

## آگماتین و حفظ بارداری: مروری روایتی بر سازوکارهای مولکولی در تنظیم رشد جنین

پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۱۳

دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۲۴

سینا معتمدی<sup>۱</sup>، ابوالفضل حسن شاهی<sup>۲</sup>، محبوبه غضنفرآبادی<sup>۳</sup>، رضا دهقانی<sup>۴</sup>، مجتبی مرتضوی<sup>۱</sup>، مولا محمدی<sup>۵</sup>، امین حسن شاهی<sup>۶</sup>  
 راویز\*

۱. واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان پاستور، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران ۲. مرکز تحقیقات پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران ۳. مرکز تحقیقات، بیمارستان آموزشی پاستور، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران ۴. گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران ۵. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران ۶. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران

## چکیده

**مقدمه و هدف:** آگماتین، متابولیت درون‌زای ال-آرژنین، با اثرات ضدالتهابی، محافظت عصبی و تعدیل استرس از طریق مهار گیرنده‌های ان‌میل-دی-آسپاراتات و کانال‌های کلسیمی شناخته می‌شود. با وجود نقش تأیید شده آن در متابولیسم پلی‌آمین‌ها و سیگنالینگ mTOR، شکاف پژوهشی عمیقی در خصوص نقش اختصاصی آگماتین در حفظ بارداری و مکانیسم‌های مولکولی مرتبط وجود دارد و تاکنون هیچ مقاله مروری متمرکزی در این زمینه منتشر نشده است. این مطالعه مروری با هدف بررسی مکانیسم‌های مولکولی آگماتین در حفظ بارداری شامل مسیر پلی‌آمین، سیگنالینگ mTOR، ترشح اینترفرون تاو و تعدیل استرس انجام شد.

**روش کار:** جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های PubMed، Scopus و Web of Science (۲۰۲۵-۲۰۰۰) با کلیدواژه‌های مرتبط انجام و مطالعات سلولی، حیوانی و انسانی وارد مرور شدند.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعات حیوانی حاکی از آن است که آگماتین و آنزیم مرتبط با آن، یعنی آگماتیناز، در مراحل اولیه بارداری با افزایش ترشح اینترفرون تاو و فعال‌سازی مسیر پلی‌آمین، به رشد و بقای تروفوبلاست درم کمک می‌کنند. همچنین، مسیر آرژنین آگماتین از طریق فعال‌سازی سیگنالینگ mTOR، تکثیر سلولی و رشد جنینی را بهبود می‌بخشد. در شرایط استرس مزمن، کاهش سطح آگماتین و اختلال در فعالیت آنزیم آرژنین دکربوکسیلاز با افزایش خطر سقط همراه است.

**نتیجه‌گیری:** آگماتین ممکن است به عنوان یک واسطه مولکولی در ارتباط میان استرس، تغذیه و رشد جنین عمل کند؛ با این حال، بیشتر شواهد موجود مبتنی بر مطالعات حیوانی و آزمایشگاهی است و داده‌های انسانی محدود بوده و برای تأیید ایمنی و کارایی آن در بارداری به مطالعات بالینی بیشتری نیاز است.

