mahalliy reaksiyalardir va tizimli ta’sirlar odatda kam uchraydi [1].

Klinik sinovlar davomida COVID-19 vaksinalarining xavfsizligi diqqat bilan kuzatilgan, ammo hozir ham, ulardan foydalanish paytida ham mahalliy, ham tizimli nojo‘ya reaksiyalar qabul qilingandan so‘ng darhol hamda kechikkan reaksiyalar yuzaga keladi [1].

Bir necha turdagi COVID 19 vaksinalari ishlatilgan yoki foydalanilmoqda (**1-jadval**):

2. Umumiy nojo‘ya ta’sirlar

Emlashdan keyin eng ko‘p uchraydigan mahalliy ta’sirlar inyeksiya joyida og‘riq, qizarish va shishishdir [3]. Chexiya Respublikasida 922 nafar tibbiyot xodimi ishtirokida o‘tkazilgan tadqiqotda Pfizer-BioNTech COVID-19 vaksinasi qabul qilingandan so‘ng 89,8% hollarda mahalliy og‘riqlar qayd etilgan [4]. Ikkinchi qabul qilishdan keyingi nojo‘ya ta’sirlar birinchisidan keyin paydo bo‘lganidan ko‘ra kuchliroq bo‘lishi mumkin [3].

Charchoq, bosh, mushak og‘rig‘i, titroq, bo‘g‘imlarda og‘riq va isitma (ikkinchi dozadan keyin tez-tez uchraydi) ham qayd etilgan [5].

2021-yilda chop etilgan maqolasida Meo va boshqalar [6] Pfizer-BioNTech COVID-19 2 ta RNK vaksinalarining nojo‘ya ta’siri haqidagi eng so‘nggi va aniq ma’lumotlarni, qolaversa,

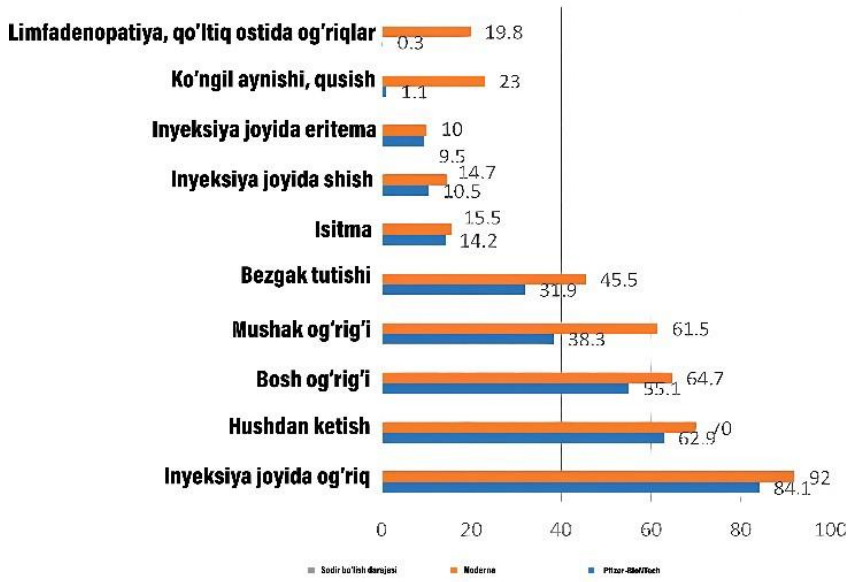
Vaksina	Savdo belgisi	Turi
Pfizer – BioNTech COVID-19	Comirnaty	mRNK vaksinasi[1]
Moderna COVID-19	Spikevax	mRNK vaksinasi[1]
Janssen COVID-19	Johnson & Johnson COVID 19	Virusli vektorli vaksina[2]
Oksford – AstraZeneca COVID-19	Vaxzevria, Covishield	Virusli vektor vaksina[3]
Sinopharm BIBP COVID-19	BBIBP-CorV	Inaktivatsiyalangan virusli vaksina[4]
CoronaVac COVID-19	Sinovac COVID-19	Inaktivatsiyalangan virusli vaksina[4]
Gam-COVID-Vac	Sputnik V	Virusli vektor vaksina[5]
NVX-CoV2373	Novavax COVID 19	Oqsilli subunit vaksina va ishlab chiqaruvchilar "rekombinant nanozarracha vaksina" deb ataydigan virussimon zarracha vaksinasi[6]
BBV152	Covaxin	Inaktivatsiyalangan virusli vaksina[4]
AD5-nCOV	Convidecia	Virusli vektor vaksina[7]
CIGB-66	Abdala	Subunit vaksina[8]
	EpiVacCorona	Peptidli vaksina[9]
ZF2001	Zifivax	Subunit vaksina[7]
FINLAY-FR-2	Soberana 02	Konjugat vaksina[10]
CoviVac		Inaktivatsiyalangan virusli vaksina[4]
VLA2001 vaccine	Valneva COVID-19	Inaktivatsiyalangan virusli vaksina[4]
QazCovid-in	QazVac	Inaktivatsiyalangan virusli vaksina[4]
Minhai COVID-19 vaksinasi	KCONVAC	Inaktivatsiyalangan virusli vaksina[4]
COVIran Barekat		Inaktivatsiyalangan virusli vaksina[4]
Xitoy Tibbiyot fanlari akademiyasi COVID-19 vaksinasi IMBCAMS COVID-19 vaksinasi	Covidful	Inaktivatsiyalangan virusli vaksina[4]
MVC-COV1901	Medigen	Oqsilli subbirlik vaksina[6]
ZyCoV-D		DNK plazmidiga asoslangan COVID-19 vaksinasi[11]
FAXRAVAC	MIVAC	Inaktivatsiyalangan virusli vaksina[4]
COVAX-19	SpikoGen	Oqsilli subbirlik vaksina[6]
Rozi Cov Pars		Oqsilli subbirlik vaksina[6]
Turkovac	ERUCOV-VAC	Inaktivatsiyalangan virusli vaksina[4]
Sinopharm CNBG COVID-19 vaksinasi		Rekombinant oqsilli subunit vaksina[6]
Korbevax		Oqsilli subunit vaksina[6]
FINLAY-FR-1A,	Soberana Plus	Konjugat vaksina[10]
CoVLP		Virussimon zarrachalar vaksinasi[12]
Noora		Oqsilga asoslangan vaksina[6]

[1]Immun javob ishlab chiqarish uchun RNK (mRNK) tashuvchi deb ataladigan molekula nusxasidan foydalanadigan vaksina turi.

[2]adenovirus serotipi 26.
[3]shimpanze adenovirusi ChAdOx1.
[4]hujayrada o'stirilgan va keyinchalik kasallik ishlab chiqarish qobiliyatini yo'q qilish uchun o'ldirilgan virus zarralaridan iborat vaksina.
[5]Birinchi doza uchun adenovirus 26 serotipi va ikkinchisi uchun 5-serotip.
[6]Patogenning antigenik bo'lgan tozalangan qismlarini o'z ichiga olgan yoki himoya immun reaksiyasini yaratish uchun zarur bo'lgan vaksina.
[7]adenovirus serotipi 5.
[8]patogenning antigenik bo'lgan tozalangan qismlarini o'z ichiga oladi.
[9]peptidlardan tayyorlangan subbirlik vaksinalar.
[10]zaif antigenni kuchli antigen bilan tashuvchi sifatida birlashtirgan subbirlik vaksina turi immun tizimi zaif antigenga kuchliroq javob beradi.
[11]immun javobni qo'zg'atish mexanizmi sifatida organizm hujayralariga o'ziga xos antigen kodlovchi DNK ketma-ketligini transfeksiya qiluvchi vaksina turi.
[12]viruslarga juda o'xshash molekulalar, lekin yuqumli bo'lmagani uchun virusli genetik materialni o'z ichiga olmaydi.

1- jadval.
COVID-19 ga qarshi vaksinalar [2].

Web of Science (Clarivate Analytics), PubMed, EMBASE, Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST), AQSH oziq-ovqat va farmatsevtika idoralari (FDA), mahalliy vazirliklar, sog'liqni saqlash institutlari va Google Scholar nashrlarida chop etilgan ma'lumotlarni tahlil qildi. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaksinasining birinchi dozasini yuborish natijasida yuzaga keladigan eng ko'p uchraydigan reaksiyalar og'riq, shishish, qizarish, isitma, charchoq, bosh og'rig'i, titroq, qusish, diareya, mushak og'rig'i, bo'g'imlardagi og'riqlar, limfadenopatiya, yelka shikastlanishi, o'ng qo'ltiq limfadenopatiyasi, paroksismal qorincha aritmi, hushdan ketish va o'ng oyoq



1- rasm.
Pfizer-BioNTech va Moderna vaksinalarining salbiy ta'siri chastotalari o'rtasidagi taqqoslash [6-9].

Vaksina	Nojo'ya ta'sirlar soni	Umumiy nojo'ya ta'sirlar
Pfizer-BioNTech COVID-19	< 10 kishidan 1 ta.	Inyeksiya joyida og'riq va shishish, charchoq, bosh, mushak og'rig'i, titroq, bo'g'imlardagi og'riq va isitma
	< 1000 kishidan 1 ta.	Vaqtinchalik yuzning bir tomonlama falajı va toshma yoki yuzning shishishi kabi allergik reaksiyalar
Moderna COVID-19	< 10 kishidan 1 ta.	Inyeksiya joyida og'riq, charchoq, bosh og'rig'i, miyalgiya (mushak og'rig'i) va artralgiya (bo'g'imlardagi og'riq)
	< 1000 kishidan 1 ta.	Inyeksiya joyida teri reaksiyalarining kechikishi, bu toshmaga o'xshash eritemalarga olib keladi
Janssen COVID-19	< 10 kishidan 1 ta.	Inyeksiya joyida og'riq va shishish, qizarish, bosh og'rig'i, charchoq, mushak og'rig'i, ko'ngil aynishi, yo'tal, bo'g'imlarda og'riq, isitma va titroq
	< 100 kishidan 1 ta.	Aksirish, titroq, tomoq og'rig'i, toshma, terlash, mushaklar kuchsizlanishi, qo'l va oyoqlarda og'riq, bel og'rig'i, zaiflik va umuman o'zini yomon his qilish
	< 1000 kishidan 1 ta.	yuqori sezuvchanlik (allergiya) va qichiydigan toshma
Oksford - AstraZeneca COVID-19	< 10 kishidan 1 ta.	Qusish, diareya, isitma, shishish, Inyeksiya joyida qizarish va qon trombotsitlarining past darajasi
	< 100 kishidan 1 ta.	Limfa tugunlarining kattalashishi, ishtahaning pasayishi, bosh aylanishi, uyquchanlik, terlash, qorin og'rig'i, qichishish va toshma
	< 1000 kishidan 1 ta.	Yuqori sezuvchanlik (allergiya)

2- jadval.
Pfizer-BioNTech, Moderna, Janssen va Oksford-AstraZeneca vaksinalarini kiritgandan keyin eng ko'p uchraydigan reaksiyalar [2].

paresteziyasi [7]; Moderna vaksinasining birinchi dozasidan keyin og'riq, shish, emlash joyida qizarish, isitma, charchoq, bosh og'rig'i, titroq, qusish, artralgiya, miyalgiya va toshma (**1-rasm**) [7]. Vaksinaning ikkinchi dozasidan keyin o'rtacha yoki og'ir reaksiyalar, shuningdek, yuzning shishishi va Bell falajlari haqida xabar berilgan [8].

Shuningdek, **2-jadvalda** eng ko'p ishlatiladigan vaksinalarni qo'llashdan keyin eng ko'p uchraydigan reaksiyalar ko'rsatilgan [2].

3. Allergik reaksiyalar

Aksariyat nojo'ya ta'sirlar yengil va o'rtacha bo'lib, og'ir allergik reaksiyalar kamdan-kam uchraydi [10]. mRNK vaksinalarining birinchi dozasini olgandan keyin jiddiy nojo'ya ta'sirlarni boshdan kechirgan bemorlarga 2-doza berilmagan. Shuningdek, COVID 19 Janssen yoki Oksford-Astra Zeneca vaksinalari [10] dan keyin jiddiy allergik reaksiyalarni boshdan kechirgan bemorlarga boshqa doza berilmagan.

Polietilen glikolga (PEG) oid yuqori sezuvchanlik COVID-19 Pfizer vaksinasining kontrendikatsiyasi bo'lib, kiritilgan vaksinaning million dozasiga taxminan 10 ta holatda kuchli allergik reaksiya kuzatilgan [11].

Kasalliklarni nazorat qilish markazi (CDC) ma'lumotlariga ko'ra, emlashdan keyingi 15 daqiqalik monitoring tavsiyasi allergik reaktsiyalarning aksariyati (71%) ushbu davrda, ayniqsa, allergiyasi avvaldan bo'lgan bemorlarda (81%) sodir bo'lishi bilan tasdiqlangan. 11].

COVID-19 vaktsinasidan keyingi anafilaksiya kam uchraydi, bunda Pfizer-BioNTech vaktsinasida 4,7 million holatda bitta va Moderna vaktsinasida 2,5 million holatda bitta qayd etilgan [12]. Anafilaksi haqida xabar berilgan hollarda, bu emlashning dastlabki 15 daqiqasida, ayniqsa vaktsinaning birinchi dozasida, odatda allergik reaktsiyalar yoki anafilaktika avvallari kuzatilgan odamlarda sodir bo'lgan [13].

4. Miokardit va perikardit

COVID-19ga qarshi emlashdan keyin miokardit va perikardit kam uchraydi. Aksariyat holatlar Pfizer-BioNTech yoki Moderna (mRNA COVID-19 vaksinalari), ayniqsa, erkak o'smir va yoshlarda (14) olinganidan keyin qayd etilgan. Ularning aksariyati (95%) yengil yoki o'rtacha darajada namoyon bo'lgan, aksariyat hollarda o'z-o'zidan o'tib ketgan va to'rt kundan ortiq kasalxonaga yotqizishni talab qilmagan [15, 16]. Miokardit ko'pincha ikkinchi dozadan so'ng, odatda emlashdan keyin bir hafta ichida qayd etilgan [14].

Vaksinaning salbiy hodisalari haqida hisobot berish tizimi (VAERS) ma'lumotlariga ko'ra, aksariya hollarda miyokardit mRNK vaksinasining ikkinchi dozasi qo'llagandan so'ng yoshlarda qayd etilgan, davolash ptotokollariga rioya etilib, kasalxonada tegishli muolajalardan so'ng o'tib ketgan[17].

