

Квасницька О.Б.¹ , Гоженко А.І.² , Іванов Д.Д.³ , Попадинець О.О.⁴ 

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

²ДП «Український НДІ медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса, Україна

³Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁴Міжнародний європейський університет, м. Київ, Україна

Роль сечовини при патологічних станах

For citation: *Kidneys*. 2025;14(3):251-259. doi: 10.22141/2307-1257.14.3.2025.529

Резюме. Сучасні дослідження демонструють значну роль сечовини та її продуктів в розвитку низки захворювань. В основі її патологічних впливів лежить дисфункція ферментів циклу сечовини вродженого чи набутого характеру, що реалізується через активацію оксидативного стресу, апоптозу, карбамілювання, гормональну дизрегуляцію. Вивчення механізмів впливу цієї органічної сполуки на патофізіологічні процеси відкриває широкі перспективи в застосуванні нових фармакологічних підходів для лікування захворювань нирок, печінки, серцево-судинної та нервової систем, онкопатології. З іншого боку, ізольоване визначення рівня сечовини в крові або її співвідношення з креатиніном та альбуміном є надійними прогностичними маркерами тяжкості та смертності при різноманітній патології.

Ключові слова: сечовина; патологія; апоптоз; карбамілювання

Сечовина — це органічна сполука з невеликою масою, яка є основним продуктом азотистого обміну внаслідок катаболізму білків та амінокислот. Основними органами, які беруть участь в підтриманні балансу сечовини в організмі, є печінка та нирки. Аналіз літератури, який був поданий у попередньому огляді, показав, що сечовина є не тільки кінцевим продуктом обміну, але і фізіологічно активною речовиною. Традиційно вважається, що сечовина бере участь у процесі обміну білків та осморегуляції. Але спектр її дії значно ширший. Це регуляція швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), артеріального тиску, репродуктивної функції, апоптозу, окиснювального стресу, запалення та фіброзу [1–4]. Підтвердженням важливої фізіологічної ролі сечовини є відкриття позапечінкового шляху утворення сечовини, при якому не відбувається нейтралізації аміаку. Це може вказувати на важливу роль сечовини в регуляторних процесах та прагнення організму зберегти її на постійному рівні в межах від 2,5 до 8 ммоль/л. Її рівень може змінюватись при фізіологічних і патологічних станах, які включають гостру та хронічну патологію.

Причинами підвищення концентрації рівня сечовини в крові можуть бути зневоднення внаслідок зменшення вживання рідини або її втрати під час діареї, блювання, потовиділення; дисфункція нирок внаслідок їх гострого пошкодження (ГПН) або хронічної

хвороби нирок (ХХН) шляхом порушення фільтрації та реабсорбції сечовини, що має значення, зокрема, для пацієнтів з серцевою недостатністю (СН) внаслідок зменшення кровотоку в нирках. Стани, які супроводжуються підвищенням катаболізму білків (травми, оперативні втручання, опіки, запальні процеси в м'язах, системне запалення) та метаболічною дизрегуляцією при ендокринних захворюваннях (цукровий діабет (ЦД), захворювання щитоподібної залози, наднирників), призводять до надмірного накопичення сечовини в крові. Цьому сприяє підвищене всмоктування продуктів розпаду білкових компонентів крові при шлунково-кишкових кровотечах. Підвищена концентрація сечовини в крові притаманна патологічній вагітності при патології розвитку плода та дисфункції печінки або нирок у вагітної. Необхідно враховувати також ятрогенні впливи на зростання концентрації сечовини при призначенні діуретиків, антибіотиків, стероїдних гормонів [5].

Зниження рівня сечовини спостерігається в меншій кількості випадків і здебільшого обмежується захворюваннями печінки (стеатоз, гепатит, цироз печінки (ЦП)) [6]. Досить рідко причиною зниження утворення сечовини можуть бути генетичні порушення циклу сечовини (ЦС), що призводять до гострої або хронічної інтоксикації амонієм [7].

Метою нашого огляду є розгляд ролі сечовини та її діагностичного та прогностичного значення при деяких патологічних станах.

Класичною моделлю для вивчення механізмів дії сечовини є пацієнти з ХХН та термінальною стадією ниркової недостатності (ТХНН). При цих станах концентрація сечовини в крові може перевищувати в 5–6 разів показники у здорових осіб. Раніше вважалося, що ці рівні сечовини можуть суттєво не впливати на організм. Більш пізні дослідження вказують на прямі та непрямі побічні ефекти сечовини на різні органи, хоча її патогенність досі піддається сумніву, оскільки дослідження, що оцінюють її побічні ефекти, не мають однорідності [8–10].

Підвищений рівень сечовини в концентраціях, типових для пацієнтів з уремією, викликає руйнування кишкового епітеліального бар'єра, що призводить до транслокації бактеріальних токсинів у кровотік та системного запалення. Механізм цього процесу був з'ясований в експерименті. Накопичення сечовини у внутрішньо- та позаклітинній рідині у пацієнтів та тварин з прогресуючою ХХН призводить до її значного надходження до шлунково-кишкового тракту (ШКТ) шляхом пасивної дифузії та включення до залозистого секрету. У просвіті кишечника сечовина гідролізується спонтанно мікробною уреазою, утворюючи велику кількість аміаку, який перетворюється на гідроксид амонію. Останній є їдкою основою, здатною викликати цитотоксичність та пошкодження тканин, що сприяє різкому порушенню бар'єрної функції та руйнуванню ключового білка TJ (щільного з'єднання): кліюадину-1, оклюдину та ZO1 [11].

Існують поширені непрямі наслідки підвищеного рівня сечовини в результаті реакцій карбамілювання, де продукт катаболізму сечовини — ізоціанова кислота — реагує з тіолами та аміногрупами білків, амінокислот, цукрів тощо. Ізоціанова кислота також виробляється в організмі в результаті метаболізму тіоціанату за участю мієлопероксидази [12, 13]. Вказаний процес суттєво впливає на структурні та функціональні властивості білків і призводить до прискореного процесу їх старіння. Карбамілювання також впливає на такі макромолекули, як гемоглобін, ліпопротеїни плазми, альбумін, мембранні білки та еритропоєтин у пацієнтів із ХХН, сприяючи розвитку анемії, нирковому фіброзу, атеросклерозу [13]. Так, у пацієнтів із ХХН спостерігалися зміни у структурі гемоглобіну та негемових білків еритроцитів [14]. *In vitro* після обробки еритроцитів сечовиною відмічається збільшення плинності ліпідної мембрани та зміни цитоскелета мембрани еритроцитів [15]. Карбамілювання та окиснення *in vitro* призводять до апоптозу в лімфоцитах [16]; викликають зміни у вторинній та третинній структурі білків, впливаючи на доступність активного центру білка для ферментів. Цей процес також призводить до змін у білок-білкових та/або білок-ліпідних взаємодіях. Так, карбамілювання колагену I типу призводить до порушень у структурі потрійної спіралі, що знижує полімеризаційну здатність нормальних волокон [17]. Карбамільовані білки можуть активувати мезангіальні клітини до профібро-

генної форми, що може сприяти розвитку ниркової недостатності [18].