**کلیدواژه‌ها:** آگماتین، بارداری، پلی‌آمین‌ها، آرژنین، رشد جنین

\* نویسنده مسئول: گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران

ایمیل: hassanshahiamin@gmail.com

تلفن: ۰۹۱۳۵۸۹۴۳۹۳

نمابر: -

<sup>1</sup> IFN- $\tau$

دسترسی آزاد

## مقدمه

استرس در دوران بارداری با فعال سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، از طریق تأثیر بر عملکرد جفت و محیط داخل رحمی، رشد عصبی جنین را مختل کرده و با افزایش خطر پیامدهای نامطلوب بارداری همراه است (۱). افزایش استرس و فعال سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال در دوران بارداری ممکن است از طریق تأثیر بر عملکرد جفت و محیط داخل رحمی، بر رشد عصبی جنین اثر گذاشته و با افزایش خطر برخی پیامدهای نامطلوب بارداری همراه باشد (۲) و لزوم درمان هایی بر مبنای مولکول های درون زاد احساس می شود و در این بین آگماتین، متابولیت درون زاد، یک بیومولکول با نقش های نورومدولاتوری و متابولیک است که از طریق مهار گیرنده های ان متیل دی-آسپاراتات، تعدیل کانال های کلسیمی و مهار نیتریک اکساید سینتاز، اثرات ضد التهابی، محافظت عصبی و ضد استرس اعمال می کند (۳، ۴). این مولکول همچنین در متابولیسم پلی آمین ها نقش دارد و به عنوان یک مسیر جایگزین برای تولید پوترسین، اسپرمیدین و اسپرمین عمل می کند که برای تکثیر سلولی و رشد جنینی ضروری هستند (۴، ۵). آگماتین چندین هدف مولکولی مرتبط با استرس اکسیداتیو/نیتروژاتیو و تحریک پذیری عصبی را تعدیل می کند: مهار ایزوآنزیم های نیتریک اکساید سینتاز و کاهش بار نیتریک اکساید، آنتاگونیسم انتخابی گیرنده های ان متیل دی آسپاراتات NMDA و تعدیل کانال های  $Ca^{2+}$  که همگی با حفاظت عصبی و کاهش سمیت گلو تامات همسو هستند (۶-۹). مرورهای اخیر نیز بر اثرات ضد التهابی/نورون محافظ و پتانسیل درمانی آگماتین در بیماری های عصبی و استرس محور تأکید کرده اند (۱۰، ۱۱) این سازوکارها از منظر بارداری مهم اند، زیرا استرس مادری و گلوکوکورتیکوئیدها می توانند مسیرهای سیر سیگنالینگ شامل کیناز تنظیم شونده با سیگنال خارج سلولی، پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ دهنده به cAMP و پروتئین ضد آپوپتوز Bcl-2/ERK/CREB و ساختار-عملکرد نواحی عصبی جنین را دگرگون کنند و آگماتین—به عنوان مدولاتور این محور ها می تواند نقش حفاظتی ایفا کند (۱۲، ۱۳). در نشخوار کنندگان، موفقیت استقرار بارداری وابسته به ترشح اینترفرون تائو از تروفوبلاست و گیرایی اندومتر است (۱۴، ۱۵). داده های سلولی و حیوانی نشان می دهند که آگماتین می تواند ترشح اینترفرون تائو، بیان ژن های مسیر پلی آمین و حتی کاتکول آمین ها را در سلول های تروفواکتودرم تعدیل کند؛ همچنین نقش آنزیم

آگماتیناز در دوره ی قبل از جایگزینی برای رشد و عملکرد تروفوبلاست برجسته شده است (۱۶، ۱۷). این یافته ها با مشاهدات گسترده تر درباره ی اهمیت اسیدهای آمینه ی کاتیونی و انتقال دهنده های شان (CATs) در رحم و کانسپتوس که شامل تروفوبلاست، اکتودرم، اندودرم و مزودرم اولیه می باشد. سازگار است (۱۸، ۱۹) و مسیر قابل اتکایی را برای پیوند دادن آگماتین با حفظ بارداری پیشنهاد می کند. سیگنالینگ mTOR-S6K-S6 برای رشد جنین و تکثیر تروفواکتودرم ضروری است و توسط اسیدهای آمینه (از جمله آرژنین/لوسین) و پلی آمین ها تنظیم می شود (۲۰-۲۲). آرژنین نه تنها پیش ساز نیتریک اکساید و پلی آمین ها است، بلکه با فعال سازی mTOR-S6K-S6، تکثیر تروفواکتودرم را تحریک می کند (۲۲) بنابراین مسیر پلی آمین ها یعنی تولید آگماتین از آرژنین می تواند از طریق mTOR-S6K-S6 به پیامدهای حفظ بارداری متصل شود (۴، ۲۱، ۲۲). داده های تغذیه ای-فیزیولوژیک در جانوران مزرعه ای نیز اهمیت تنظیم دقیق اسیدهای آمینه و پلی آمین ها را در دوره های بحرانی بارداری نشان داده اند (۲۳-۲۵). با وجود این شواهد، تاکنون هیچ مقاله مروری که به طور اختصاصی و نظام مند به نقش آگماتین در حفظ بارداری و مکانیسم های مولکولی آن پرداخته باشد، منتشر نشده است. داده های انسانی در این زمینه بسیار محدود (۲۶-۲۸) و عمدتاً مشاهداتی هستند و اجماعی درباره ایمنی، دوز مؤثر و کارایی آگماتین در بارداری وجود ندارد هدف از این مطالعه مروری، بررسی یکپارچه مکانیسم های مولکولی آگماتین در حفظ بارداری شامل مسیر پلی آمین، سیگنالینگ mTOR، تنظیم ترشح اینترفرون تائو و تعدیل استرس اکسیداتیو/نیتروژاتیو می باشد. در این راستا، یافته های مطالعات سلولی، حیوانی و انسانی گردآوری، دسته بندی و تفسیر شده و شکاف های دانش موجود برای هدایت پژوهش های آتی ترسیم می گردد.

