

### СОЗЫЛМАЛЫ БҮЙРЕК АУРУЫНЫҢ ДАМУЫНЫҢ КЕЙБІР ПАТОГЕНЕЗДІК МЕХАНИЗМДЕРІ

Қарағанды мемлекеттік медицина университеті

Мақалада созылмалы бүйрек ауруының даму және шырқау механизмдерін және тотықтандыратын стрестің ролін зерттеудің көкейкесті бағыттары қарастырылды. Бүйрек функцияларының жоғалуына және бүйректің іске жарамауына әкелетін созылмалы бүйрек зақымдануларының шарықтау механизмдерінің дамуымен және қалыптасуымен байланыстырылған қан плазмасының молекулярлық паттерндері жеткілікті зерттелмегені анықталды.

*Кілт сөздер:* созылмалы бүйрек ауруы, созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі, созылмалы гломерулонефрит, созылмалы пиелонефрит, тотықтандыратын стресс

Қазіргі уақытта тотықтандыратын стресс (ТС) созылмалы бүйрек ауруының (СБА) даму механизмдерінің бірі ретінде қарастырылады [2, 19]. СБА кезінде тотықтырғыштардың детрималді әсерлерін жүзеге асыру механизмі бүйректердегі гемодинамиканың бұзылуына және гломерулярлы мембрананың зақымдалуына байланысты деген пікір айтылды [23]. Соңғы уақытта зерттеушілердің басты назары түрлендірілген ақуыздарды сәйкестендіруге және олардың СБА даму және шырқау механизмдерін зерттеуге бағытталған.

Түрлендірілген ақуыздар оларға оттектің белсенді формаларының (ОБФ) тікелей зақым келтіруі нәтижесінде түзіледі, бұл аминқышқылды қалдықтардың радикалдарының тотығуына және айқас байланыстардың түзілуіне әкеледі. Ақуыздардың тікелей емес зақымдалуы түрлендірілген ақуыздардың кеңінен түзілуіне әкеледі: карбонилді туындылар, гликирленген туындылар, диальдегидтер бар аддукттер және т.б. Ақуыздардағы тирозинді қалдықтардың миелопероксидазамен тотықтануы advanced oxidative protein products (AOPP) түзілуіне әкеледі [1, 8].

Созылмалы гломерулонефрит және пиелонефритпен ауыратын және артериялы қысымның көтерілуі бар науқастардың қан плазмасында, эритроциттерде ақуыздардың карбонилді туындыларының құрамы ұлғайғаны көрсетілді [33]. СБА науқастардың қан плазмасында/сарысуында айналмалы AOPP анықталған, AOPP нейтрофилдер мен моноциттерде тотықтандырғыш жарылысқа әкеле алатындықтан, оларды қабыну медиаторлары ретінде қарастыру ұсынылды [16]. AOPP кері әсерінің мүмкін механизмі олардың бүйректің фиброз индукциясына қатысуымен байланысты [7].

Жүйелі гемодиализдің созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі (СБЖ) бар науқастардың

қанында ақуыздардың карбонилді туындылар деңгейінің ұлғаюына әкелетіні көрсетілген [31].

СБА науқастарда атеросклероздың дамуын жеделдететін факторлардың бірі ТС болып табылады деген пікір айтылды. Гемодиализ алатын науқастарда жүректамырларлық жағымсыз нәтижелерді азайту үшін терапевтік мақсаттарда Е, С және басқа антиоксиданттарды қолданудың пайдасы мол деп алынады [31, 15].

Уремиялық уыттардың бірқатарының, әсіресе ақуыздармен байланысты, анық ерекше эндотелий уыттылығы бар. Олардың тотықтырғыш және қабындырғыш жауап қайтару және эндотелий репарациясын азайту қабілеті бар. Ақуыздармен байланысы бар уремиялық уыттар ағзадан қан тазартумен нашар шығарылады [37].

Қаны тазаланатын науқастардың қан сарысуындағы супероксиддисмутаздың белсенділігі сау адамдарға қарағанда жоғары болды, бірақ глутатионпероксидаздың белсенділігі, керісінше, азайды. Диализді науқастардың қан сарысуындағы малондық диальдегидтің деңгейі де өсті. Автордың ойынша, антиоксиданттық қорғаныс ферменттердің үйлесімсіздігі және науқастардың қан сарысуындағы малондық диальдегидтің артуы осы қан тазарту процедурасынан болды [21]. Еңбекте [18] қан тазарту малондық диальдегидтің жинақталуына және созылмалы бүйрек жеткіліксіздігі (СБЖ) бар науқастардың қанында глутатионпероксидазаның белсенділігінің төмендеуіне әкелетіні туралы мәліметтер келтірілді.

