

Мусралина Л.З.¹, Алтынова Н.К.¹, Хусаинова Э.М.¹, Жаниязов Ж.А.¹, Нуржибек Қ.¹, Самашев З.С.², Бекманов Б.О.¹, Жансүгірова Л.Б.¹

¹ ҚР БҒМ ҒК «Генетика және физиология институты» РМК, популяциялық генетика зертханасы, А15ЕЗК2, Әл-Фараби д., 93, Алматы, Қазақстан

² «Берел» мемлекеттік тарихи-мәдени қорық мұражайы, 070906, Жамбыл, Қатон-Қарағай ауданы, Шығыс Қазақстан облысы, Қазақстан

БЕРЕЛ АЙМАҒЫНАН ТАБЫЛҒАН АДАМНЫҢ СҮЙЕК ҚАЛДЫҚТАРЫНАН ЕЖЕЛГІ ПАТОГЕНДІ МИКРОАҒЗАЛАРҒА ПАЛЕОГЕНЕТИКАЛЫҚ ТАЛДАУ

Аннотация. Соңғы онжылдықтары геномика саласында ежелгі ДНҚ-ны зерттеуде және ежелгі ағзалардың толық геномдарын қалпына келтіруде айтарлықтай жетістіктерге жеткізген жоғары өнімділігі бар секвенирлеу нәтижесінде үлкен өзгерістер болды. Бұл саланың жаңадан пайда болған тармағы, ежелгі патогендердің геномикасы, микробтардың эволюциясын терең зерттеуді ұсынады, бұл адамға байланысты қоздырғыштардың молекулалық қазба жазбалары.

Бұл жұмыс Қазақстанның Алтай өлкесінен жиналған ежелгі адамдардың тістерін зерттеуден алынған ежелгі патогендер бойынша алынған нәтижелері. Шығыс Қазақстан аймағынан 2005-2018 жылдардағы археологиялық қазба жұмыстары нәтижесінде іріктелген 27 индивидке ежелгі патогенді микроағзаларды зерттеу мақсатында палеогенетикалық анализ жасалынды. Зерттеу нәтижесінде Берел қорғанынан *Enterobius vermicularis*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Hepatitis B Neisseria gonorrhoeae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Trichinella spiralis* анықталды.

Түйін сөздер: Берел, палеогенетика, палео-ДНҚ, патогенді микроағзалар.

Мусралина Л.З.¹, Алтынова Н.К.¹, Хусаинова Э.М.¹, Жаниязов Ж.А.¹,
Нуржибек Қ.¹, Самашев З.С.², Бекманов Б.О.¹, Жансүгірова Л.Б.¹

¹Лаборатория популяционной генетики РГП «Институт генетики и физиологии» КН МОН РК, А15ЕЗК2, пр. Аль-Фараби, 93, г. Алматы, Казахстан

²Государственный историко-культурный заповедник-музей «Берел», 070906, с. Жамбыл, Катон-Карагайский район, Восточно-Казахстанская область, Казахстан

ПАЛЕОГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДРЕВНИХ ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ ИЗ КОСТНЫХ ОСТАНКОВ ЛЮДЕЙ, НАЙДЕННЫЕ В БЕРЕЛЕ

Аннотация. В последние десятилетия в области геномики произошли большие изменения в результате секвенирования с высокой производительностью, что привело к значительным достижениям в изучении древней ДНК и восстановлении полных геномов древних организмов. Новая ветвь этой отрасли, геномика древних патогенов, предлагает глубокое изучение эволюции микробов, молекулярных ископаемых записей патогенов, связанных с человеком.

Данная работа представляет собой результаты исследования зубов древних людей, собранных из Алтайского края Казахстана по древним возбудителям. В результате археологических раскопок 2005-2018 годов в Восточно-Казахстанской области был проведен палеогенетический анализ 27 отобранных особей с целью изучения древних патогенных микроорганизмов. В результате исследования были обнаружены *Enterobius vermicularis*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Hepatitis B Neisseria gonorrhoeae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Trichinella spiralis*.

Ключевые слова: Берел, палеогенетика, хунно-сяньбийская культура, Y-хромосома, мтДНК, гаплогруппы

Musralina L.Z.¹, Altynova N.K., Khusainova E.M.¹, Zhaniyazov Zh.A.¹, Kahbatkyzy N.¹,
Bekmanov B.O.¹, Samashev Z.S.², Djansugurova L.B.¹

¹ Laboratory of Population Genetics, Institute of Genetics and Physiology, A15E3K2, al-Farabi ave., 93, Almaty, Kazakhstan

PALEOGENETIC ANALYSIS OF HUMAN BONE REMAINS REPRESENTING THE HUN-XIANBEI BEREL LAYER OF THE BEREL IN THE KAZAKHSTAN PART OF ALTAI

Abstract. In recent decades, major changes have taken place in the field of genomics as a result of high-performance sequencing, which has made significant progress in the study of ancient DNA and the restoration of complete genomes of ancient organisms. A newly emerging branch of this field, genomics of ancient pathogens, offers an in-depth study of the evolution of microbes, which are molecular fossils of human-related pathogens.

This work presents the results of a study of the teeth of ancient people collected from the Altai Territory of Kazakhstan on ancient pathogens. As a result of archaeological excavations in 2005-2018 in the East Kazakhstan region, a paleogenetic analysis of 27 selected individuals was carried out in order to study ancient pathogenic microorganisms. As a result of the study, *Enerobioses* from Berelsky Kurgan, *cola Escherichia*, *Fusobacterium nucleatum*, hepatitis B *Neisseria gonorrhoea*, *Porphyromonas ginivalis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Tannerella* were detected *forsythia*, *treponema denticola*, *Trychinella spiralis*.