Yosh guruhi bilan bog'liq holda eng ko'p holatlar 16-17 yosh guruhidagi yoshlarda (bir million dozaga 105,9 holat) [17], keyin 12-15 yosh guruhida (bir million dozaga 70,7 holat) va 18-24 yosh guruhida (million dozaga 52,4 holat) qayd etilgan [17].

2021-yil avgust oyida Diaz va boshqalar tomonidan chop etilgan tadqiqotga ko'ra, miokardit mRNK emlashdan keyin o'rtacha 3,5 kunda (IQR, 3,0-10,8 kun), o'rtacha 36 yoshda (IQR, 26-48 yosh) sodir bo'lgan, o'rtacha 2 kundan keyin (IQR, 2-3 kun) barchasiga uyga ketishga ruxsat berilgan va qayta takrorlanmagan yoki o'lim qayd etilmagan [18].

Perikardit ayniqsa ikkinchi emlashdan keyin rivojlandi, o'rtacha boshlanishi emlashdan 20 kun keyin (IQR, 6,0-41,0 kun), o'rtacha 59 yoshda (IQR, 46-69 yosh kasalxonada o'rtacha qolish 1 kun (IQR, 1-2 kun) kuzatilgan, o'lim holatlari qayd etilmagan [18].

5. Trombotsitopeniya sindromli tromboz (TTS)

Trombotsitopeniya sindromli (TTS) tromboz Janssen COVID-19 vaksinasini qo'llash bilan bog'liq [19]. TTS kam uchraydi va bir million dozaga taxminan 4 ta holatda kuzatiladi[19]. Hisobotlarni o;rganish Janssen COVID-19 vaksinasi va TTS o'rtasidagi sababiy bog'liqlikni ko'rsatadi [20, 21].

TTS bo'yicha quyidagi holatlar aniqlandi [20, 21]:

- Janssen COVID-19 vaksinasining birinchi dozasidan so'ng barcha nojo'ya ta'sirlar haqida xabar berilgan (buster dozalardan keyin kuzatilmagan).

- Emlashdan simptom paydo bo'lgunga qadar o'rtacha vaqt: 9 kun (diapazon 0–18 kun).

- 48% 50 yoshdan kichik ayollar.
- O‘rtacha yosh: 44,5 yosh (diapazon 18–70 yosh).
- 83% Lotin Amerikalik oq tanlilarda.
- 54% kishida miya venoz sinus trombozi (CVST) mavjud.

Janssen COVID-19 vaksinasidan keyin AQSH TTS holatlarida venoz tromboz xavfi omillari quyidagilardan iborat: [20, 21]: semizlik (46%), gipertoniya (30%), diabet (13%) va tizimli estrogen terapiyasi (6%).

Oksford-AstraZeneca COVID-19 vaksinasini qo‘llashdan keyin, ayniqsa, yosh ayollarda trombotik noxush hodisalar haqida xabar berilgan [19, 22]. VigiBase tahlili Oksford-AstraZeneca bilan emlashdan keyin embolik va trombotik hodisalar haqida ma’lum qildi, 1 million doza emlangan kun uchun 0,21 holat aniqlandi[23].

Astra Zeneca COVID-19 vaksinasi bilan bog‘liq TTS holatlarida quyidagi xususiyatlar aniqlandi [19]:

- TTS dastlabki emlashdan 5-24 kun o‘tgach rivojlanadi.
- Ba’zilari estrogenlarni almashtirish terapiyasi yoki og‘iz kontratseptivlarini olgan 50 yoshdan kichik ayollar.
- Bemorlarda ilgari tromboz yoki protrombotik holat mavjud bo‘lganligi aniqlangan.
- Bemorlarning yuqori foizida noodatiy joylarda trombozlar (miya venoz sinus trombozi yoki portal, splanxnik yoki jigar venalarida tromboz) bo‘lgan.
- Diagnostika paytida trombotsitlarning o‘rtacha soni har kub millimetr uchun taxminan
  20 000 dan 30 000 gacha (diapazon, taxminan 10 000 dan 110 000 gacha) edi.

6. Guillain-Barre sindromi (GBS)

Janssen COVID-19 vaksinasini olgan odamlarda Guillain-Barre sindromi (GBS) juda kam uchraydigan nojo‘ya ta’sir bo‘lib, emlashdan keyingi 42 kun davomida, ayniqsa 50 va undan katta yoshdagi erkaklarda qayd etilgan [24].

Vaccine Safety Datalink ma’lumotlarining yaqinda o‘tkazilgan tahliliga asoslanib, Janssen COVID-19 vaksinasidan keyin GBS darajasi Pfizer-BioNTech yoki Moderna (mRNA COVID-19 vaksinalari) bilan solishtirganda 11 baravar yuqori bo‘lgan [25].

Migel Garsiya-Grimshou tomonidan o‘tkazilgan va 2021-yil avgust oyida e’lon qilingan tadqiqotda mRNK vaksinalarini olgan 3 milliondan ortiq odamda GBS juda kam uchragan va vaksinaning birinchi dozasi olingandan keyin 30 kun ichida holat 0,18/100 000 dozada paydo bo‘lgan [26]. Ikkinchi dozadan keyin hech qanday holat qayd etilmagan [26]. Ko‘plab holatlarda birgalikda qo‘zg‘atuvchining mavjudligi mRNK vaksinalari va GBS o‘rtasida mexanik bog‘liqlik yo‘qligini ko‘rsatadi [26].

6.1 Kechikkan turdagi reaksiyalar

COVID-19 ga qarshi vaksinalar kiritilgandan keyin kechikkan yuqori sezuvchanlik reaksiyalari haqida xabar berilgan, bu vaksinaning birinchi dozasidan 7 kun o'tgach, asosan mRNK vaksinalarini kiritgandan keyin kuzatilgan [27]. Kechikkan yirik mahalliy reaksiyalar, xususan, toshma, morbiliform portlashlar, eritromelalgiya, teri kasalligi, vaskulit, petexiya, pitiriaz-rozaga o'xshash ekzemalar yoki doimiy makulopapulyar ekzantema (toshma kasalligi turlari) qayd etilgan [28, 29]. Angiodema (teri osti toshmasi) va jigar faoliyati buzilishi ham tasvirlangan [28, 29].

6.2 Juda kam uchraydigan nojo'ya ta'sirlar

Turli xil vaksinalar bilan bir qatorda juda kam uchraydigan nojo'ya ta'sirlar haqida xabar berilgan:

- Janssen COVID-19 vaksinasi [30] dan keyin kuchayib borayotgan holsizkik va falaj bilan tavsiflangan kam uchraydigan autoimmun nevrologik kasallik.

- Yuz nervi falaji, abdusens nerv falaji, o'tkir makula neyroretinopatiya, markaziy seroz retinopatiya, tromboz, ko'z yallig'lanishi, ko'p qaytalanuvchi oq nuqta sindromi, Vogt- Koyanagi-Harada kasalligining qayta faollashishi va yangi boshlangan Graves kasalligi [31] kabi ko'zga oid salbiy ta'sirlar.

- CoronaVac emlashdan keyin reaktiv artrit (ReA) [32]

- Covishield emlashdan keyin autoimmun gepatit [33]

- Oksford-AstraZeneca Covid-19 emlashdan so'ng to'satdan sensorinevral eshitish qobiliyati yo'qolishi [34]

- Modernadan keyin bullyoz pemfigoid toshmalar [35]

- BNT162b2 mRNK COVID-19 vaksinasidan so'ng interstitsial o'pka kasalligi [36].

7. Xulosalar

COVID-19 vaksinalari xavfsiz va samarali; ko'pchilik nojo'ya ta'sirlar yengil va o'rtacha bo'lib, bir necha kun ichida yo'qoladi. Emlashdan keyin og'ir reaksiyalar kam uchraydi; ammo emlashning foydasi xavfdan ancha yuqori.

Muallif ma’lumotlari

Irina Magdalena Dumitru
Ovidius Konstansa universiteti, Konstansa klinik yuqumli kasalliklar shifoxonasi, Ruminiya olimlari akademiyasi, Ruminiya

* Barcha murojaatlarni dumitrui@hotmail.com manziliga yuboring

IntechOpen

© 2022 Muallif(lar). Litsenziat IntechOpen. Ushbu bo‘lim Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0) shartlariga muvofiq tarqatiladi, bu asl asardan to‘g‘ri iqtibos keltirilsa, har qanday vositada cheksiz foydalanish, tarqatish va ko‘paytirishga ruxsat beradi. CC BY

Foydalanilgan adabiyotlar

[1] Safety of COVID-19 Vaccines. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverseevents.html?msclkid=b3bdd72ece f511eca44fe7d67523108e. [Accessed: May 22, 2022]

[2] List of COVID-19 vaccine authorizations. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_COVID- 19_vaccine_authorizations. [Accessed: May 22, 2022]

[3] Possible Side Effects After Getting a COVID-19 Vaccine. Updated January 12, 2022. Availablefrom:https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/ expect/after.html. [Accessed: May 22, 2022]

[4] Abanoub R, Andrea P, Sameh A, Jitka K, Michal K, Miloslav K. Prevalence of COVID-19 vaccine side effects among Healthcare Workers in the Czech Republic. Journal of Clinical Medicine. 2021;**10**(7):1428

[5] Comirnaty: Product Information. European Medicines Agency (EMA). December 24, 2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty. [Accessed: May 22, 2022]

[6] Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. COVID-19 vaccines: Comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/ BioNTech and Moderna Vaccines. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2021;**25**(3):1663-1669

[7] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. C4591001 clinical trial group. safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid- 19 vaccine. The New England Journal of Medicine. 2020;383:2603-2615

[8] Centre for Disease Control Prevention (CDC). Information about the Pfizer-BioNTech COVID-19. Vaccine. 2022. Available from: https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizerbiontech-covid-19-vaccine#additional. [Accessed: May 24, 2022]

[9] Centre for Disease Control Prevention (CDC). Information about the Moderna COVID-19. 2022. Available from: https://www.fda.gov/media/144638/download. [Accessed: May 24, 2022]

[10] Vaccines for COVID-19. 2022. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/index.html. [Accessed: May 22, 2022]

[11] CDC COVID-19 Response Team. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer- BioNTech COVID-19 Vaccine - United States, December 14-23, 2020. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2021;**70**(2):46-51

[12] CDC. COVID-19 vaccination: Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. 2021. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html. [Accessed: February 9, 2021]

[13] Shimabukuro T, Cole M, Su JR. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US – December 14, 2020-January 18, 2021. Journal of the American Medical Association. 2021;**325**(11):1101-1102. DOI: 10.1001/jama.2021.1967

[14] Myocarditis and Pericarditis After mRNA COVID-19 Vaccination. 2022.

Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/ myocarditis.html. [Accessed: May 24, 2022]

[15] Heller J. Israel sees probable link between Pfizer vaccine and myocarditis cases. Reuters. 2021

[16] Kim HW, Jenista ER, Wendell DC, et al. Patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination. JAMA Cardiology. 2021;**6**(10):1196-1201. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.2828

[17] Su JR, McNeil MM, Welsh KJ, et al. Myopericarditis after vaccination, vaccine adverse event reporting system (VAERS), 1990-2018. Vaccine. Jan 29, 2021;**39**(5):839-845. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.12.046

[18] Diaz G, Parsons GT, Sara K, Gering SK, Meier AR, Ian V, et al. Myocarditis and pericarditis after vaccination for COVID-19. Journal of the American Medical Association. 2021;**326**(12):1210-1212. DOI: 10.1001/jama.2021.13443

[19] Cines DB, Bussel JB. SARSCoV- 2 vaccine–induced immune thrombotic thrombocytopenia. The New England Journal of Medicine. 2021;**384**(23): 2254-2256

[20] Shay DK, Gee J, John RSJR, Myers TR, Marquez P, Liu R, et al. Safety monitoring of the Janssen (Johnson & Johnson) COVID-19 vaccine - United States. MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2021;**70**(18):680-684

[21] See I, Su JR, Lale A, Woo EJ, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26.COV2 vaccination, March 2 to April 21, 2021. JAMA. 2021;**325**(24):2448-2456.DOI: 10.1001/jama.2021.7517

[22] Lai CC, Ko WC, Chen CJ, Chen PY, Huang YC, Lee PI, et al. COVID-19 vaccines and thrombosis with thrombocytopenia syndrome. Expert Review of Vaccines. 2021;**20**(8):1027-1035

[23] Smadja DM, Yue QY, Chocron R, Sanchez O, Lillo-Le Louet A. Vaccination against COVID-19: Insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. The European Respiratory Journal. 2021;**58**(1)

[24] Janssen Letter Granting EUA Amendment. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2021. Reports of adverse events following use of the Janssen COVID- 19 Vaccine under emergency use authorization suggest an increased risk of Guillain-Barré syndrome during the 42 days following vaccination. Available from: https://www.fda.gov/emergency-preparednessand-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/janssen-covid-19-vaccine. [Accessed: May 25, 2022]

[25] Selected Adverse Events Reported after COVID-19 Vaccination. Guillain-Barré Syndrome. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html. [Accessed: May 24, 2022]

[26] García-Grimshaw M, Michel-Chávez A, Vera-Zertuche JM, Galnares-Olalde JA, Hernández-Vanegas LE, Figueroa-Cucurachi M, et al. Guillain- Barré syndrome is infrequent among recipients of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. Clinical Immunology. 2021;**230**:108818

[27] McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID- 19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. Journal of American Academy of Dermatology. 2021;**9622**:00658

[28] Ackerman M, Henry D, Finon A, et al. Persistent maculopapular rash

after the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2021. DOI: 10.1111/ jdv.17248

[29] Bogdano G, Bogdano I, Kazandjieva J, et al. Cutaneous adverse effects of the available COVID-19 vaccines. Clinics in Dermatology. 2021

[30] Rosenblum HG, Hadler SC, Moulia D, Shimabukuro T, John R, Su JR, et al. Use of COVID-19 vaccines after reports of adverse events among adult recipients of Janssen (Johnson & Johnson) and mRNA COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTech and Moderna): Update from the advisory committee on immunization practices– United States, July 2021. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Reports. August 13, 2021;**70**(32):1094-1099. On August 10, 2021, this report was posted as an MMWR Early Release on the MMWR website (https://www.cdc.gov/mmwr)

[31] Ng XL, Betzler BK, Testi I, et al. Ocular adverse events after COVID-19 vaccination. Ocular Immunology and Inflammation. Aug 18, 2021;**29**(6): 1216-1224. DOI: 10.1080/09273948.2021.1976221. Epub 2021 Sep 24

[32] An Q-J, Qin D-A, Pei J-X. Reactive arthritis after COVID-19 vaccination. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2021;**17**(9):2954-2956. DOI: 10.1080/21645515.2021.1920274