Тотыққан ақуыздар ТС және қабыну синдромының күшеюі арқылы СБЖ дамуына үлес қосады деген пікір айтылды. Сонымен қатар уремия кезінде амилоидоз және

атеросклероздың дамуын жеделдету сияқты асқинулардың дамуына қатысының бары болжанды [8].

Қан плазмасында АОРР жинақталуы протеинурияның және гломерулосклероздің шырқауының промоторы ретінде қарастырылады. Эксперименттік зерттеулер көрсеткендей, ұзақ уақыт бойы АОРР-түрленген альбумин қабылдаған жануарларда албуминурия дамуымен қатар синхронды түрде подоциттер апоптозы күшейді, бұл әрі қарай бірталай гломерулярлы подоциттердің жоғалуына әкелді. NADPH тотығын күшейту арқылы супероксиданиондардың жасуша ішілік түзілуіне АОРР себеп болды деп болжанды. Бұл апоптоздың р53 тәуелді жолын іске қосуға әкелді [6, 38].

Бірақ зерттеушілердің барлығы ТС және СБА кезіндегі қабынудың негізгі маркері АОРР деп бағалаумен келіспейді [28]. СБА дамуындағы тотықтандыратын стрестің детрималді қатысуының басқа жолдарын эндотелий зақымдалуымен, және де нуклеин қышқылдарының тотығуымен байланыстырады. Цитокиндер (IL-8, IL-1 $\beta$  және TNF- $\alpha$ ), уремиялық уыттар, қан тазарту оттектің белсенді формаларының түзілуіне әкеледі және, осылайша, тұрақты тотықтандыратын стресске себептеседі. Оттектің белсенді формалары ақуыздардың, липидтердің және көмірсулардың ғана емес, нуклеин қышқылдарының тотығуына әкеледі. Соңғысы амилоидоз және атеросклероз сияқты асқинулар дамуының түбінде жатыр [30, 29].

Яғни, әдебиеттер деректерін талдау көрсеткендей, СБА даму және шырқау механизмдеріндегі тотықтандыратын стрестің ролін зерттеудің болашағы бар бағыты тотыққан-түрлендірілген ақуыздардың ролін зерттеу болып табылады. Бұл зерттеулердің басымдылығы, ең алдымен тотыққан әртүрлі ақуыздар түрлерінің әсерлерінің ерекшеліктерімен байланысты. СБА нозологиялық нұсқаларына тәуелді және қан тазарту кезіндегі қан жасушаларындағы тотыққан ақуыздардың түзілуі зерттелмеді, қан плазмасындағы және жасушаларындағы тотыққан ақуыздардың түрлері оқылмады.

Тағы бір басым бағыт жасуша сыртындағы нуклеин қышқылдарын (жсНҚ) зерттеу болып табылады. Соңғы уақытта тотықтандыратын стресс кезінде ДНҚ тотықтандырғыш зақымдалуы болады деген болжам айтылды. Тотыққан ДНҚ үзінділері жасуша ядроларынан босап шығады және стресс-сигнал функциясын атқарады. Тотыққан

ДНҚ құрамына антиоксидантты қорғаныс ферменттерінің гендерінің дәлдігін өзгеруі және детоксикация, стрессорлық актин жіптерінің түзілуі және т.б. кіретін бейімделген жауап қосатын ОБФ түзілуін ынталандыра алады. Бұл болжам жасуша өсіріндісін зерттеу деректеріне негізделген және әрі қарай эксперименттік тексеруді қажет етеді [32].

жсРНҚ туралы қызықты деректер алынды. Ең алдымен, жсРНҚ көпіршікті транспорт арқылы жасушалардан босап шыға алатыны анықталды. Көпіршікке орау үшін РНҚ іріктемелі таңдау механизмі аз зерттелген. Сонымен қатар РНҚ көпіршіксіз де, бірақ оларды эндонуклеаз әсерінен қорғайтын ақуыздармен бірге босатыла алады. Бар болжам бойынша көпіршіктермен немесе ақуыздармен қорғалған осындай РНҚ жасуша аралық коммуникаторлар ролін атқарады [24].