Keywords: Berel, paleogenetics, aDNA, pathogen microorganism

Кіріспе

Патогенді микроағзалардың миграциясы адам популяцияларының миграциясымен өзара байланысты, бұл өз кезегінде популяциялар тарихын, мысалы, белгілі бір халықтың шығу тегін нақтылау үшін популяция генетикасы мәселелерін түсінуге көмектеседі. Ежелгі патогендерді генетикалық зерттеудің нәтижелерін археология, тарих және палеопатология сияқты басқа пәндерден алынған мәліметтермен, сонымен қатар адам популяцияларының генетикасын біріктіре отырып, адамдар мен қоздырғыштар арасындағы қатынастардың толық бейнесін құруға болады, заманауи жұқпалы аурулар туралы түсінікті жетілдіру, ежелгі көші-қон жолдарын іздеу және адамзат тарихындағы шешілмей қалған аспектілердің орнын толтыру.

Организм өлгеннен кейін оның ДНҚ-сы деградацияға ұшырай бастайды және уақытқа тәуелді болады [1]. Қолайлы жағдайда ДНҚ жүз мыңдаған жылдар бойы сақталып, организмдердің эволюциялық тарихы туралы құнды ақпарат береді. [2]. Алайда, тарихи немесе археологиялық материалдарда ежелгі ДНҚ-ның аз ғана бөлігі қалады. Белгілі болғандай, бактериемиямен бірге жүретін жұқпалы аурулардың қоздырғыштары, мысалы, оба, тиф, және т.б қоздырғыштары қанмен бірге тістердің ішкі тіндеріне (пульпа) жеткізіледі.

Науқас қайтыс болғаннан кейін осы патогендердің ДНҚ-сы сол жерде қалады және тістердің анатомиялық құрылымының ерекшеліктеріне байланысты бөтен микроорганизмдердің пульпаға енуі жүрмейді. Демек, тіс үлгілерін жинау *Yersinia pestis* [3]; *Borrelia recurrentis* [4] және *Salmonella enterica* [5] сияқты ежелгі бактериялардан алынған толық геномды зерттеуде сәтті болды. Тіпті әдетте созылмалы ауру ретінде көрінетін *Micobacterium leprae*, ежелгі тістерден табылған болатын [6]. Ежелгі адамдардың *Plasmodium falciparum* сияқты эукариотикалық патоген [7], сонымен қатар а также древние вирусы, *genatum B вирус (Hepatitis B virus - HBV)* [8] және *адамның B19 парвовирус (Parvovirus - B19V)* [9] ежелгі вирустар да сәтті бөлінген.

Еуразияның орталығында орналасқан Алтай тау жүйесі адам популяцияларының көші-қон жолдарының қиылысы болды. Бұл қазіргі уақытта Алтайдың адамзат баласының ежелгі тарихи дәуір мұрасының тас дәуірінен ерте орта ғасырға дейінгі ерекше қазынасы болып табылатындығын анықтайды, ол сенсациялық археологиялық олжалар мен геномдық зерттеулер дәуірінде жаңа ғана құпияларды ашатын ежелгі популяциялардың қазіргі Еуразия тұрғындарына генетикалық үлестері.

Алтай өлкесі шығыстан батысқа қарай патогенді штаммдардың, соның ішінде обаның қалай тарағаны жөнінде ежелгі

патогенді микроағзаларды зерттеуі қызықтырды. Ежелгі патогенді микроағзалар геномы қазіргі патогендер геномының түрлілігін салыстыруымен [10], және табылған адам сүйектерінің қалдықтарын палеопатологиялық бағалауымен немесе тарихи еңбектерде қалған жазбалармен анықталады. Жұқпалы аурулардың пайда болу және таралу кезеңін осы тәсілдермен ұштастыра отырып, инфекциялық аурулар тарихының пәнаралық бейнесін құруға болады. Алайда, патогендік организмдердің заманауи генетикалық әртүрлілігін талдау мысалында шектеулер бар, ол қолда бар деректердің қысқа мерзімді тереңдігін ғана ескереді және қазір жойылып кеткен асыл тұқымдықтардан туындаған эволюциялық сценарийлерді болжай алмайды. Сонымен қатар, өткен популяциялардағы ерекше инфекциялардың қаңқа маркерлері тек бірнеше ауруларға қатысты және қазіргі уақытта сирек анықталатын деп санауға болады, өйткені бұл патологияға көптеген дифференциалды диагноздар қойылуы мүмкін. Дәл сол сияқты, тарихи құжатталған белгілерді көбінесе бұрынғы сипаттамалар спецификалық емес болуы мүмкін және қазіргі медициналық терминологияға сәйкес келе бермейді деген түсінікпен бұрмалануы мүмкін [13].

Біздің зерттеуіміздің мақсаты З.Самашевтың жетекшілігімен Берел қорымында жүргізілген 2005-2018 жылдардағы қазба жұмыстарының нәтижелерінен табылған 27 адамның сүйектеріне ежелгі патогендік микроағзаларды анықтау үшін палеогенетикалық талдау жасау.

Материалдар мен әдістер

Зерттеу үлгілері ретінде 2005-2018 жылдардағы қазбалардан іріктеп таңдалған ежелгі 27 адамның тістері болды (кесте -1). Заттардың археологиялық сипаттамалары З.Самашев пен басқа авторлардың еңбектерінде берілген [14]. Биологиялық үлгілерді іріктеу 2018 жылдың желтоқсан айында Ә.Х. Марғұлан атындағы Археология институтында жүзеге асырылды.