[33] Rela M, Jothimani D, Vij M, Rajakumar A, Rammohan A. Autoimmune hepatitis following COVID vaccination. Journal of Autoimmunity. 2021;**123**:102688. DOI: 10.1016/j. jaut.2021.102688

[34] Jeong J, Choi HS. Sudden sensorineural hearing loss after COVID-19 vaccination. International Journal of Infectious Diseases. 2021;**113**:341-343. DOI: 10.1016/j. ijid.2021.10.025

[35] Kong J, Cuevas-Castillo F, Nassar M, Lei CM, Idrees Z, Fix WC, et al. Bullous drug eruption after second dose of mRNA-1273 (Moderna) COVID-19 vaccine: Case report. Journal of Infection and Public Health. 2021;**14**:1392-1394. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.06.021

[36] Yoshifuji A, Ishioka K, Masuzawa Y, Suda S, Murata S, et al. COVID-19 vaccine induced interstitial lung disease. Journal of Infection and Chemotherapy. 2022;**28**(1):95-98. DOI: 10.1016/j.jiac.2021.09.010

10- bob

COVID-19 vaksinatsiyasidan keyingi optik nerv yallig‘lanishi: asl oftalmologik taqdimot

Madhurima Roy va Charuta Shrotriya

Abstrakt

Taxminan 2 yil davomida COVID-19 bilan kurashgandan so‘ng butun dunyo kasallikning to‘liq yo‘q qilinishi haqida orzu qila boshladi. Mamlakatimiz, Hindiston 2021-yilning yanvar oyida ko‘p kutilgan emlash kampaniyasini boshladi. Oftalmologik nojo‘ya ta’sirlar COVID dan keyin ko‘p shakllarda paydo bo‘ldi, ular orasida neyro-oftalmik ta’sirlar kam uchraydi. Bu optik nevrit (nerv yallig‘lanishi) (ON) bilan ko‘rsatilgan uchta holatning qisqacha tafsilotidir. Qo‘shimcha so‘rov natijalariga ko‘ra, ularning barchasi kasallik yuzaga chiqqanidan 5-12 kun oldin Covishield vaksinasini olgan, kasallik tarixida COVID-musbat RT-PCR bo‘lmagan. Pulse steroid terapiyasidan so‘ng barcha bemorlarning ahvoli yaxshilandi va hali ham kuzatuv ostida. Shunga qaramay, post-COVID vaksinasi ONni tasodifan keltirib chiqarganmi yoi kasalikka sabab bo‘lganmi, aniqlash mushkul. Ushbu holatlar COVID 19 pandemiyasi davrida ON bilan kasallangan bemorlarning emlash tarixini o‘rganish muhimligini ta’kidlaydi.

Kalit so‘zlar: COVID-19, Covishield vaksinasi, vaksinadan keyingi optik nevrit, noxush hodisalar, ko‘zga oid simptomlar

1. Kirish

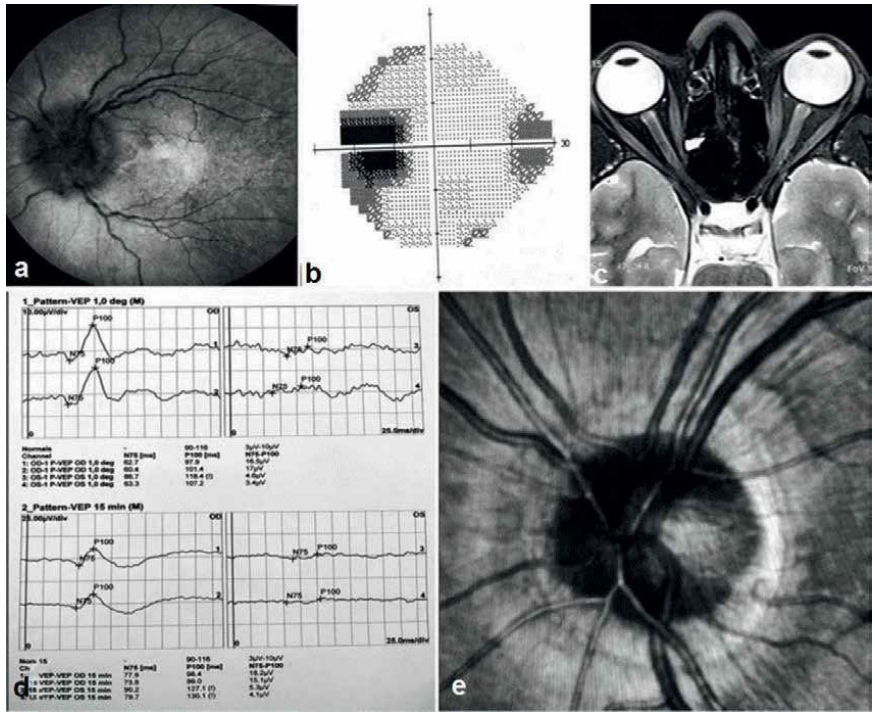
Optik nevrit, asosan, ko‘rishning pasayishi, rang ko‘rishning yo‘qolishi va og‘riqli ko‘z harakati bilan tavsiflanadigan klinik xususiyatga ega, emlashdan keyin kam uchraydigan, ammo jiddiy asoratdir. Emlashlar jahon tarixida chechak, poliomielit va qizamiq kabi ko‘plab yuqumli kasalliklarni yo‘q qilishga yordam berdi. Emlash keyin tutqanoq, ensefalopatiya yoki GBS [1, 2] kabi nevrologik hodisalar kuzatilmaydi, ilk xabarlar Paster quturish kasalligiga qarshi emlashdan keyin neyroparalitik sindromning rivojlanishi 19-asrning oxirlariga to‘g‘ri keladi [3]. COVID-19 pandemiyasidan xalos bo‘lish uchun kutilgan vaqt jadvalidan oldin emlashning jadal rivojlanishi va vaksinalarning mavjudligi misli ko‘rilmagan va g‘oyat muhim yutuq bo‘ldi, ammo uzoq muddatli xavfsizlik istiqboli boyicha savollar hanuz ochiqligicha qolmoqda. COVID-19 vaksinasiga nomzodlarning beshta tasodifiy, ikki tomonlama noma’lum, platsebo-nazoratli sinovlarining meta-tahlili shuni ko‘rsatdiki, mahalliy va tizimli nojo‘ya ta’sirlarning barchasi yengil va o‘rtacha darajada hamda vaqtinchalik xarakterga ega [4]. Shuning uchun, emlashdan keyin noxush oqibatlar haqida xabar berish vaksinaning ommaviy foydalanish uchun xavfsizlik chegarasini o‘rnatishda muhim ahamiyat kasb etadi.

2021-yil yanvar oyidan boshlab Hindiston ko‘p kutilgan emlash kampaniyasini boshladi. Oftalmologik muammolar COVID dan keyin ko‘p shakllarda paydo bo‘ldi, ular orasida neyro-oftalmologik muammolar kam uchraydi. Ushbu maqolada optik nevrit (ON), emlashdan keyin paydo bo‘lgan haqiqiy uchta holatning qisqacha tavsifi keltirilgan. Qo‘shimcha so‘rov natijalariga ko‘ra, ularning barchasi taqdimotdan oldin 5-12 kun ichida Covishield vaksinasini olgan, RT-PCR musbat COVID infeksiyasi bo‘lmagan. ONTT (Optik nevritni davolash bo‘yicha sinov) tadqiqotiga ko‘ra, tomir ichiga metilprednizolon bilan impulsli terapiyadan so‘ng barcha bemorlarda yaxshilanish qayd etildi va ular hozirda kuzatilmoqda.COVID-19 pandemiyasi davrida ON bilan kasallangan bemorlarda kasallik vaksina tufali kelib chiqqanmi yoki tasodifmi ekanligini aniqlash qiyin bo‘lsa-da, bu holatlar bemorlarning emlash tarixini diqqat bilan o‘rganish muhimligini ta’kidlaydi. Emlashdan keyin namoyon bo‘ladigan nojo‘ya reaksiyalar holatlari to‘g‘risida xabar berish jamoat foydalanish uchun xavfsiz va samarali bo‘lgan vaksinalarni barqaror ishlab chiqish hamda tadqiq qilish imkonini beradigan mushkul, ammo majburiy vazifadir.

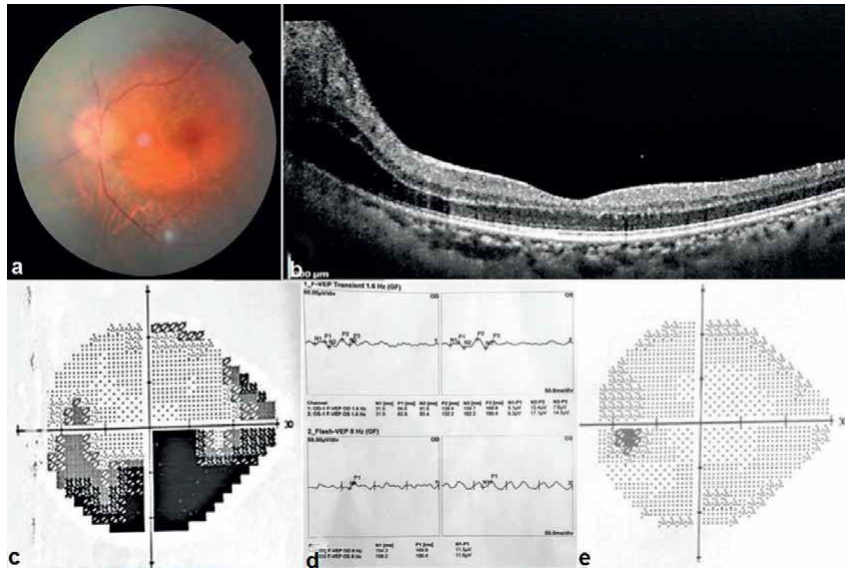
2. Holat tavsiflari

27 yoshli ayol 5 kun davomida chap ko‘zida (LE) progressiv xarakterga ega va yengil ko‘z atrofidagi o‘tkir og‘riqlar bilan bog‘liq bo‘lgan ko‘rishning pasayishi bilan murojaat qildi. U qandli diabet yoki gipertenziya tarixini bermagan. Tekshiruvda eng yaxshi tuzatilgan ko‘rish keskinligi (BCVA) o‘ng ko‘zda 20/20 (RE), chap ko‘zda esa 20/200 ni tashkil etdi, RAPD va ranglarning desaturatsiyasi (Ishihara jadvalidagi 21 ta plastinkadan 3 tasi) aniqlandi. LE fundoskopiyasida optik nerv boshining diffuz shishganligi aniqlangan (**1a-rasm**). Avtomatlashtirilgan perimetriya (AP) yordamida ko‘rish maydonini tekshirish kengaygan ko‘r nuqtani ko‘rsatdi (**1b-rasm**). Keyingi tekshiruvlar natijasida ma’lum bo‘lishicha, u nojo‘ya alomatlar paydo bolishidan 9 kun oldin Covishield vaksinasining birinchi dozasini olgan. Miya va orbitalarning MRI (T2) diskning orqasida chap optik nerv boshining kuchayganligi aniqlandi (**1c-rasm**). VEP RE bilan solishtirganda LE da tekis to‘lqinni ko‘rsatdi (**1d-rasm**) bu LE da optik nevrit (ON) tashxisiga olib keldi, buning uchun nevrologning fikri so‘ralgan. Gematologik tekshiruv ESR va CRP ning normal chegaralarini ko‘rsatdi hamda antitanachalar titri (Ab): ANA, ANCA, MOG, NMO (Aquaporin4) salbiy edi. Bemorga 3 kun davomida tomir ichiga metilprednizolon impuls terapiyasi buyurildi, so‘ngra og‘iz orqali steroid yuborildi, shundan so‘ng BCVA ning LE da 20/40 gacha yaxshilanishi va fundusda optik nerv boshining shishishining pasayishi kuzatildi (**1e-rasm**).

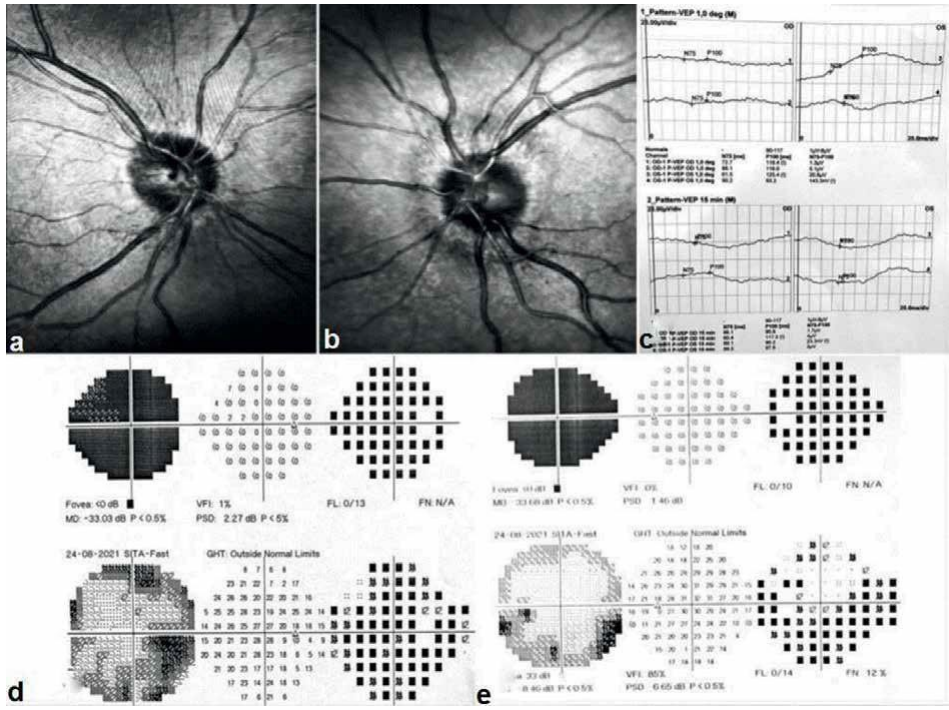
48 yoshli hindistonlik ayol kasalxonaga 3 kun davomida chap ko‘zida ko‘rishning asta-sekin va og‘riqsiz pasayishi shikoyati bilan keldi. Tekshiruv RAPD bilan birga o‘ng ko‘z (RE) da 20/30 va LE da 20/80 BCVA ni aniqladi. Kengaygan fundoskopiyada chetlari xiralashgan shishgan optik disk aniqlandi (**2a-rasm**). OKT o‘tkazildi, unda retinaning peripapiller shishi aniqlandi (**2b-rasm**). Ko‘rish sohalarini tekshirish pastki yoy nuqsonini ko‘rsatdi (**2c-rasm**) va VEP LE da kechikish va amplitudaning pasayishini ko‘rsatdi (**2d-rasm**). Tekshiruv davomida u 5 kun oldin Covishield vaksinasining ikkinchi dozasini olgani ma’lum bo‘ldi. Unda tizimli kasallik yoki oldingi isitma tarixi bo‘lmagan. LE da ON tashxisi qo‘yildi, ESR, CRP, MRI miya va orbita kabi indekslar normal chegaralarda ekanligi aniqlandi. Nevrolog konsultatsiyasi so‘ralgan va tomir ichiga metilprednizolon puls terapiyasi boshlangan. Kuzatuv davomida BCVA LE da 20/30 ga yaxshilangani va AP ham sezilarli yaxshilanishni ko‘rsatdi (**2e-rasm**).