Қан ағынында жсДНҚ үзінділерімен қатар гистондары бар ДНҚ ассоциаттары болуы мүмкін. Жасушалық мембрана арқылы гистондардың транслокациясы экзоцитоз механизмінің қатысуынсыз жүреді. Жасуша сыртындағы гистондар эндотелий жасушаларына қатысты жоғары цитологиялық уыттылық көрсетеді [26].

Жалпы алғанда, жсНҚ әзірге зақымдалумен байланысқан молекулалық паттерндер (damage-associated molecular patterns, DAMPs) ретінде қатаң қарастырылмайды. Және осы уақытта олардың асептикалық қабынудағы ролін талқылай бастады [9]. Тиімсіз тазарту салдарынан жасуша сыртындағы нуклеин қышқылдарының қанда ұзақ сақталуы жүйелі қабынуға тән мол реакцияларға әкелуі мүмкін [27].

Сонымен қатар, қанда митохондриялды ДНҚ болуы мүмкін, олар митохондриялды аларминдер ретінде қабылданады. Митохондриялды аларминдердің түзілу шарттары, олардың жасушалардан босатылу механизмдері енді ғана зерттеле бастады. Митохондриялды аларминдердің созылмалы қабыну дамуына қатысуы болжанды [13].

жсНҚ зерттеудің өзіндік бағыты оларды диагностикалық, болжаушылық және предиктивтік биомаркерлерді зерттеумен байланысты [35]. Осылайша, жүрек-тамырлық аурулар [17], миокард инфаркты [12, 10], бауыр аурулары [14] кезінде айналмалы miRNAs диагностикалық және болжаушылық ролі көрсетілген. Соңғы уақытта айналмалы microRNAs қабынба аурулардың әлеуетті маркерлері ретінде қарастырылады [11].

СБА науқастардың қанында жасуша сыртындағы НҚ өзгеруінің бастама нозоло-

гиялық нұсқасына тәуелді әртүрлі бағытталған сипаты белгіленді. Осылайша, созылмалы пиелонефритпен (СПЛ) ауыратын науқас-тардың қан плазмасында жсРНҚ құрамы ұлғайды, созылмалы гломерулонефритпен (СГН) ауыратын науқастарда қан плазмасында жсДНҚ және эритроциттерге сіңген жсРНҚ деңгейі өсті. Нуклеин қышқылдарының концентрациясының өзгеруі СПЛ және СГН ауыратын науқастардың зәрінде де тіркелді [2, 3].

Сонымен бірге, СПН шарықтау кезінде СБА ауыратын науқастарда жасуша сыртындағы НҚ құрамын зерттеулер жүргізілген жоқ.

Соңғы уақытта пуринді нуклеотидтердің, ең алдымен, қалыптағы және түрлі патологиялық жағдайларда аденозиннің ролін зерттеуге арналған көптеген ғылыми зерттеулер пайда болды.

Аденозин – паракринді және аутокринді жолдармен әрекет ететін сигналды молекула [20]. Аденозиннің жасуша ішілік әсерлері G-ақуыздармен байланысқан рецепторлардың 4 қосалқы түрімен жанасқан ( $A_{1}$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ , және  $A_{3}$ ). Физиологиялық жағдайларда аденозиннің концентрациясы 1  $\mu$ M төмен, сондықтан ол  $A_{1}$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{3}$  рецепторларын күшейте алады. Патология жағдайларында  $A_{2B}$  рецептор күшейеді. Метаболизмдік стресске және жасушалық зақымдалуға жауап ретінде аденозин жасуша сыртындағы ортада жинақталады. Сонымен қатар оттегі аздығы, ишемия, қабыну жағдайларында аденозин деңгейі өседі [5].

Жасуша сыртындағы аденозин ренин секрециясын реттеуге әсер ететін бүйрек функциясының маңызды медиаторы ретінде қарастырылады. Ақырында, аденозин тромбоциттердің күшеюіне әкеліп, қан ұйытқыш фазаны қоздырады [22, 36].