У свою чергу, карбамільовані ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) впливають на атеросклеротичний процес через участь в утворенні пінистих клітин, індукції апоптозу ендотеліальних клітин та проліферації гладком'язових клітин. У цьому процесі бере участь мієлопероксидаза [12, 19, 20]. Сечовина індукує вироблення активних форм кисню (АФК) в ендотеліальних клітинах аорти людини, що призводить до активації прозапальних шляхів та інактивації антиатеросклерозного ферменту PGI₂-синтази в ендотеліальних клітинах артерій людини, викликаючи зміни в мітохондріальних білках і в експресії запальних маркерів [20, 21]. Крім того, у клітинах гладких м'язів аорти людини сечовина впливає на експресію BAD (промотора смерті, пов'язаного з В-клітинною лімфомою 2 (BCL2), проапоптозного члена родини BCL2) [22]. Це явище може сприяти посиленню апоптозу, що спостерігається в артеріальній стінці пацієнтів із ХХН, і може сприяти медіальній кальцифікації судин [23]. При дослідженні впливу фізіологічних і патологічних концентрацій сечовини у пацієнтів з ХХН на лінію ендотеліальних клітин людини з мікроциркуляції (Human Microvascular Endothelial Cells-1, HMEC-1) було встановлено, що сечовина (5 г/л) спричиняє зниження швидкості проліферації та стимулює перехід ендотелію в мезенхіму (EndMT), сприяє перебудові актинових ниток, значно збільшує експресію матриксних металопротеїназ 2 (MMP-2) та змінює рівень інших біомаркерів EndMT (кератину, фібрину-2 та колагену IV). Після впливу сечовини на HMEC-1 виявилась суттєво порушеною експресія білків диметиларгініндиметиламіногідролази і вазорину, які безпосередньо пов'язані з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) [24].

Крім того, сечовина стимулює оксидативний стрес та дисфункцію в адипоцитах, що призводить до інсулінорезистентності. Було показано, що обробка адипоцитів 3T3-L1 сечовиною в концентраціях, подібних до тих, що є у пацієнтів з ХХН, призводить до продукування активних форм кисню (АФК), викликає інсулінорезистентність, збільшує експресію адипокінів, ретинол-зв'язуючого білка 4 та резистину, а також збільшує рівень модифікованих О-зв'язаним N-ацетилглюкозаміном сигнальних молекул інсуліну [25]. При ХХН часто спостерігається порушення гомеостазу глюкози, що призводить до підвищеної смертності пацієнтів. Це, ймовірно, пов'язано з порушенням секреції інсуліну, що може бути результатом прямої дії сечовини на β-клітини підшлункової залози [26].

Цікавим є той факт, що тимчасовий вплив сечовини на клітини викликає стійке вироблення мітохондріальних АФК та ендотеліальну дисфункцію навіть після гемодіалізу. Стійке збільшення рівня АФК після того, як клітини тривало не піддаються впливу сечовини, може відігравати важливу роль у подальшому пошкодженні нирок та їх функціональному зниженні, незважаючи на зниження рівня сечовини після діалізу. Результати дослідження пропонують молекулярну основу для ро-

зуміння уремічної пам'яті, яка може постійно спричиняти розвиток судинних пошкоджень, викликаних уремією, навіть коли уремічний стан знижений або нормалізований. Уремічна пам'ять може пояснити нездатність періодичного діалізу зменшити частоту ССЗ у пацієнтів з ТХНН [27].

Останніми роками все більше досліджень показують, що рівень азоту сечовини (BUN) не лише є відображенням функції нирок, а й може бути пов'язаний із запальним станом організму. Системний імунзапальний індекс (SII) — це комплексний індекс, який враховує кількість тромбоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів і вважається ефективним для відображення імунного статусу організму та запальної реакції. Дослідження, які були проведені у популяції підлітків у США, виявили значну негативну кореляцію між рівнями SII та BUN, причому рівні BUN зменшувалися, коли рівні SII зростали (BUN як залежна змінна та SII як змінна результату) [28].

Здатність до синтезу сечовини пов'язана з функціональною масою печінки, тому вона знижується у пацієнтів з ЦП або порушенням функції печінки з інших причин [3, 4]. Зниження здатності до синтезу сечовини погіршує здатність пацієнта виводити потенційно токсичні рівні азотистих речовин, і, зрештою, це призводить до підвищеного ризику печінкової енцефалопатії [29].

Виражений дефіцит або повна відсутність активності ферментів ЦС — карбамілфосфатсинтази (CPS1), орнітинтранскарбамоїлази (OTC), аргініно-сукцинатсинтази (ASS1), аргініносукцинатліази (ASL), аргінази (ARG) або продуцента кофактора N-ацетил-глутаматсинтази — призводить до накопичення аміаку та інших метаболітів попередників упродовж перших днів життя. Невдовзі після народження розвивається набряк головного мозку з ураженням ЦНС (печінкова енцефалопатія, неврологічні та рухові порушення). При менш тяжкому дефіциті цих ферментів і при недостатності ARG пусковим моментом гіперамоніємії можуть бути захворювання або стресові ситуації у будь-якому віці [7]. Механізмів, залучених у патофізіологію порушення циклу сечовини (ПЦС), багато, але є дані, що підсиленний оксидативний стрес та запальний процес відповідальні за частину пошкоджень клітин мозку. Так, при обстеженні пацієнтів з різними дефіцитами основних ферментів ЦС встановлено підвищений вміст у крові продуктів окиснення ліпідів (похідних тіобарбітурової кислоти), білків (карбонілу) та збільшення прозапальних (IL-6, IL-8, TNF- α) та протизапальних цитокінів (IL-10) [30].

Цікавим є вивчення ЦС у пацієнтів із захворюваннями печінки різної етіології. Так, у пацієнтів з алкогольним гепатитом (АГ) порушується синтетична функція та присутній запальний компонент, але як ці протилежні ефекти збалансовані, залишається незрозумілим. Встановлено, що введення низьких доз алкоголю різко знижує синтез сечовини у здорових добровольців, тимчасово сприяючи збереженню азоту, і цей ефект, ймовірно, не залежить від гормональної регуляції [31].

