



UDK: 577.1(616.83)

Sanobar AMANBAYEVA,
Qo'qon universiteti Andijon filiali tayanch doktoranti
E-mail: kuafbiochemistry@gmail.com
Muhammadjon MUSTAFAKULOV,
Biofizika va biokimyo instituti katta ilmiy xodimi, PhD

Andijon davlat universiteti professori D.To'ychiyeva taqrizi asosida

AMMONIA TRANSPORT IN ORGANISMS AND ITS INDICATORS IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

Annotation

In this study, ammonia levels were investigated in rats with artificially induced Alzheimer's disease. The results showed a significant increase in ammonia concentration in the brain and blood of diseased animals. This indicates that impaired ammonia metabolism may influence the development of Alzheimer's.

Key words: Alzheimer, ammonia, hippocampus, brain cortex, ammonia metabolism.

ТРАНСПОРТ АММИАКА В ОРГАНИЗМАХ И ЕГО ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Аннотация

В данном исследовании изучался уровень аммиака у крыс с искусственно индуцированной болезнью Альцгеймера. Результаты показали значительное повышение концентрации аммиака в головном мозге и крови больных животных. Это свидетельствует о том, что нарушение метаболизма аммиака может влиять на развитие болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: Альцгеймер, аммиак, гиппокамп, кора головного мозга, метаболизм аммиака.

ORGANIZMLARDA AMMIK TRANSPORTI VA UNING NEURODEGENERATIV KASALLIKLARDAGI KO'RSATKICHLARI

Annotatsiya

Ushbu ishda kalamushlarda sun'iy ravishda hosil qilingan Altsgeymer kasalligida ammiak darajasi o'rganildi. Natijalar kasal hayvonlarning miya va qonida ammiak miqdori sezilarli darajada oshganini ko'rsatdi. Bu ammiak almashinuvining buzilishi Altsgeymer rivojlanishiga ta'sir qilishi mumkinligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: Altsgeymer, ammiak, gippokamp, bosh miya korteksi, ammiak metabolizmi.

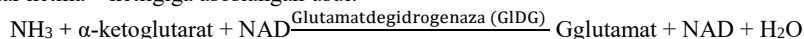
Kirish. Altsgeymer kasalligi (AK) progressiv neurodegenerativ kasallik bo'lib, kognitiv funksiyalarning asta-sekin yo'qolishiga olib keladi. Ushbu kasallikning patogenezi murakkab va to'liq o'rganilmagan. So'nggi tadqiqotlar ammiak (NH_3) metabolizmining buzilishi AK rivojlanishida muhim rol o'ynashi mumkinligini ko'rsatmoqda [16]. Ushbu tadqiqotda AK modelidagi hayvonlar qonida NH_3 miqdori o'rganildi. Tadqiqot 67 ta hayvonda o'tkazildi va ularning qonidagi NH_3 miqdori o'Ichandi. Olingan natijalar zamonaviy adabiyotlar bilan solishtirildi. NH_3 va neyrotoksiklik: So'nggi tadqiqotlar NH_3 ning neyronlarga toksik ta'sirini tasdiqlaydi. NH_3 oksidlovchi stressni kuchaytiradi, mitoxondrial disfunktsiyani keltirib chiqaradi va neyronlarning sinaptik funksiyasini buzadi [14]. AK patogenezi NH_3 roli: Tadqiqotlar NH_3 beta-amiloid to'planishini kuchaytirishi va tau oqsilining giperfosforillanishiga olib kelishi mumkinligini ko'rsatdi. Bu esa AKning asosiy patologik belgilaridir. NH_3 va kognitiv buzilishlar: Klinik tadqiqotlar NH_3 darajasining oshishi kognitiv buzilishlar bilan bog'liqligini ko'rsatdi [17]. NH_3 ni kamaytirish strategiyalari: So'nggi tadqiqotlar NH_3 ni kamaytirishga qaratilgan terapevtik strategiyalarni o'rganmoqda. Ammiak NH_3 darajasini kamaytirishga yordam berishi mumkin bo'lgan dori preparatlar ustida tadqiqotlar olib borilmoqda [18].