**مرور منابع:** این مرور روایتی با جستجو در پایگاه های PubMed، Scopus و Web of Science انجام شد. مقالات منتشر شده بین سال های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۴ با استفاده از کلیدواژه های Agmatine، Pregnancy، Polyamines، Arginine metabolism، Implantation، Stress و باز یابی شدند. مطالعات حیوانی، سلولی و انسانی مرتبط با نقش آگماتین در بارداری وارد مرور شدند. مقالات غیر مرتبط، فاقد متن کامل یا دارای کیفیت روش شناختی پایین حذف گردیدند. هدف از این جستجو، شناسایی شواهد مرتبط با نقش آگماتین در حفظ بارداری و مسیرهای مولکولی مرتبط با رشد جنین بود.

دسترسی آزاد

مجله دانشگاه علوم پزشکی جیرفت/ دوره ۱۲، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۴

## آگماتین و متابولیسم پلی آمین‌ها

### آگماتین و متابولیسم آرژنین

در استرس مکانیسم دفاعی ارگانیسم فعال شده و محور هیپوتالاموس هیپوفیز فعال می‌شود (۲۹، ۳۰). استرس با تغییراتی که در متابولیسم بسیاری از اسیدامینه‌ها از جمله آرژنین ایجاد می‌کند می‌تواند باعث نقص در رشد جنینی و افزایش احتمال سقط جنینی شود. یکی از پیامدهای مهم استرس، به هم خوردن هموستاز اسیدهای آمینه‌ای از جمله آرژنین و تغییر در زیست‌فراهمی پیش‌سازهای مسیرهای سیگنالینگ و پلی‌آمین‌هاست که برای وقایع حیاتی قبل از لانه‌گزینی و ادامه بارداری ضروری‌اند (۱۷، ۲۳، ۳۱، ۳۲). در این بستر، آگماتین به عنوان متابولیت درون‌زاد ناشی از دکربوکسیلاسیون آرژنین جایگاهی ویژه دارد زیرا مستقیماً به متابولیسم پلی‌آمین‌ها و نیز تعدیل مسیرهای نورومودولاتوری مرتبط با استرس متصل می‌شود (۳، ۱۶، ۱۷). آگماتین یک متابولیت اندوژن است که از تجزیه آل آرژنین توسط آرژنین دکربوکسیلاز بوجود می‌آید این ماده دو مسیر تجزیه‌ای دارد و مسیر اصلی تجزیه‌ای آن مسیر تجزیه بوسیله آرژینیناز است که ارنیتین بوجود می‌آید و سپس ارنیتین توسط ارنیتین دکربوکسیلاز تجزیه شده و تولید پوترسین می‌کند که در نهایت پوترسین در تولید پلی‌آمین‌های اسپرمین و اسپرمیدین که برای تکثیر سلولی، فشردگی کروماتین و رشد جنینی لازم هستند شرکت می‌کند. در کنار این مسیر، وجود مسیر جایگزین آرژنین آگماتین پلی‌آمین‌ها در کانسپتوس پستانداران نشان داده شده و به عنوان راهبرد مکمل برای تأمین پلی‌آمین‌های مورد نیاز در دوره‌های بحرانی رشد جنین مطرح است (۱۰، ۱۶، ۱۷). این مسیر فرعی تولید پلی‌آمین‌ها همان مسیر تولید آگماتین از آرژنین است که امروزه در مطالعات بارداری این مسیر به شکل فعال نشان داده شده است و اهمیت دارد. بر اساس مطالعات انجام‌شده روی گوسفند، حذف آنزیم ارنیتین دکربوکسیلاز در جنین‌ها منجر به رشد غیرطبیعی در نیمی از آن‌ها شد. با این حال، شواهد نشان می‌دهد که جنین‌های باقی‌مانده به دلیل تولید آگماتین توانستند رشد طبیعی خود را حفظ کنند، که این امر نقش آگماتین و آنزیم آگماتیناز را در مراحل اولیه بارداری برجسته می‌کند. آگماتین ترشح اینترفرون تائو (IFN- $\tau$ ) را در سلول‌های تروفوبلاست درم افزایش می‌دهد و بیان ژن‌های مسیر پلی‌آمین را تقویت می‌کند (۴). در مطالعاتی با استفاده از تکنیک مونوآمینواکسیداز که بیان دو آنزیم آگماتیناز و ارنیتین دکربوکسیلاز انجام نشد مشاهده شد که فقط ۲۲٪

