

СЕЧОВИНА: СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ОБМІН ТА ФІЗІОЛОГІЧНУ РОЛЬ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

¹Квасницька О. Б., ²Гоженко А. І., ³Жуков В. А.

¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці
olgakvasnytska370@gmail.com

²ДП Український НДІ медицини транспорту МОЗ України, Одеса
ЗУніверситет Ніколая Коперника, Торунь, Польща

UREA: MODERN CONCEPTS ABOUT METABOLISM AND PHYSIOLOGICAL ROLE IN THE HUMAN BODY

¹Kvasnytska O. B., ²Gozhenko A. I., ³Zukow W.

¹Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, olgakvasnytska370@gmail.com

²Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Odesa

³Nicolaus Copernicus University, Torun, Poland

Summary/Резюме

An analysis of the literature shows that urea is not just an end product of metabolism, but also an active regulator of physiological processes. If in high concentrations it is toxic to the body, then in small concentrations it performs a bioregulatory function. In addition to ammonia detoxification and urine concentration, urea is involved in the regulation of blood pressure, glomerular filtration rate, reproductive function and apoptosis; has antioxidant and cytotoxic effects on cancer cells. Indirectly through RAS, it can influence the processes of inflammation and fibrosis in the kidneys, blood vessels, and heart. However, additional research is needed to elucidate the mechanisms of its action.

Key words: urea, metabolism, physiological role.

Аналіз літератури вказує, що сечовина це не просто кінцевий продукт обміну, а і активний регулятор фізіологічних процесів. Якщо у великих концентраціях вона є токсичною для організму, то малі виконуть біорегулюючу функцію. Окрім детоксикації аміаку та концентрування сечі, сечовина приймає участь в регуляції артеріального тиску, швидкості клубочкової фільтрації, репродуктивної функції, апоптозу; володіє антиоксидантною та цитотоксичною дією відносно ракових клітин. Опосередковано через РАС здатна впливати на процеси запалення та фіброзу в нирках, судинах, серці. Але для з'ясування механізмів її дії необхідні додаткові дослідження.

Ключові слова: сечовина, метаболізм, фізіологічна роль.

Сечовина – це невелика органічна молекула з молекулярною масою 60, що містить дві аміногрупи (NH_2) і карбамільну (CO) групу і є основним продуктом азотистого обміну, який утворюється в результаті катаболізму білків та амінокислот. В нормі на її частку припадає більше 50% остаточного азоту в організмі. Основним місцем синтезу сечовини є печінка, де кінцевий продукт розпаду білків

високотоксичний аміак перетворюється в орнітиновому циклі (цикл Кребса -Хензеляйта, 1932р.) в менш токсичну форму сечовину [1, 2].

Виробництво сечовини контролюється серією ферментів у цитозолі та мітохондріях клітин [3, 4]. У мітохондріях аміак приєднує CO_2 , використовуючи енергію АТФ та утворює карбамоїлфос-

фат, який в свою чергу приєднує орнітин з утворенням цитруліну. Останній дифундує із мітохондрій у цитозоль, де з'єднується з аспартатом, утворюючи аргінінсукцинат, який розпадається з утворенням аргініну та фумарату. З аргініну після приєднання води та під дією ферменту аргінази утворюється орнітин і сечовина. Орнітин знову потрапляє в мітохондрії, щоб почати інший цикл, тоді як сечовина виводиться з сечею. Повний набір ферментів орнітинового циклу Кребса-Хенселяйта знаходиться в гепатоцитах в перипортальній зоні.

На метаболізм сечовини впливають дієта, гормони, вік та хвороби. Підвищення концентрації сечовини сироватки крові при збереженій функції нирок може бути пов'язане з фізіологічними та патологічними причинами. Фізіологічними причинами є збільшення споживання білка з їжею та старіння. У той же час голодування також призводить до збільшення утворення сечовини в організмі. Цей процес пов'язаний із вивільненням білків при руйнуванні (аутолізі) м'язової тканини, що відбувається під час голодування для забезпечення організму енергією [1, 5]. З тієї ж причини будь-яке захворювання, пов'язане з руйнуванням тканин (травма, широко оперативне втручання, тяжкий інфекційний процес) призводить до зростання рівня сечовини. Значне підвищення рівня сечовини (у кілька разів вище за верхню межу норми) супроводжується вираженою інтоксикацією – уремією.

Зниження рівня сечовини спостерігається значно рідше та має менше клінічне значення, ніж підвищення. Існують дві фізіологічні причини зниження її концентрації: низькобілкова дієта та вагітність. Падіння рівня сечовини, що виникає під час вагітності, зумовлене фізіологічною адаптацією організму. Патологічні причини зниження концентрації сечовини здебільшого обмежуються прогресуючими захворюваннями печінки [6]. Дуже рідко до зниження утворення сечовини можуть призводити генетичні пору-

шення – дефіцит будь-якого з п'яти ферментів циклу сечовини.