Результати дослідження показали, що АГ значно знижує здатність до синтезу сечовини, і це відбувається

до рівня, який раніше спостерігався лише при гострій печінковій недостатності. Крім того, зниження здатності до синтезу сечовини пов'язане зі збільшенням тяжкості клінічного захворювання. Метаболічна недостатність при АГ призводить до нездатності печінки адекватно сприяти метаболічній регуляції, що спостерігається при інших стресових станах, пов'язаних з позапечінковим запаленням. Це може бути поганою прогностичною ознакою, оскільки ставить під загрозу здатність організму адаптуватися до гомеостатичних потреб запалення при АГ [32].

Порушення ЦС має прогностичне значення у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом і може спричинятися епігенетичним пошкодженням генів ферментів ЦС та підвищеним старінням гепатоцитів. Це призводить до гіперамоніємії, активації зірчастих клітин та прогресування захворювання з розвитком фіброзу. Проблема може посилюватися паралельними змінами в глутаміновій/глутаматній системі. В експерименті було встановлено зниження експресії генів та білків OTC та CPS1, а також активність OTC, що пов'язано з процесами гіперметилування. Встановлено, що накопичення жиру в печінці має зворотний вплив на зниження функції цих ферментів. У свою чергу, накопичення аміаку в печінці призводить до запалення, активації зірчастих клітин та розвитку фіброзу. Це може бути важливим механізмом переходу легкого стеатозу в стеатогепатит і далі в ЦП та гепатоцелюлярну карциному (ГЦК) [33, 34].

Встановлено також U-подібний зв'язок між рівнем сечовини та тяжкістю захворювання печінки. У пацієнтів з низьким рівнем сечовини спостерігався підвищений ризик розвитку фіброзу печінки, ЦП та печінкової декомпенсації [35].

Здатність до синтезу сечовини прискорюється в стресових ситуаціях, таких як біль, нещодавня операція, неконтрольований діабет і запалення, що відбувається поза печінкою [36]. Так, експериментально індуковане запалення призводить до збільшення здатності до синтезу сечовини у щурів, що може сприяти втратам азоту в організмі та м'язової маси тіла, а отже, становити загрозу для цілісності організму і погіршити клінічний перебіг [37, 38].

Підвищений рівень сечовини крові був незалежно пов'язаний з порушенням функції периферичних нервів у пацієнтів з ЦД 2-го типу (ЦД2) [39].

У літературі є повідомлення, що пацієнти з активним запальним захворюванням кишечника мають негативний баланс азоту. Проведені дослідження з перевірки базального та амінокислотно стимульованого синтезу сечовини у пацієнтів з хворобою Крона та неспецифічним виразковим колітом вказують на підсилений її синтез при активному запальному процесі, при цьому рівень регуляторів синтезу сечовини (глюкагон, кортизол, IL-6, IL-1 α , IL-1 β , TNF- α) не відрізнявся у пацієнтів з неактивним запальним процесом. Це вказує на те, що прискорене перетворення амінокислотного азоту в печінці сприяє менш ефективній економії азоту у пацієнтів з активними запальними захворюваннями кишечника [40].

Після неускладненої хірургічної травми у людини було встановлено, що амінокислоти видаляються з крові печінкою шляхом подвоєння печінкової ефективності синтезу сечовини. При будь-якій концентрації амінокислот у плазмі виводиться вдвічі більше аміноазоту, ніж азоту сечовини, і таким чином втрачається можливість для синтезу білка. Ця стресова реакція печінки триває протягом одного тижня після операції. Збільшення синтезу сечовини саме по собі пояснює близько 50 % післяопераційних втрат азоту. Виявлення патофізіологічних змін після хірургічної травми, ймовірно, є вирішальним для зусиль щодо покращення післяопераційної захворюваності та смертності [41].

Дизрегуляція сечовини, ймовірно, є спільним порушенням у мозку пацієнтів з нейродегенеративними розладами — хворобою Альцгеймера (ХА), хворобою Гантінгтона, Паркінсона та судинною деменцією — і може відігравати певну роль у патогенезі цих захворювань через руйнування гематоенцефалічного бар'єра, оксидативний стрес та карбамілювання, тому вона становить потенційну терапевтичну мішень [42]. Класичні ознаки патології ХА, які, як вважається, її спричиняють, включають бляшки амілоїду бета, а також нейрофібрилярні тау-клубки. Однак дослідження цих класичних ознак не можуть пояснити причинно-наслідкового зв'язку. Підвищений рівень сечовини та аміаку, виявлений у випадках ХА, вказує на дисфункціональний ЦС, задіяний в ХА. Ферменти ЦС, що становлять інтерес при патології ХА, включають ОТС, ізоформи NOS, ARG1, ARG2, орнітиндекарбоксилази (ODC) та є перспективними терапевтичними мішенями. Метаболіти сечовини при ХА мають різну концентрацію в різних ділянках мозку та різних типах клітин (нейрони, мікроглія, астроцити). Зрештою, роль UT-B як модулятора кліренсу робить цей білок ключовою мішенню для дослідження ролі ЦС в мозку хворих на ХА [43].

Важливим для клінічної практики є те, що метаболічні перепрограмування в ЦС мають вирішальне значення в прогресуванні пухлин різної локалізації.

Встановлено, що сечовина та її метаболіти негативно впливають на прогресування гліоми — найпоширенішої злоякісної пухлини ЦНС. При вивченні впливу p53 — білка-супресора пухлин — на прогресування гліоми шляхом регулювання ЦС було встановлено інгібуючий вплив p53 на експресію ферментів ЦС та генез сечовини в клітинах гліоми. Нокдаун CPS1, першого ключового ферменту ЦС, пригнічує проліферацію, міграцію та інвазію клітин гліоми. Рівень поліаміну, метаболіту ЦС, також регулювався p53 у клітинах гліоми шляхом пригнічення ЦС, що сприяє пригніченню прогресування гліоми [44].

ГЦК є одним із найбільш смертельних видів раку у світі. Встановлено, що CPS1 слабо експресується в тканинах ГЦК та циркулюючих пухлинних клітинах, що негативно корелює зі стадією та прогнозом ГЦК. Подальші дослідження показують, що CPS1 — це палиця з двома кінцями. З одного боку, він пригнічує активність фосфатидилхолін-специфічної фосфоліпази С, блокуючи біосинтез діацилгліцеролу (DAG), що призводить

до зниження регуляції шляху DAG/протеїнкінази С для пригнічення інвазії та метастазування ракових клітин. З іншого боку, CPS1 сприяє проліферації клітин, збільшуючи внутрішньоклітинний S-аденозилметіонін для посилення модифікації m6A мРНК члена 3 родини розчинених речовин 1 — ключового транспортера для споживання аспартату. Зрештою, надмірна експресія CPS1 аденоасоційованого вірусу може гальмувати прогресування ГЦК. У сукупності це призводить до того, що CPS1 є перемикачем між проліферацією та метастазуванням ГЦК шляхом збільшення внутрішньоклітинного рівня аспартату [45].