Mavzuning dolzarbligi va tadqiqot maqsadi. Eksperimental Altsgeymer modeli hayvonlar qoni va bosh miyaning turli qismlariga ammiakning ta'sirini o'rganish. Organizmlarda ammiak transporti va uning neurodegenerativ kasalliklardagi ko'rsatkichlari nihoyatda dolzarb mavzu hisoblanadi. Ammiak metabolizmining buzilishi turli neurodegenerativ kasalliklarning rivojlanishiga olib kelishi mumkin, shu sababli ushbu mavzu biologiya, tibbiyot va nevrologiya sohalarida katta qiziqish uyg'otadi. Ammiakning neyronlarga ta'sirini tushunish va uning transport mexanizmlarini o'rganish neurodegenerativ kasalliklarni davolashning yangi usullarini ishlab chiqishga yordam beradi. Ammiakning to'qimalardan jigarga va buyraklarga transport shakllari glutamin va alanin hisoblanadi, kamroq miqdorda asparagin va glutamat, shuningdek, qonda oz miqdorda erkin shaklda ammiak mavjud. Glutamin va alanin eng ko'p uchraydigan transport shakllari bo'lib, ular qondagi barcha aminokislotalarning 50% gacha qismini tashkil qiladi. Glutaminning asosiy qismi mushaklar va nerv to'qimalaridan keladi, alanin esa mushaklar va ichak devoridan amin azotini olib yuradi [11, 12, 13]. Ammiakning transport shakllari bilan bog'liq reaksiyalar asosan ayrim to'qima va organlarga bog'liq. Ammiakni transport qilish uchun maqsadli organlar jigar, buyraklar va ichakdir. Jigarda boshqa muhim metabolik jarayonlar bilan bir qatorda, asparagin va glutamin mos ravishda asparaginaza va glutaminaza fermentlari ta'sirida deaminatsiyalanadi, hosil bo'lgan ammiak siydik sintezida ishlatiladi. Alanin α -ketoglutarat bilan transaminlanish reaksiyalariga kirishadi. Glutamin kislota oksidlovchi dezaminlanish uchraydi. Organizmda aminokislotalarning katabolizmi va ovqatdan oqsillarni parchalovchi ichak bakteriyalarining faolligi natijasida hosil bo'lgan ammiak jigar gepatotsitlari tomonidan karbamidga aylanadi va zaharililigini yo'qotadi. Sog'lom odamda qondagi ammiak konsentratsiyasi past bo'ladi va odatda 50 $\mu\text{mol/l}$ (85