Тіс үлгілерін алдын-ала өңдеу және палео-ДНҚ бөлу үшін оларды дайындау

палеогенетикалық зертханаларға қойылатын талаптарға сәйкес қатаң стерильді жағдайда жүргізілді. Қазіргі ДНҚ-мен (археологтар, антропологтар, мұражай қызметкерлері және т.б.) ластанбау үшін тіс ұнтағын дайындамас бұрын тістердің беткі қабаттарындағы ДНҚ-ны жою үшін екі жағынан ультрафиолет сәулесімен (ультрафиолет) 15 минут өңдеді. Содан кейін тіс үлгілері цемент-эмаль қосылысының аймағында кесілді.

Тіс ұнтағын дентин бөлігінен стоматологиялық бұрғылаушыты қолданып, шамамен 50 мг ұнтақ алынды. Сонымен қатар, оң бақылау ретінде плейстоцен заманнан қалған сүйек қалдығынан 40 мг шамасында сүйек ұнтағы дайындап қойылды [15]. Палео-ДНҚ бөлу үшін ежелгі ДНҚ-ны бөлуге арналған хаттамасы бойынша жүргізілді [16]. Сүйек пен тіс ұнтағын 1 мл экстракционды буфер (0,45 М ЭДТА, 0,25 мг/мл протеиназы К, рН 5-6) қолданып, 16 сағат 37°C ротацияда инкубациялады. Содан соң 2 мин 15000 айналымда супернатантты 10 мл байланыстырушы (40% изопропанол қосылған 5М гуанидин- гидрохлоридпен) және 400 мкл 3М натрий ацетаты буфермен араластырды. ДНҚ байланыстыру үшін High Pure Viral Nucleic Acid Large Volume Kit (Roche, Crawley, UK) қолданды. Колонкаларда екі рет шайып болған соң, ДНҚ ТЭТ буферінде (10 мМ Трис, 1 мМ ЭДТА, 0,05 % Твин-20, рН 8) 100 мкл көлеміне дейін дайындады. Ежелгі ДНҚ бөлу кезінде оң және теріс бақылаулар қолданды. Палео-ДНҚ 25 мкл урацил-ДНК-гликозилазы (UDG) мен эндонуклеаза VIII [17] ферменттерін қосып, қос-тізбекті кітапханалар дайындалды [18]. MinElute бағанадан 18 мкл өткен ерітіндісінің әрқайсысын пайдаланып, адаптерлерді ДНҚ фрагменттерінің екі ұшына бекіту үшін қолданылды. ДНҚ кітапханасын дайындаудың соңғы сатысы адаптерлердің 5'-ұштарын адаптерлермен байланыстырған кезде «толтыру реакциясы» болды. Кітапханалардың сандық бағалауы үшін qPCR жасалынды. Оған DyNAmo HS SYBER Green qPCR Kit (Thermo Fisher Scientific, АҚШ) IS7 мен IS8 праймерлермен қосып өндірушінің нұсқауларына сәйкес жасадық. Кітапханаларды арнайы праймер пайдаланып индекстендірілді [18]. Содан

соң реакцияда максимальды 1024 копиялар алуға дейін амплификация сатысынан өтті. ДНҚ фрагменттерді тазалау үшін барлық жағдайда MinElute бағаналарын (QIAGEN, АҚШ) қолдандық. Концентрациясын (нг/мл) 4200 Tape Station (Agilent Technology, АҚШ) қондырғысында Agilent 2100 Bioanalyzer DNA 1000 (Agilent Technology, АҚШ) реагенттер қолданып өлшенді (200-400 нг/мл). Содан соң, пул дайындап, Illumina HiSeq 4000 қондырғыдан толық геномды секвенирлеу жүргізілді. Жұмыс Макс Планк атындағы адамзат тарихын зерттеу туралы ғылыми институтында жүзеге асырылды (Йена, Германия).

Биоинформатикалық анализ және эндогенді ДНҚ сапасын анықтау EAGER [19] және белгілі патогендерді скринингтеу HOPS [20] бағдарлама (ежелгі геномдарды автоматты түрде қалпына келтіру) қолдану көмегімен жүзеге асырылды.

Нәтижелер және оны талқылау

Этникалық топтардың пайда болуын талдау және ежелгі және қазіргі популяциялар арасындағы байланысты орнату үшін археологиялық табылулар мен қазіргі популяцияны геномның толық тізбектелуіне негізделген ауқымды зерттеулер үлкен маңызға ие. «Шығыс Қазақстанның ежелгі қазыналары» жобасы аясында Шығыс Қазақстан облысында Ж.Самашев және басқа да жетекші археологтар жаппай археологиялық зерттеулер жүргізуде. Олардың қатарында Катонқарағай аймағында әйгілі Берел қорымы бар, мұнда қазба жұмыстары біздің дәуірімізге дейінгі 1 мыңжылдықта Алтайдың Қазақстандық бөлігі аумағында мәдени-тарихи процестерді қалпына келтіруде өте маңызды рөл атқарады Пазырық мәдениетімен және Хунну-Сяньби мәдениеті туралы айқын түсінік береді.