Порушення регуляції ЦС було виявлено і при колоректальному раку (КРР). Однак вплив сечовини на розвиток КРР залишається незрозумілим. При обстеженні пацієнтів з потенційними факторами ризику (режим харчування, метаболічні фактори — ІМТ, ШКФ, ЦД2, генетичний профіль) виявлено, що нижчі рівні сечовини в сироватці крові були пов'язані з вищим ризиком розвитку КРР, причому більш виражений ефект спостерігався у осіб з ЦД2. Підтримка стабільного рівня сечовини в сироватці крові має важливі наслідки для профілактики КРР [46].

Якщо говорити в цілому про патологічні стани, які пов'язані з порушенням ЦС, то для повного розуміння патофізіологічних процесів необхідно нагадати про механізми регуляції синтезу сечовини.

Для повноцінного функціонування ЦС, окрім п'яти основних ферментів, також потрібні інші ферменти та мітохондріальні транспортери амінокислот. Повний ЦС експресується в печінці та невеликою мірою також в еритроцитах. Однак високорегульована експресія кількох ферментів, присутніх у ЦС, відбувається також у багатьох інших тканинах, де ці ферменти беруть участь у синтезі NO, поліамінів, проліну та глутамату [47]. Швидкість утворення сечовини в ЦС контролюється та обмежується ферментами першого та третього циклів — CPS1 та ASS1 відповідно. CPS1 є ферментом, що генерує потік, а ASS1 є ферментом, що лімітує швидкість, оскільки він має найнижчу максимальну швидкість серед ферментів циклу. Швидкість синтезу сечовини головним чином визначається концентрацією в крові її субстрату, амінного азоту, а співвідношення «субстрат — продукт» регулюється низкою гормонів та інтерлейкінів [48, 49]. Крім того, вироблення сечовини залежить від функціональної маси печінки [50].

Глюкагон, інсулін та глюкокортикоїди є основними регуляторами експресії ферментів ЦС у печінці. На противагу цьому ферменти циклу сечовини в непечінкових клітинах регулюються широким спектром про- та протизапальних цитокінів та інших агентів. Регуляція цих ферментів значною мірою транскрипційна практично у всіх типах клітин [47]. Глюкагон є найсильнішим відомим регулятором, який підвищує синтез сечовини як у базальному стані, так і під час стимуляції аланіном [51]. Водночас інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) є сильним знижувальним регулятором її синтезу [49]. Споживання білка в раціоні збільшує, а вуглеводів — зменшує концентрацію

амінокислот у крові, що відповідним чином впливає на синтез сечовини. Припускається, що споживання білка підвищує синтез сечовини не тільки за рахунок субстратного ефекту, а і за рахунок стимуляції ферментів. Показано, що зниження кліренсу азоту в печінці глюкозою залежить від гіперглікемії та досягається адитивним ефектом прямої гормононезалежної дії глюкози та опосередковано через пригнічення глюкагону. Інсулін не є прямим контролером кліренсу азоту в печінці, але все ж вважається важливим регулятором синтезу сечовини завдяки своєму знижувальному впливу на концентрацію амінокислот у крові [52]. Підвищення регуляції синтезу сечовини амінокислотами та споживанням харчового білка може бути поруше-

не у пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) через знижену секрецію глюкагону [53].

Введення глюкокортикоїдів призводить до втрати азоту у вигляді сечовини частково через специфічний печінковий механізм, що підтверджується підвищеним функціональним кліренсом азоту в печінці. Глюкокортикоїдні рецептори печінки контролюють системну функцію та ЦС печінки шляхом транскрипційної регуляції експресії ARG1. Гормон росту має протилежний ефект, а також нейтралізує ефект глюкокортикоїдів при одночасному застосуванні з преднізолоном. Це доповнює розуміння розвитку та можливостей лікування катаболізму стероїдів [54].

Визначені зміни сечовини згруповані в табл. 1.

Таблиця 1. Причини змін рівня сечовини в крові

Причини підвищення концентрації сечовини в крові (сечовина > 7,8 ммоль/л або > 22 мг/дл)	
Фізіологічні	
Збільшення вироблення сечовини	Підвищення білка в раціоні ↑
Переважання катаболічних процесів, зниження ШКФ	Вікове збільшення рівня сечовини (похилий вік ↑)
Патологічні	
Захворювання нирок (порушення реабсорбції та фільтрації)/ниркова недостатність	ГПН ↑↑↑ ХХН ↑ — ↑↑, ХХН V ст. ↑↑↑
Дегідратація	Зменшення вживання рідини ↑ Зневоднення внаслідок діареї ↑ — ↑↑, блювання ↑ — ↑↑, потовиділення ↑
Зниження ниркової перфузії	Серцева недостатність ↑ (декомпенсована ↑↑) Гіповолемічний шок ↑↑ Тяжка гіпотензія ↑ — ↑↑
Стани з підвищеним катаболізмом білків	Голодування ↑ Травми ↑ Опіки ↑ — ↑↑ Великі оперативні втручання ↑ Системне запалення ↑ Міозити ↑
Підвищене надходження білка (protein breakdown)	Шлунково-кишкові кровотечі ↑
Метаболічна дисрегуляція	Ендокринні захворювання (ЦД, патологія щитоподібної залози, наднирників) ↑
Патологія вагітності	Патологія розвитку плода ↑ Дисфункція печінки або нирок у вагітних ↑
Ятрогенні фактори	Стероїдні гормони, діуретики, антибіотики
Причини зниження концентрації сечовини в крові (сечовина < 2,5 ммоль/л або < 7,0 мг/дл)	
Фізіологічні	
Зниження синтезу	Дієта з низьким умістом білків ↓
Зниження синтезу та підвищення виведення	Вагітність ↓
Патологічні	
Генетичні	Порушення будь-якого з ферментів циклу сечовини (CSP1, OTC, ASS1, ASL, ARG) або продуцента кофакторів (NAGS): повний дефіцит ↓↓ — ↓↓↓, частковий ↓
Гіпергідратація	Надмірне споживання або введення рідини ↓ Синдром неадекватного діуретичного гормону ↓
Зниження синтезу	Захворювання печінки, які супроводжуються гострою печінковою недостатністю ↓↓, хронічною печінковою недостатністю (НАСГ ↓, хронічний гепатит ↓, алкогольний гепатит ↓ — ↓↓, цироз печінки ↓↓)