СПЛ және СГН ауыратын науқастардың қан плазмасындағы жасушадан тыс пуриндік негіздердің мен пуриндер катаболизмінің интермедиаттарының құрамын зерттеу жүргізілді. Осы зерттеу нәтижелері бойынша гломерулопатиямен және тубулопатиямен ауыратын науқастар кластерлер бойынша біріктірілді. Бірінші кластерге физиологиялық норманың жоғарғы шегінен асатын гуанин, гипоксантин және аденин құрамы жоғары науқастар кірді. Екінші кластерге қан плазмасындағы гуанин, гипоксантин және аденин құрамы бақылаудағы деңгейден өзгешелігі жоқ науқастар кірді [4, 34]. Пуриндік нуклеотидтердің артық шоғырлануын түйіршікті қан элементтерінің бұзылуын, қан

ұйытқыш фазаның дамуын, эндотелий зақымдалуын, бүйректегі метаболизмдік үдерістердің ұйымдаспаушылығын анықтайтын өзіндік патогенетикалық фактор ретінде қарастыруға болады.

Созылмалы бүйрек ауруының даму және шырқау механизмдеріндегі пуриндік алмасу интермедиаттарының және жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының бұзылу ролін ашатын жұмыс болжамы әзірленді [25].

Әдебиеттер деректерін талдау жасушадан тыс бос пуриндік негіздердің (аденин, гуанин) және пуриндер катаболизмінің интермедиаттарының (ксантин, гипоксантин) құрамы туралы деректердің жоқтығын көрсетті. Осы қосылыстардың айтарлықтай жоғары биологиялық белсенділігін ескере отырып, бүйректің созылмалы зақымдалуының дамуындағы және шарықтауындағы олардың ролін бағалау өте перспективалық болып табылады.

Осылайша, біздің зерттеудің тапсырмаларының бірі ретінде әдебиеттер деректерін талдау негізінде бос пуриндік негіздердің, пуриндер катаболизмінің интермедиаттарының құрамын, жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының құрамын, сонымен қатар нозологиялық нұсқаларға тәуелді және қан тазарту кезінде СБА ауыратын науқастардың қанындағы нейтрофилдерде гистондық ақуыздардың спектрі анықталды. Сонымен қатар жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының мүмкін көздері ретінде науқастар қанындағы кенет жасушадан тыс нейтрофилдік тұзақтардың түзілуін бағалау перспективалық болып көрінеді.

Осылайша, бұрын жүргізілген зерттеулерді талдау келесі ғылыми бағыттарды қалыптастыруға мүмкіндік берді. Созылмалы бүйрек ауруының даму және шарықтау механизмдерін зерттеудің өзекті бағыттардың бірі тотықтандыратын стресті зерттеу болып табылады. Және де бүйрек ауруының даму және шарықтау механизмдеріндегі қан плазмасының тотыққан ақуыздарының, нейтрофилдердің және эритроциттердің әртүрлі түрлерінің өзгеру сипатын және ролдерін зерттеуге ерекше көңіл бөлінеді.

Пуриндерді және олардың метаболиттерін зерттеу басқа бағыт болып табылады. Пуриндік нуклеотидтер аларминдер ретінде қарастырылады, олардың жасушадан тыс концентрациясы түрлі стерстік және детрималдік әсерлер кезінде өседі. Пуриндердің әрекет ету спектрі кең, олар патологиялық үдерісті шиеленістіре алады

немесе, керісінше, протективті әсер көрсете алады.

Бүйрек функцияларының жоғалуына және бүйректің іске жарамауына әкелетін созылмалы бүйрек зақымдануларының шарықтау механизмдерінің дамуымен және қалыптасуымен байланыстырылған қан плазмасының молекулалық паттерндері анықталмады.

Яғни, біз баяндап отырған зерттеу бағытына жеке көрсеткіштердің трендтерін ғана емес, созылмалы бүйрек ауруы бар науқастардың бүйрек ұлпасындағы қайтымсыз морфологиялық және функционалдық өзгерістердің қалыптасуы және шарықтауы кезінде молекулалық-жасушалық паттерндердің ерекшеліктерін де ескеруге мүмкіндік беретін жол кіреді.