mkg/dl) dan past bo'ladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, ortiqcha ammiak markaziy asab tizimiga toksik ta'sir ko'rsatishi mumkin va unga hamroh bo'lgan klinik ko'rinish odatda nevrologik xususiyatga ega. Ammiak darajasining oshishiga quyidagilar sabab bo'lishi mumkin: (I) tug'ma metabolik kasalliklar: yoki (II) boshqa kasalliklar. Qondagi ammiakning ko'tarilgan darajasi Reye sindromi, virusli gepatit yoki sirroz bilan bog'liq og'ir jigar yetishmovchiligida ham kuzatilishi mumkin. Ammiak darajasi ortishi, ya'ni giperammoniyemiya - yangi tug'ilgan chaqaloqlarda ammiak darajasi 100 mkmol/l dan va kattalarda 50 mkmol/l dan yuqori bo'lgan holat [3]. Giperammoniyemiya sindromining dastlabki ko'rinishlari uchdan bir hollarda erta yangi tug'ilgan davrga to'g'ri keladi. Giperrammoniyemiya – sindromi yangi tug'ilgan davrida ko'pincha markaziy asab tizimining (MAT) turli darajadagi depressiyasi, hatto komagacha (75%), tutqanoq sindromi (55%) va qusish (40%) shaklida namoyon bo'ladi. Organizmda noto'g'ri ishlayotgan katabolizm jarayonlari natijasida hosil bo'lgan ortiqcha ammiak miqdori jiddiy biokimyoviy muammo hisoblanadi. Bu ammiakning toksikligi va birinchi navbatda, markaziy asab tizimiga (MAT) ta'siri bilan bog'liq [1, 2]. Bu holat turli patologiyalarga hamroh bo'lishi mumkin. Birinchi navbatda, bu irsiy moddalar almashinuvi kasalliklari (IMAK) bo'lib, ular har xil yoshda namoyon bo'lishi mumkin, ammo eng og'ir oqibatlar yangi tug'ilgan davrida namoyon bo'ladigan kasalliklarda kuzatiladi. Demak bundan, ammiak miqdorining balandligi birinchi turi genetik omillarga bog'liq ekanini xulosa qilish mumkin. Ikkilamchi giperammoniyemiya jigarining shikastlanishi yoki valproat kislotasi preparatlari kabi dorilarni qabul qilish bilan bog'liq [5]. Qondagi ammiak konsentratsiyasining ko'payishi miyadagi ammiak darajasining oshishiga olib keladi [6], bu esa oxir – oqibat eritrositlarning shishishi, gemato – ensefalik to'siqning o'tkazuvchanligining oshishi, serebral metabolizm va neyrotransmissiyaning o'zgarishi, shuningdek, miya shishishiga sabab bo'ladi [7, 8]. Ammiak, shuningdek, eritrositlarda kaliyning buferlanishini buzadi. Natijada hujayradan tashqari kaliy konsentratsiyasining oshishi va neyronal Na⁺; K⁺; Cl⁻ kotransporterning giperfaollashuvi kortikal ingibitor neyron mediator o'tkazuvni yomonlashtiradi va tutqanoqlarga olib keladigan nevrologik disfunksiyani keltirib chiqaradi [8, 9]. Bosh miyani yuqori ammiak darajasidan himoya qiluvchi to'siq eritrositlardagi glutaminsintaza faolligidir. Biroq, bu detoksikasiya tizimining cheklanishi eritrositlarda glutamin to'planishi natijasida yuzaga keladigan osmotik stressdir (ammiak–glutamin–miya shishi gipotezasi) [10].

Material va metodlar. Tadqiqotlar O'zbekiston Milliy universiteti huzuridagi Biofizika va biokimyo instituti Metabolomika laboratoriyasida oq kalamushlarda olib borildi. Tajribalarda jami 24 ta 324±16 g kalamushlardan foydalanildi. Tadqiqotlar sanitariya qoidalari va laboratoriya hayvonlariga insoniy munosabatda bo'lish standartlari va Helsinki Deklaratsiyasi (Butun Jahon Tibbiyot Assotsiatsiyasi, Edinburg, 2000 y.), Xalqaro tibbiy ilmiy jamiyatlar kengashi (CIOMS; the council for international organizations of medical sciences) va eksperimental hayvonlarni saqlash va ularda tadqiqotlar olib borishda xalqaro «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals», qoidalarga muvofiq amalga oshirildi. Tadqiqot hayvonlarida Alsgeymer kasalligi modelini chaqirish uchun neyrotoksin streptozotsindan foydalanildi. Tajriba uchun ajratilgan kalamushlar guruhlariga ajratildi: I guruh – nazorat (n=11), II guruh – tajriba (Alsgeymer, n=15), III guruh – tajriba (Alsgeymer+ Kversetin n=15) (Kv), IV guruh – tajriba (Alsgeymer+ X-2 C.M.K (1:9), n=14), V guruh- tajriba (Alsgeymer+X-2 C.M.K (1:5), n=17) guruhlariga bo'lindi. Alsgeymer kasalligining modelini chaqirish uchun streptozotsin 3 mg/kg miqdorda burun orqali yuborilgandan keyin 14 kun o'tib, III guruhdagi kalamushlarga 14 kun mobaynida bir haftadan so'ng, X-2 C.M.K (1:5) (50 mg/kg), IV guruhdagilarga X-2 C.M.K (1:9) (40 mg/kg) og'iz bo'shlig'i orqali 7 kun davomida peroral yuborildi. Qon plazmasi va to'qima gomogenatidagi ammiak darajasini aniqlash uchun 2 xil usul mavjud bular, bevosita va bilvosita. Ammiakni bilvosita usul bilan aniqlashda birinchi izolyatsiya, masalan, ishqor qo'shib yoki ishqor bilan kationitdan foydalanib, so'ngra uning tarkibini aniqlash. Ammiak konsentratsiyani aniqlash uchun reaktiv Infinity™ Blood Ammiak to'g'ridan – to'g'ri fermentativ reagentidan foydalanildi.