В експерименті встановлено, що за умов гострого післяопераційного стресу катехоламіни, кортикостерон та глюкагон разом забезпечують близько 40 % збільшення синтезу сечовини *in vivo*. Простагландин E2 (PGE2) сам по собі не впливає на синтез сечовини, але прискорює дію гормонів [41]. PGE протягом тривалого часу вважалися катаболічними гормонами, але останні дані свідчать про те, що вони можуть секретуватися у критично хворих пацієнтів для протидії гормонам стресу, стимулюючи синтез білка. Їх використання для поліпшення мікроциркуляції печінки та як цитопротекторних засобів перебуває під пильною увагою. У пацієнтів з ЦП PGE1 знижує швидкість синтезу сечовини в печінці незалежно від гормонів та/або печінкового кровотоку, можливо, впливаючи на периферичному рівні на транспорт амінокислот, тим самим зменшуючи надходження амінокислот до печінки [55].

На обмін сечовини впливає і рівень гідратації організму. Так, встановлено, що гостре помірне зневоднення знижує як загальний синтез сечовини, так і її чутливість до глюкагону. Останнє було пов'язане з втратою внутрішньоклітинної води. Таким чином, зневоднення може призводити до економії азоту за рахунок внеску печінки в гомеостаз азоту. Механізм цього ефекту та зв'язок з потоками натрію та калію невідомі [56].

Дослідження впливу іонів натрію та калію на обмін сечовини показують таке.

Численні експерименти довели, що виснаження калію знижує експресію генів та синтез білка, тим самим знижуючи ріст, концентрацію та активність ферментів загалом. Рівень аміаку в плазмі значно зростає під час гіпокаліємії, що вказує на зниження функціональності ЦС, але інші механізми також можуть бути важливими [57]. Дослідження показали, що при експериментальній гіпокаліємії вміст калію в нирках та м'язовій тканині значно знизився, але залишився незмінним у тканині печінки. Експресія білків натрієво-калієвих насосів печінки залишилася незмінною. Гіпокаліємія знижувала здатність до синтезу сечовини шляхом зниження експресії ключових ферментів циклу сечовини ASS1, що призводило до вираженої гіперамоніємії. Але це явище є оборотним після поповнення калію [58].

Вплив натрію на обмін сечовини ще достатньо не вивчений. Однак доведено, що сечовина створює позитивний баланс натрію в плазмі й ефективна при синдромі неадекватної секреції антидіуретичного гормону [59] та для корекції натріємії у пацієнтів з гіперволемічною серцевою недостатністю [60]. Пероральна сечовина наразі рекомендується в Європі для лікування хронічної гіпонатріємії [61].

Істотна роль сечовини в патологічних процесах робить її цінним маркером в прогнозуванні перебігу захворювання та смертності. Класично рівень сечовини разом з креатиніном використовується для оцінки функції нирок, а ізольоване визначення в крові — як маркер порушення функції печінки. Низка клінічних досліджень показала діагностичне значення ізольованого визначення азоту сечовини при різних нозологіях.

Дослідження показали важливість визначення азоту сечовини в крові для раннього прогнозування смертності при гострому панкреатиті [62], СН [63]. Підвищений рівень сечовини тісно пов'язаний з 30-денною смертністю від усіх причин у пацієнтів, госпіталізованих з гострою патологією [64], та збільшенням смертності у критично хворих пацієнтів з рівнем креатиніну 0,8–1,3 мг/дл незалежно від рівня креатиніну в сироватці крові [65]. Серед пацієнтів з нестабільним коронарним синдромом та переважно нормальною або незначно зниженою ШКФ підвищений рівень сечовини в крові пов'язаний зі збільшенням смертності незалежно від оцінок ШКФ на основі креатиніну та інших біомаркерів [66].

У клінічній практиці більш ефективним для прогнозу захворювань вважається використання відносних величин. Так, велике прогностичне значення має співвідношення азоту сечовини (BUN)/креатиніну, що в першу чергу враховує вплив функціонального стану нирок на перебіг захворювання. Співвідношення BUN/креатиніну може відображати нейрогуморальну активацію (особливо підвищення рівня аргініну вазопресину), зміну ниркового кровотоку або інші патофізіологічні механізми, які не включені в звичайні прогностичні змінні.

Більш високе співвідношення BUN/креатиніну асоціювалось з гіршими наслідками при гострій серцевій недостатності, у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю у всьому спектрі фракції викиду лівого шлуночка незалежно від ШКФ та NT-proBNP [67]; та мало значну прогностичну цінність для смертності від усіх причин для цієї категорії пацієнтів [68]. Підвищений рівень сечовини крові та співвідношення BUN/креатиніну при госпіталізації є незалежними предикторами довгострокової смертності у пацієнтів з інфарктом міокарда з елевациєю сегмента ST незалежно від ШКФ при госпіталізації [69]. Високий рівень BUN/креатиніну суттєво збільшує ризик розвитку ІХС у пацієнтів з ЦД 2-го типу [70]. Цей індекс має певну специфічність і пов'язаний з початком та смертністю від ГПН у пацієнтів з COVID-19 [71].

Інший прогностичний індекс — це співвідношення BUN/альбумін, яке деякі дослідники ідентифікують як новий показник запального і харчового статусу. Його значення як незалежного прогностичного маркера було доведено для розвитку контраст-індукованої нефропатії у пацієнтів, які проходять коронарографію або черезшкірне коронарне втручання [72]. Він є найкращим параметром для прогнозування смертності та перебування у відділенні інтенсивної терапії у пацієнтів з нехронічними захворюваннями нирок [73]. Підвищений коефіцієнт BUN/альбумін був сильним та незалежним предиктором внутрішньолікарняної та 90-денної смертності від усіх причин у пацієнтів з загостренням хронічного обструктивного захворювання легень [74].