Сечовина виводиться з організму майже виключно нирками з сечею невелика кількість сечовини (<10%) - з потом та через кишечник. На долю сечовини приходить до 80-85% всього азоту сечі (до 30 г на добу). Концентрація сечовини у сироватці відображає баланс між її утворенням у печінці та виведенням нирками. Насамперед високий рівень сечовини в крові пов'язаний зі скороченням виведення сечовини з сечею внаслідок патології нирок. Під час клубочкової фільтрації сечовина переходить із крові в клубочковий фільтрат. Концентрація сечовини у фільтраті під час його утворення подібна до концентрації в плазмі, тому кількість сечовини, що надходить у проксимальну трубку нефрону з клубочка, визначається швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). Сечовина як реабсорбується, так і секретується під час проходження фільтрату через каналці нефрону, а чистий ефект цих двох процесів призводить до того, що приблизно 30-50% відфільтрованої сечовини виявляється в сечі. Процес реабсорбції сечовини відбувається пасивно. Приблизно 50% сечовини, яка профільтрувалась реабсорбується в проксимальних звивистих каналцях, при цьому реабсорбція сечовини повністю залежить від реабсорбції води, що створює концентраційний градієнт. Транспорт сечовини UT-A2 був ідентифікований як транспортер сечовини в тонкій низхідній частині петлі Генле. Ниркові каналці відносно непрохідні для сечовини від товстої висхідної кінцівки петлі Генле до зовнішньої медулярної збиральної протоки. Тим не менш, лише близько 50% відфільтрованої сечовини залишається в просвіті в кінці збиральної протоки. У присутності вазопресину, який також є одним із основних стимуляторів реабсорбції води в збиральних каналцях, приблизно 20% відфільтрованої сечовини поглинається через транспортери сечовини UT-A1 в апікальній мембрані внутрішніх медуляр-

них клітин збиральної протоки. Потім сечовина виходить із цих клітин через транспортери сечовини UT-A3 у базолатеральній мембрані. Кінцевим результатом є те, що лише 30% відфільтрованої сечовини виводиться з сечею [4, 5].

Транспортер сечовини UT-B1 також відіграє важливу роль у концентрації сечі [7]. Білок UT-B1 експресується в еритроцитах і в нефенестрованих ендотеліальних клітинах низхідних прямих судин [7]. UT-B1 — антиген групи крові Кідда, антиген другорядної групи крові. Люди, яким не вистачає UT-B1, не можуть концентрувати свою сечу >800 мосм/кг H_2O , навіть після позбавлення води та введення вазопресину [8]. Ці дані свідчать про те, що транспорт сечовини в еритроцитах важливий для ефективного протиточкового обміну, який необхідний для максимальної концентрації в сечі [9]. Коли еритроцити спускаються в мозкову речовину, вони накопичують сечовину, щоб залишатися в осмотичній рівновазі з медулярним інтерстицієм. У міру того, як еритроцити піднімаються у висхідній прямій судині, вони повинні втрачати сечовину. За відсутності UT-B1 червоні кров'яні тільця не здатні досить швидко втрачати сечовину і забирають частину сечовини з мозкової речовини в кровотік, тим самим знижуючи ефективність протиточного обміну та здатність концентрувати сечу [9].

Здатність нирок регулювати реабсорбцію та секрецію сечовини під час проходження фільтрату через каналці визначає важливу роль сечовини у виробництві максимально концентрованої сечі, коли це стає необхідним. Сечовина та транспортери сечовини відіграють ключову роль у внутрішніх медулярних процесах для виробництва концентрованої сечі [10, 11]. Механізм дії сечовини, що зберігає воду в нефроні, детально описаний Weiner та ін. [12].

Сечовивідні шляхи ссавців зазвичай вважаються виключно транспортним засобом для транспортування та зберігання сечі, що виробляється нирками,

але дані *in vivo* свідчать про реабсорбцію сечовини та інших компонентів сечі через епітелій сечовивідних шляхів. Сечовина транспортується за допомогою транспортера UT-B, який розташований на мембранах епітеліальних клітин сечового міхура та сечоводів. Таким чином, сеча змінюється під час її проходження через сечовивідні шляхи. Реабсорбція сечовини через епітелій сечовивідних шляхів може бути важливою під час умов, що вимагають збереження азоту, і може сприяти патофізіологічним станам, що характеризуються високим вмістом азоту сечовини в крові, таким як преренальна азотемія та обструктивна уропатія [13].

У всьому світі використовується практично однаковий метод аналізу сечовини, але результат виражається двома різними способами [14]. У США та деяких інших країнах концентрація сечовини в плазмі або сироватці виражається як кількість азоту сечовини, (BUN), а одиницею концентрації BUN є мг/дл. У всіх інших частинах світу сечовина виражається як уся молекула (а не лише азотна частина молекули) в одиницях Cl (ммоль/л). Оскільки BUN відображає лише вміст азоту в сечовині (MW 28), а вимірювання сечовини відображає всю молекулу (MW 60), сечовина приблизно вдвічі більша, ніж BUN ($60/28 = 2,14$). Таким чином, BUN 10 мг/дл еквівалентно сечовині 21,4 мг/дл. Коефіцієнт перетворення становить 0,357.

BUN мг/дл, помножений на 0,357 = сечовина (ммоль/л)

Сечовина (ммоль/л), поділена на 0,357 = BUN (мг/дл)

Приблизний контрольний (нормальний) діапазон сечовини в сироватці/плазмі 2,5-7,8 ммоль/л; BUN в сироватці/плазмі 7,0-22 мг/дл.