### ӘДЕБИЕТ

- 1 Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования /Л. Е. Муравлева, В. Б. Молотов-Лучанский, Д. А. Ключев и др. //Фундаментальные исследования. – 2010. – №1. – С. 74-78.
- 2 Развитие патологии почек при артериальной гипертензии /Л. Е. Муравлёва, В. Б. Молотов-Лучанский, Д. А. Ключев. – Lambert Academic publishing, 2011. – 75 с.
- 3 Содержание внеклеточных нуклеиновых кислот в плазме крови больных с гломерулопатиями и тубулопатиями /Л.Е. Муравлева, В. Б. Молотов-Лучанский, М. К. Телеуов и др. //Современные проблемы науки и образования. – 2010. – №3. – С. 23-27.
- 4 Состояние пуринового обмена у больных гломерулонефритом /Д. А. Ключев, Е. А. Колесникова, Л. Е. Муравлева и др. //Современные наукоемкие технологии. – 2010. – №5. – С. 16-21.
- 5 Шимохина Н. Ю. Агрегационная активность тромбоцитов в системе гемостаза у больных с осложненным течением гипертонической болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца в различные периоды ишемического инсульта /Н. Ю. Шимохина, М. М. Петрова, А. А. Савченко //Кардиология. – 2010. – №8. – С. 21-24.
- 6 Accumulation of advanced oxidation protein products induces podocyte apoptosis and deletion through NADPH-dependent mechanisms /Li Li Zhou, Fan Fan Hou, Guo Bao et al. //Kidney International. – 2009. – No. 76. – P. 1148-1160.
- 7 Advanced oxidation protein products accelerate renal fibrosis in a remnant kidney model /H.Y. Li, F.F. Hou, X. Zhang et al. //J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – No. 18 (2). – Pp. 528-538.
- 8 Carbonyl stress and oxidatively modified proteins in chronic renal failure /A. S. Bargnoux, M. Morena, S. Badiou et al. //Ann. Biol. Clin. – 2009. – No. 67 (2). – Pp. 153-158.
- 9 Chen G. Y. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage /G. Y. Chen, G. Nuñez //Nat. Rev. Immunol. – 2010. – No. 10. – Pp. 826-837.
- 10 Circulating microRNAs: a potential role in diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction /A. S. Sayed, K. Xia, T. L. Yang, J. Peng //Dis. Markers. – 2013. – No. 35 (5). – Pp. 561-566.
- 11 Circulating microRNAs as biomarkers for inflammatory diseases /S. Mi, J. Zhang, W. Zhang, R.S. Huang //MicroRNA. – 2013. – No. 2 (1). – Pp. 63-71.
- 12 Circulating microRNAs, novel biomarkers of acute myocardial infarction: a systemic review /Y. Chen, W. Yang, G.N. Wang et al. //World J. Emerg Med. – 2012. – No. 3 (4). – Pp. 257-260.
- 13 Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury /Q. Zhang, M. Raoof, Y. Chen et al. //Nature. – 2010. – No. 464. – Pp. 104-107.
- 14 Circulating RNA molecules as biomarkers in liver disease /L. S. Enache, E. L. Enache, C. Ramière et al. //Int. J. Mol. Sci. – 2014. – No. 15 (10). – Pp. 17644-17666.
- 15 Del Vecchio L. What we know about oxidative stress in patients with chronic kidney disease on dialysis clinical effects, potential treatment, and prevention /L. Del Vecchio, F. Locatelli, M. Carini //Semin. Dial. – 2011. – No. 24 (1). – Pp. 56-64.
- 16 Descamps-Latscha B. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure /B. Descamps-Latscha, V. Witko-Sarsat //Kidney Int. Suppl. – 2001. – No. 78. – Pp. 108-113.
- 17 Diagnosis, prognosis and therapeutic role of circulating miRNAs in cardiovascular diseases /A. S. Sayed, K. Xia, U. Salma et al. //Heart Lung Circ. – 2014. – No. 23 (6). – Pp. 503-510.
- 18 Effect of hemodialysis therapy on oxidative stress in patients with chronic renal failure /M. González Rico, M. J. Puchades, R. García Ramón et al. //Nefrologia. – 2006. – V. 26, No. 2. – Pp. 218-228.
- 19 Estimation of Oxidative Stress Markers in Chronic Kidney Disease /A. Kuchta, A. Pacanis, B. Kortas-Stempak et al. //Kidney Blood Press Res. – 2011. – No. 34. – Pp. 12-19.
- 20 Görlach A. Control of adenosine transport by hypoxia //Circulation Research. – 2005. – No. 97. – Pp. 1-3.

21 Hacışevki A. Effect of hemodialysis on oxidative stress in patients with chronic renal failure //J. Fac. Pharm. – 2008. – No. 37 (2). – Pp. 91-100.

22 Hansen P. B. Vasoconstrictor and vasodilator effects of adenosine in the kidney /P. B. Hansen, J. Schnermann //Am. J. Physiol Renal. Physiol. – 2003. – No. 285. – Pp. 590-599.

23 Himmelfarb J. Relevance of Oxidative Pathways in the Pathophysiology of Chronic Kidney Disease //Cardiol. Clin. – 2005. – No. 23. – Pp. 319-330.