Quyidagi reaksiyalar ketma – ketligiga asoslangan usul:



Biz o'z tadqiqotlarimizda Alsgeymer kasali modelini laborotriya sharoitida tayyorlab bu kasallikda, model hayvon qonidagi, miyaning gippokamp va korteks qismlaridagi ammiak miqdorini aniqladik.

Olingan ma'lumotlar o'rtacha qiymat ± standart og'ish ko'rinishida taqdim etildi. Statistik tahlil dasturi, GraphPad Prism yordamida amalga oshirildi. Guruhlarni taqqoslash uchun statistik mezon, Student T – kriteriyasi ishlatildi. Farqlar p<0,05 da statistik jihatdan ahamiyatli deb hisoblandi.

Olingan natijalar va ularning tahlili: AK modeli: (Modda, masalan, beta-amiloid 1-42) dan foydalanish hayvonlarda AK modelini chaqirish uchun keng tarqalgan usuldir, chunki u AKda kuzatilgan asosiy patologik jarayonlarni taqlid qiladi. NH₃ ni aniqlash [23] orqali aniqlandi. Fermentativ usul biologik namunalarda NH₃ darajasini aniqlash uchun yuqori sezgir va o'ziga xos usuldir. Statistik tahlil: Student t – kriteriyasi ikki guruhni taqqoslash uchun mos usuldir.

1-jadval.

Ekspereimental Alsgeymer modeli hayvonlar qonidagi NH₃ (ammiak) miqdori (mmol/l).

Intakt	Alsgeymer	Alsgeymer +Kv	Alsgeymer + X-2 (1:5)	Alsgeymer + X-2 (1:9)
68,4±3,28	109,60±5,21	100,3±3,59*	92,7±5,48**	95,5±4,07**

Izoh: *-p<0.05; **-p<0.01. nazorat guruhiga nisbatan ishonchlilik darajasi.

Ushbu tadqiqotda olingan natijalar AK modelidagi hayvonlar qonida NH₃ miqdori oshganini ko'rsatdi. Bu natijalar zamonaviy adabiyotlardagi ma'lumotlar bilan mos keladi va NH₃ AK patogenezida muhim rol o'ynashi mumkinligini tasdiqlaydi. Biz tadqiqotimizda AK modelidagi hayvonlar bosh miyasining gippokamp qismida NH₃ miqdori o'rgandik. Tadqiqot 56 ta hayvonda o'tkazildi va ularning gippokampidagi NH₃ miqdori o'lchandi. Olingan natijalar zamonaviy adabiyotlar bilan solishtirildi. Gippokampdagi NH₃ va neyrotoksiklik: Gippokamp NH₃ ning neyrotoksik ta'siriga ayniqsa zaifdir. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, gippokampda NH₃ miqdorining oshishi sinaptik plastiklikni buzadi va neyronlarning o'limiga olib keladi [19-20]. NH₃ va kognitiv buzilishlar: Klinik tadqiqotlar NH₃ miqdorining oshishi kognitiv buzilishlar, ayniqsa xotira va fazoviy orientatsiya buzilishlari bilan bog'liqligini ko'rsatdi, bu funksiyalar gippokamp bilan chambarchas bog'liqdir [17]. NH₃ ni kamaytirish strategiyalari: NH₃ miqdorini kamaytirishga qaratilgan terapevtik yondashuvlar, masalan, laktuloza va rifaksimn kabi dorilarni qo'llash AKdagi kognitiv buzilishlarni yumshatish uchun o'rganilmoqda. [18]. Eksperiment modeli tayyor bo'lgandan keyin hayvonlar [anesteziya usuli] bilan anesteziya qilindi. Bosh miya olib tashlandi va gippokamp qismi ajratib olindi. Gippokamp namunalari saqlash usuli, -4°C da saqlandi. Gippokamp namunalari gomogenizatsiya usuli yordamida gomogenizatsiya qilindi. NH₃ darajasi aniqlash usuli, fermentativ kolorimetrik usul yordamida aniqlandi. O'lchovlar spektrofotometrda aniqlandi. Olingan