Широко визнано, що існує пов'язане з віком підвищення концентрації сечовини в плазмі/сироватці [14, 15], але це недостатньо чітко визначено, і існує невизначеність щодо того, чи відображає

це просто вікове зниження функції нирок як припускають деякі дослідження [16], або виникає незважаючи на нормальну функцію нирок, як припускають інші [17]. Результати [17] свідчать про те, що здорові люди похилого віку (без будь-якої видимої втрати функції нирок) можуть мати рівні BUN до 40-50 мг/дл (14,3-17,8 ммоль/л)].

Незважаючи на те, що сечовина часто вважається просто кінцевим метаболічним відходом, вона виконує дві важливі фізіологічні функції, описані вище: детоксикацію аміаку та збереження води. Останнім часом змінилось відношення до кінцевих продуктів метаболізму. Вони продовжують виконувати свою фізіологічну роль в організмі людини, тому не повністю виводяться, а цей процес регулюється певними механізмами. Про значну фізіологічну роль сечовини свідчить ряд наукових досліджень та фактів

Крім печінки сечовина може синтезуватись в інших органах та тканинах ссавців, що обумовлено наявністю в них ферменту аргінази. Таким чином, можна говорити про позапечінковий шлях утворення сечовини при якому не відбувається нейтралізації аміаку [18]. В той же час, різна активність аргінази в тканинах дозволяє очікувати неоднаковий вклад кожного органу у формування фізіологічної концентрації сечовини в крові. [18]. Але сам факт наявності такого альтернативного шляху вказує на важливу фізіологічну роль сечовини в організмі.

В експериментальних дослідженнях було виявлено значну роль інших органів в підтриманні гомеостазу сечовини при резекції печінки або її хронічних захворюваннях [19]. Резекція печінки не тільки змінює кінетику сечовини в органах портальної системи, але активує її позапечінкові механізми, які направлені на попередження розвитку дефіциту сечовини в артеріальній крові внаслідок порушення її поступлення із оперованого органу в центральний кровотік. Умовно їх можна поділити на портальні, легеневі, ниркові

та вісцеральні. Портальні механізми компенсації пов'язані зі збільшенням вмісту сечовини в крові ворітної вени, яка досягається зниженням секреції «артеріальної» сечовини в просвіт органів шлунково-кишкового тракту, збільшенням утворення сечовини в стінці тонкого кишечника з подальшою інкрецією в портальний кровотік, а також активацією печінково-кишкового кругообігу сечовини. Легеневі механізми компенсації полягають в активації утворення сечовини в легеневій тканині з подальшою її інкрецією в кров, що відтікає від легень. Ниркові механізми компенсації характеризуються збільшенням вмісту сечовини у відтікаючій від нирок крові, яке може досягатися як збільшенням реабсорбції сечовини в нирках, так і інкрецією в кровотік сечовини, утвореної клітинами ниркових каналців. При цьому підвищення виділення сечовини з сечею зберігається. Вісцеральні механізми компенсації обумовлені вибірковими змінами проникності для сечовини гістогематичного бар'єру органів та тканин. При цьому можливі як ретенційна затримка сечовини в тканині, так і зміна її дифузії в клітини з крові, так само як перехід з вільного у зв'язаний стан і навпаки. Прагнення організму запобігти зниженню концентрації сечовини у крові при порушенні сечовиносинтетичної функції печінки вказує на важливу роль сечовини в саногенних реакціях. [19].

Цікавість до вивчення особливостей обміну сечовини в здоровому організмі та патології обумовлено поліфункціональністю даного ендogenous метаболіту, який є не тільки ендogenous антиоксидантом, але може виступати в ролі регулятора активності ферментів, гепарину, а також стабілізатора лізосомальних мембран за умов патології [20].

Сечовина, виявляє антиоксидантні властивості, беручи участь у системі антиоксидантного захисту організму шляхом уловлювання вільних радикалів [21]. На антиоксидантну активність сечовини впливають її похідні, такі як гідроксисе-

човина та інші, які сприяють антиоксидантному захисту шляхом націлювання на певні сайти, такі як атоми кисню в різних молекулах [22]. Механізм антиоксидантної дії сечовини включає усунення атомарного водню через гомолітичний розрив зв'язків, що є ймовірним шляхом уловлювання радикалів [22].

В експерименті було встановлено, що сечовина та її похідні є потенційними антиоксидантними кардіопротекторними агентами проти пошкодження міокарда, спричиненого окислювальним стресом, включаючи пошкодження, спричинене реперфузією після ішемії [23].