Сучасні дослідження демонструють значну роль сечовини та її продуктів у розвитку низки захворювань. В основі її патологічних впливів лежить дисфункція ферментів циклу сечовини вродженого чи набутого характеру, що реалізується через активацію оксидативного стресу, апоптозу, карбамілювання, гормональну диз-

регуляцію. Вивчення механізмів впливу цієї органічної сполуки на патофізіологічні процеси відкриває широкі перспективи в застосуванні нових фармакологічних підходів для лікування захворювань нирок, печінки, серцево-судинної та нервової систем, онкопатології. З іншого боку, ізольоване визначення рівня сечовини в крові або її співвідношення з креатиніном та альбуміном є надійними прогностичними маркерами тяжкості та смертності при різноманітній патології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. Kvasnytska OB, Gozhenko AI, Zhukov VA. Urea: modern concepts about metabolism and physiological role in the human body. *Actual problems of transport medicine*. 2024;(2):35-44. Ukrainian. doi: 10.5281/zenodo.12509960.
2. Gozhenko AI, Korda MM, Smaglyi VS, et al. Uric acid, metabolism, neuro-endocrine-immune complex: a monograph. *Odesa: Feniks*; 2023. 266 p. Ukrainian. doi: 10.5281/zenodo.7575158.
3. Bombushkar I, Gozhenko A, Korda I, Badiuk N, Zukow W, Popovych I. Features of the exchange of electrolytes and nitrogenous metabolites under different options of uric acid exchange in healthy female rats. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020 Apr;10(4):405-415. doi: 10.12775/JEHS.2020.10.04.043.
4. Korda MM, Gozhenko AI, Popovych IL, et al., authors; Korda MM, Gozhenko AI, Popovych IL, Klishch IM, editors. *Neurotropic, hormonal and immunotropic activity of uric acid: a monograph*. 5th ed. Ternopil: Ukrmedknyga; 2024. 206 p. doi: 10.5281/zenodo.10990426.
5. Kumar V, Gill KD. Estimation of Urea in Serum and Urine. In: *Basic Concepts in Clinical Biochemistry*. Singapore: Springer; 2018. 67-70 pp. doi: 10.1007/978-981-10-8186-6_16.
6. Gallego-Durán R, Ampuero J, Pastor-Ramírez H, et al. Liver injury in non-alcoholic fatty liver disease is associated with urea cycle enzyme dysregulation. *Sci Rep*. 2022;12(1):3418. doi: 10.1038/s41598-022-06614-9.
7. Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter JH, editors. *Inborn metabolic diseases: diagnosis and treatment*. 6th ed. Berlin: Springer; 2016. 658 p. doi: 10.1007/978-3-662-49771-5.
8. Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(1):3-12. doi: 10.1042/CS20160203.
9. Vanholder R, Gryp T, Glorieux G. Urea and chronic kidney disease: The comeback of the century? (in uraemia research). *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Jan 1;33(1):4-12. doi: 10.1093/ndt/gfx039.
10. Pieniązek A, Bernasinska-Slomczewska J, Gwozdziński L. Uremic Toxins and Their Relation with Oxidative Stress Induced in Patients with CKD. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6196. doi: 10.3390/ijms22126196.
11. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2013;37(1):1-6. doi: 10.1159/000345969.
12. Jaisson S, Pietrement C, Gillery P. Carbamylation-derived products: Bioactive compounds and potential biomarkers in chronic renal failure and atherosclerosis. *Clin Chem*. 2011 Nov;57(11):1499-1505. doi: 10.1373/clinchem.2011.163188.
13. Pieniązek A, Gwozdziński K. Carbamylation of proteins - mechanism, causes and consequences. *Postępy Hig Med Dosw (Online)*. 2016 May 16;70:514-521. Polish. doi: 10.5604/17322693.1202189.
14. Pieniązek A, Gwozdziński K. Changes in the conformational state of hemoglobin in hemodialysed patients with chronic renal failure. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:783073. doi: 10.1155/2015/783073.
15. Pieniązek A, Gwozdziński K, Czepas J. EPR study of erythrocyte properties after in vitro treatment with urea and hydrogen peroxide. *Int J Sci Res*. 2014 Sep;3(9):491-494.
16. Pieniązek A, Gwozdziński K. Carbamylation and oxidation of proteins lead to apoptotic death of lymphocytes. *Chem Biol Interact*. 2017 May 25;270:24-32. doi: 10.1016/j.cbi.2017.04.007.
17. Jaisson S, Lorimier S, Ricard-Blum S, et al. Impact of carbamylation on type I collagen conformational structure and its ability to activate human polymorphonuclear neutrophils. *Chem Biol*. 2006 Feb;13(2):149-159. doi: 10.1016/j.chembiol.2005.11.005.
18. Shaykh M, Pegoraro AA, Mo W, Arruda J, Dunea G, Singh AK. Carbamylated proteins activate glomerular mesangial cells and stimulate collagen deposition. *J Lab Clin Med*. 1999 Mar;133(3):302-308. doi: 10.1016/s0022-2143(99)90086-0.
19. Sirpal S. Myeloperoxidase-mediated lipoprotein carbamylation as a mechanistic pathway for atherosclerotic vascular disease. *Clin Sci (Lond)*. 2009 May;116(9):681-695. doi: 10.1042/CS20080322.
20. D'Apolito M, Colia AL, Manca E, et al. Urea Memory: Transient Cell Exposure to Urea Causes Persistent Mitochondrial ROS Production and Endothelial Dysfunction. *Toxins (Basel)*. 2018 Oct 11;10(10):410. doi: 10.3390/toxins10100410.
21. D'Apolito M, Du X, Pisanelli D, et al. Urea-induced ROS cause endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Atherosclerosis*. 2015 Apr;239(2):393-400. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.034.
22. Trécherel E, Godin C, Louandre C, et al. Upregulation of BAD, a pro-apoptotic protein of the BCL2 family, in vascular smooth muscle cells exposed to uremic conditions. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Jan 6;417(1):479-483. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.11.144.
23. Shroff R, McNair R, Figg N, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation*. 2008 Oct 21;118(17):1748-1757. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783738.
24. Colombo G, Altomare A, Astori E, et al. Effects of Physiological and Pathological Urea Concentrations on Human Microvascular Endothelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 30;24(1):691. doi: 10.3390/ijms24010691.
25. D'Apolito M, Du X, Zong H, et al. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J Clin Invest*. 2010 Jan;120(1):203-213. doi: 10.1172/JCI37672.
26. Koppe L, Nyam E, Vivot K, et al. Urea impairs cell glycolysis and insulin secretion in chronic kidney disease. *J Clin Invest*. 2016 Sep 1;126(9):3598-3612. doi: 10.1172/JCI86181.
27. D'Apolito M, Colia AL, Manca E, et al. Urea Memory: Transient Cell Exposure to Urea Causes Persistent Mitochondrial ROS Production and Endothelial Dysfunction. *Toxins (Basel)*. 2018 Oct 11;10(10):410. doi: 10.3390/toxins10100410.
28. Guo C, Cai Q, Li Y, Li F, Liu K. A cross-sectional National Health and Nutrition Examination survey-based study of the

association between systemic immune-inflammation index and blood urea nitrogen levels in United States adolescents. *Sci Rep*. 2024 Jun 10;14(1):13248. doi: 10.1038/s41598-024-64073-w.