ma'lumotlar statistik tahlil dasturi, GraphPad Prism yordamida tahlil qilindi. Guruxlar o'rtasidagi farqlar [statistik mezon, Student t – testi] yordamida aniqlandi. $p < 0,05$ qiymati statistik jihatdan ahamiyatli deb hisoblandi.

2-jadval.

Eksperimental Alsegeymer modeli hayvonlar bosh miyasining gippokamp qismida NH₃ (ammiyak) miqdori mkmol/l.

Intakt	Alsegeymer	Alsegeymer +KV	Alsegeymer + X-2 (1:5)	Alsegeymer + X-2 (1:9)
22,5±1,02	39,11±0,88	31,52±1,18**	33,60±1,09***	35,82±1,08**

Izoh: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$. nazorat guruhiga nisbatan ishonchlilik darajasi.

Ushbu tadqiqotda AK modeli hayvonlar bosh miyasining gippokamp qismida NH₃ miqdori oshganligi aniqlandi. Ushbu natijalar zamonaviy adabiyotlar ma'lumotlari bilan mos keladi va AK patogenezida NH₃ ning mumkin bo'lgan rolini tasdiqlaydi. Olib borilgan ushbu tadqiqotda AK modelidagi hayvonlar bosh miyasining korteks qismida NH₃ miqdori o'rganildi. Tadqiqot 67 ta hayvonda o'tkazildi va ularning korteksidagi NH₃ miqdori o'lgandi. Olingan natijalar zamonaviy adabiyotlar bilan solishtirildi. Korteksdagi NH₃ va neyrotoksiklik: Bosh miya korteksi yuqori kognitiv funksiyalarda muhim rol o'ynaydi va NH₃ ning neyrotoksik ta'siriga ayniqsa zaifdir. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, korteksda NH₃ miqdorining oshishi sinaptik uzatishni buzadi va neyronlarning o'limiga olib keladi [21, 22]. Tadqiqotlar korteksda NH₃ beta – amiloid to'planishini kuchaytirishi va tau oqsilining giperfosforillanishiga olib kelishi mumkinligini aniqladi, bu esa AKning asosiy patologik belgilaridan biridir Klinik tadqiqotlar NH₃ miqdorining oshishi kognitiv buzilishlar, ayniqsa ijro etuvchi funksiyalar va diqqat buzilishlari bilan bog'liqligini ko'rsatdi, bu funksiyalar bosh miya korteksi bilan chambarchas bog'liqdir. NH₃ miqdorini kamaytirishga qaratilgan terapevtik yondashuvlar, masalan, laktuloza va rifaksiminn kabi dorilarni qo'llash AKdagi kognitiv buzilishlarni yumshatish uchun o'rganilmoqda [18].