Про регулюючу функцію сечовини в організмі свідчить наявність специфічних транспортерів сечовини (UTs) в різних органах. Транспортери сечовини - це N-зв'язані глікозилізовані білки з унікальним гідрофобним характером. Фізіологічно UT існують, щоб відповідати за транспортування сечовини для підтримки її концентрації, клітинного гомеостазу та балансу азоту. Транспортери сечовини — це мембранні білки із сімейств білків транспортерів сечовини А (UT-A) та В (UT-B). У той час як UT-A експресується в основному в нирках людини та інших органах, включаючи яєчка, товсту кишку та печінку, UT-B сильно експресується в еритроцитах людини, в мембрані ендотеліальних клітин мозкової речовини нирки та в інших тканинах, включаючи мозок, серце, підшлункову залозу, товсту кишку, сечовий міхур, кістковий мозок і вушну раковину. UT-B відповідає за підтримку концентрації сечовини, чоловічу репродуктивну функцію, артеріальний тиск, кістковий метаболізм, а також функції астроцитів мозку та серця. Його дефіцит і дисфункція сприяють патогенезу багатьох захворювань. Насправді дефіцит UT-B підвищує чутливість епітеліальних клітин сечового міхура до тригерів апоптозу у мишей, а у мишей з нульовим UT-B розвивається атріовентрикулярна блокада II-III та депресія [24].

Сечовина відіграє вирішальну роль у підтримці нормальної функції нирок,

допомогаючи у видаленні токсичних кінцевих продуктів метаболізму шляхом фільтрації. Механізми впливу сечовини на ефективність фільтрації можуть буди різноманітні. Сечовина діє на нирки, зокрема на юктагломерулярний апарат, регулюючи ренін-ангіотензинову систему (РАС), яка, у свою чергу, впливає на фракцію фільтрації [25]. Добре встановлено, що ефективність виведення сечовини падає зі збільшенням концентрації в сечі та зменшенням швидкості потоку сечі, оскільки подовжений час проходження сечі у дистальному нефроні сприяє пасивній реабсорбції сечовини. Таким чином, більш висока концентрація в сечі досягається за рахунок зниження ефективності виведення сечовини. Невдавні експериментальні спостереження показують, що ШКФ може фактично збільшуватися паралельно з концентраційною активністю сечі, таким чином забезпечуючи нормальну екскрецію сечовини в умовах високої, залежної від концентрації реабсорбції сечовини з помірним підвищенням рівня сечовини в плазмі. Пропонується можливий механізм, який міг би пояснити, як індукована вазопресином внутрішньониркова рециркуляція сечовини (яка сприяє покращенню концентрації сечовини), але не екзогенне введення сечовини, може опосередковано пригнічувати тубулогломерулярний зворотний зв'язок і, отже, підвищувати ШКФ [26]. Транспортери сечовини, такі як речовини сімейства SLC14A (UT-A і UT-B.), відіграють важливу роль у концентруванні сечі та регулюються такими факторами, як вазопресин, який може гостро та хронічно змінювати їхню активність та вміст залежно від стану гідратації та інших станів [27]. Суттєву роль у цьому процесі відіграє юктагломерулярний апарат, відповідальний за тубулогломерулярний зворотний зв'язок [28].

Вплив сечовини на РАС становить інтерес у зв'язку з її потенційним впливом на різні фізіологічні процеси. РАС відіграє вирішальну роль у регуляції ар-

теріального тиску, електролітного балансу та функцій органів. Класичний рецепторний каскад системи, що включає рецептори реніну, ангіотензину II та ангіотензину II типу 1, відіграє значну роль при захворюваннях нирок, серця, судин, легень та цереброваскулярних проблемах [29, 30]

Крім того, PAC бере участь у регуляції різних фізіологічних та патофізіологічних станів, що робить її важливою мішенню для розуміння таких станів, як портальна гіпертензія, серцева недостатність, метаболічний синдром та гіперкоагуляція. Вплив системи PAC на такі процеси, як вазоконстрикція, запалення та фіброз, підкреслює її широкий вплив на серцево-судинні захворювання [30 - 33]

Було показано, що сечовина, поширений метаболіт білків, впливає на регулювання артеріального тиску частково завдяки своєму діуретичному ефекту, який збільшує об'єм сечі та екскрецію натрію із сечею, тим самим *знижуючи артеріальний тиск у пацієнтів із гіпертонічною хворобою*. Ця діуретична дія може опосередковано впливати на PAC, змінюючи баланс натрію та об'єм позаклітинної рідини, які є найважливішими регуляторами вивільнення реніну з нирок [25]. Здатність сечовини збільшувати екскрецію натрію може призвести до зниження рівня натрію в щільній макулі, стимулюючи вивільнення реніну [25]. Крім того, фармакологічні властивості похідних сечовини, включаючи антигіпертензивну дію, дозволяють припустити, що ці сполуки можуть взаємодіяти з PAC зі зниженням артеріального тиску [34]. Впливаючи на баланс натрію та води, сечовина побічно модулює ці процеси, потенційно впливаючи на довгострокове регулювання артеріального тиску та рідинного гомеостазу .

Таким чином, нормальний вплив сечовини на PAC полягає, в першу чергу, в її впливі на виділення натрію нирками та подальшу модуляцію вивільнення реніну, що, у свою чергу, впливає на ком-

поненти PAC, зрештою впливаючи на артеріальний тиск і баланс рідини.