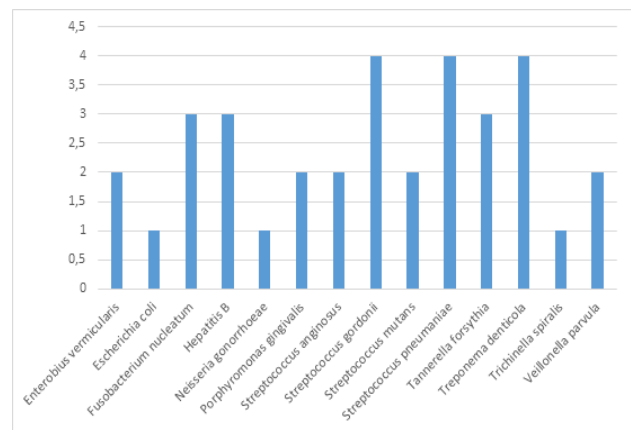
Ежелгі патогендік микроорганизмдерді зерттеу үшін Шығыс Қазақстан өлкесінен іріктеп алынған тіс үлгілерінің көп мөлшері Берел қорынан (22) болса, қалғаны Елеке-Сазы (2) мен Қарақаба қорғандары еді (3) – қосышдадағы кесте -1 іріктеу нәтижелері көрсетілген. Берел - Үлкен Нарыннан 154 км шығысында орналасқан, Қарақаба да -

Қатон-Қарағай ауданы, Елеке-Сазы – Тарбағатай ауданынан. Барлығы Шығыс Қазақстан облысынан екен.

Ежелгі патогенді микроағзаларды зерттеуге археологиялық қазбалардың нәтижесінде көптік жерленген адамдардың тістерін зерттеу маңызды. Палео-ДНҚ анализі үшін ежелгі үлгілерді таңдау кезінде көптік жерлеуге аса назар аударылады, өйткені ежелгі патогендерді жаппай қабірлерден табу мүмкіндігі көбірек. Яғни, олар эпидемия салдарынан жерленген болу мүмкін. Сонымен қатар, қан арқылы жүретін инфекциялар, әдетте, олардың иелеріне созылмалы әсер ететіндерден айырмашылығы, сүйек дентинде диагностикалық өзгерістер тудырмайды [21].

Сондықтан инфекциялар эпидемиядан кейін адам өліміне әкелген кезде, тіс дентинің зерттеуі қолайлы материал болды. Патогендік микроорганизмдердің ежелгі ДНҚ-сы кептірілген қанның құрамында, әсіресе тіс дентині мен пульпада сақталады деп есептеледі [22].

Ежелгі патогендерді зерттеу скринингі барысында 1 – суретте ежелгі патогенді микроағзалар анықталды.



1 – сурет. Ежелгі патогендерді HOPS биоинформатикалық талдау әдісімен табылған патогендік микроағзалар тізімі

Ежелгі патогендік микроағзаларды тек Берел қорғанынан табылды. Табылған ежелгі микроағзалар: *Enterobius vermicularis*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Hepatitis B*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Streptococcus*

anginosus, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Trichinella spiralis*. Бұл патогендердің кездесуі Еуразияның дала аймағында халықтың ірі топтары мал шаруашылығынан көшпелі шаруашылық түріне ауыса бастауымен байланысы болуы мүмкін. Себебі көшіп-қону арқылы топтасып тұрмай, бір орнынан басқа жерге көшу эндемикалық аймақтан ауысып отыруына себеп.

Бөліп алған палео-ДНҚ-ның көп бөлігі әдетте ыдырайтын ұлпаларда таралатын микроорганизмдерден алынады. Ежелгі ұлпадан бөлінген ДНҚ-да адамның генетикалық мәліметтерінің шеңберінен шығатын ақпарат бар: оның құрамында адам қайтыс болған кезде оның құрамында сақталған бактериялық ДНҚ бар екендігі дәлелденген. Бұл деректер патогенді және басқа қауымдастықтардың ежелгі микробтық әлемін олардың эволюциялық тарихын ескере отырып зерттеу үшін пайдаланылды [3].

Бүгінгі күнге дейін ежелгі объектілерден зақымдалған сүйек материалынан кейбір созылмалы патогенді бактерияларды бөліп алу туралы көптеген мәліметтер жинақталған. Мысал ретінде, *Mycobacterium tuberculosis* ежелгі адамдардың омыртқа сүйектерінен бөлініп алынған, ал *Mycobacterium leprae* жоғарғы жақ бөліктерінің сүйек материалында [6] және әр түрлі ұзын сүйектерде табылған; *Treponema pallidum subsp. pallidum* және *T. pallidum subsp. Pertenuie* ұзын сүйектерде анықталған [23].

Ежелгі патогендік микроорганизмдердің пайда болуын талдау және халықтың көші-қоны мен аурулары арасындағы байланыстарды орнату үшін ДНҚ-археологиялық үлгілерді толық секвенирлеу негізінде алынған ауқымды палеогенетикалық зерттеулердің маңызы арта түсуде.

Осы мақсатта археологтар мен тарихшылармен талқылай отырып, уақыттың және үлгілердің географиялық деректерін ескере отырып, әрі қарайғы зерттеулер үшін қызығушылық тудыратын археологиялық олжаларды жинауға талдау

жасалады. Алынған нәтижелерді талдау үшін биоинформатика білімі және әртүрлі бағдарламаларды қолдану өте маңызды.

Ылғалдылық, температура, тұздылық және рН сияқты қоршаған орта жағдайлары ДНҚ-ның сақталуына қатты әсер етсе де, экстрополяция әдісімен экстрополяция әдісімен ДНҚ бірнеше жүз мың жылдан аспайтын өмір сүретіндігі анықталды. Шынында да, жақында жартылай шығарылу кезеңі 242 а.к. Жаңа Зеландияда шағын ауданда қазылған құс сүйектеріндегі митохондриялық ДНҚ сынықтары шамамен 500 жаста және мұздатылған күйде сақтау ғана ДНҚ-ның миллион жылдан астам уақыт өмір сүруіне мүмкіндік береді.

Сонымен қатар, өткен популяциялардағы ерекше инфекциялардың қаңқалық маркерлері тек бірнеше ауруларға қатысты және қазіргі уақытта сирек анықталатын деп санауға болады, өйткені бұл патологияның көптеген дифференциалды диагноздары болуы мүмкін.