24 Hoy A. M. Extracellular small RNAs: what, where, why? /A. M. Hoy, A. H. Buck // Biochemical Society Transactions. – 2012. – V. 40. – Pp. 886-890.

25 Hypothesis about role of purine metabolism in the development of renal disease associated with hypertension /L. E. Muravlyova, V. B. Molotov-Luchanskiy, I. R. Kulmagambetov et al. //European Journal of Natural History. – 2011. – No. 1. – Pp. 8-13.

26 Mittra I. Nucleic acids in circulation: Are they harmful to the host? /I. Mittra, N. K. Nair, P. K. Mishra //J. Biosci. – 2012. – No. 37. – Pp. 301-312.

27 Nagata S. Autoinflammation by endogenous DNA /S. Nagata, K. Kawane //Adv. Immunol. – 2011. – No. 110. – Pp. 139-161.

28 Overestimation of advanced oxidation protein products in uremic plasma due to presence of triglycerides and other endogenous factors /A. Valli, M. E. Suliman, N. Meert et al. //Clin. Acta. – 2007. – No. 379. – Pp. 87-94.

29 Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation /M. Morena, S. Delbosc, A. M. Dupuy et al. //Hemodial Int. – 2005. – No. 9 (1). – Pp. 37-46.

30 Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease /C. C. Sung, Y. C. Hsu, C. C. Chen et al. //Oxid. Med. Cell Longev. – 2013. – Article ID 301982/ URL: [dx.doi.org/10.1155/2013/301982](http://dx.doi.org/10.1155/2013/301982)

31 Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome /F. Locatelli, B. Canaud, K. U. Eckardt et al. //Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – No. 18. – Pp. 1272-1280.

32 Oxidized extracellular DNA as a stress signal in human cells /A. V. Ermakov, M. S. Konkova, S. V. Kostyuk et al. //Oxid. Med. Cell Longev. – 2013. – Article ID 649747. URL: [dx.doi.org/10.1155/2013/649747](http://dx.doi.org/10.1155/2013/649747)

33 Protein carbonyl products in blood cells at chronic kidney disease /L. E. Muravlyova, V. B.

Molotov-Luchanskiy, D. Kluyev et al. //European Journal of Natural History. – 2011. – No. 5. – Pp. 3-5.

34 Purine metabolism in blood of patients with chronic pyelonephritis associated with arterial hypertension /L. E. Muravlyova, V. B. Molotov-Luchanskiy, M. K. Teleuov et al. //European Journal of Natural History. – 2010. – No. 3. – Pp. 36-38.

35 Small RNAs have a large impact: circulating microRNAs as biomarkers for human diseases /M. Weiland, X. H. Gao, L. Zhou //RNA Biol. – 2012. – No. 9 (6). – Pp. 850-859.

36 Vallon V. Adenosine and kidney function /V. Vallon, B. Muhlbauer, H. Osswald //Physiol. Rev. – 2006. – No. 86. – Pp. 901-940.

37 Vascular incompetence in dialysis patients protein bound uremic toxins and endothelial dysfunction /N. Jourde-Chiche, L. Dou, C. Cerini et al. //Hemin. Dial. – 2011. – No. 24 (3). – Pp. 327-337.

38 Youhua L. Advanced oxidation protein products: a causative link between oxidative stress and podocyte depletion //Kidney International. – 2009. – No. 76. – Pp. 1125-1127.

### REFERENCES

1 Oxidative modification of proteins: problems and research perspectives /L. E. Muravlyova, V. B. Molotov-Luchanskiy, D. A. Klyuev et al. //Basic Researches. – 2010. – No. 1. – Pp. 74-78.

2 The development of kidney disease with hypertension /L. E. Muravlyova, V. B. Molotov-Luchanskiy, D. A. Klyuyev. – Lambert Academic publishing, 2011. – 75 p.

3 Content of extracellular nucleic acids in blood plasma of patients with glomerulopathies and tubulopathy /L. E. Muravlyova, V. B. Molotov-Luchanskiy, M. K. Teleuov et al. //Modern problems of science and education. – 2010. – No. 3. – Pp. 23-27.

4 The status of purine metabolism in patients with glomerulonephritis /D. A. Klyuev, Ye. A. Kolesnikova, L. E. Muravlyova et al. //Modern high technologies. – 2010. – No. 5. – Pp. 16-21.