1- rasm.
(a) LE da loyqa qirralar bilan shishgan optik diskni ko'rsatadigan fundus. (b) AP kengaygan ko'r nuqtani ko'rsatadi. (c) MRI miya va orbita chap optik nervning kuchayishini ko'rsatadi. (d) LE da tekis to'lqinlarni ko'rsatadigan VEP. (e) Kuzatuvda disk shishishi kamayganligini ko'rsatadigan fundus rasmi.



2- rasm.
(a) LE da loyqa chegara bilan shishgan optik diskni ko'rsatadigan fundus. (b) retinaning peripapiller shishini ko'rsatadigan OKT. (c) AP pastki yarim sohada yoysimon nuqsonni aniqlaydi. (d) VEP kechiktirilgan kechikish va amplitudaning pasayishini ko'rsatadi. (e) Yaxshilanishni ko'rsatadigan AP kuzatuvi.



3- rasm.
(a va b) Fundus fotosurati ikkala ko'zning loyqa chegarasi bilan shishgan optik diskni ko'rsatadi. (c) ikki tomonlama tekis to'lqinlarni ko'rsatadigan VEP. (d va e) AP taqdimotda maydonning ikki tomonlama umumiy depressiyasini ko'rsatadi, kuzatuv yaxshilanadi.

40 yoshli hindistonlik erkak ikkala ko'zning (BE) ko'rish qobiliyatining pasayishi bilan murojaat qildi, u o'tkir boshlangan va 7 kun davomida ko'z atrofidagi og'riqlar bilan birga kelgan. Keyingi tekshiruv shuni ko'rsatdiki, taqdimotdan 12 kun oldin u Covishield vaksinasining birinchi dozasini olgan. Ko'z tekshiruvi BE da BCVA 20/200 ekanligini ko'rsatdi. Oldingi segment tekshiruvi ikkala ko'zda (BE) ham ko'z qorachig'i sekin reaksiyaga kirishganidan boshqa jiddiy salbiy holatlani qayd etmadi. Kengaygan fundoskopiyada BE noaniq va shishgan optik disk chetlarini ko'rsatdi (**3a** va **b rasm**). Vizual sohani tekshirish BE da ko'rish sohalarining umumiy tushkunligini aniqladi (**3d** va **e rasm**). VEP BE da tekis to'lqinlarni ko'rsatdi (**3c-rasm**). Ikki tomonlama ON tashxisi qo'yildi. Gematologik tekshiruv ESR va CRP normal chegaralarda ekanligini aniqladi. U 3 kun davomida tomir ichiga metilprednizolon bilan impuls terapiyasini boshladi, so'ngra nevrolog maslahatidan so'ng torayib boruvchi og'iz steroidlari qabul qilindi. Steroidlar bilan davolashdan so'ng ko'rish keskinligi RE da 20/30 va LE da 20/40 gacha yaxshilandi. Seriyali AP pastki yoy nuqsoni bo'lgan maydonlarning yaxshilanishini aniqladi (**3d** va **e rasm**). Kuzatuvda miya va orbita MRI so'ralgan.

3. Munozara

Biz pandemiya davrida yashayapmiz, bu yerda turli tizimlar bilan bir qatorda, COVID-19 ham ko'zni, shu jumladan oldingi segmentni ham konyunktivit, episklerit va orqa segmentni qon tomirlari tiqilishi va makulopatiya shaklida qamrab oladi.

Bundan tashqari, ON, tonik ko'z qorachig'i va orbital ta'sir ko'rinishidagi neyro-oftalmik ta'sirlar haqida xabarlar berilgan. Ma'lumotlarga ko'ra, COVID-19 deyarli barcha tizimlarni o'z ichiga oladi, yengil holatdan hayot uchun xavfli bo'lgan og'ir nafas olish qiyinlishuvi va hatto o'limgacha [5]. Ularning ta'kidlashicha, zarurat barcha ixtirolarning onasi va to'g'risini aytganda, COVID-19 pandemiyasi tez sur'atlar bilan emlashni rivojlantirishda futuristik texnologiyadan foydalanishga qaratilgan butun dunyo bo'ylab sa'y-harakatlarga turtki bo'ldi. COVID vaksinalari pandemiyani nazorat qilishda muhim qadam bo'lib, 2020-yil dekabr oyi boshida ommaviy emlash dasturi boshlanganidan beri yuz milliondan ortiq vaksina kiritildi. Tadqiqotlar va sinovlar 3-bosqich tasodifiy sinovlarda [6] yoki ushbu yangi vaksinalarning jiddiy nevrologik nojo'ya ta'sirlari bo'lgan istiqbolli tadqiqotlarda [7] hech qanday muhim xavfsizlik muammolari haqida xabar bermaydi [8, 9]. COVID vaksinasi boshqa har qanday boshqa vaksinalar kabi nojo'ya ta'sirlarni keltirib chiqarishi mumkin, jumladan, asosan past darajadagi isitma yoki mushak og'rig'i hamda kamdan-kam hollarda nevrologik hodisalar yuzaga kelishi mumkin[10]. Mavjud adabiyotlarda emlashdan kelib chiqadigan ko'zning nojo'ya ta'siri keng o'rganilgan [11-15] va yuz nervi falajlari [16], abdusens nerv falaji [17], o'tkir makula neyropatiyasi [18-20], markaziy seroz retinopatiya [21].], tromboz [22], ko'z yallig'lanishi [23, 24], ko'p qaytalanuvchi oq nuqta sindromi (MEWDS) [25], Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) reaktivatsiyasi [26] va Grave kasalligi [27] COVID-19 vaksinatsiyasidan keyin qayd etilgan. Inaktivatsiyalangan COVID-19 vaksinasi kiritilgandan 2 hafta o'tgach Kunpeng va boshqalar tomonidan xabar qilinganidek, 9 bemorning 12 ko'zi xoroidit, yallig'lanish, keratit, sklerit, o'tkir retina nekrozi va iridotsiklit kabi turli xil ko'z kasalliklaridan aziyat chekdi. [28] Asosan retinal noxush hodisalar, xususan parasentral o'tkir o'rta makulopatiya (PAMM), o'tkir makula neyropatiya (AMN) va subretinal suyuqlik Pichi va boshqalar tomonidan Sinopharm COVID-19 emlashdan so'ng 7 nafar bemorda qayd etilgan [29]. Ushbu ketma-ketlikda barcha bemorlarda COVID-19 emlashdan keyin 5-12 kun (o'rtacha 8,6 kun) ichida rivojlanadigan ON kasalligi paydo bo'ldi. Emlashdan keyingi ON kamdan-kam bo'lsa-da, kuzatilmagan. ON ni keltirib chiqaradigan aniq mexanizm haqida gap ketganda ma'lum darajada noaniqlik mavjud, ammo tana immun tizimining faollashishi, optik nerv miyelin qobig'ining tana T hujayralari tomonidan keng tarqalgan shikastlanishiga olib keladigan mashhur nazariyadir [30]. Emlashdan keyingi har qanday nojo'ya ta'sirlar VAERS (Vaksinaning salbiy hodisalari haqida hisobot berish tizimi), passiv kuzatuv tizimiga sog'liqni saqlash xodimlari, ta'sirlangan bemorlar va vaktsina ishlab chiqaruvchilari tomonidan xabar qilinadi. Emlashdan keyin ON bilan og'rigan bemorlarning aksariyati (xabar qilingan 537 holatdan 229 tasi) izolyatsiya qilingan[31-33]. Vaksinadan keyingi ON, asosan, grippga qarshi vaksina bilan, keyin esa ON post HPV, HBV vaksinasi bilan bog'liq [34]. MMR emlashdan keyin 24 soat ichida ON rivojlanishi haqida ham xabar berilgan edi [35]. Savalha va boshqalar [36] bir hafta ichida COVID-19 belgilari paydo bo'lgan ikki tomonlama ON holati haqida xabar berdi. Xuddi shunday, Chjou va boshqalar COVID-19 dan bir necha kun ichida yana bir holat haqida xabar berdi [37]. Garchi emlashdan keyin ON kam uchraydigan nojo'ya ta'sir bo'lsa-da, xavfsizlikka e'tibor berish zarur. Yaqinda, COVID-19 mRNK vaktsinasidan so'ng ikki tomonlama arteritik anterior ishemik optik neyropatiya (AAION) va o'tkir zonal okkultiv tashqi retinopatiya (AZOOR)ning ikkita holati haqida xabar berilgan [38]. Boshqa bir tadqiqotda Pfizer- BioNTech vaksinasining 2-dozasidan so'ng ko'rish keskinligi va ko'rish maydonlarining keskin pasayishi qayd etilgan [39]. ChAdO_1 COVID-19 vaksinasining birinchi dozasidan so'ng MS kasalligining qaytalanishi bilan og'rigan, Helmchen va boshqalar tomonidan xabar qilinganidek, qo'shimcha tekshiruvda AQP4-antitanachalar-salbiy neyromielit optika spektrining buzilishiga o'xshash sindromli optik nevrit tashxisi qo'yilgan 40 yoshli ayol ko'rishning xiralanishidan shikoyat qildi va u tezda to'liq ko'r bo'lib qoldi [40].

Bugungi kunga kelib, Alvarez va boshqalar SARS-CoV-2 ga qarshi emlashdan keyingi eng yirik ko‘p millatli hisobotni taqdim etmoqda, bunda ON ning 55 ta holatidan 38 tasi AstraZeneca vaktsinasiga oid bo‘lib, asosan neyro-yallig‘lanishning salbiy tarixi bilan bog‘liq [41]. Shuningdek, yaqinda CoronaVac vaksinasidan so‘ng o‘tkir tiroidit va ikki tomonlama ON rivojlanishi haqida xabar berildi [42]. Ko‘rib chiqilgan adabiyotlarning aksariyati misollar va shikoyatlarni o‘z ichiga oladi (**1- jadval**) va oftalmologik baholash, boshlangan davolanish, vizual natija va nojo‘ya holatlar haqida umumiy ma’lumotlarga ega bo‘lmagan xabarlarga nisbatan ma’lum cheklovlar mavjud.

Mavjud adabiyotlarga ko‘ra, bu Hindistonda COVID-19 vaksinasidan so‘ng faol infeksiya haqida hech qanday dalil bo‘lmagan birinchi xabar qilingan ON holatidir. Tasdiqlangan Covishield emlash barcha uch bemorga qo‘llanildi, shundan so‘ng bemorlarning ikkitasida birinchi va ikkinchi dozadan keyin ON rivojlandi. Bemorlarning hech birida ilgari RT-PCR-musbat COVID-19 infeksiyasi bo‘lmagan. Mavjud ma’lumotlarga ko‘ra, Covishield rekombinant vaksina bo‘lib, unda SARS-CoV-2 boshoq glikoproteini replikatsiya yetishmovchiligi bo‘lgan shimpanze adenovirus vektori tomonidan kodlangan bo‘lib, u kiritilganda immunologik javobni boshlaydi. Nojo‘ya ta’sirlarning aksariyati emlash kunida, 6-8 soat ichida sodir bo‘ladi, lekin ular asosan o‘z-o‘zidan 2-3 kun ichida yo‘qoladi. ON adenovirus vektorini nishonga olgan B hujayralari tomonidan kelib chiqqan disimmunologik jarayon tufayli yuzaga kelishi ko‘rsatilgan [45]. Xavfsizlik tekshiruvida vaksina odatda yaxshi natija ko‘rsatgan bo‘lsa-da, ON ehtimolini yodda tutish lozim. Emlashdan keyingi ahr qanday yangi vizual alomatlar haqida erta xabar berishni so‘rash talab etiladi. Bizning holatlarimizda tavsiya etilgan ONTT sinoviga ko‘ra, uchta bemorda ham steroidlar qollanilishi ijobiy natija bergan.

Tadqiqot	**Turi**	**Holatlar soni**	**Taqdimot**	**ON rivojlanishi va vaksinatsiya o‘rtasidagi muddat**	**Vaksina**	**Yosh**
Alvarez va boshq. (oldindan chop etish) [41]	Kuzatuv tadqiqoti, Kohort	55	27 papillit 14- MOG +	O‘rtacha - 18 kun (diapazon: 1–69)	38/55-AstraZeneca 13-Pfizer-BioNTech 4- Sinovac	O‘rtacha - 45 yosh (diapazon: 18–75) 40 yosh,
Helmchen va boshq. [40]		1	Optik nevrit AQP4 bilan-antitanachalar salbiy neyromiyelit optika spektr kabi buzilishlar sindromi		ChAdO_1 COVID-19 vaksinasi	ko‘p takrorlanuvchi skleroz (MS) tarixiga ega ayol
Pawar va boshq. 2021 [43]	Ish hisoboti	1	Bir tomonlama ON	21 kun	Aniqlanmagan	28 yosh, ayol
Elnahry va boshq. 2021 [44]	Ish hisoboti	1	CNS yallig‘lanish sindromi bilan neyroretinit	16 kun	BNT162b2, # 2	69 yosh, ayol
	Ish hisoboti	1	Bir tomonlama ON	4 kun	AZD1222, №1	32 yosh, ayol

1-jadval.
COVID-19 vaksinasidan keyin optik nevrit rivojlanishi bo‘yicha adabiyotlar kuzatuvi.

ON bilan kasallangan bemorlarda, ayniqsa, COVID-19 pandemiyasi davrida COVID-dan keyingi vaksina ON tasodifiy yoki sabab ekanligini aniqlash qiyin bo'lsa-da, bu holatlar oxirgi emlash tarixini o'rganish muhimligini ta'kidlaydi.