جنین‌ها از نظر مورفولوژیک رشد نرمال داشتند. این یافته‌ها حاکی از آن است که آگماتین ممکن است در تنظیم فرایندهای اولیه بارداری نقش داشته باشد؛ با این حال، به دلیل محدود بودن شواهد انسانی، برای تأیید این نقش به مطالعات بیشتر نیاز است (۳۳). از آنجا که اینترفرون تائو سیگنال شناسایی بارداری در نشخوارکنندگان است و با مهار لوتئولیز پروژسترون را حفظ می‌کند افزایش آن مستقیماً به پایداری بارداری منجر می‌شود (۱۶، ۲۳). این نتایج با داده‌های گسترده‌تر در باره‌ی اهمیت انتقال‌دهنده‌های اسیدهای آمینه‌ی کاتیونی در رحم و ترکیب مایع لومن رحم که برای تغذیه و سیگنال‌دهی به کانسپتوس حیاتی است همسو می‌باشند (۲۳، ۲۶، ۳۴). از طرفی در استرس حاد نشان داده شده است که مقدار آگماتین افزایش می‌یابد و در استرس مزمن کاهش می‌یابد (۳۱، ۳۲). مطالعات بسیاری نقش حمایتی آگماتین را در بسیاری از بیماری‌های که با تخریب عصبی همراه هستند گزارش کردند (۱۱، ۳۵). آگماتین بلوک کننده کانال‌های کلسیمی (۳۶)، بلوک کننده رسپتورهای  $\alpha_1$  ای ان متیل دی آسپاتات است (۷، ۹) و به عنوان تعدیل کننده عصبی (۳۷) است. همچنین نقش آنتی اکسیدانی با مهار هر سه نوع ایزوفورم نیتریک اکساید سینتاز را ایفا می‌کند (۸) و در دوزهای بالای خوراکی و صفاقی اثرات زیان‌باری از آن گزارش نشده است (۲۶، ۲۷). این نکته در بارداری اهمیت دارد زیرا استرس مادری با اختلال در مسیر سیگنالینگ شامل کیناز تنظیم‌شونده با سیگنال خارج سلولی، پروتئین متصل‌شونده به عنصر پاسخ‌دهنده به cAMP و پروتئین ضدآپوپتوز Bcl-2 و تغییرات ساختمانی عملکردی مغز جنین مرتبط است. تعدیل این محورها به واسطه‌ی آگماتین می‌تواند خطر اختلالات نوروتوکاملی ایجاد شده را کاهش دهد و از مسیر «حفاظت عصبی جنین» به پایداری بارداری کمک کند.

### چرخه اوره، متابولیسم آرژنین و نقش آنها در بارداری

آرژنین یک آمینواسید نیمه ضروری است که دو نقش مهم در بدن دارد. از یک طرف در چرخه اوره به تولید اوره و دفع نیتروژن اضافه کمک می‌کند. از طرف دیگر، پیش‌ساز تولید مواد فعال بیولوژیکی مانند نیترویک اکساید (NO)، پلی‌آمین‌ها و آگماتین است که پلی‌آمین‌ها نقش مهمی در رشد و تمایز سلولی بخصوص در دوره قبل از لانه‌گزینی دارند (۱۶). یکی از متابولیت‌های مهم در چرخه اوره ارنیتین است. ارنیتین یک متابولیت کلیدی در چرخه اوره است که در میتوکندری با دریافت کربامویل فسفات به سیترولین تبدیل می‌شود و این فرآیند برای