5 Shimokhina N. Yu. Aggregative activity of platelets in the hemostatic system in patients with complicated hypertensive disease combined with coronary heart disease in different periods of ischemic stroke /N. Yu. Shimokhina, M. M. Petrova, A. A. Savchenko //Cardiology. – 2010. – No. 8. – Pp. 21-24.

6 Accumulation of advanced oxidation protein products induces podocyte apoptosis and deletion through NADPH-dependent mechanisms /Li Li Zhou, Fan Fan Hou, Guo Bao et al. //Kidney International. – 2009. – No. 76. – P. 1148-1160.

- 7 Advanced oxidation protein products accelerate renal fibrosis in a remnant kidney model /H.Y. Li, F.F. Hou, X. Zhang et al. //J. Am. Soc. Nephrol. – 2007. – No. 18 (2). – Pp. 528-538.
- 8 Carbonyl stress and oxidatively modified proteins in chronic renal failure /A. S. Bargnoux, M. Morena, S. Badiou et al. //Ann. Biol. Clin. – 2009. – No. 67 (2). – Pp. 153-158.
- 9 Chen G. Y. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage /G. Y. Chen, G. Nuñez //Nat. Rev. Immunol. – 2010. – No. 10. – Pp. 826-837.
- 10 Circulating microRNAs: a potential role in diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction /A. S. Sayed, K. Xia, T. L. Yang, J. Peng //Dis. Markers. – 2013. – No. 35 (5). – Pp. 561-566.
- 11 Circulating microRNAs as biomarkers for inflammatory diseases /S. Mi, J. Zhang, W. Zhang, R.S. Huang //Microna. – 2013. – No. 2 (1). – Pp. 63-71.
- 12 Circulating microRNAs, novel biomarkers of acute myocardial infarction: a systemic review /Y. Chen, W. Yang, G.N. Wang et al. //World J. Emerg Med. – 2012. – No. 3 (4). – Pp. 257-260.
- 13 Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury /Q. Zhang, M. Raoof, Y. Chen et al. //Nature. – 2010. – No. 464. – Pp. 104-107.
- 14 Circulating RNA molecules as biomarkers in liver disease /L. S. Enache, E. L. Enache, C. Ramière et al. //Int. J. Mol. Sci. – 2014. – No. 15 (10). – Pp. 17644-17666.
- 15 Del Vecchio L. What we know about oxidative stress in patients with chronic kidney disease on dialysis clinical effects, potential treatment, and prevention /L. Del Vecchio, F. Locatelli, M. Carini //Semin. Dial. – 2011. – No. 24 (1). – Pp. 56-64.
- 16 Descamps-Latscha B. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure /B. Descamps-Latscha, V. Witko-Sarsat //Kidney Int. Suppl. – 2001. – No. 78. – Pp. 108-113.
- 17 Diagnosis, prognosis and therapeutic role of circulating miRNAs in cardiovascular diseases /A. S. Sayed, K. Xia, U. Salma et al. //Heart Lung Circ. – 2014. – No. 23 (6). – Pp. 503-510.
- 18 Effect of hemodialysis therapy on oxidative stress in patients with chronic renal failure /M. González Rico, M. J. Puchades, R. García Ramón et al. //Nefrologia. – 2006. – V. 26, No. 2. – Pp. 218-228.
- 19 Estimation of Oxidative Stress Markers in Chronic Kidney Disease /A. Kuchta, A. Pacanis, B. Kortas-Stempak et al. //Kidney Blood Press Res. – 2011. – No. 34. – Pp. 12-19.
- 20 Görlach A. Control of adenosine transport by hypoxia //Circulation Research. – 2005. – No. 97. – Pp. 1-3.
- 21 Hacısevki A. Effect of hemodialysis on oxidative stress in patients with chronic renal failure //J. Fac. Pharm. – 2008. – No. 37 (2). – Pp. 91-100.
- 22 Hansen P. B. Vasoconstrictor and vasodilator effects of adenosine in the kidney /P. B. Hansen, J. Schnermann //Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2003. – No. 285. – Pp. 590-599.
- 23 Himmelfarb J. Relevance of Oxidative Pathways in the Pathophysiology of Chronic Kidney Disease //Cardiol. Clin. – 2005. – No. 23. – Pp. 319-330.
- 24 Hoy A. M. Extracellular small RNAs: what, where, why? /A. M. Hoy, A. H. Buck //Biochemical Society Transactions. – 2012. – V. 40. – Pp. 886-890.
- 25 Hypothesis about role of purine metabolism in the development of renal disease associated with hypertension /L. E. Muravlyova, V. B. Molotov-Luchanskiy, I. R. Kulmagambetov et al. //European Journal of Natural History. – 2011. – No. 1. – Pp. 8-13.
- 26 Mittra I. Nucleic acids in circulation: Are they harmful to the host? /I. Mittra, N. K. Nair, P. K. Mishra //J. Biosci. – 2012. – No. 37. – Pp. 301-312.
- 27 Nagata S. Autoinflammation by endogenous DNA /S. Nagata, K. Kawane //Adv. Immunol. – 2011. – No. 110. – Pp. 139-161.
- 28 Overestimation of advanced oxidation protein products in uremic plasma due to presence of triglycerides and other endogenous factors /A. Valli, M. E. Suliman, N. Meert et al. //Clin. Acta. – 2007. – No. 379. – Pp. 87-94.
- 29 Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: a potential component of hemodialysis-associated inflammation /M. Morena, S. Delbosc, A. M. Dupuy et al. //Hemodial Int. – 2005. – No. 9 (1). – Pp. 37-46.
- 30 Oxidative stress and nucleic acid oxidation in patients with chronic kidney disease /C. C. Sung, Y. C. Hsu, C. C. Chen et al. //Oxid. Med. Cell Longev. – 2013. – Article ID 301982/ URL: [dx.doi.org/10.1155/2013/301982](http://dx.doi.org/10.1155/2013/301982)
- 31 Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome /F. Locatelli, B. Canaud, K. U. Eckardt et al. //Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – No. 18. – Pp. 1272-1280.
- 32 Oxidized extracellular DNA as a stress signal in human cells /A. V. Ermakov, M. S. Konkova, S. V. Kostyuk et al. //Oxid. Med. Cell Longev. – 2013. – Article ID 649747. URL: [dx.doi.org/10.1155/2013/649747](http://dx.doi.org/10.1155/2013/649747)