4. Xulosa

Haqiqiy dalillardan olingan ushbu holatlar seriyasi garchi kichik bo'lsa-da, har qanday keyingi holatlar haqida xabar berish uchun asos bo'lib xizmat qilishi va COVID-19 dan keyingi vaksina ON biror bir sababdan yoki tasodifiy ekanligini yaxshiroq tushunish uchun poydevor yaratishi mumkin. O'rnatilgan aloqaga ko'ra, ON bilan murojaat qilgan bemordan nafaqat SARS-CoV infeksiyasi haqida, balki emlash haqida ham to'liq so'rash oqilona yondashuvdir. Bunday bemorlarda demyelinatsiya qiluvchi kasallikni erta aniqlash uchun yaqindan kuzatib borish zarur.

Asosiy xulosalar

1. Bundan tashqari, farmakovigilansiya bo'yicha ko'proq tadqiqotlar o'tkazish va COVID-19 vaksinasidan keyin har qanday kam uchraydigan nojo'ya ta'sirlarni to'plash uchun maxsus xalqaro tashkilot faoliyati yaxshiroq tushunish hamda moslashtirilgan ko'rsatmalarga imkon beradi.

2. Vaktsinatsiya qilingan dunyo aholisining katta qismida yuzaga kelgan nojo'ya ta'sirlarning nisbatan past darajasini yodda tutish juda muhimdir.

3. Vaksinaning potensial zararli nojo'ya ta'sirlarini kuzatish, agar oftalmolog va shifokorlar VAERS qo'llash holatlari haqida xabar bergan bo'lsa, sezilarli darajada yaxshilanishi mumkin.

4. Emlashning foydalari xavflardan ancha ustundir va mavjud adabiyotlarda oftalmologik nuqtayi nazardan emlashga qarshi maslahat berilmagan.

Muallif ma’lumotlari

Madhurima Roy[1*] va Charuta Shrotriya[2]

1 Retina va shishasimon suyuqlik bo‘limi, Susrut ko‘z jamg‘armasi va tadqiqot markazi, Kalkutta, Hindiston

2 Oftalmologiya bo‘limi, Susrut ko‘z jamg‘armasi va tadqiqot markazi, Kalkutta, Hindiston

* Barcha murojaatlarni kutunandini@yahoo.com manziliga yuboring

IntechOpen

© 2022 Muallif(lar). Litsenziat IntechOpen. Ushbu bo‘lim Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0) shartlariga muvofiq tarqatiladi, bu asl asardan to‘g‘ri iqtibos keltirilsa, har qanday vositada cheksiz foydalanish, tarqatish va ko‘paytirishga ruxsat beradi. (cc) BY

Foydalanilgan adabiyotlar

[1] Agmon-Levin N, Kivity S, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Transverse myelitis and vaccines: A multi-analysis. Lupus. 2009;**18**:1198-1204

[2] Karussis D, Petrou P. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. Autoimmunity Reviews. 2014;**13**:215-224

[3] Miravalle A, Biller J, Schnitzler E, Bonwit A. Neurological complications following vaccinations. Neurological Research. 2010;**32**:285-292

[4] Yuan P, Ai P, Liu Y, Ai Z, Wang Y, Cao W, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of COVID-19 vaccines: A systematic review and metaanalysis. medRxiv. 2020;**11**:20224998. DOI: 10.1101/2020.11.03.20224998

[5] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. NEJM. 2020;**383**(27):260315

[6] Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19, and eye: A review of ophthalmic manifestations of COVID-19. Indian Journal of Ophthalmology. 2021 Mar;**69**(3):488

[7] 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 randomized controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet. 2021;**397**(10269):99-111. DOI: 10.1016/ S0140-6736(20)32661-1

[8] Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: A prospective observational study. The Lancet Infectious Diseases. 2021 Jul 1;**21**(7):939-949. DOI: 10.1016/ S1473-3099(21)00224-3

[9] Goss AL, Samudralwar RD, Das RR, Nath A. ANA investigates neurological complications of COVID-19 vaccines. Annals of Neurology. 2021;**89**(5):856-857. DOI: 10.1002/ana.26065

[10] Roman GC, Gracia F, Torres A, Palacios A, Gracia K, Harris D. Acute Transverse Myelitis (ATM): Clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the chAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222). Frontiers in Immunology. 2021;**12**:653786. DOI: 10.3389/ fimmu.2021.653786

[11] Lu L, Xiong W, Mu J, Zhang Q , Zhang H, Zou L, et al. Neurological side effects of COVID-19 vaccines are rare. Acta Neurologica Scandinavica. 2021 Jul;**144**(1):111

[12] Baxter R, Lewis E, Fireman B, DeStefano F, Gee J, Klein NP. Casecentered analysis of optic neuritis after vaccines. Clinical Infectious Diseases. 2016;**63**:79-81

[13] Agarwal A, Garg D, Goyal V, Pandit AK, Srivastava AK, Srivastava MP. Optic neuritis following the antirabies vaccine. Tropical Doctor. 2020;**50**:85-86

[14] Van de Geijn EJ, Tukkie R, van Philips LA, Punt H. Bilateral optic neuritis with branch retinal artery occlusion associated with vaccination. Documenta Ophthalmologica. 1994;**86**:403-408

[15] Basilious A, Jivraj I, DeAngelis D. Acute unilateral ptosis and myositis

following the H1N1 influenza vaccine. Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery. 2020;**36**:e16-e17

[16] Repajic M, Lai XL, Xu P, Bell's LA. Palsy after the second dose of Pfizer COVID-19 vaccination in a patient with a history of recurrent Bell's palsy. Brain, Behavior, & Immunity - Health. 2021 Oct 1;**25**(5):302-303. DOI: 10.1016/j. bbih.2021.100217

[17] Reyes-Capo DP, Stevens SM, Cavuoto KM. Acute abducens nerve palsy following COVID-19 vaccination. Journal of AAPOS. Oct 1;**25**(5):302-303. DOI: 10.1016/j.jaapos.2021.05.003

[18] Book BAJ, Schmidt B, Foerster AMH. Bilateral acute macular neuroretinopathy after vaccination against SARSCoV- 2. JAMA Ophthalmology. 2021;**139**(7):e212471. DOI: 10.1001/jamaophthalmol. 2021.2471

[19] Mambretti M, Huemer J, Torregrossa G, Ullrich M, Findl O, Casalino G. Acute macular neuroretinopathy following coronavirus disease 2019 vaccination. Ocular Immunology and Inflammation. 2021; **30**:1-4. DOI: 10.1080/ 09273948.202 1.1946567.30

[20] Michel T, Stolowy N, Gascon P, et al. Acute macular neuroretinopathy after COVID-19 vaccine. Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection. 2021

[21] Fowler N, Mendez Martinez NR, Pallares BV, Maldonado RS. Acuteonset central serous retinopathy after immunization with COVID-19 mRNA vaccine. American Journal of Ophthalmology Case Reports. 2021;**23**:101136. DOI: 10.1016/j. ajoc.2021.101136

[22] Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. Lancet. 2021;**397**(10285):e11. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00872-2

[23] Goyal M, Murthy SI, Annum S. Bilateral multifocal choroiditis following COVID-19 vaccination. Ocular Immunology and Inflammation. 2021;**3**:1-5. DOI: 10.1080/09273948.2021. 1957123

[24] Rabinovitch T, Ben-Arie-Weintrob Y, Hareuveni-Blum T, et al. Uveitis following the BNT162b2 mRNA vaccination against SARS-CoV-2 infection: A possible association. Retina. 2021 Dec 1;41(12):2462-2471. DOI: 10.1097/ iae.0000000000003277

[25] Ramakrishnan MS, Patel AP, Melles R, Vora RA. Multiple evanescent white dot syndrome: Findings from a large Northern California Cohort. Ophthalmology Retina. 2021 Sep 1;**5**(9):850-854. DOI: 10.1016/j. oret.2020.11.016

[26] Papasavvas I, Herbort CP Jr. Reactivation of Vogt-Koyanagi-Harada disease under control for more than 6 years, following anti-SARS-CoV-2 vaccination. Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection. 2021;**11**(1):21. DOI: 10.1186/s12348-021-00251-5

[27] Vera-Lastra O, Ordinola Navarro A, Cruz Domiguez MP, Medina G, Sanchez Valadez TI, Jara LJ. Two cases of graves' disease following SARSCoV- 2 vaccination: An autoimmune/ inflammatory syndrome induced by adjuvants. Thyroid. 2021 Sep 1;**31**(9):1436-1439. DOI: 10.1089/ thy.2021.0142

[28] Pang K, Pan L, Guo H, Wu X. Case report: Associated ocular adverse

reactions with inactivated COVID-19 vaccine in China. Frontiers in Medicine. 2022:2928

[29] Pichi F, Aljneibi S, Neri P, Hay S, Dackiw C, Ghazi NG. Association of ocular adverse events with inactivated COVID-19 vaccination in patients in Abu Dhabi. JAMA Ophthalmology. 2021 Oct 1;**139**(10):1131-1135

[30] Shams PN, Plant GT. Optic neuritis: A review. International MS Journal. 2009;**16**(3):82-89

[31] Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F. Safety monitoring in the vaccine adverse event reporting system (VAERS). Vaccine. 2015;**26**:335

[32] Roszkiewicz J, Shoenfeld Y. Vaccines and optic neuritis: Consequence or coincidence? Immunome Research. 2021;**17**:1-2.3(36):4398-4405

[33] Roszkiewicz J, Shoenfeld Y. Vaccines and optic neuritis: Consequence or coincidence? Immunome Research. 2021;**17**:1-2

[34] Michael ND, Jaffar TN, Hussein A, Hitam WH. Simultaneous bilateral optic neuritis following human papillomavirus vaccination in a young child. Cureus. 2018 Sep 24;**10**(9)

[35] Moradian S, Ahmadieh H. Early-onset optic neuritis following measles-rubella vaccination. Journal of ophthalmic & vision research. 2008;**3**(2):118

[36] Sawalha K, Adeodokun S, Kamoga GR. COVID-19-induced acute bilateral optic neuritis. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. 2020;**8**:2324709620976018

[37] Zhou S, Jones-Lopez EC, Soneji DJ, Azevedo CJ, Patel VR.

Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated optic neuritis and myelitis in COVID-19. Journal of Neuro-Ophthalmology. 2020 Sep 1

[38] Maleki A, Look-Why S, Manhapra A, Foster CS. COVID-19 recombinant mRNA vaccines and serious ocular inflammatory side effects: Real or coincidence? Journal of Ophthalmic & Vision Research. 2021;**16**(3):490

[39] Santovito LS, Pinna G. Acute reduction of visual acuity and visual field after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine 2nd dose: A case report. Inflammation Research. 2021;**4:**1-3

[40] Helmchen C, Buttler GM, Markewitz R, Hummel K, Wiendl H, Boppel T. Acute bilateral optic/chiasm neuritis with longitudinally extensive transverse myelitis in longstanding stable multiple sclerosis following vector-based vaccination against the SARS-CoV-2.Journal of Neurology. 2021;**15**:1-6

[41] Alvarez LM, Ning Neo Y, Davagnanam I, Ashenhurst M, Acheson J, Abdel-Hay A, Alshowaeir D, Bakheet M, Balaguer O, Batra R, Braithwaite T. Post Vaccination Optic Neuritis: Observations From the SARS-CoV-2 Pandemic.

[42] Leber HM, Sant'Ana L, Konichi da Silva NR, Raio MC, Mazzeo TJ, Endo CM, et al. Acute thyroiditis and bilateral optic neuritis following SARSCoV- 2 vaccination with coronavac: A case report. Ocular Immunology and Inflammation. 2021;**16**:1-7

[43] Pawar N, Maheshwari D, Ravindran M, Padmavathy S. Ophthalmic complications of COVID-19 vaccination. Indian Journal of Ophthalmology. 2021 Oct;**69**(10):2900

[44] Elnahry AG, Asal ZB, Shaikh N, Dennett K, Abd Elmohsen MN,

Elnahry GA, et al. Optic neuropathy after COVID-19 vaccination: A report of two cases. The International Journal of Neuroscience. 2021:1-7

[45] Ng XL, Betzler BK, Testi I, Ho SL, Tien M, Ngo WK, et al. Ocular Adverse events After COVID-19 Vaccination. Ocular Immunology and Inflammation. 2021 Aug 18;**29**(6):1216-1224

11- bob

COVID-19 ga qarshi vaksinalardan shubhalanish va buning ommaviy emlanishshga ta’siri

Mohan Kumar va V.L. Surya

Abstrakt

Vaksinadan shubhalanish bu ishonch (vaksinaga yoki sog‘liqni saqlash organlariga), xotirjamlik, tizimli yoki psixologik cheklovlar, hisoblash yoki baholash, emlash qulayligi va jamoaviy mas'uliyat bilan bog‘liq bo‘lgan jarayondir. Ushbu bobda COVID-19 vaksinasini olishda ikkilanish; subxalanish (to‘siqlar va tashvishlar) va qabul qilish (imkoniyat beruvchilar) ko‘rsatkichlariga sabab bo‘ladigan omillar qayd etiladi, aholi bo‘yicha ajratiladi. Shuningdek, biz COVID-19 pandemiyasining multimodal tabiati hamda uning vaksinadan shubhalanish bilan bog‘liq muntazam emlanishga aloqador oqibatlarini muhokama qilamiz. Pandemiya va u bilan bog‘liq harakat cheklovlari yoki boshqa choralar, emlash punktlarining qisman yoki to‘liq to‘xtatilishi, COVID-19 qo‘rquvi, stress, tashvish va depressiya ota-onalarning farzandlari uchun muntazam emlash vaksinalaridan foydalanish imkoniyatini cheklashi mumkin. Shuningdek, COVID-19 vaksinasini olishdan ikkilanishining ta’siri koronavirusga qarshi vaksinalar bilan cheklanib qolmaydi, balki muntazam tavsiya etilgan vaksinalarga ham ta’sir qilishda davom etishi mumkin.