دسترسی آزاد

سنتز اوره و دفع نیتروژن اضافی ضروری است (۲۳، ۳۸). کر بامیل فسفات از نظر فیزیولوژی یک دفع آمونیاک و پیشگیری از افزایش آن (هیپرامونی) مهم است، زیرا بالا رفتن سطح آمونیاک می‌تواند برای جنین سمی باشد و به مغز او آسیب برساند (۳۹-۴۱). علاوه بر نقش در تنظیم هموستاز نیتروژنی، آرنتین به عنوان پیش ساز اصلی سنتز پلی‌آمین‌ها عمل می‌کند که برای تکثیر سلولی و تکوین بافت‌های جنینی حیاتی هستند (۱۶، ۴۲). بدین ترتیب، مسیرهای وابسته به آرنتین نه تنها در متابولیسم مادر، بلکه در رشد جنین و حفظ بارداری نقش اساسی ایفا می‌کنند. پیش نیاز تولید آرنتین دو ماده به نام‌های دلتا پیروлін ۵ کربوکسیلات و گلو تامات گاما سمی آلدهید هستند که توسط آنزیم آرنتین دلتا آمینوترانسفراز تبدیل به آرنتین می‌شوند. در چرخه اوره، ترکیبات میانی دیگری علاوه بر کر بامیل فسفات برای بازسازی آرنتین اهمیت حیاتی دارند که این ماده سیتروپین نام دارد هم کر بامیل فسفات و هم سیتروپین در دوران بارداری، به دلیل افزایش نیاز به تنظیم تعادل نیتروژنی و پشتیبانی از رشد جفت و جنین اهمیت ویژه‌ای پیدا می‌کنند (۲، ۱۸، ۲۳، ۴۳). همچنین، سیتروپین به عنوان ماده اولیه برای تولید آرنتین، می‌تواند در دوران بارداری به تأمین مواد لازم برای ساخت نیتریک اکسید (NO) و پلی‌آمین‌ها کمک کند. آگماتین با تأثیر بر سیستم نیتریک اکسید سنتتاز و کنترل سطح نیتریک اکساید، به تنظیم جریان خون و فشار در عروق جفت کمک می‌کند. این عملکرد ممکن است در پیشگیری از محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) نقش داشته باشد، هرچند شواهد موجود عمدتاً مبتنی بر مطالعات حیوانی و تجربی است (۸، ۲۲، ۴۴). از طرفی، چرخه اوره با کاهش آمونیاک اضافی و تنظیم تعادل نیتروژنی، محیطی پایدار برای بارداری فراهم می‌کند. به این ترتیب، چرخه اوره و متابولیسم آرنتین علاوه بر دفع نیتروژن و حفظ تعادل متابولیکی مادر، از طریق تولید آگماتین و سایر متابولیت‌ها، نقش مهمی در حفظ بارداری، رشد جنین و عملکرد صحیح جفت دارند و اما ارتباط بین چرخه اوره و آگماتین در بارداری زمانی اهمیت می‌یابد که افزایش دسترسی به آرنتین و سیتروپین ظرفیت سنتز آگماتین را بالا می‌برد و ما می‌توانیم از وجود آگماتین در این شرایط بهره بگیریم.

### نقش آگماتین در بارداری

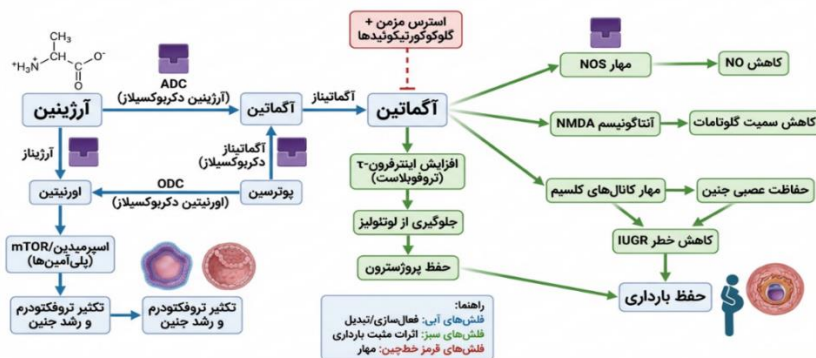
در بارداری مسیر تولید پلی‌آمین‌ها بخصوص در دوره پیش از لانه‌گزینی جنین اهمیت دارد که بیشترین مرگ‌های جنینی در این دوره صورت می‌گیرد (۱۴، ۴۴، ۴۵). آنزیم اورنیتین