Молекулалық генетиканың және геномды талдау әдістерінің жедел дамуы археологиялық қалдықтардан алынған ежелгі патогендердің геномдарын зерттеуге мүмкіндік берді (1990 ж. Бастап). Мысалы, ПТР әдісін қолдана отырып, ежелгі Египет мумиясында туберкулез анықталды. Өнімділіктің жоғары секвенирлеу (NGS) және биоинформатика әдістерінің дамуы инфекциялардың таралуының уақытша және географиялық жолдарын қалпына келтіруге арналған бірегей ресурс беретін жұқпалы аурулар эволюциясын терең зерттеуге бағытты кеңейтуге мүмкіндік берді. Мысалы, адамға бейімделген *Salmonella enterica* штаммының пайда болуы неолиттену үдерісімен байланысты болды [5]. Неолит төңкерісі кезінде пайда болған адамның тіршілік әрекетін қолдау стратегиясындағы жаппай өзгерістер біздің түрлерімізді жұқпалы аурулардың жаңа спектріне ұшыратты. Үй жануарларымен тығыз байланыста болу зоонозды инфекцияның жиілігін арттырды, ал адам популяциясының тығыздығының жоғарылауы патогендердің арасында және олардың арасында қоздырғыштардың таралу мүмкіндігін арттырды.

Қазіргі кезде жүздеген миллион адам гепатит В вирусын жұқтырған, оны әлемдік денсаулық проблемасына айналдыруда [8]. Аз мөлшерде адам гепатит В вирусын эволюциясы сонымен қатар нүктелік мутациялардың жинақталуымен байланысты [8]. Адам гепатит В вирусы кең таралған және жақсы түсінілгенімен, оның шығу тегі мен эволюциялық тарихы әлі күнге дейін түсініксіз және қайшылықты болып табылады. Гепатит В вирусы дене сұйықтықтарымен жанасу жолымен, негізінен жыныстық және перинатальды жағдайларда таралады [8, 9] және экологиялық немесе жануарларға арналған белгілі су қоймасы жоқ. Сондықтан оның таралуы адамның көші-қонымен тығыз байланысты, осы вирустың генетикалық әртүрлілігін қалыптастырды, ол қазіргі кезде он генотипке жіктеледі (А-Ј) [8, 9]. Алайда қазіргі кезде В гепатиті вирусының ежелгі геномдарының уақытша-географиялық көрінісі шектеулі, бұл көптеген сұрақтарды жауапсыз қалдырады.

Treponema pallidum инфекциясы басқа аурулармен қатар сифилис және фрамбезия тудырып, бүкіл әлемде кездеседі. Атап айтқанда, жыныстық жолмен берілетін сифилис қайтадан пайда болған жұқпалы ауру болып саналады, жыл сайын миллиондаған жаңа инфекциялар тудырады Schuenemann, V. J. және басқалар тарихи 3 геном: *Treponema Spirocheta* геномы (екеуі *T. Spirocheta subsp. Spirocheta* және біреуі *Treponema Spirocheta pertenuis* түрінен), 17-19 ғасырларда Мехикодағы Санта-Изабел монастырынан қаңқалардан қалпына келтірілген. Олар әртүрлі спирохеталық кіші түрлердің жас балаларда сифилиспен жиі кездесетін ұқсас диагностикалық ауруларды тудырғанын, сонымен қатар *T. pallidum* ssp-пен туа біткен инфекцияның ықтимал дәлелдерін көрсетті. Бұл археологиялық материалдан алынған *T. pallidum* эволюциялық тарихын бұрын қол жетімсіз деп танылған зерттеуге мүмкіндік беріп, алғашқы қалпына келтірудің мысалы болды [23].

Tomonaka K. және т.б. энтеробиозды тудыратын нематодты бірінші молекулалық идентификациялауды жүргізді және

митохондриялық цитохром оксидазаның суббірлік 1 генін (*cox1*) және екінші ішкі транскрипцияланған ядролық рибосомалық ДНҚ спейсерін (ITS2) дәйектілік талдауын қолданып, *E. vermicularis* жұмыртқаларының генетикалық өзгергіштігін жазды. Олар тайлопластиктердің (А және В типтері) тайландтық тізбектер арасында ұсынылатындығын анықтады. Тайландтан алты гаплотип А типіне (Накано және басқалар, 2006 ж.) (Жапония мен Кореяның дәйектіліктерімен бірге) және бес гаплотиптер В типіне (Жапония, Иран, Чехия, Греция, Дания және Судан дәйектіліктерімен) түсті.

В типті гаплотиптері бар құрттардың приматтардан Азиядағы адамдарға немесе Еуропадағы адамдардан, мүмкін Тайландта таралуы анықталды [24].

Escherichia coli кең таралған зиянсыз ішек қоздырғышы болуымен қатар адамның әмбебап қоздырғышы болып саналады. Үй жануарлары бұл патогенді *E. coli* үшін белгілі резервуар. Алайда, жабайы жануарлардан *E. coli* популяциясын зерттеу өте шектеулі болды. Адамдар мен басқа жануарлардан алынған *E. coli* суырының 125 геномына және 1622 штамм ішінен таңдалған 355 геномға филогенетикалық талдау жасағанда, G және H екі жаңа филогруппалары анықталды. Олардың екеуі де басқа филогруппаларға қарағанда ертерек бөлінді. *E. coli*-дің белгілі 12 патогендік жолдарының сегізі бір немесе одан да көп суыр суық штаммымен *E. coli* ортақ атадан тұратыны анықталды. Шан Лу және басқалардың нәтижелері сурлардың ішіндегі *E. coli* вируленттілік генофондынан тұрады және адамдарға патогенді болуы мүмкін. Бұл нәтижелер патогенді *E. coli* эволюциялық бастаулары туралы жаңа түсініктер берді [25].