Kalit so‘zlar: COVID-19, vaksina ikkilanishi, muntazam emlash, vaksinaga ishonch

1. Kirish

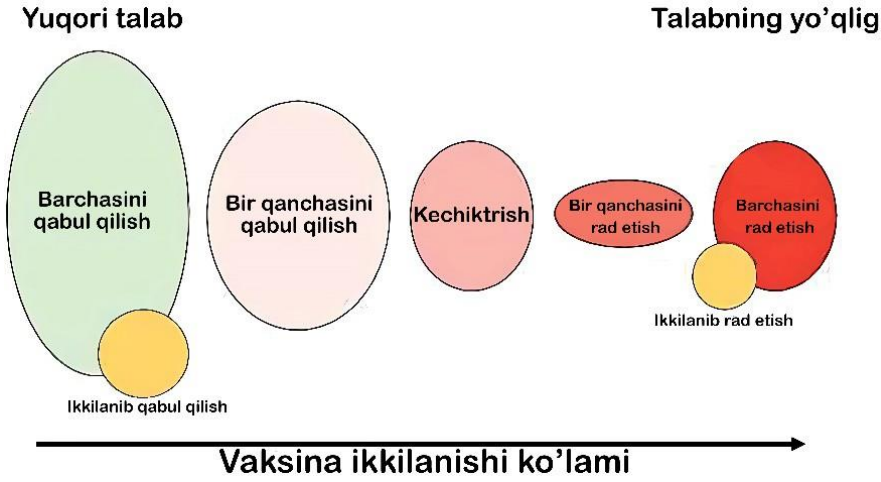
Birlamchi sog‘liqni saqlashning asosiy komponenti va shubhasiz inson huquqi bo‘lgan vaksinatsiya har yili millionlab odamlarning hayotini saqlab qolgan 20-asrdagi sog‘liqni saqlash sohasi yutug‘idir. Vaksina va emlash dasturlari hozirda har yili difteriya, qoqshol, ko‘k yo‘tal, gripp va qizamiq kabi kasalliklardan 3,5 milliondan 5 milliongacha o‘limning oldini oladi. Shuningdek, 1900-yillardan boshlab global sog‘liqni saqlash xavfsizligini ta’minlovchi sifatida ulardan foydalananganidan beri hayot uchun xavfli kasalliklarning asosiy epidemiyalarining oldini olib kelmoqda. Vaksinalar hozirda hayot uchun xavfli bo‘lgan 20 dan ortiq kasalliklarning oldini olish uchun qo‘llaniladi va mikroblarga qarshi kurashda muhim vositadir.

Vaksinalar haqida jamoatchilikning xavotir va shubhalari vaksinalarning o‘zi kabi uzoq tarixga ega. Zamonaviy aloqa tizimlari vaksina xavfsizligi va uni tartibga solish bo‘yicha tashvishlarni tezlashtirdi. Bu aholining ayrim guruhlarini tavsiya etilgan emlashlardan bosh tortishiga yoki olishni istamasligiga, ba’zi vaksinalar bilan kechikib emlanishiga olib keldi. Vaksinadan shubhalanish bo‘yicha SAGE ishchi guruhi emlash xizmatlari mavjudligiga qaramay vaksinani olish yoki rad etishdagi har qanday kechikish vaksinadan shubhalanish ekanligini ta’kidladi.

Bu murakkab va o‘ziga hos jihat vaqt, joy hamda vaksinalar turi bo‘yicha farqlanadi. Qizig‘i shundaki, ishchi guruh "vaksinatsiya"dan shubhalanisni emas, balki "vaksina"dan shubhalanish atamasini saqlab qoldi, garchi birinchisi si emlash bilan bog‘liq muammolarning kengroq doirasini qamrab olsa-da[1].

Ko‘plab odamlarning tavsiya etilgan vaksinalarni olishdan havotirlanishi sabablarini kuzatish muhim ahamiyatga ega. Bu vaqt o‘tishi bilan muhim tendensiyalarni aniqlashga va vaksinadan shubhalanishni bartaraf etish va shu bilan vaksina olish qamrovini oshirish uchun strategiyalarni ishlab chiqish hamda baholash imkonini beradi. Vaksinalardan shibhalanishni baholovchi empirik va nazariy asoslar, birinchi navbatda, vaksinalarga va ularni yetkazib beruvchi tizimga ishonchga qaratilgan. Ishonch vaksinalarga bo‘lgan ishonchni, shu jumladan vaksina xavfsizligiga oid tashvishlarni, vaksinani yetkazib beruvchi tibbiyot xodimlariga va aholi uchun vaksinalarni tasdiqlash to‘g‘risida qaror qabul qiluvchilarga ishonchni qamrab olishini tan olish lozim. Emlash xatti-harakatlarini xotirjamlik (kasalliklarni yuqori xavf sifatida qabul qilmaslik), cheklovlar (tarkibiy va psixologik to‘siqlar), hisoblash (keng ma’lumot qidirishda qatnashish) va jamoaviy mas'uliyat (boshqalarni himoya qilishga tayyorlik) bilan izohlash mumkin. Bular vaksinada ikkilanishning beshta asosiy shaxsiy determinantidir [2]. Bunga qo‘shilish emlash uchun qulaylik bo‘ladi. Vaksinalarning haqiqatan mavjudligi, geografik jihatdan qulayligi, arzonligi va to‘lashga tayyorligi, tushunish yoki anglash qobiliyati, ya’ni til va sog‘liqni saqlash savodxonligi hamda emlash xizmatlarining murojaat qilish qobiliyati vaksina olishga ta’sir qiladi. Bundan tashqari, xizmatning haqiqiy yoki idrok etilgan sifati hamda emlash xizmatlarining qulay va mos madaniy kontekstdagi vaqt va joyda ko‘rsatilishi darajasi ham emlash to‘g‘risidagi qarorga ta’sir qilishi va vaksinadan ikkilanishga olib kelishi mumkin.

Vaksinadan ikkilanish - bu hamma narsani shubhasiz qabul qiladigan va barcha vaksinalarni haddan tashqari shubhasiz rad etadiganlar bilan davom etadi (**1-rasm**). Bu vaksinalarni qabul qiladigan yoki to‘liq rad etgan, ammo ishonchsiz bo‘lgan nisbatni o‘z ichiga olishi mumkin. Haddan tashqari qarshilar orasida ba’zi vaksinalarni qabul qiladigan, ba’zilarini kechiktiradigan yoki rad etadigan ikkilanuvchi shaxslar kiradi. Yuqori darajadagi ikkilanish vaksina talabining pastligiga olib kelsa-da, ikkilanishning past darajasi vaksina talabining yuqoriligini anglatmaydi [3].



1- rasm.

Vaksinaning ikkilanish davomiyligi.

2. Vaksinadan shubhalanishni belgilovchi omillar

Vaksina ikkilanishi murakkab va kontekstga xos bo‘lsa, unga tarixiy, ijtimoiy-madaniy, psixo- ijtimoiy, oilaviy, atrof-muhit, sog‘liqni saqlash tizimiga oid, institutsional, iqtisodiy yoki siyosiy omillar ta’sir qilishi mumkin. Ushbu kontekstual omillarga qo‘shimcha ravishda, individual yoki guruh, vaksina yoki vaksinatsiya bilan bog‘liq tashvishlar ham vaksina ikkilanishini belgilashi mumkin. Individual va guruh ta’siridan kelib chiqadigan bo‘lsak, ular shaxsiy, ijtimoiy yoki tengdoshlarning vaksina haqidagi tasavvurlaridan kelib chiqishi mumkin (**1-jadval**) [3].

3. COVID-19 vaksinasidan ikkilanish

COVID-19 vaksinasiga bo‘lgan ikkilanish haqiqatdir. Qo‘shma Shtatlar bo‘ylab umumiy COVID-19 vaksinasibilan emlanish darajasini hisoblagan meta-tahlilda vaksinani qabul qilish 12% gacha past, 91% gacha yuqori bo‘lgan [4]. Shunga o‘xshab, Amerikaning katta yoshli aholisining ijtimoiy tahlilida ma’lumoti, daromadi past yoki COVID-19 vaksinasini olmasliklari (ya’ni, vaksinadan ikkilanish) haqida xabar berishlari ehtimoli yuqori bo‘lgan, infeksiya yuqtirish xavfini sezgan aholining COVID-19 ga qarshi emlanish ehtimoli 52 %ni tashkil etgan, 22 foizida esa olmaslik ehtimoli kamligi aniqlangan[5]. Janubi-Sharqiy Osiyoning oltita davlatida o‘tkazilgan xalqaro tadqiqot shuni ko‘rsatdiki, ko‘pchilik (84%) COVID-19 vaksinalarini oladi. Biroq mamlakatlar o‘rtasidagi farq sezilarli bo‘lib, eng past ko‘rsatkichlar Vetnamda (27%) va eng yuqori ko‘rsatkichlar Rossiyada (72%) qayd etilgan [6]. Mintaqalar va davlatlararo (hatto mamlakatlar ichida ham) COVID-19 vaksinasini olishdan ikkilanishidagi nomutanosiblik aniq ko‘rilgan. Mintaqalar bo‘yicha o‘n yetti mamlakatdan kelgan ishtirokchilarni qamrab olgan global keng ko‘lamli tadqiqotda Xitoy (95,3%), Avstraliya (96,4%) va Norvegiya (95,3%) ishtirokchilarining COVID-19 dan emlanish ehtimoli yuqori ekanligi aniqlandi. Biroq Amerika Qo‘shma Shtatlari (29,4%), Yaponiya (34,6%) va Eron (27,9%) ishtirokchilari eng kam emlangan yoki boshqacha qilib aytganda, vaksinadan shubhalanish mavjud edi [7]. Hindistonda o‘tkazilgan milliy so‘rovda kattalarning atigi 30 foizida COVID-19 vaksinasi yoki emlash bilan bog‘liq muammolar yo‘q edi [8]. Ushbu ma’lumot qo‘shni Bangladesh davlati bilan tasdiqlanadi, bu yerda vaksinadan ikkilanish 46,2% [9] edi. Katta yoshli xitoyliklarda COVID-19 vaksinasidan shibhalanishning umumiy ko‘lami birinchi emlash uchun 8,4% (95% CI, 8,09 dan 8,72 gacha) va buster doza uchun 8,4% (95% CI, 8,07 dan 8,70 gacha) bilan kamtarona ko‘rsatkich qayd etilgan [10]. COVID-19 vaksinasidan shubhalanish ayniqsa keksa odamlarda yuqori (27,0%, 95% CI 15,1 dan 38,9 gacha) [11].

3.1 COVID-19 vaktsinasidan shubhalanish miqdorini aniqlash

Chop etilgam ma’lumotlarni o‘rganish natijasida aholi orasida vaksinadan shubhalanish miqdorini aniqlashga qaratilgan bir nechta hususiyatlar aniqlandi [12, 13]. Birinchidan, vaksinadan shubhalanish indeksi (VHI) Milliy statistika boshqarmasi (ONS) tadqiqot tahlili tomonidan aniqlangan omillarga mos keladigan aholi xususiyatlaridan foydalangan holda tuzilgan; Indeksga kiritilgan omillar ellik yoshgacha bo‘lgan aholi, qora yoki afrikalik, Karib dengizi etnik aholisining ulushi, besh yoshgacha bo‘lgan bolalar, oliy ma’lumot darajasidan past bo‘lgan aholi va ijaraga olingan uy-joy (jami aholining ulushi sifatida ijtimoiy yoki xususiy) lardan iborat [14]. Bu ilgari nashr etilgan COVID-19 zaiflik indeksining (VI) takomillashtirilgan versiyasi bo‘lib, daromad sohasi ko‘rsatkichlari va uzoq muddatli kasalliklarni hisobga olgan [15].

Kontekst omillari	• Aloqa va media muhiti (jumladan, ijtimoiy media) • Nufuzli yetakchilar (mahalliy yoki markaziy), immunizatsiya dasturini qo'llab-quvvatlovchilar va emlashga qarshi yoki emlash tarafdorlari • Tarixiy ta'sirlar • Din/madaniyat/jins/ijtimoiy-iqtisodiy • Ijtimoiy-madaniy/psixo-ijtimoiy • Oila • Farmatsevtika sanoatini idrok etish • Siyosat • Sog'liqni saqlash va boshqa tegishli siyosatlar • Geografik to'siqlar
Individual va guruh omillari	• Shaxsiy, oila va/yoki jamoa a'zolarining emlash bo'yicha tajribasi (mahalliy og'riq yoki shishishdan tortib, yuqori darajadagi isitma, allergik reaksiyagacha) • Ko'nikma va/yoki xabardorlik • Salomatlik va kasalliklarning oldini olish bilan bog'liq e'tiqod va munosabatlar • Qabul qilingan yoki evristik xavf va foyda • Sog'liqni saqlash tizimi va sog'liqni saqlash provayderlari - ishonch va shaxsiy tajriba • Immunizatsiya ijtimoiy me'yor sifatida, keraksiz yoki zararli
Vaksina va emlash bilan bog'liq omillar	• Xatar va manfaatlarga oid epidemiologik va ilmiy dalillar • Emlash dasturining tashkiliy tuzilmasi va uni amalga oshirish tartibi (masalan, muntazam dastur yoki ommaviy emlash kampaniyasi) • Yangi vaksina yoki yangi formulani joriy etish yoki mavjud vaksina uchun yangi tavsiya • Emlash taqvimi • Qo'llash usuli (masalan, og'iz orqali yoki mushak ichiga inyeksiya) • Vaksina va/yoki emlash uskunasining ishonchliligi va/yoki yetkazib berish manbai • Tibbiyot mutaxassislari tavsiyalari va/yoki bilimlar bazasi va/yoki munosabatlari mustahkamligi • To'g'ridan-to'g'ri va bilvosita xarajatlar

1-jadval.

Vaksina ikkilanishini belgilovchi omillar.

3.2 COVID-19 vaksinasidan shubhalanish omillari

COVID-19 ga qarshi vaksinalarning xavfsiz va samaradorligiga oid ma'lumotlar asosan yuqori daromadli mamlakatlardan olingan. Bundan tashqari, adabiyotlarda vaksinani ishlab chiqishning tez sur'atlari COVID-19 vaksinasidan ikkilanishning asosiy sababi sifatida ta'kidlangan. Osiyo, Afrika, Janubiy Amerikadagi 10 ta past va o'rta daromadli mamlakatlar (LMICs), Rossiya (o'rtacha daromaddan yuqori bo'lgan davlat) va Qo'shma Shtatlarni qamrab olgan 15 ta tadqiqot ma'lumotlarini o'z ichiga olgan COVID-19 vaksinatsiyasini qabul qilish va ikkilanish so'rovnomasi Amerika Qo'shma Shtatlari (o'rtacha 64,6%) va Rossiya (o'rtacha 30,4%) bilan solishtirganda, LMIC mamlakatlarida (o'rtacha 80,3%; o'rtacha 78%; diapazon 30,1%) COVID-19 vaksinasini olishga tayyorlik ancha yuqori bo'lganligini ko'rsatdi. Buning asosiy sababi COVID-19 virusidan shaxsiy himoyalanish bilan izohlangan, holbuki, nojo'ya ta'sirlar bilan bog'liq xavotirlar ikkilanishga olib kelgan[16]. Ammo shuni ta'kidlash kerakki, xabar qilingan ko'rsatkichlar har doim ham vaksina olish bilan bog'liq emas [17]. Ushbu ma'lumotlar Afrikaning Kasalliklarni nazorat qilish va oldini olish markazlari tomonidan London gigiena va tropik tibbiyot maktabi bilan hamkorlikda Afrikaning 15 davlatida o'tkazilgan tadqiqotlarga asoslangan. Afrikadagi respondentlarning to'rtdan uch qismidan ko'prog'i (79%), agar vaksina xavfsiz va samarali deb hisoblansa, COVID-19 ga qarshi emlanishini bildirgan. Buni vaksina bilan oldini olish mumkin bo'lgan ko'plab yuqumli kasalliklar hanuzgacha kasallanish va o'limning asosiy sababi bo'lib qolayotgan LMICdagi tajribaga asoslanib tushuntirilishi mumkin, bu esa vaksinalarga bo'lgan ehtiyoj yoki ularning qiymatini oshiradi [18]. Biroq aksincha, ko'p odamlar, shu jumladan yuqori daromadli mamlakatlardan kelgan tibbiyot mutaxassislari o'z mamlakatlarida ushbu kasalliklarning halokatli oqibatlarini ko'rmaganlar. Buning sababi ular vaksina bilan oldini olish mumkin bo'lgan ko'plab kasalliklarni muvaffaqiyatli yo'q qilishdi. Natijada emlash bo'yicha qaror qabul qilishda xavf- xatarlarni hisoblash, xotirjamlik va cheklangan jamoaviy javobgarlik o'zgardi [18, 19]. Birlashgan Qirollik (Buyuk Britaniya)da kattalar o'rtasida o'tkazilgan, ularning diniy va siyosiy e'tiqodlari, shuningdek, turli global COVID-19 vaksinalarini olishga ishtiyoqi, tayyorligi va ikkilanuvchanligi baholangan so'rovnomada ijtimoiy tarmoqlardan foydalanish (ayniqsa Twitter!) vaksinalar haqidagi bilimlarga, shuningdek, vaksinadan ikkilanishga ta'sir qilishi aniqlandi.