دکربوکسیلاز به عنوان مرحله محدودکننده سرعت در مسیر سنتز پلی‌آمین‌ها عمل می‌کند و برای فرآیندهای حیاتی شامل تحرک سلولی، سیگنالینگ اینتگرین‌ها از طریق کینازهای ادیژن، سازماندهی سیتواسکلتون و تهاجم بلاستوسیت در موش ضروری است (۲، ۲۳). از طرفی مطالعات نشان می‌دهد که در روزهای ۱۰ و ۱۵ حاملگی در لومن رحمی مقدار آرنتین بالا است (۴۶) و در روز چهل بارداری، میزان آنزیم‌های آرنتیناز و اورنیتین دکربوکسیلاز و همچنین پلی‌آمین‌ها در جفت گوسفند به شدت افزایش می‌یابد. این افزایش نشان‌دهنده فعالیت بالای متابولیکی و رشد سریع جنین در این مرحله از بارداری است و این اهمیت بیولوژیک اسیدهای آمینه آرنتین و متابولیت‌های آن از جمله آگماتین و پلی‌آمین‌ها را در رشد جنینی نشان می‌دهد و نقص در تولید پلی‌آمین‌ها با نقص جنینی و عدم حفظ بارداری همراه است (۴۶، ۴۷). آرنتین علاوه بر آن که به‌طور مستقیم منبع سنتز پلی‌آمین‌هاست، موجب القای بیان ژن‌های کدکننده آنزیم‌های کلیدی مانند آرنتین دکربوکسیلاز و نیتریک اکسید سنتتاز می‌شود (۴۶) این فرآیند می‌تواند به ایجاد شرایط مناسب رحمی برای تعامل جنین-مادر و تسهیل لانه‌گزینی کمک کند (۲۲). از طرفی مطالعاتی که در گوسفند انجام شده است نشان می‌دهد که در طول دوره ی دوره پیش از لانه‌گزینی بارداری، کانسپتوس (ساختار تشکیل شده از تخمک بارور شده تا پایان مرحله لانه‌گزینی، شامل زیگوت، مورولا و بلاستوسیت) متحمل تغییرات مورفولوژیک از اسفریکال به توبولار می‌شود و بیشتر مرگ در این دوره رخ می‌دهد که مسیری مشابه در گاو و خوک نیز هست (۴۶). این تغییرات همراه با ترشح اینترفرون تائو به نظر می‌رسد در حفظ بارداری نقش داشته باشند. قبلاً به آن اشاره کردیم باعث حفظ بارداری خواهند شد (۴۶). یکی از منابع اصلی تغذیه‌ای جنین در مراحل اولیه، «شیر رحمی» است که غنی از آرنتین بوده و برای رشد جنینی حیاتی محسوب می‌شود. شیر رحمی مایعی غنی از مواد مغذی است که توسط سلول‌های پوششی رحم ترشح می‌شود و وجود اسید آمینه آرنتین در آن برای رشد جنین حیاتی می‌باشد (۴۶). انتقال آرنتین از طریق ناقل SLC7A1 به بافت جنین اولیه صورت می‌گیرد (۱۹) مطالعات همچنین نشان داده‌اند که سلول‌های اندوتلیال و اپی‌تلیال رحم گوسفند قادر به تولید آگماتین هستند. در شرایطی که مسیر اصلی سنتز پلی‌آمین غیرفعال شود، مسیر جایگزین آرنتین دکربوکسیلاز آگماتیناز فعال می‌شود و بخشی از نیاز به پلی‌آمین‌ها را جبران می‌کند.