33 Protein carbonyl products in blood cells at chronic kidney disease /L. E. Muravlyova, V. B. Molotov-Luchanskiy, D. Kluyev et al. //European Journal of Natural History. – 2011. – No. 5. – Pp. 3-5.

34 Purine metabolism in blood of patients with chronic pyelonephritis associated with arterial hypertension /L. E. Muravlyova, V. B. Molotov-Luchanskiy, M. K. Teleuov et al. //European Journal of Natural History. – 2010. – No. 3. – Pp. 36-38.

35 Small RNAs have a large impact: circulating microRNAs as biomarkers for human diseases /M. Weiland, X. H. Gao, L. Zhou //RNA Biol. – 2012. – No. 9 (6). – Pp. 850-859.

36 Vallon V. Adenosine and kidney function /V. Vallon, B. Muhlbauer, H. Osswald //Physiol. Rev. – 2006. – No. 86. – Pp. 901-940.

37 Vascular incompetence in dialysis patients protein bound uremic toxins and endothelial dysfunction /N. Jourde-Chiche, L. Dou, C. Cerini et al. //Hemin. Dial. – 2011. – No. 24 (3). – Pp. 327-337.

38 Youhua L. Advanced oxidation protein products: a causative link between oxidative stress and podocyte depletion //Kidney International. – 2009. – No. 76. – Pp. 1125-1127.

Поступила 11.02.2016 г.

*A. S. Nurgaliyeva, Ye. A. Kolesnikova*

*SOME PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF A CHRONIC KIDNEY DISEASE*

*Karaganda state medical university*

In the article actual directions of research concerning the mechanism of development and progressing of a chronic kidney disease and a role of an oxidizing stress were considered. During the investigation it was revealed that the molecular patterns of blood plasma associated with development and formation of progressing mechanisms of chronic damages of the kidneys leading to loss of kidney functions and kidney death.

*Key words:* chronic kidney disease, chronic renal failure, chronic glomerulonephritis, chronic pyelonephritis, oxidizing stress

*A. С. Нургалиева, Е. А. Колесникова*

*НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК*

*Карагандинский государственный медицинский университет*

В статье рассматриваются актуальные направления исследования механизмов развития и прогрессирования хронической болезни почек и роли окислительного стресса. Выявлено, что недостаточно изучены молекулярные паттерны плазмы крови, ассоциированные с развитием и формированием механизмов прогрессирования хронических поражений почек, приводящих к утрате почечных функций и гибели почек.

*Ключевые слова:* хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, окислительный стресс