Korteks namunalari olish: Model chaqirildandan keyin 3 hafta o'tgach, hayvonlar anesteziya usuli, droperidol bilan anesteziya qilindi. Bosh miya tezda olib tashlandi va korteksning, frontal korteks qismi ajratib olindi. Korteks namunalari suyuq azotda tez muzlatish usulida saqlash orqali saqlandi. Korteks namunalari gomogenizatsiya buferi va usuli, tris-HCl buferida ultratovushli gomogenizatsiya yordamida gomogenizatsiya qilindi. Ammiak darajasi, fermentativ kolorimetrik to'plam yordamida aniqlandi. O'lchovlar spektrofotometri yordamida amalga oshirildi. Har bir namunadagi oqsil miqdori Bradford oqsil tahlili yordamida aniqlandi va natijalar oqsil miqdoriga normallashtirildi. Olingan ma'lumotlar statistik tahlil qilindi. Guruxlar o'rtasidagi farqlar Mann – Whitney U testi yordamida aniqlandi. $p < 0,05$ qiymati statistik jihatdan ahamiyatli deb hisoblandi.

3-jadval.

Eksperimental Alsegeymer modeli hayvonlar bosh miyasining korteks qismida NH₃ miqdori (mkmol/l)

Intakt	Alsegeymer	Alsegeymer +KV	Alsegeymer + X-2 (1:5)	Alsegeymer + X-2 (1:9)
20,1±0,90	36,51±0,95	29,95±0,98	32,76±1,01	30,08±0,87

Izoh: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$. nazorat guruhiga nisbatan ishonchlilik darajasi.

Ushbu tadqiqotda AK modeli hayvonlar bosh miyasining korteks qismida NH₃ miqdori oshganligi aniqlandi. Ushbu natijalar zamonaviy adabiyotlar ma'lumotlari bilan mos keladi va AK patogenezida NH₃ ning mumkin bo'lgan rolini tasdiqlaydi.

Xulosa. Ushbu tadqiqot AK modelidagi hayvonlar qonida NH₃ miqdori oshganini ko'rsatdi. Ushbu natijalar NH₃ AK patogenezida ishtirok etishi mumkinligini ko'rsatadi. Bundan tashqari o'rganilgana tadqiqotda AK modeli hayvonlar bosh miyasining gippokamp qismida NH₃ miqdori oshganligini ko'rsatdi. Ushbu natijalar AK patogenezida NH₃ ning mumkin bo'lgan rolini ko'rsatadi. NH₃ miqdorini kamaytirishga qaratilgan keyingi tadqiqotlar AKni davolash uchun yangi strategiyalarni ishlab chiqishga yordam berishi mumkin. Kelgusida NH₃ni kamaytirishga qaratilgan tadqiqotlar AKni davolash uchun yangi strategiyalarni ishlab chiqishga yordam berishi mumkin. Ushbu tadqiqot AK modeli hayvonlar bosh miyasining korteks qismida NH₃ miqdori oshganligini ko'rsatdi. Ushbu natijalar AK patogenezida NH₃ ning mumkin bo'lgan rolini ko'rsatadi. NH₃ miqdorini kamaytirishga qaratilgan keyingi tadqiqotlar AKni davolash uchun yangi strategiyalarni ishlab chiqishga yordam berishi mumkin.