دسترسی آزاد

افزایش می‌دهد بنابراین از این طریق به هموستاز پلی‌امین‌ها در بارداری کمک می‌کند (۱۶). از طرفی آگماتین یک جز نرمال در محیط رحمی است و مسیر آرژنین دکرپوکسیلاز - آگماتیناز یک مسیر فرعی و جبرانی فعال در بارداریست و این مسیر هم در سلول‌های رحمی و هم در سلول‌های بافت جنین اولیه گو سفند وجود دارد و فعال است و به نظر می‌رسد آگماتین که به طور طبیعی در محیط رحمی وجود دارد، بخشی از این شبکه جبرانی برای حفظ سطح پلی‌امین‌ها در بارداری است (۵، ۴۸). بیان آنزیم آرژیناز در جفت گوسفند، نقش کلیدی آرژنین را در فرایندهای رشد جنین تأیید می‌کند. جفت گو سفند آنزیم آرژیناز را تولید می‌کند که نشان‌دهنده اهمیت بالای اسید آمینه آرژنین در رشد و تکامل جنین است (۴۹). تاکنون هیچ اثر منفی آگماتین بر روند بارداری گزارش نشده است، اما شواهد موجود نشان می‌دهند که برخلاف پلی‌امین‌ها، آگماتین اثر مستقیم قابل توجهی بر تکثیر و مهاجرت سلول‌های تروفکتودرم ندارد. بنابراین نقش آگماتین در بارداری احتمالاً بیشتر به عنوان یک مسیر فرعی و پشتیبان در متابولیسم آرژنین تعریف می‌شود و نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه وجود دارد (۱۶).

هرچند این جبران کامل نیست (۱۷، ۱۸). تنظیم هموستاز پلی‌امین‌ها علاوه بر سنتز، از طریق پروتئین‌های ضد آنزیمی خانواده OAZ نیز صورت می‌گیرد. این حامل‌ها که آگماتین و پلی‌امین‌های اسپرمین و اسپرمیدین را به سلول‌ها وارد می‌کنند شامل SLCA3، SLCA2، SLC22A1 می‌باشند که قادر هستند هم آگماتین و هم پلی‌امین‌ها را به سلول وارد کنند و در مطالعاتی که در گوسفند انجام شده است گزارش کردند که حامل SLC22 تو سط بافت کاز سپتوس بیان نمی‌شود. پس در دوران بارداری آرژنین می‌تواند وارد سلول‌های بافت جنین اولیه گوسفند شود و چون آرژنین خود باعث بیان اورنیتین دکرپوکسیلاز می‌شود (۲۳) مسیر تولید پلی‌امین‌ها شروع می‌شود. سوال این جاست که هموستاز پلی‌امین‌ها در نبود SLC22 چگونه در سلول‌های بافت جنین اولیه گوسفند تنظیم می‌شود؟ در این زمان ANTIENZYME(OAZ) فعال می‌شود و یکی از اعضای خانواده آن (OAZ1) آنزیم ارنیتین دکرپوکسیلاز را دگرده کرده و علاوه بر آن ترشح پلی‌امین‌ها را افزایش می‌دهد و می‌تواند غلظت پلی‌امین‌ها را در بافت جنین اولیه گوسفند تنظیم کند و آنزیم دوم (OAZ2) که باعث دگرده شدن ارنیتین دکرپوکسیلاز نمی‌شود و فقط ترشح پلی‌امین‌ها را



شکل ۱. مسیرهای مولکولی دخیل در نقش آگماتین برای حفظ بارداری

مرتبط با آگماتین با تنظیم لانه‌گزینی، رشد جنینی و پاسخ به استرس مرتبط است. با این حال، شواهد انسانی بسیار محدود بوده و عمدتاً شامل مطالعات مشاهده‌ای متابولیک یا گزارش‌های موردی است که نمی‌توان از آن‌ها نتیجه‌گیری قطعی درباره اثربخشی یا ایمنی بالینی به‌دست آورد. بنابراین، تفسیر نقش محافظتی آگماتین در بارداری باید با احتیاط و با توجه به تفاوت سطح شواهد انجام شود. این شکاف دانشی نشان‌دهنده ضرورت انجام مطالعات ترجمانی و کارآزمایی‌های بالینی آینده است.