Fusobacterium nucleatum - ауыз қуысының анаэробты микробы және адамның көптеген ауруларына байланысты пародонтоз ауруының қоздырғышы [26]. *Fusobacterium* бактериоидтардан, протеобактериялардан, спирохеталардан және *Firmicutes* өздерінен ксенологиялық шығу тегі бар. Кодонды әдеттен тыс қолданатын және ұзындығы қысқа

гипотетикалық ORF-тердің көп саны табылды, олар гипотезаға сәйкес, жойылған гендердің қалдықтары болып табылады. Кейбір ақуыздар мен оперондар да шығу тегі аралас деп есептеледі. Грам-оң бактериялардың жасуша қабырғасымен байланысты гендердің көп бөлігі протеобактериялардан ауысқан көрінеді [26]. Гонорея - бұл адамзатқа белгілі ежелгі жыныстық жолмен берілетін инфекциялардың бірі. Оның нақты шығу тегі туралы пікірлер қайшылығы бар, бірақ жалпы консенсус бұл аурудың ежелгі дәуірден бері бар екендігі [26]

Тарих бойында соғыстар ЖЖБИ-дің өршуіне байланысты болды. Тарихи деректер Юлий Цезарьмен (б.з.д. 100-40) соғысқан римдік сарбаздар гонореямен ауырған деп болжайды. ЖЖБИ, оның ішінде гонорея, Қырым соғысы кезінде (1854–1856 б.з.) көптеген өлімге әкелді. Нақты себебі түсініксіз болғанымен, ағылшын парламенті гонореяның азаюына және қоғамнан аластатылуына кепілдік беру үшін «жанудың қауіпті әлсіздігінің» таралуын тоқтату үшін заң шығарды. Бұл аурудың ең алғашқы заңды жазбасы болып табылады және біздің заманымыздың 1161 жылдарына жатады.

Периодонтиттің микробиотропты ауру ретіндегі молекулалық патогенділігі әлі толық зерттелмеген. Жалпы қабылданған парадигмаға сәйкес, ауруды ауыз қуысының қызыл кешені бактерияларынан тұратын дисбиотикалық бактериалды флора тудырады: *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* және *T. forsythia*, сондай-ақ жақында танылған пародонт патогендерінің когортасы. Philips, A. және т.б. *Tannerella forsythia*, адамның ауыз қуысының ең көп таралған қоздырғыштарының бірі инфекциямен байланысты түрлер анықталды. Толық геномды жинау үшін жеткілікті *T. forsythia* ежелгі ДНҚ бар үлгілер мұқият талдау үшін таңдалды. Құрамында *T. forsythia* бар үлгілер алынған ежелгі бас сүйектерін антропологиялық зерттеу барысында үдемелі периодонтитке тән тістер аймағында альвеолярлық сүйектің патогенді жоғалуы анықталды. Олар құрамында *T. forsythia* бар үлгілерде периодонтитпен байланысты

түрлердің саны бақылау үлгілеріне қарағанда көбірек екенін растады, сонымен қатар *T. forsythia* вируленттік факторларының гендерін зерттеді және олардың кейбіреулері (протеаза KLIKK және bspA гендері) ежелгі және қазіргі бактериялардың арасында айтарлықтай ерекшеленеді [27].

Жалпы, грам-позитивті кокктар ми абсцессінің ең көп таралған қоздырғыштары болып табылады. *Streptococcus milleri* стрептококктары - қызыл кешенді топ (*S. constellatus*, *S. intermedius* және *S. anginosus*) 50% -70% жағдайда, ал стафилококктар - 10% -30% жағдайда оқшауланған. *Streptococcus pneumoniae* әдетте менингит қоздырғышы болғанымен, сирек жағдайда ми абсцессін тудырады [27].

Әдебиеттерде *Streptococcus mutans* тістің бұзылуымен байланысты болуы мүмкін деген дәлелдер бар. Кариес ежелгі дәуірден бастап өркениеттің ауыл шаруашылығына көшуіне және дақылдардың тағамдағы рөлінің артуына байланысты белгілі болды. *S. mutans* және қызыл кешен мүшелері сияқты тіс жегісіне байланысты қоздырғыштар неандерталь үлгілерінен табылған.

Aggregatibacter actinomycetemcomitans, *Streptococcus mutans* және *S. Mitis* адамның ауыз микробиомында ұзақ уақыт бойы жүрек-қан тамырлары ауруларының пайда болу қаупін тудыратын қоздырғыштар бактеремияны және инфекциялық эндокардитті туғызады. Қосымша қоздырғыштарға жедел тіс инфекцияларымен (мысалы, *Actinomyces odontolyticus*), кариеспен (*S. mutans*), жоғарғы және төменгі тыныс алу жолдарының шартты-патогенді ауруларымен (мысалы, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* және *Haemophilus influenzae*) байланысты қоздырғыштар жатады. Адамда екі міндетті таксон - *Neisseria meningitidis* және *N. gonorrhoeae* анықталды, сәйкесінше бактериалды менингит пен гонореяны тудырды. *N. meningitidis* және *N. gonorrhoeae* жануарлардың шырышты қабаты мен тістерінің беттерін мекендейтін көптеген комменсалды түрлерді қосатын, тұқымдас, *Neisseria* әртүрлі патогендер қоймасын құрайды. *N. gonorrhoeae* генитальды

штамдары жұтқыншақты жұқтырып, басқа *Neisseria* түрлерімен генетикалық алмасуға түсуі мүмкін [28].