ADABIYOTLAR

- Nelson D.L. Cox M.M. Lehninger principles of biochemistry. 7th Edition. United States: W.H. Freeman and Co; 2017.
- Brossier D., Goyer I., Ziani L., Marquis C., Mitchell G., Ozanne B., Jouvett P. Influence of implementing a protocol for an intravenously administered ammonia scavenger on the management of acute hyperammonemia in a pediatric intensive care unit. J Inherit Metab Dis 2019; 42(1): 77–85, <https://doi.org/10.1002/jimd.12029>.
- Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders. Arch Biochem Biophys 2013; 536(2): 101–108, <https://doi.org/10.1016/j.abb.2013.04.009>.
- Дегтярева А.В., Киртбая А.Р., Соколова Е.В., Балашова Е.Н., Ионов О.В., Высоких М.Ю., Никитина И.В., Зубков В.В. Неонатальная гипераммониемия - транзиторное состояние или маркер наследственных болезней обмена веществ? Неонатология: новости, мнения, обучение 2018; 6(1): 96–102.
- Häberle J., Burlina A., Chakrapani A., Dixon M., Karall D., Lindner M., Mandel H., Martinelli D., Pintos-Morell G., Santer R., Skouma A., Servais A., Tal G., Rubio V., Huemer M., Dionisi-Vici C. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision. J Inherit Metab Dis 2019; 42(6): 1192–1230, <https://doi.org/10.1002/jimd.12100>.
- Keiding S., Sørensen M., Bender D., Munk O.L., Ott P., Vilstrup H. Brain metabolism of 13N-ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by positron emission tomography. Hepatology 2006; 43(1): 42–50, <https://doi.org/10.1002/hep.21001>.
- Ott P., Vilstrup H. Cerebral effects of ammonia in liver disease: current hypotheses. Metab Brain Dis 2014; 29(4): 901–911, <https://doi.org/10.1007/s11011-014-9494-7>.
- Summar M.L., Mew N.A. Inborn errors of metabolism with hyperammonemia: urea cycle defects and related disorders. Pediatr Clin North Am 2018; 65(2): 231–246, <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.11.004>.
- Felipo V. Hepatic encephalopathy: effects of liver failure on brain function. Nat Rev Neurosci 2013; 14(12): 851–858, <https://doi.org/10.1038/nrn3587>.

10. Rangroo Thrane V., Thrane A.S., Wang F., Cotrina M.L., Smith N.A., Chen M., Xu Q., Kang N., Fujita T., Nagelhus E.A., Nedergaard M. Ammonia triggers neuronal disinhibition and seizures by impairing astrocyte potassium buffering. *Nat Med* 2013; 19(12): 1643–1648, <https://doi.org/10.1038/nm.3400>.
11. Thomas M. Devlin., *Biochemistry with Clinical Correlations.*, Wiley-Liss 2011,
12. Lubert Stryer, W. H., *Biochemistry*, Freeman-2019
13. David L. Nelson, Michael M. Cox., *Lehninger Principles of biochemistry*, W. H. Freeman-2021
14. C. F. Rose, R. F. Butterworth., *Pathophysiology of ammonia toxicity in hepatic encephalopathy.*, *Metabolic Brain Disease*. volume, issue 34(6), 1647-1661 page, 2019 – Springer.
15. А.Н. Колчина, Е.Е. Яцышина, Диагностика наследственных болезней обмена веществ у новорожденных с синдромом гипераммониемии в дебюте заболевания (пилотное исследование) *Современные технологии в медицине. Журнал* Т.13, №1, 2021)
16. Ming-Yue Li, Jun-Ping Liu Astrocytic urea cycle detoxifies A β -derived ammonia while impairing memory in Alzheimer's disease., *Neurobiology of Aging*, journal: , Elsevier – 2022
17. H. Vilstrup and authours., *Ammonia and Cognitive Dysfunction in Hepatic Encephalopathy.*, *Hepatology journal*, Wiley - 2021.
18. Dhiman, R. K., & mts., *Therapeutic Strategies for Reducing Ammonia Levels in Hepatic encephalopathy.* *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 12(2), 567-580). (2022).
19. H. Vilstrup., *Hyperammonemia and cognitive dysfunction: the role of the hippocampus.*, *Journal of Hepatology* -2019 Elsevier.
20. A. Albrecht. *Molecular mechanisms of ammonia neurotoxicity in the hippocampus.* *Neurotoxicity Research* – 2022 Springer).
21. C. F. Rose, R. F. Butterworth., *Ammonia-induced alterations in synaptic transmission and plasticity in the cerebral cortex.* *Neurochemical Research.*, - 2019.: Springer.
22. A. Albrecht, S. Rama Rao., *Ammonia neurotoxicity in the cerebral cortex: the role of oxidative stress and inflammation.*, *Journal of Neuroinflammation.*, 2020 – BioMed Central).
23. *Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation*, CLSI EP17-A2, 2012.