Встановлено позитивний ефект перорального прийому сечовини при гіпонатріємії у пацієнтів з синдромом неадекватної секреції антидіуретичного гормону (SIADH) [34]. Сечовина підвищує рівень натрію в сироватці крові шляхом збільшення виведення вільної води за допомогою осмотично-діуретичного механізму. Обсяг виділення вільної води і, отже, ефективність сечовини залежать серед іншого від застосованої дози сечовини та осмолярності сечі. З підвищенням осмолярності сечі необхідна доза сечовини для підвищення натрію в сироватці крові є вищою. Існують практичні рекомендації щодо дозування сечовини у пацієнтів з гіпонатріємією з огляду на вихідну осмолярність сечі [35, 36].

Рівні сечовини можуть впливати на гормональну регуляцію та метаболічні шляхи, які мають вирішальне значення для ендокринної функції . Дослідження взаємодії між сечовиною та ендокринними процесами може прояснити, як сечовина може сприяти ендокринним розладам та метаболічному дисбалансу [37, 38].

Починаючи з 19 століття роль сечовини широко вивчалася. Однак результати цих досліджень залишаються суперечливими. Основною проблемою, пов'язаною з роллю сечовини, є її вплив на макромолекули в клітинах, тканинах і органах тіла. Сечовина бере участь у впливі на клітинні процеси і може мати значення у розвитку станів, пов'язаних з клітинною дисфункцією. Розуміння взаємодії сечовини з клітинними компонентами, включаючи такі органели, як мітохондрії, може дати уявлення про її ширший вплив на здоров'я та функцію клітин [38, 39].

Тривалий час вважалось , що ефекти впливу сечовини на фізіологічні процеси залежать від її концентрації: більш високі дози сприймаються як токсичні [40 - 42], інші дослідження стверджують,

що сечовина нетоксична і навіть має терапевтичний ефект [43, 44]. Хоча сечовина, як правило, вважається нетоксичною, дослідження показали, що накопичення сечовини при ХХН може спричинити руйнівний вплив на клітинні структури та функції [45 - 47]. Рівень сечовини в крові підвищується з прогресуючим зниженням функції нирок. Старіші дослідження, що вивчали гостру інфузію сечовини, припустили, що сечовина добре переносилася при рівнях, які в 8-10 разів перевищували нормальні значення. Останні дослідження *in vitro* та *in vivo* стверджують протилежне та демонструють як пряму, так і непряму токсичність сечовини. Підвищений рівень сечовини в концентраціях, які зазвичай зустрічаються у пацієнтів з уремією, викликає дезінтеграцію кишкового епітеліального бар'єру, що призводить до переміщення бактеріальних токсинів у кров і системного запалення. Сечовина індукуює апоптоз клітин гладкої мускулатури судин, а також ендотеліальну дисфункцію, таким чином безпосередньо сприяючи розвитку серцево-судинних захворювань. Крім того, сечовина стимулює окислювальний стрес і дисфункцію адипоцитів, що призводить до резистентності до інсуліну. Нарешті, існують широко поширені непрямі ефекти підвищеного рівня сечовини в результаті реакції карбамілювання, коли ізоціанова кислота (продукт катаболізму сечовини) змінює структуру та функцію білків в організмі. Карбамілювання пов'язують із фіброзом нирок, атеросклерозом і анемією [48 - 50]. Інші дослідження показали, що сечовина не є кінцевим продуктом білкового обміну, і оскільки вона розчинна у воді, вона може виділяти азот і утворювати інші сполуки, що мають високу токсичність (уремічні токсини). [51, 52] Ці похідні сечовини також токсичні та надають шкідливий вплив на ткани.

З іншого боку, кажуть, що сечовина та її похідні мають корисний ефект. Багато публікацій, як старих, так і недавніх, підтверджують твердження, що сечови-

на та її похідні мають терапевтичну дію. Так додавання сечовини в якості харчової добавки до кормів тварин сприяє високим темпам росту та покращенню перетравлення [53 - 55]

Доведено, що сечовина створює позитивний баланс натрію, що сприяє покращенню рівня натрію в плазмі і використовується для лікування гіпонатріємії при SIADH [5]. 5 Тіосечовина, регулятор секреції гормону лептину з адипоцитів, відіграє важливу роль у прогресуванні ожиріння та стеатозу печінки. Спостерігалось, що введення тіосечовини (сполуки, подібної до сечовини) тваринам модулює метаболізм тригліцеридів і знижує масу тіла, загальний холестерин, ліпопротеїни високої та низької щільності [57]. В експериментах було доведено також протипухлинну дію сечовини за рахунок цитотоксичної дії та стимуляції апоптозу [58, 59]. Дерматотерапевти виявили значний інтерес до сечовини через її властивості. Було підтверджено, що сечовина має чудовий вплив на ксероз. [60] Вона має хороший зволожуючий ефект, покращуючи водоутримувальну здатність рогового шару шкіри та функцію шкірного бар'єру, а також регулює pH поверхні шкіри. При належній концентрації сечовини не спостерігалось зниження цілісності рогового шару разом із зниженням активності протеази [44, 61].

Сучасні дослідження обміну та фізіологічних механізмів впливу сечовини на організм вказують на те, що цю речовину не слід розглядати тільки як кінцевий продукт метаболізму, так як вона виконує складні регулюючі функції як в здоровому організмі, так і при патології різних органів, що потребує подальшого вивчення.