Осы зерттеулердің барлығы ежелгі аурулардың қоздырғыштарын сенімді түрде анықтауды қамтиды, олар қазіргі кезде халықтың денсаулығына қатысты болып қалады. Бұрын оба мен алапестің қоздырғыштарынан басқа, көптеген патогендік микроорганизмдер қоздырған басқа да жұқпалы аурулар болғандығы айқындала түсуде. Ежелгі патогендердің генетикалық сипаттамаларын талдау гипотетикалық жаңа пандемиялар немесе індеттер тудыруы мүмкін микроорганизмдердің қазіргі штамдарының эволюциясын түсінуге мүмкіндік береді.

Ежелгі адамдардың қанында болған және өлімге әкелуі мүмкін ежелгі патогендік микроорганизмдердің ДНҚ іздерінің табылуы тарихи аурулар мен эпидемиялар, инфекцияның таралуы және ежелгі миграция туралы жаңа білімнің өзара әрекеттесу сипатын тереңірек ашуға мүмкіндік берді. сонымен қатар адамның қоздырғыштарының даму эволюциясының тарихын анықтауға мүмкіндіктер ашады.

Германияның Йена қаласындағы ғылыми адамзат тарихын зерттеу институтының постдокторанттар Мария Спироу мен Чилдебаева Айнашқа үлкен алғысымызды білдіреміз. Бұл жұмыс ҚР БҒМ ҒК алынған ЖТН [AP08856654](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006997) «Орталық Еуразия аймағы археологиялық адам сүйек қалдықтарынан табылған патогенді микроорганизмдерді палеогенетикалық талдау» жоба аясында жасалынды.

Пайдаланған әдебиеттер тізімі

1. Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature*. 1993;362:709–15
2. Meyer M, Fu Q, Aximu-Petri A, Glocke I, Nickel B, Arsuaga JL, Martinez I, Gracia A, de Castro JM, Carbonell E, Pääbo S. A mitochondrial genome sequence of a hominin from Sima de los Huesos. *Nature*. 2014;505:403–6

3. K.I. Bos, et al. A draft genome of *Yersinia pestis* from victims of the Black Death *Nature*, 478 (2011), pp. 506-510
4. Meriam Guellil, Oliver Kersten, Amine Namouchi, Egil L. Bauer, Michael Derrick, Anne Ø. Jensen, Nils C. Stenseth, and Barbara Bramantia, Genomic blueprint of a relapsing fever pathogen in 15th century Scandinavia, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018 Oct 9; 115(41): 10422–10427
5. Key, F.M., Posth, C., Esquivel-Gomez, L.R. et al. (2020) Emergence of human-adapted *Salmonella enterica* is linked to the Neolithization process. *Nat Ecol Evol* 4, p. 324–333
6. Schuenemann VJ, Avanzi C, Krause-Kyora B, Seitz A, Herbig A, Inskip S, et al. (2018) Ancient genomes reveal a high diversity of *Mycobacterium leprae* in medieval Europe. *PLoS Pathog* 14(5): e1006997. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006997>
7. Andreas G. Nerlich, * Bettina Schraut,* Sabine Dittrich, Thomas Jelinek, and Albert R. Zink*, *Plasmodium falciparum* in Ancient Egypt, *Emerg Infect Dis*. 2008 Aug; 14(8): 1317–1319
8. Mühlemann, B. et al. Ancient hepatitis B viruses from the Bronze Age to the Medieval period. *Nature* 557, 418 (2018)
9. Ben Krause-Kyora et al. (2018) Neolithic and Medieval virus genomes reveal complex evolution of Hepatitis B. // *eLife*, 2018. 7:e36666 DOI: 10.7554/eLife.36666
10. Morelli, G. et al. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat. Genet.* 42, 1140–1143 (2010)
11. Ortner, D. J. in *Advances in Human Paleopathology*(eds Pinhasi, R. & Mays, S.) 189–214 (John Wiley & Sons, 2008)
12. Cunha, C. B. & Cunha, B. A. in *Paleomicrobiology: Past Human Infections* (eds Raoult, D. & Drancourt, M.) 1–20 (Springer, 2008)
13. Самашев З., Кариев Е.М., Ерболатов С.Е. Хунну-Сяньбийский культурно-хронологический горизонт Береля // Материалы Международной археологической научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня рождения выдающегося казахстанского археолога К.А. Аки-

шева «Маргулановские чтения-2019». Нур-Султан, 2019. - С. 385-393

14. Dabney J. et al. Complete mitochondrial genome sequence of a Middle Pleistocene cave bear reconstructed from ultrashort DNA fragments // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2013. – Vol. 110. – P.15758-15763

15. [Velsko, I., Skourtanioti, E. & Brandt, G. Ancient DNA Extraction from Skeletal Material. \(2020\) doi:10.17504/protocols.io.baksicwe](#)

16. Meyer M. & Kircher M. Illumina sequencing library preparation for highly multiplexed target capture and sequencing. Cold Spring Harb. Protoc. 2010

17. Dabney J. et al. Complete mitochondrial genome sequence of a Middle Pleistocene cave bear reconstructed from ultrashort DNA fragments // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2013. – Vol. 110. – P.15758-15763

18. Kircher M., Sawyer S. & Meyer M. Double indexing overcomes inaccuracies in multiplex sequencing on the Illumina platform. Nucleic Acids Research, 2010

19. Peltzer, A. et al. EAGER: efficient ancient genome reconstruction. Genome Biol. 17, 60 (2016)

20. Hübler, R., Key, F.M., Warinner, C. et al. HOPS: automated detection and authentication of pathogen DNA in archaeological remains. Genome Biol 20, 280 (2019).