Dalillar shuni ko'rsatadiki, COVID-19 vaksinasi bilan emlanishdan ikkilanishdagi 38%, 21%, 13% va 11% tafovutlar mos ravishda vaksinaga ishonch, vaksinadan mamnunlik, ijtimoiy-demografik va boshqa psixologik omillar bilan izohlanishi mumkin [21]. O'ng qanot siyosiy mansubligi, yuqori xavf moyilligi va COVID-19 pandemiyasining ruhiy salomatlikka kamroq salbiy ta'siri COVID-19 vaksinasiga nisbatan ikkilanishning asosiy ijtimoiy-demografik va psixologik determinantlari edi. Boshqa ijtimoiy-demografik determinantlarga yosh, ayollik, irq va bandlik holati kiradi. Biroq, ushbu maxsus tadqiqot vaksinaning mavjudligi, foydalanish imkoniyati, sotib olish imkoniyati, to'lashga tayyorlik, til va sog'liqni saqlash savodxonligi kabi vaksina qulayligi omillari bilan izohlangan tafovutni tekshira olmadi [21]. Xuddi shunday, katta yoshli xitoylilar orasida emlashga tayyorlik jinsi (ayollik), yuqori ma'lumot darajasi, turmush qurganlar, qo'l yuvishning ko'payishi, chekmaslik, salomatlik holatining yuqori balli, niqob kiyishning ko'payishi, qulay emlash darajasi, ijtimoiy masofani saqlash, kasallik xavfi vaksina xavfidan ustun turishi, vaksinalarga qarshi fitna, e'tiqodlarining past darajasi, shifokor va ishlab chiquvchiga ishonchning yuqori darajasi bilan bog'liq edi. [10].

Sog'likga e'tiqod modelidan foydalangan holda turli xil samaradorlik ssenariylari va nojo'ya ta'sirlar uchun emlash niyatini baholagan tadqiqotda vaksinani rad etish yoki olish bo'yicha qarorga kela olmaslik COVID-19 xavfi jiddiyligi bilan bog'liq ekanligi aniqlandi.

Bunga vaksinaning salbiy ta'siri va samaradorligi kiradi, lekin ular bilan cheklanmaydi; yuqumli kasallikdan qo'rqishning kamayishi, qabul qilinadigan imtiyozlar, shu jumladan immunitet, o'zini va ijtimoiy muhitni himoya qilish; mavjud ma'lumotlar, mutaxassislarning tavsiyalari; harakat signallari, masalan, oila va hukumatning javoblari; va sezuvchanlik, shu jumladan har 1000 aholiga yuqumli kasallik darajasi. Tadqiqotda foydalanilgan vaksina ssenariylari shuni ko'rsatdiki, odamlar samaradorlikdan ko'ra kamroq nojo'ya ta'sirlar nuqtayi nazaridan kamroq xavfli vaksinalarni afzal ko'rishgan [22].

Homilador ayollarda COVID-19 vaksinasidan shubhalanishning omillarini aniqlashga qaratilgan keng ko'lamli tadqiqotda vaksinadan ikkilanayotgan ayollar yoshroq va ularning homiladorlik muddati kattaroq ekanligi aniqlandi. COVID-19 vaksinasidan shubhalangan homilador ayollar ham gripp va Tdap vaksinalariga ikkilanishlari haqida xabar berishgan. Vaksinadan shubhalanish ongli qaror qabul qilish uchun ma'lumot yetishmasligi, shaxsiy uzoq muddatli nojo'ya ta'sir, homiladorlikning qisqa va uzoq muddatli nojo'ya ta'siri va vaksina tarkibidagi zararli moddalar bilan bog'liq edi [23].

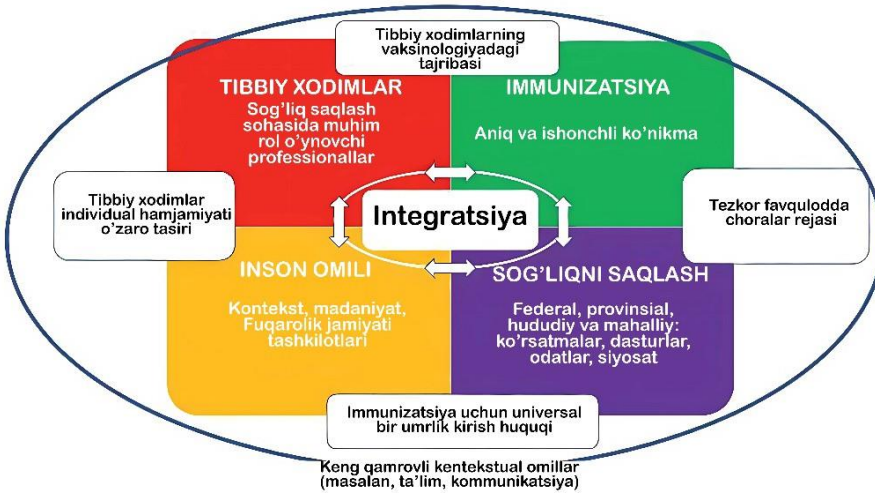
Malayziyaliklar orasida COVID-19 vaksinasini olish yoki olmaslik niyatini asosli harakat nazariyasi va salomatlik e'tiqodi modelining integratsiyalashgan asosi yordamida o'rgangan sifat tahlilida vaksinadn shubhalainsh omillari yosh, diniy e'tiqodlar, subyektiv me'yorlar, sezuvchanlik, munosabat va vaksinaga bo'lgan ishonch ekanligi aniqlandi [24]. O'n yetti mamlakatda o'tkazilgan global so'rovnoma natijalaridan farqli o'laroq, yosh o'sishi bilan vaksinadan ikkilanishning kuchayishi haqida xabar berilgan [7], ushbu tadqiqotda vaksinadan shibhalanish yoshlar orasida yuqori bo'lganligi, birinchi navbatda, COVID-19 ning qabul qilingan (past) xavfi bilan bog'liqligi haqida xabar berilgan. Tadqiqot shuningdek, ijtimoiy ta'sirning muhimligini ta'kidladi; Agar shaxsning eng yaqinlaridan biri yoki boshqasi emlangan bo'lsa yoki emlashni niyat qilgan bo'lsa, emlash ehtimoli ko'proq bo'ladi [24].

Germaniyada o'tkazilgan aholiga o'rtasida o'tkazilagan keng ko'lamli tadqiqotlar 18 yoshdan katta yoki unga teng bo'lganlar orasida COVID-19 vaksinasidan shubhalanish omillari to'g'risida ma'lumot berdi. Regressiya tahlili shuni ko'rsatdiki, ayollarda emlashga tayyor bo'lish ehtimoli erkaklarnikiga nisbatan pastroq; ammo katta yoshdagi ishtirokchilar, oliy ma'lumotli bo'lish, sog'liqni saqlash sohasidagi savodxonligi va profilaktika choralariga rioya qilish emlashga tayyor bo'lish ehtimolini oshiradi[25].

Vaksinadan shubhalanish yoki vaksinani qabul qilish, individual yoki jamiyat darajasida bo'lishi murakkab omillarga bog'liq. Kanada Qirollik Jamiyati (Hasnan va Tan asoslarining moslashtirilgan versiyasi) ushbu maqolada ko'rsatilganidek, COVID-19 vaksinasini olishni **2-rasmda** ko'rsatilgandek muhokama qiladi. Vaksinani qabul qilishga ta'sir qiluvchi to'rtta asosiy omillar bu – vaksinatsiyaga doir bilimlar (vaksina bilan bog'liq ishonchli ma'lumotlarning muhimligini ta'kidlaydi, ya'ni ma'lumatlar olishning osonligi, dolzarbligi va har bir maqsadli guruh uchun to'g'ri moslashtirilgani), tibbiyot xodimlari, mutahassislaning o'rni (Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining 2030 yilga qadar immunizatsiya dasturining maqsadiga muvofiq) va sog'liqni saqlash tizimi (immunizatsiya dasturlari, sog'liqni saqlash qonun va siyosatlarining rolini ta'kidlaydi) [26]. Ushbu asosiy omillarning har biri bir-biriga ta'sir qiladi va ularning hech biri va ularning hech biri alohida ahamiyat kasb etmaydi; bu oq rangdagi kesishmalarda keltirilgan. Ko'k doira ta'lim, infeksiyani nazorat qilish, aloqa va jamoalarni o'z ichiga olgan, lekin ular bilan cheklanmagan holda, har bir asosiy sohaga ta'sir qiladigan kengroq kontekstni ko'rsatadi [27, 28].

4. Muntazam immunizatsiya oqibatlari

COVID-19 pandemiyasi oqibatlari va unga qarshi vaksina bilan muntazam emlanishdan ikkilanish multimodaldir – biri, pandemiya va tegishli harakat cheklovlari yoki boshqa



2- rasm.

Vaksina olishga ta'sir qiluvchi omillar doirasi.

yumshatish choralari, emlash klinikalarining qisman yoki to'liq to'xtatilishi yoki COVID-19 qo'rquvi, stress, tashvish va depressiya ota-onalarning farzandlari uchun muntazam emlash vaksinalaridan foydalanish imkoniyatini cheklashi mumkin [29, 30]. Pandemiya davrida global, mamlakatga asoslangan va individual manbalardan olingan ma'lumotlarga ko'ra, difteriya va ko'kyo'talga qarshi qo'llaniladigan vaksina (DTP3) dozalari soni kamayganligi aniqlandi (2020-yil aprel oyida 33% kamroq doza) va qizamiqga qarshi vaksina (MCV1)ning birinchi dozasi (2020 yilning boshida 9– 57% kamroq doza) [31]. JSST mintaqaviy idoralari tomonidan e'lon qilingan asosiy sabab muntazam emlash sxemalarining sezilarli darajada uzilishi, xususan, emlashga bo'lgan talab va taklifning uzilishi, shu jumladan, sog'liqni saqlash xodimlarining kamayishi bilan bog'liq. Shunday qilib, amalga oshirilgan tizimli tekshiruvlar COVID-19 pandemiyasi davrida emlashning kamayishi yoki kechikishini ko'rsatdi, bu ayniqsa, past va o'rta daromadli mamlakatlarda barqaror vaksinatsiya dasturi zarurligini ta'kidladi [32].

Ikkinchidan, COVID-19 vaksinasidan shibhalanishning ta'siri pandemiyaga qarshi vaksinalar bilan chegaralanib qolmaydi, balki muntazam tavsiya etilgan vaksinalar bilan emlanishga ham ta'sir qilishda davom etishi mumkin. Ba'zi tadqiqotlar ota-onalarning COVID-19 vaktsinasiga nisbatan muntazam bolalik davridagi vaksinalarga bo'lgan ishonchi ortganligini aniqlagan bo'lsa-da, ba'zi tadqiqotlar COVID-19 vaksinasidan shubhalanish muntazam emlash vaksinalariga nisbatan ikkilanishga olib kelganini namoyon etadi[33-36]. Pandemiyaning bolalik davrida muntazam olinadigan vaksinalardan ikkilanishiga ta'sirini tushunishga urinilgan tadqiqotda COVID-19 pandemiyasi davrida, asosan, xavfni idrok etishning ortishi bilan bog'liq holda bolalik davridagi emlashning muntazam ikkilanishi ortganligi aniqlandi [37, 38].

COVID-19 emlash bo'yicha xabardorlik kampaniyalarini tarkibiga muntazam emlashga di=oir ma'lumot va xabarlarni kiritish zamon talabidir [39]. Sog'liqni saqlash organlari, ta'minotchilar va keng jamoatchilik o'rtasida, shuningdek, ta'minotchilardan ota-onalarga yoki g'amxo'rlik qiluvchilarga muntazam emlashning ahamiyati, xavfsiz va zarurligi haqida aniq ma'lumotlar havotirlar va vaksina olisshga ikkilanishlarni bartaraf etishga yordam beradigan muhim jihat bo'lib qoladi. Muloqotga mahalliy rahbarlarni, ayniqsa, jamoat salomatligi haqidagi munozaralar siyosiy va/yoki tibbiy bo'lmagan mavzuga aylanganda, jalb qilish muntazam olinadigan vaksinalarning ahamiyati bilan bog'liq sog'liqni saqlash xabarlari keng taqalishiga yordam beradi.

Ushbu muloqot jarayonida ma'lum bo'lgan narsalar va qolgan noaniqliklarni tan olish o'rtasidagi nozik muvozanatni saqlash muhimdir. Vaksinadan ikkalnishni kamaytirish chora-tadbirlari sifatida iloji boricha ijtimoiy cheklovlarni yumshatish, standart marketing ruxsatiga erishish uchun zarur choralarni ko'rish, rag'batlantirish sifatida qat'iy pul mukofotini taqdim etish, shifokorlarni emlash kampaniyasiga jalb qilish, xavflarni aniq va shaffof yetkazish bilan birga vaksina samaradorligiga e'tibor qaratish tavsiya etiladi. [40].