Література

1. Watford M. The urea cycle: Teaching intermediary metabolism in a physiological setting. *Biochem Mol Biol Educ* 2003; 3 (5): 289-97. DOI: 10.1002/bmb.2003.494031050249
2. Korda MM, Gozhenko AI, Popovych IL, Klishch IM, Bombushkar IS, Korda IV, Badiuk NS,

- Zukow WA, Smagliy VS. Neurotropic, hormonal and immunotropic activity of uric acid. Monograph. Ternopil': Ukrmedknyha; 2024: 206 p. ISBN 978-966-673-487-0 DOI <https://doi.org/10.5281/zenodo.10990426>
3. Wild KT, Ganetzky RD, Yudkoff M, Ierardi Curto L. Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria syndrome causing severe neonatal hyperammonemia. *JIMD Rep* 2019;44:103-7. DOI: 10.1007/8904_2018_132
4. Barmore W, Azad F, Stone WL. Physiology, urea cycle. In: StatPearls. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513323>
5. Adeyomoye OI, Akintayo CO, Omotuyi KP, Adewumi AN. The Biological Roles of Urea: A Review of Preclinical Studies. *Indian J Nephrol.* 2022 Nov-Dec;32(6):539-545. doi: 10.4103/ijn.ijn_88_21.
6. Gallego-Durón R, Ampuero J, Pastor-Ramírez H, Elvarex-Amor L, Del Campo JA, Maya-Miles D, et al. Liver injury in non-alcoholic fatty liver disease is associated with urea cycle enzyme dysregulation. *Sci Rep.* 2022 Mar 1;12(1):3418. doi: 10.1038/s41598-022-06614-9.
7. Klein JD, Blount MA, Sands JM. Urea transport in the kidney. *Compr Physiol.* 2011 Apr;1(2):699-729. doi: 10.1002/cphy.c100030.
8. Sands JM, Gargus JJ, Frühlich O, Gunn RB, Kokko JP. Urinary concentrating ability in patients with Jk(a-b-) blood type who lack carrier-mediated urea transport. *J Am Soc Nephrol.* 1992 Jun;2(12):1689-96. doi: 10.1681/ASN.V2121689.
9. Brahm J, Dziegiel MH, Leifelt J. Urea and water are transported through different pathways in the red blood cell membrane. *J Gen Physiol.* 2023 Aug 7;155(8):e202213322. doi: 10.1085/jgp.202213322. Epub 2023 Jun 30. Erratum in: *J Gen Physiol.* 2023 Sep 4;155(9):e20221332208082023c. doi: 10.1085/jgp.20221332208082023c
10. Sands JM, Layton HE. Advances in understanding the urine-concentrating mechanism. *Annu Rev Physiol.* 2014; 76:387-409. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170350
11. Sands JM, Layton HE, Fenton RA: Urine concentration and dilution. In: Brenner and Rector's The Kidney, edited by Taal M, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu A, Brenner BM, Philadelphia, Elsevier, 2011, pp 326-352
12. Weiner ID, Mitch WE, Sands JM. Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Aug 7;10(8):1444-58. doi: 10.2215/CJN.10311013. Epub 2014 Jul 30.
13. Spector DA, Yang Q, Wade JB. High urea and creatinine concentrations and urea transporter B in mammalian urinary tract tissues. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007 Jan;292(1):F467-74. doi: 10.1152/ajprenal.00181.2006.
14. Lamb E et al. Kidney Function Tests (Chapter 25) In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. By: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Elsevier Health Sciences; 2012. Available from: URL:<https://books.google.dk/books?id=BBLRU14aHhkc>
15. Bowker LK, Briggs RS, Gallagher PJ, Robertson DR. Raised blood urea in the elderly: a clinical and pathological study. *Postgrad Med J.* 1992 Mar;68(797):174-9. doi: 10.1136/pgmj.68.797.174.
16. Chung J et al. P15 Elevated urea in the elderly: Age or EGFR – a database analysis. [cited 2015 Nov 26]. Available from: URL:www.aacb.asn.au/documents/item/960.
17. Musch W, Verfaillie L, Decaux G. Age-related increase in plasma urea level and decrease in fractional urea excretion: clinical application in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Sep;1(5):909-14. doi: 10.2215/CJN.00320106.
18. Mansurova I.D., Kaletina L.G. Enzimogramma syvorotki krovi i raspre delenie fermentov v strukturakh gepatotsita. V kn.: Blyuger E.F. (red.). Uspekhi gepatologii. [Enzymogramme of serum enzymes and distribution structures in hepatocyte. In: Blyuger E.F. (ed.). Advances of hepatology]. Riga: RMI; 1971: 80-90.
19. Savilov P.N. The kinetics of urea in the body in chronic inflammatory liver disease. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal).* 2022; 66 (4): 122-131. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2022.04.122-13
20. Rahman S, Warepam M, Singh LR, Dar TA A current perspective on the compensatory effects of urea and methylamine on protein stability and function. *Prog Biophys Mol Biol.* 2015 Nov;119(2):129-36. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2015.06.002.
21. Chabi Doco R., Houngue M. T. A K., Urbain A, Kuevi, Atohou Y. Theoretical study of the reactivity of urea, thiourea and some of their hydroxylated derivatives towards free radicals International journal of chemical research. 01 Jan 2023;5(1): 09-17 DOI: 10.1681/ASN.2006101108
22. Kadir Aksu, Вьныамин Цзгеріе, Parham Taslimi, Ali Naderi, Əlhami Gьlзin, Sьleyman