21. Ortner, D. J. Identification of Pathological Conditions in Human Skeletal Remains 2nd edn (Academic Press, 2003)

22. Drancourt, M., Aboudharam, G., Signoli, M., Dutour, O. & Raoult, D. Detection of 400-year-old Yersinia pestis DNA in human dental pulp: an approach to the diagnosis of ancient septicemia. Proc. Natl Acad. Sci. USA 95, 12637–12640 (1998)7

23. Schuenemann, V. J. et al. Historic Treponema pallidum genomes from Colonial Mexico retrieved from archaeological remains. PLOS Negl. Trop. Dis. 12, e0006447 (2018)

24. K. Tomanakan, O. Sanpool, P. Chamavit, V. Lulitanond, P.M. Intapan and W. Maleewong Genetic variation of *Enterobius vermicularis* among schoolchildren in Thailand Published online by Cambridge University Press 2018

25. Shan Lu, Dong Jin, Shusheng Wu, Jing Yang, Ruiting Lan, Xiangning Bai, Sha Liu, Qiong Meng, Xuejiao Yuan, Juan Zhou, Ji Pu, Qiang Chen, Hang Dai, Yuanyuan Hu, Yanwen Xiong, Changyun Ye, Jianguo Xu, [Insights into the evolution of pathogenicity of Escherichia coli from genomic analysis of intestinal E. coli of Marmota himalayana in Qinghai–Tibet plateau of China](#), Emerg Microbes Infect. 2016 Dec; 5(12): e122. Published online 2016 Dec 7. doi: 10.1038/emi.2016.122

26. [Yiping WHan Fusobacterium nucleatum: a commensal-turned pathogen, Current Opinion in Microbiology Volume 23](#), February 2015, Pages 141-147

27. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. Nat Rev Immunol. 2015;15(1):30–44

28. Marri PR, Paniscus M, Weyand NJ, Rendón MA, Calton CM, Hernández DR, Higgashi DL, Sodergren E, Weinstock GM, Rounsley SD, So M Genome sequencing reveals widespread virulence gene exchange among human Neisseria species. PLoS One. 2010 Jul 28; 5(7):e11835.

Deguchi T, Yasuda M, Management of pharyngeal gonorrhoea is crucial to prevent the emergence and spread of antibiotic-resistant Neisseria gonorrhoeae. Ito S Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jul; 56(7):4039-40; author re[ply 4041-2.

11.05.2021 басылымға қабылданды

Қосымша

Кесте 1 – Іріктеу нәтижесінде таңдалған үлгілер бойынша ақпарат

#	Аты	Қорғаны	Қазба болған жылы	Мәдениеті	Үлгінің уақыты (¹⁴ C, 2-sigma)/ғасыр
1	Берел	қорған 2	2017	Хунну-Сяньби	б.з.д.IV-III ғасыр

2	Берел	қорған 9	2017	Хунну-Сяньби	б.з.д.IV-III ғасыр
3	Берел	қорған 13	2005	Пазырық	2197±22 жыл; б.з.д.360-175 жыл
4	Берел	қорған 16	2017	Хунну-Сяньби	б.з.д.IV-III ғасыр
5	Берел	қорған 32	2017	Хунну-Сяньби	б.з.д.IV-III ғасыр
6	Берел	қорған 34	2017	Хунну-Сяньби	б.з.д.IV-III ғасыр
7	Берел	қорған 37	2003	Пазырық	б.з.д.IV-III ғасыр
8	Берел	қорған 41	2012	Пазырық	б.з.д.IV-III ғасыр
9	Берел	қорған 42	2017	Хунну-Сяньби	б.з.д.IV-III ғасыр
10	Берел	қорған 72	2017	Хунну-Сяньби	б.з.д.IV-III ғасыр
11	Берел	қорған 81	2016	Пазырық	б.з.д.IV-III ғасыр
12	Берел	қорған 82C	2016	Пазырық	б.з.д.IV-III ғасыр
13	Берел	қорған 82	2016	Пазырық	б.з.д.IV-III ғасыр
14	Қарақаба	қорған 16	2014	Пазырық	б.з.д.IV-III ғасыр
15	Елеке-Сазы	қорған 4.	2018	Сақ элитасы	б.з.д. VII ғасыр
16	Елеке-Сазы II/4	қорған 4	2018	Сақ элитасы	б.з.д. VII ғасыр
17	Қарақаба /9	қорған 9.		Пазырық	б.з.д.VIII-VI ғасыр
18	Қарақаба /11	қорған 11.		Пазырық	б.з.д.VIII-VI ғасыр
19	Берел 2013/44	қорған 44.	2013	Хунну-Сяньби	2179±13 жыл; б.з.д 354-182 жыл
20	Берел 2017_80A/80E	қорған 80A/80E	2017	Хунну-Сяньби	б.з.д. IV-III ғасыр
21	Берел 2017_69	қорған 69	2017	Хунну-Сяньби	1728±13 жыл; б.з.254-380 жыл
22	Берел 2017_67A	қорған	2017	Хунну-Сяньби	б.з.д.IV-III ғасыр
23	Берел 2017_90A	қорған 90A	2017	Хунну-Сяньби	б.з.д.IV-III ғасыр
24	Берел 2018_90	қорған 90	2018	Хунну-Сяньби	1720±25 жыл; б.з.252-409 жыл
25	Берел 2018_76B	қорған 76B	2018	Хунну-Сяньби	1958±22 жыл; б.з.д 32–б.з.123
26	Берел	қорған 68/2	2018	Хунну-Сяньби	1821±21 жыл; б.з.131-241 жыл
27	Берел	қорған 68/1	2018	Хунну-Сяньби	1733±18 жыл; б.з.248-380 жыл