Umuman olganda, strategiyalar tibbiy xizmat ko'rsatuvchilar, mahalliy vakil va hokimiyat organlari kabi jamoat ishonchli manbalaridan oldindan tuzilgan, sinovdan o'tgan aloqani taklif qilishni o'z ichiga oladi. Ularning madaniy ahamiyatga ega bo'lishi, foydalanish mumkinligi va ko'p tillarda bo'lishi ta'minlanishi zarur. Aholining vaksinalar va vaksinaga oid ma'lumotlardan foydalanish imkoniyatini yaxshilash muhim ahamiyatga ega. Bu moslashuvchan, kontekstga xos yetkazib berish modellarini qabul qilish orqali amalga oshirilishi lozim. Ushbu strategiyalarning muvaffaqiyati ishtirokchilarni o'qitish va jamoatchilik ishtiroki bilan bog'liq. Emlashlar bo'yicha bilim va xabardorlikni oshirish uchun yoshlar elchilari, tibbiyot xodimlari, jamiyat va diniy yetakchilarni jalb qilish zarur. Do'stlar, qarindosh va oila a'zolarining emlanishini nishonlash kerak; jamoa immunitetiga yondashuvni kuchaytirish zarur; doimiy, ochiq va shaffof muloqotga ega bo'lgan mahalliy ishlab chiqilgan harakat rejalarini tuzish muhim[41].

5. Xulosa

Kontekstual, individual va guruhlarga oid omillar vaksina va emlash bilan bog'liq ikkilanishga ta'siri uzoq vaqtdan beri tan olib kelinmoqda. Biroq COVID-19 vaksinasining muntazam immunizatsiyaga qo'shimcha yoki multiplikativ, multimodal ta'siri kamroq e'tirof etiladi. Vaksinatsiyani strategiyalarini amalga oshirish bo'yicha tadqiqotlar yordamida samarali monitoring va baholash bilan muntazam immunizatsiya bo'yicha habardorlikni oshirishga qaratilgan COVID-19 emlash bo'yicha xabardorlik kampaniyalaridan foydalanish zamon talabidir. Vaksinaga bo'lgan ishonchni tiklash va saqlab qolish uchun kuchaytirilishi kerak bo'lgan sohalar orasida sog'liqni saqlash ijrosiga ishonch – bemor bilan uchrashish, sog'liqni saqlash xabarlari, vaksina vakolatlari, xilma-xillik, inklyuziya va sog'liqni saqlash sohalarida vakillik va sanoatning sog'liqni saqlashga ta'siri kiradi.

Muallif ma’lumotlari

Mohan Kumar[1*] va VL Surya[2]

1 Jamoatchilik tibbiyoti kafedrasi, KMCH Sog‘liqni saqlash fanlari va tadqiqot instituti, Koimbatore, Tamil Nadu, Hindiston

2 Mikrobiologiya bo‘limi, Koimbatore tibbiyot kolleji va kasalxonasi, Koimbatore, Tamil Nadu, Hindiston

* Barcha murojaatlarni kumar.mohan324@gmail.com manziliga yuboring

IntechOpen

© 2022 Muallif(lar). Litsenziat IntechOpen. Ushbu bo‘lim Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/3.0) shartlariga muvofiq tarqatiladi, bu asl asardan to‘g‘ri iqtibos keltirilsa, har qanday vositada cheksiz foydalanish, tarqatish va ko‘paytirishga ruxsat beradi. CC BY

Foydalanilgan adabiyotlar

[1] Shen SC, Dubey V. Addressing vaccine hesitancy: Clinical guidance for primary care physicians working with parents. Canadian Family Physician. 2019;**65**(3):175-181

[2] Betsch C, Schmid P, Heinemeier D, Korn L, Holtmann C, Böhm R. Beyond confidence: Development of a measure assessing the 5C psychological antecedents of vaccination. PLoS One. 2018;**13**(12):e0208601. DOI: 10.1371/journal.pone.0208601

[3] Mac Donald NE. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. Vaccine. 2015;**33**(34):4161-4164. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.036

[4] Yasmin F et al. COVID-19 vaccine hesitancy in the United States: A systematic review. Frontiers in Public Health Systematic Review. 2021;**9**:770985. DOI: 10.3389/fpubh.2021.770985

[5] Khubchandani J, Sharma S, Price JH, Wiblishauser MJ, Sharma M, Webb FJ. COVID-19 vaccination hesitancy in the United States: A rapid national assessment. Journal of Community Health. 2021;**46**(2): 270-277. DOI: 10.1007/s10900-020-00958-x

[6] Marzo RR et al. Hesitancy in COVID- 19 vaccine uptake and its associated factors among the general adult population: A cross-sectional study in six southeast Asian countries. Tropical Medicine and Health. 2022;**50**(1):4. DOI: 10.1186/s41182-021-00393-1

[7] Wong LP et al. COVID-19 vaccination intention and vaccine characteristics influencing vaccination acceptance: A global survey of 17 countries. Infectious Diseases of Poverty. 2021;**10**(1):122. DOI: 10.1186/s40249-021-00900-w

[8] Chandani S et al. COVID-19 vaccination hesitancy in India: State of the nation and priorities for research. Brain Behaviour, & Immunity Health. 2021;**18**:100375-100375. DOI: 10.1016/j. bbih.2021.100375

[9] Hossain MB et al. COVID-19 vaccine hesitancy among the adult population in Bangladesh: A nationwide cross-sectional survey. PLoS One. 2021;**16**(12):e0260821. DOI: 0.1371/journal.pone.0260821

[10] Wu J et al. COVID-19 vaccine hesitancy among Chinese population: A large-scale national study. Frontiers in Immunology Original Research. 2021;**12**:781161. DOI: 10.3389/fimmu.2021.781161

[11] Veronese N et al. Prevalence of unwillingness and uncertainty to vaccinate against COVID-19 in older people: A systematic review and meta-analysis. Ageing Research Reviews. 2021;**72**:101489. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101489

[12] Acharya R, Porwal A. "a vulnerability index for the management of and response to the COVID-19 epidemic in India: An ecological study," the lancet. Globalization and Health. 2020;**8**(9):e1142-e1151. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30300-4

[13] Macharia PM, Joseph NK, Okiro EA. A vulnerability index for COVID-19: Spatial analysis at the subnational level in Kenya. BMJ Global Health. 2020;**5**(8):e003014. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-003014

[14] Daras K, Alexiou A, Rose TC, Buchan I, Taylor-Robinson D, Barr B. How does vulnerability to COVID-19 vary between communities in England? Developing a small area vulnerability

index (SAVI). Journal of Epidemiology and Community Health. 2021;75(8):729-734

[15] Welsh CE, Sinclair DR, Matthews FE. Static socio-ecological COVID-19 vulnerability index and vaccine hesitancy index for England. The Lancet Regional Health – Europe. 2022;**14**:100296. DOI: 10.1016/j. lanepe.2021.100296

[16] Solís Arce JS et al. COVID-19 vaccine acceptance and hesitancy in low- and middle-income countries. Nature Medicine. 2021;**27**(8):1385-1394. DOI: 10.1038/s41591-021-01454-y

[17] McEachan RRC, Conner M, Taylor NJ, Lawton RJ. Prospective prediction of health-related behaviours with the theory of planned behaviour: A meta-analysis. Health Psychology Review. 2011;**5**(2):97-144. DOI: 10.1080/ 17437199.2010.521684

[18] "COVID 19 Vaccine Perceptions: A 15 country study." Avaialble from: https://africacdc.org/download/covid - 19-vaccine-perceptions-a-15-countrystudy/. [Accessed: June11, 2022].

[19] Machingaidze S, Wiysonge CS. Understanding COVID-19 vaccine hesitancy. Nature Medicine. 2021;**27**(8):1338-1339. DOI: 10.1038/ s41591-021-01459-7

[20] Bullock J, Lane JE, Shults FL. What causes COVID-19 vaccine hesitancy? Ignorance and the lack of bliss in the United Kingdom. Humanities and Social Sciences Communications. 2022;**9**(1):87. DOI: 10.1057/s41599-022-01092-w

[21] Gerretsen P et al. Individual determinants of COVID-19 vaccine hesitancy. PLoS One. 2021;16(11):e025 8462-e0258462. DOI: 10.1371/journal. pone.0258462

[22] Cerda AA, García LY. Hesitation and refusal factors in Individuals' decision-making processes regarding a coronavirus disease 2019 vaccination. Frontiers in Public Health, Original Research. 2021;**9**:626852. DOI: 10.3389/ fpubh.2021.626852

[23] Sutanto M, Hosek MG, Stumpff S, Ramsey PS, Boyd A, Neuhoff BK. Predictors of COVID-19 vaccine hesitancy and top concerns in pregnant women at a South Texas clinic [A128]. Obstetrics & Gynecology. 2022;**139**:37S-38S

[24] Ng JWJ, Vaithilingam S, Nair M, Hwang L-A, Musa KI. Key predictors of COVID-19 vaccine hesitancy in Malaysia: An integrated framework. PLoS One. 2022;**17**(5):e0268926. DOI: 10.1371/ journal.pone.0268926

[25] Umakanthan S, Lawrence S. Predictors of COVID-19 vaccine hesitancy in Germany: A crosssectional, population-based study. Postgraduate Medical Journal. 2022. DOI:10.1136/ postgradmedj-2021-141365. Available from: https://pmj.bmj.com/content/ early/2022/02/02/ postgradmedj-2021-141365

[26] Dubé E, MacDonald NE. COVID-19 vaccine hesitancy. Nature Reviews Nephrology. 2022;18(7):409-410. DOI: 10.1038/s41581-022-00571-2

[27] Hasnan S, Tan NC. Multi-domain narrative review of vaccine hesitancy in childhood. Vaccine. 2021;**39**, 1(14):1910-1920. DOI: 10.1016/j.vaccine. 2021.02.057

[28] MacDonald NE et al. Royal society of Canada COVID-19 report: Enhancing COVID-19 vaccine acceptance in Canada. FACETS. 2021;**6:**1184-1246. DOI: 10.1139/facets-2021-0037

[29] Mansour Z et al. Impact of COVID- 19 pandemic on the utilization of routine immunization services in Lebanon. PloS One. 2021;**16**(2):e0246951. DOI: 10.1371/ journal.pone.0246951

[30] Rodríguez-Hidalgo AJ, Pantaleón Y, Dios I, Falla D. Fear of COVID-19, stress, and anxiety in university undergraduate students: A predictive model for depression. Frontiers in Psychology, Original Research. 2020;**11**:591797. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.591797

[31] Shet A et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on routine immunisation services: Evidence of disruption and recovery from 170 countries and territories. The Lancet Global Health. 2022;**10**(2):e186-e194. DOI: 10.1016/S2214-109X(21)00512-X

[32] SeyedAlinaghi S et al. Impact of COVID-19 pandemic on routine vaccination coverage of children and adolescents: A systematic review. Health Science Reports.2022;**5**(2) :e00516. DOI: 10.1002/hsr2.516

[33] Temsah M-H et al. Parental attitudes and hesitancy about COVID-19 vs. routine childhood vaccinations: A National Survey. Frontiers in Public Health Original Research.2021;**9:**752323. DOI:10.3389/fpubh. 2021.752323

[34] Badur S, Ota M, Öztürk S, Adegbola R, Dutta A. Vaccine confidence: The keys to restoring trust. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2020;**16**(5):1007-1017. DOI: 10.1080/ 21645515.2020.1740559

[35] Olusanya OA, Bednarczyk RA, Davis RL, Shaban-Nejad A. Addressing parental vaccine hesitancy and other barriers to childhood/ adolescent vaccination uptake during the coronavirus (COVID-19) pandemic. Frontiers in Immunology. 2021;**12**:663074. DOI: 10.3389/fimmu. 2021.663074

[36] Saurish SMVA, Amoghashree MR, Narayanamurthy, Gopi A. "Did this pandemic trigger a spike in mothers' hesitancy over their children's routine immunizations? -A cross sectional study." Clinical Epidemiology and Global Health. 2022;**15**:101023. DOI: 10.1016/ j.cegh.2022.101023

[37] He K, Mack WJ, Neely M, Lewis L, Anand V. Parental perspectives on immunizations: Impact of the COVID-19 pandemic on childhood vaccine hesitancy. Journal of Community Health. 2022;**47**(1):39-52. DOI: 10.1007/ s10900-021-01017-9

[38] Karafillakis E, Van Damme P, Hendrickx G, Larson HJ. COVID-19 in Europe: New challenges for addressing vaccine hesitancy. The Lancet. 2022;**399**(10326):699-701. DOI: 10.1016/ S0140-6736(22)00150-7

[39] MOC Ota, Badur S, Romano-Mazzotti L, Friedland LR. "impact of COVID-19 pandemic on routine immunization," (in eng). Annals of Medicine. Dec 2021;**53**(1):2286-2297. DOI:10.1080/07853890.2021.2009128

[40] Stamm TA, Partheymüller J, Mosor E, Ritschl V, Kritzinger S, Eberl J-M. Coronavirus vaccine hesitancy among unvaccinated Austrians: Assessing underlying motivations and the effectiveness of interventions based on a cross-sectional survey with two embedded conjoint experiments. The Lancet Regional Health – Europe. 2022;**17**:100389. DOI: 10.1016/j.lanepe.2022.100389

[41] Razai MS, Chaudhry UAR, Doerholt K, Bauld L, Majeed A. Covid-19 vaccination hesitancy.BMJ.2021;**373**: n1138. DOI:10.1136/bmj.n1138

Ibrokhim Y. Abdurakhmonov tahriri

"COVID-19 ga qarshi vaksinalar – hozirgi vaziyat va istiqbollar" to‘plami o‘quvchiga COVID-19 vaksinalarining hozirgi holati hamda kelajak istiqbollari haqidagi so‘nggi kuzatuv va fikrlarni taqdim etadi. Unda koronavirusning xavfli variantlari uchun yangi vaksinalar yaratish, real misollar bilan vaksinaning nojo‘ya ta’sirlari, aholining emlanish borasidagi ikkilanishlari va COVID-19 vaksinasini ishlab chiqish bo‘yicha turli davlatlarning tajribalari, klinik sinovlar va ommaviy vaksinatsiya jarayonlari aks etgan. Kitobda keng spektrli ta’sir doirasiga ega mavjud an'anaviy vaksinalardan foydalanish bo‘yicha yangi fikrlar va yo‘nalishlar hamda tezkor vaksina ishlab chiqarish va tasdiqlash uchun yangi platformalar haqida ma’lumotlar keltirilgan.

ISBN 978-1-80355-3597-37

London, Buyuk
Britaniyada nashr etilgan

IntechOpen

© 2023 IntechOpen
© ivandan / iStock