29. Vilstrup H, Eriksen PL, Kjærgaard K, Sørensen M, Thomsen KL, Ott P. Down the road towards hepatic encephalopathy. Urea synthesis - the liver workhorse of nitrogen metabolism. *Metab Brain Dis*. 2024 Dec 2;40(1):49. doi: 10.1007/s11011-024-01437-1.

30. Lopes FF, Lamberty Faverzani J, Hammerschmidt T, et al. Evaluation of oxidative damage to biomolecules and inflammation in patients with urea cycle disorders. *Arch Biochem Biophys*. 2023 Mar 1;736:109526. doi: 10.1016/j.abb.2023.109526.

31. Aagaard NK, Thgersen T, Grfte T, Greisen J, Vilstrup H. Alcohol acutely down-regulates urea synthesis in normal men. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 May;28(5):697-701. doi: 10.1097/01.alc.0000125355.31808.dc.

32. Glavind E, Aagaard NK, Grnbk H, et al. Alcoholic Hepatitis Markedly Decreases the Capacity for Urea Synthesis. *PLoS One*. 2016 Jul 5;11(7):e0158388. doi: 10.1371/journal.pone.0158388.

33. Thomsen KL, Eriksen PL, Kerbert AJ, De Chiara F, Jalan R, Vilstrup H. Role of ammonia in NAFLD: An unusual suspect. *JHEP Rep*. 2023 Apr 25;5(7):100780. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100780.

34. De Chiara F, Heebll S, Marrone G, et al. Urea cycle dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018 Oct;69(4):905-915. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.023.

35. Lin H, Wong GL, Zhang X, et al. U-shaped relationship between urea level and hepatic decompensation in chronic liver diseases. *Clin Mol Hepatol*. 2022 Jan;28(1):77-90. doi: 10.3350/cmh.2021.0188.

36. Greisen J, Grofte T, Hansen PO, Jensen TS, Vilstrup H. Acute non-traumatic pain increases the hepatic amino- to urea-N conversion in normal man. *J Hepatol*. 1999 Oct;31(4):647-655. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80344-4.

37. Thomsen KL, Nielsen SS, Aagaard NK, et al. Tumor necrosis factor- α acutely up-regulates urea synthesis in vivo in rats--a hepatic component of inflammatory catabolism? *Scand J Clin Lab Invest*. 2010 Apr 19;70(3):151-157. doi: 10.3109/00365511003599537.

38. Nielsen SS, Grofte T, Tygstrup N, Vilstrup H. Effect of lipopolysaccharide on in vivo and genetic regulation of rat urea synthesis. *Liver Int*. 2005 Feb;25(1):177-183. doi: 10.1111/j.1478-3231.2005.01039.x.

39. Wang R, Xu YX, Xu F, et al. Increased blood urea nitrogen levels and compromised peripheral nerve function in patients with type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2025 Apr 15;16(4):101966. doi: 10.4239/wjd.v16.i4.101966.

40. Lundsgaard C, Hamberg O, Thomsen OO, Nielsen OH, Vilstrup H. Increased hepatic urea synthesis in patients with active inflammatory bowel disease. *J Hepatol*. 1996 May;24(5):587-593. doi: 10.1016/s0168-8278(96)80145-0.

41. Heindorff HA. The hepatic catabolic stress response. Hormonal regulation of urea synthesis after surgery. *Dan Med Bull*. 1993 Apr;40(2):224-234.

42. Scholefield M, Church SJ, Philbert S, Xu J, Patassini S, Cooper GJS. Human dementia with Lewy bodies brain shows widespread urea elevations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2024 Jul;124:107017. doi: 10.1016/j.parkreldis.2024.107017.

43. Al-Thani NA, Stewart GS, Costello DA. The Role of the Urea Cycle in the Alzheimer's Disease Brain. *J Neurochem*. 2025 Mar;169(3):e70033. doi: 10.1111/jnc.70033.

44. Zhao Y, Chen Y, Wei L, et al. p53 inhibits the Urea cycle and represses polyamine biosynthesis in glioma cell lines. *Metab Brain Dis*. 2023 Apr;38(4):1143-1153. doi: 10.1007/s11011-023-01173-y.

45. Chen S, Tang Q, Hu M, et al. Loss of Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 Potentiates Hepatocellular Carcinoma Metastasis by Reducing Aspartate Level. *Adv Sci (Weinh)*. 2024 Dec;11(45):e2402703. doi: 10.1002/advs.202402703.

46. Gao P, Mei Z, Liu Z, et al. Association between serum urea concentrations and the risk of colorectal cancer, particularly in individuals with type 2 diabetes: A cohort study. *Int J Cancer*. 2024;154(2):297-306. doi: 10.1002/ijc.34719.

47. Morris SM Jr. Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:87-105. doi: 10.1146/annurev.nutr.22.110801.140547.

48. Vilstrup H. Synthesis of urea after stimulation with amino acids: relation to liver function. *Gut*. 1980 Nov;21(11):990-995. doi: 10.1136/gut.21.11.990.

49. Sandahl TD, Aagaard NK, Thomsen KL, et al. Effects of insulin-like growth factor-I administration on in vivo regulation of urea synthesis in normal subjects and patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2011 Jan;31(1):132-137. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02362.x.

50. Hansen BA, Poulsen HE. The capacity of urea-N synthesis as a quantitative measure of the liver mass in rats. *J Hepatol*. 1986;2(3):468-474. doi: 10.1016/s0168-8278(86)80058-7.

51. Vilstrup H, Hansen BA, Almdal TP. Glucagon increases hepatic efficacy for urea synthesis. *J Hepatol*. 1990 Jan;10(1):46-50. doi: 10.1016/0168-8278(90)90072-y.

52. Hamberg O. Regulation of urea synthesis by diet protein and carbohydrate in normal man and in patients with cirrhosis. Relationship to glucagon and insulin. *Dan Med Bull*. 1997 Jun;44(3):225-241.

53. Hamberg O, Andersen V, Sonne J, Larsen S, Vilstrup H. Urea synthesis in patients with chronic pancreatitis: relation to glucagon secretion and dietary protein intake. *Clin Nutr*. 2001 Dec;20(6):493-501. doi: 10.1054/clnu.2001.0476.