- Güçsu Antioxidant Activity, Acetylcholinesterase, and Carbonic Anhydrase Inhibitory Properties of Novel Ureas Derived from Phenethylamines. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* December 2016; 349 (12):944-954 <https://doi.org/10.1002/ardp.201600183>
23. Xintao Wang, Lingyun Wu, M'hamed Aouen, Mircea-Alexandru Mateescu, Reginald Nadeau, Rui Wang Novel cardiac protective effects of urea: from shark to rat *British Journal of Pharmacology* January 1999; 28: 1477-84 <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702944>
24. Yu L, Liu T, Fu S, Li L, Meng X, Su X, et al. Physiological functions of urea transporter B. *Pflügers Arch.* 2019 Dec; 471(11-12):1359-1368. doi: 10.1007/s00424-019-02323-x.
25. Fenton RA, Knepper MA Urea and renal function in the 21st century: insights from knockout mice. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Mar;18(3):679-88. doi: 10.1681/ASN.2006101108.
26. Bankir L, Ahloulay M, Bouby N, Trinh-Trang-Tan MM, Machet F, Lacour B, et al. Is the process of urinary urea concentration responsible for a high glomerular filtration rate? *J Am Soc Nephrol.* 1993 Nov; 4(5):1091-103. doi: 10.1681/ASN.V451091.
27. Anderson MQ, Zhang J, Liu Y, Yao C, Phuan PW, Verkman AS. Nanomolar potency and metabolically stable inhibitors of kidney urea transporter UT-B. *J Med Chem.* 2012 Jun 28;55(12):5942-50. doi: 10.1021/jm300491y.
28. Florea L, Caba L, Gorduza EV. Genetic Heterogeneity in Bartter Syndrome: Clinical and Practical Importance. *Front Pediatr.* 2022 Jun 3;10:908655. doi: 10.3389/fped.2022.908655.
29. Mascolo A, Scavone C, Rafaniello C, De Angelis A, Urbanek K, di Mauro G, et al. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Heart and Lung: Focus on COVID-19. *Front Pharmacol.* 2021 Apr 20;12:667254. doi: 10.3389/fphar.2021.667254
30. Thethi T, Kamiyama M, Kobori H. The link between the renin-angiotensin-aldosterone system and renal injury in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2012 Apr;14(2):160-9. doi: 10.1007/s11906-012-0245-z.
31. Ojeda-Yuren A.S., Cerda-Reyes E., Herrero-Maceda M.R., Castro-Narro G., Piano S. An Integrated Review of the Hepatorenal Syndrome. *Ann Hepatol.* 2021 May-Jun; 22: 100236. doi: 10.1016/j.aohp.2020.07.008.
32. Fatimah Kadhim Ibrahim AL-Mahdawi, Mazin Razooqi Mohammed, Mustafa Ghani Tahe, Wasan A Wahab Alsiadi, Ammar Kadi, Irina Potoroko, et al. Correlation with renin-angiotensin-aldosterone and glomerular filtration rate in chronic renal failure patients. *Diyala Journal of Medicine.* 2023 June; 24 (2): 133-40. doi: 10.26505/DJM.24027460402
33. Kanugula AK, Kaur J, Batra J, Ankireddypalli AR, Velagapudi R. Renin-Angiotensin System: Updated Understanding and Role in Physiological and Pathophysiological States. *Cureus.* 2023 Jun 21;15(6): e40725. doi: 10.7759/cureus.40725.
34. Brethel, S., Locker, S., Girens, R, Rivera, P, Meurs K, Adin D The effect of taurine supplementation on the renin-angiotensin-aldosterone system of dogs with congestive heart failure. *Sci Rep* 2023;. 13:10700 <https://doi.org/10.1038/s41598-023-37978-1>
35. 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;6(10):e2340313. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.40313
36. Buchkremer F. How to dose urea in hyponatremia. @swissnephro blog. June 10, 2021. Accessed April 16, 2023. <http://www.swissnephro.org/blog/2021/6/9/dosing-urea-in-hyponatremia>].
37. Huang, L., Wang, Z., Pan, Y., Zhou, K., & Zhong, S. (2024). Correlation Between Blood Urea Nitrogen and Short- and Long-Term Glycemic Variability in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Were hospitalized: A Retrospective Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity.* 2024; 17: 1973–86. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S458084>
38. Zharynova, V., Ihrunova, K., Bodretska, L., Chyzhova, V., Samots, I., Butynets, Z., et al. Application of the Original L-Ornithine-L-Aspartate in Patients with Complex Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of endocrinology.* 2021; 8(72): 33–41. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.8.72.2015.72335> (Ukraine),
39. Popkov VA, Silachev DN, Zalevsky AO, Zorov DB, Plotnikov EY. Mitochondria as a Source and a Target for Uremic Toxins. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 25;20(12):3094. doi: 10.3390/ijms20123094.
40. Wojtaszek E, Oldakowska-Jedynak U, Kwiatkowska M, Glogowski T, Malyszko J. Uremic Toxins, Oxidative Stress, Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease, and Kidney Transplantation. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Feb 11;2021:6651367. doi: 10.1155/2021/6651367.
41. Lekawanvijit S. Cardiotoxicity of Uremic Toxins: A Driver of Cardiorenal Syndrome. *Toxins (Basel).* 2018 Sep 1;10(9):352. doi: 10.3390/