54. Okun JG, Conway S, Schmidt KV, et al. Molecular regulation of urea cycle function by the liver glucocorticoid receptor. *Mol Metab*. 2015 Jul 30;4(10):732-740. doi: 10.1016/j.molmet.2015.07.006.

55. Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, et al. Effects of systemic prostaglandin E1 on hepatic amino acid-nitrogen metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1998 Mar;27(3):815-821. doi: 10.1002/hep.510270325.

56. Ivarsen P, Greisen J, Vilstrup H. Acute effects of moderate dehydration on the hepatic conversion of amino nitrogen into urea nitrogen in healthy men. *Clin Sci (Lond)*. 2001 Oct;101(4):339-344.

57. Faust F, Schubert S. Protein synthesis is the most sensitive process when potassium is substituted by sodium in the nutrition of sugar beet (*Beta vulgaris*). *Plant Physiol Biochem*. 2016 Oct;107:237-247. doi: 10.1016/j.plaphy.2016.06.009.

58. Mikkelsen ACD, Thomsen KL, Vilstrup H, et al. Potassium deficiency decreases the capacity for urea synthesis and markedly increases ammonia in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021 Apr 1;320(4):G474-G483. doi: 10.1152/ajpgi.00136.2020.

59. Wendt R, Fenves AZ, Geisler BP. Use of Urea for the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct 2;6(10):e2340313. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.40313.

60. Martínez González Á, Rodeiro Escobar P, Llópiz Castedo J, et al. Effectiveness of urea administration for the treatment of hyponatremia in heart failure. *Med Clin (Barc)*. 2024 Jan 26;162(2):56-59. doi: 10.1016/j.medcli.2023.08.001.
61. Schwartz E, Willcutts K, Chung M, Brody R, Jewell ST, Byham-Gray L. Oral Urea Supplementation in the Treatment of Acute Hyponatremia among Hospitalized Adults: A Systematic Review. *J Am Nutr Assoc*. 2023 Mar-Apr;42(3):314-326. doi: 10.1080/07315724.2022.2036267.
62. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, et al. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern Med*. 2011 Apr 11;171(7):669-676. doi: 10.1001/archinternmed.2011.126.
63. Duan S, Li Y, Yang P. Predictive value of blood urea nitrogen in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jul 31;10:1189884. doi: 10.3389/fcvm.2023.1189884.
64. Posth S, Anteskog ET, Brabrand M. Elevated level of urea is a good predictor for 30-day all-cause mortality in acutely admitted medical patients. *Acute Med*. 2021;20(3):174-181.
65. Beier K, Eppanapally S, Bazick HS, et al. Elevation of blood urea nitrogen is predictive of long-term mortality in critically ill patients independent of "normal" creatinine. *Crit Care Med*. 2011 Feb;39(2):305-313. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181ffe22a
66. Kirtane AJ, Leder DM, Waikar SS, et al. Serum blood urea nitrogen as an independent marker of subsequent mortality among patients with acute coronary syndromes and normal to mildly reduced glomerular filtration rates. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(11):1781-1786. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.068.
67. Tolomeo P, Butt JH, Kondo T, et al. Independent prognostic importance of blood urea nitrogen to creatinine ratio in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2024;26(2):245-256. doi: 10.1002/ehfj.3114.
68. Zhou Y, Zhao Q, Liu Z, Gao W. Blood urea nitrogen/creatinine ratio in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024 May 28;19(5):e0303870. doi: 10.1371/journal.pone.0303870.
69. Aronson D, Hammerman H, Beyar R, et al. Serum blood urea nitrogen and long-term mortality in acute ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2008 Jul 21;127(3):380-385. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.05.013.
70. Liu F, Ma G, Tong C, et al. Elevated blood urea nitrogen-to-creatinine ratio increased the risk of Coronary Artery Disease in patients living with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2022 Feb 28;22(1):50. doi: 10.1186/s12902-022-00954-3.
71. Zhong X, Wang X, Feng X, Yu H, Chen Z, Chen X. The blood urea nitrogen-to-creatinine ratio is associated with acute kidney injury among COVID-19 patients. *Ren Fail*. 2025 Dec;47(1):2442049. doi: 10.1080/0886022X.2024.2442049.
72. Pan Q, Peng Y, Ni H, et al. Blood-urea-nitrogen-to-serum-albumin ratio in predicting the value of patients with contrast-induced nephropathy for coronary heart disease. *Int Urol Nephrol*. 2024 Jun;56(6):2075-2083. doi: 10.1007/s11255-023-03915-4.
73. Gundpatil DB, Somani BL, Saha TK, Banerjee M. Serum urea:albumin ratio as a prognostic marker in critical patients with non-chronic kidney disease. *Indian J Clin Biochem*. 2014 Jan;29(1):97-100. doi: 10.1007/s12291-012-0274-z.
74. Zeng Z, Ke X, Gong S, et al. Blood urea nitrogen to serum albumin ratio: a good predictor of in-hospital and 90-day all-cause mortality in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2022 Dec 15;22(1):476. doi: 10.1186/s12890-022-02258-7.

Отримано/Received 07.05.2025

Рецензовано/Revised 21.06.2025

Прийнято до друку/Accepted 03.07.2025 ■

Information about authors

O. Kvasnytska, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: olgakvasnytska370@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8031-9975>
 A. Gozhenko, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the Ukrainian Research Institute of Transport Medicine of MHU, Odesa, Ukraine; e-mail: prof.gozhenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7413-4173>
 D. Ivanov, MD, DSc, PhD, Professor, Kyiv, Ukraine; Head of the Ukrainian Association of Nephrologists, Head of the Ukrainian Association of Pediatric Nephrologists, ISN International Society of Nephrology; e-mail: ivanovdd@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2609-0051>
 O. Popadynets, International European University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5415-2542>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.B. Kvasnytska¹, A.I. Gozhenko², D.D. Ivanov³, O.O. Popadynets⁴

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Odesa, Ukraine

³Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴International European University, Kyiv, Ukraine

The role of urea in pathological conditions

Abstract. Modern research shows the significant role of the urea and its products in the development of a number of diseases. Its pathological effects are based on dysfunction of the urea cycle enzymes of congenital or acquired nature, realized through the activation of oxidative stress, apoptosis, carbamylation, hormonal dysregulation. Studying the mechanisms of action of this organic compound on pathophysiological processes opens up broad pros-

pects for the application of new pharmacological approaches to the treatment of kidney, liver, cardiovascular and nervous diseases, and oncopathology. On the other hand, isolated determination of the blood urea level or its ratio with creatinine and albumin are reliable prognostic markers of severity and mortality in various pathologies.

Keywords: urea; pathology; apoptosis; carbamylation