- toxins10090352.
42. Wu CL, Tarng DC. Targeting Uremic Toxins to Prevent Peripheral Vascular Complications in Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)*. 2020 Dec 20;12(12):808. doi: 10.3390/toxins12120808.
 43. Serup J. A three hour test for rapid comparison of effects of moisturizers and active constituents (urea). Measurement of hydration, scaling and skin surface lipidization by noninvasive techniques. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992;177:29-33.
 44. Celleno L, D'Amore A, Cheong WK. The Use of Urea Cream for Hand Eczema and Urea Foam for Seborrheic Dermatitis and Psoriasisiform Dermatoses of the Scalp. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 Nov 11;15:2445-2454. doi: 10.2147/CCID.S377718.
 45. Madero M, Garcha-Arroyo FE, Sánchez-Lozada LG. Pathophysiologic insight into MesoAmerican nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017 Jul;26(4):296-302. doi: 10.1097/MNH.0000000000000331.
 46. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12. doi: 10.1053/ajkd.2003.50007.
 47. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012 Jan 14;379(9811):165-80. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.
 48. Colombo G, Altomare A, Astori E, Landoni L, Garavaglia ML, Rossi R 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.
 49. Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jan 1;131(1):3-12. doi: 10.1042/CS20160203.
 50. Pieniazek A, Bernasinska-Slomczewska J, Gwozdziński L. Uremic Toxins and Their Relation with Oxidative Stress Induced in Patients with CKD. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 8;22(12):6196. doi: 10.3390/ijms22126196.
 51. Toyohara T, Akiyama Y, Suzuki T, Takeuchi Y, Mishima E, Tanemoto M, et al. Metabolomic profiling of uremic solutes in CKD patients. *Hypertens Res*. 2010 Sep;33(9):944-52. doi: 10.1038/hr.2010.113.
 52. Kabanda A, Jadoul M, Pochet JM, Lauwerys R, van Ypersele de Strihou C, Bernard A. Determinants of the serum concentrations of low molecular weight proteins in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Int*. 1994 Jun;45(6):1689-96. doi: 10.1038/ki.1994.221.
 53. Xu Y, Li Z, Moraes LE, Shen J, Yu Z, Zhu W. Effects of incremental urea supplementation on rumen fermentation, nutrient digestion, plasma metabolites, and growth performance in fattening lambs. *Animals (Basel)* 2019;9:652. doi: 10.3390/ani9090652.
 54. Saro C, Mateo J, Andrés S, Mateos I, Ranilla MJ, Lypez S, et al. Replacing soybean meal with urea in diets for heavy fattening lambs: Effects on growth, metabolic profile and meat quality. *Animals (Basel)* 2019;9:974. doi: 10.3390/ani9110974.
 55. Pan M, Heinecke G, Bernardo S, Tsui C, Levitt J. Urea: A comprehensive review of the clinical literature. *Dermatol Online J* 2013;19:20392.
 56. Rondon-Berrios H, Tandukar S, Mor MK, Ray EC, Bender FH, Kleyman TR, Weisbord SD. Urea for the Treatment of Hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Nov 7;13(11):1627-1632. doi: 10.2215/CJN.04020318.
 57. Liang X, Pei H, Ma L, Ran Y, Chen J, Wang G, et al. Synthesis and biological evaluation of novel urea- and guanidine-based derivatives for the treatment of obesity-related hepatic steatosis. *Molecules* 2014 May 15;19(5):6163-83. doi: 10.3390/molecules19056163.
 58. Vedarethinam V, Dhanaraj K, Ilavenil S, Arasu MV, Choi KC, Al-Dhabi NA, et al. Antitumor effect of the mannich base (1,3 bis ((3 Hydroxynaphthalen 2 yl) phenylmethyl) urea) on hepatocellular carcinoma. *Molecules* 2016 May 14;21(5):632. doi: 10.3390/molecules21050632.
 59. Wang AY, Lu Y, Zhu HL, Jiao QC. URD12: A urea derivative with marked antitumor activities. *Oncol Lett*. 2012 Feb;3(2):373-376. doi: 10.3892/ol.2011.474.
 60. Weber TM, Kausch M, Rippke F, Schoelermann AM, Filbry AW. Treatment of xerosis with a topical formulation containing glyceryl glucoside, natural moisturizing factors, and ceramide. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012 Aug;5(8):29-39.
 61. Rawlings AV, Scott IR, Harding CR, Bowser PA. Stratum corneum moisturization at the molecular level. *J Invest Dermatol*. 1994 Nov;103(5):731-41. doi: 10.1111/1523-1747.ep12398620.

*Вперше надійшла до редакції 11.05.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*