دسترسی آزاد

## تفکیک سطح شواهد (سلولی، حیوانی و انسانی)

شواهد موجود درباره نقش آگماتین در بارداری از نظر سطح مطالعه ناهمگون است و لازم است به صورت تفکیک شده تفسیر شود. بخش عمده داده‌ها از مطالعات سلولی به‌دست آمده‌اند که نشان می‌دهند مسیر آگماتین - آرژنین می‌تواند بر متابولیسم پلی‌امین، سیگنالینگ mTOR و بقای سلول‌های تروفکتودرم اثر بگذارد. در سطح حیوانی، مطالعات انجام‌شده در مدل‌های گو سفند و جوندگان نشان داده‌اند که تغییر در فعالیت آنزیم‌های

مجله دانشگاه علوم پزشکی جیرفت / دوره ۱۲، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۴

## آگماتین و استرس

آگماتین بلوک کننده رسپتورهای ان متیل دی آسپاراتات است. در بسیاری از مطالعات تروماتیک که فعال شدن بیش از حد این رسپتورها عوارض سیتوتوکسیتی در حیوان بوجود می‌آورد و فعال شدن بیش از حد آنها باعث تولید نیتریک اکساید از آرژنین خواهد شد که نیتریک اکساید خود وا سطه‌ای مهم در مرگ نورونی تلقی می‌شود. پس کنترل سمیت نورونی از طریق مهار تولید نیتریک اکساید امکان پذیر است. باتوجه به نقشی که آگماتین در بلوک رسپتورهای ان متیل دی آسپاراتات بازی می‌کند (۱۹) و همچنین از طرفی مهارگر هر سه نوع ایزوفورم نیتریک اکساید سینتاز است (۸) قطعاً می‌تواند نقش مهمی در بیماری‌هایی که سمیت نورونی در اثر فعالیت بیش از حد این گیرنده‌ها و تولید نیتریک اکساید مطرح است داشته باشد. در مطالعات انجام شده بر روی بیماران مبتلا به سکته مغزی و آسیب نخاعی، نتایج نشان دهنده کاهش قابل توجه حجم ضایعات قشری، افزایش بقای سلول‌های عصبی و بهبود چشمگیر عملکردهای عصبی-رفتاری بوده است. این یافته‌ها حاکی از اثرات مثبت درمان‌های مورد بررسی در ترمیم بافت عصبی آسیب دیده و بازیابی عملکردهای حرکتی و شناختی بیماران می‌باشد. شواهد پژوهشی موجود مؤید این واقعیت است که مداخلات درمانی مذکور از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله کاهش ناحیه آسیب دیده و حفظ حیات نورون‌ها می‌توانند منجر به ارتقای پیامدهای بالینی در این گروه از بیماران شوند (۱۲) در مطالعات الکتروفیزیولوژیک با استفاده از روش پچ کلمپ بر روی نورون‌های هیپوکمپ و میوسیت‌های بطنی موش صحرایی، مهار کانال‌های ان متیل دی آسپاراتات توسط آگماتین مشاهده شد. این یافته نشان می‌دهد که آگماتین می‌تواند با تأثیر بر کانال‌های گیرنده گلو تامات، اثرات تعدیل کننده بر فعالیت الکتریکی سلول‌های عصبی قلبی داشته باشد. چنین تأثیری ممکن است پیامدهای مهمی در شرایط پاتولوژیک مرتبط با فعالیت بیش از حد این کانال مانند ایسکمی مغزی و اختلالات ریتم قلبی داشته باشد. این نتایج نقش بالقوه آگماتین را به عنوان یک ترکیب مؤثر در تنظیم فعالیت کانال‌های یونی مهم برجسته می‌سازد (۵۰، ۱۸) از منظر بارداری، کنترل سمیت گلو تامات در بافت‌های عصبی جنین و نیز در جفت—که در شرایط استرس مادر مستعد افزایش تحریک پذیری و آسیب اکسیداتیو است—به پیشگیری از محدودیت رشد داخل رحمی و بهبود لانه‌گزینی کمک می‌کند. آگماتین ممکن است به

پیشگیری از محدودیت رشد داخل رحمی و حمایت از لانه‌گزینی کمک کند، اما این نتیجه‌گیری نیاز به مطالعات مستقیم روی جنین و جفت دارد (۲، ۶). با توجه به نقشی که آگماتین در بلوک رسپتورهای ان ام دی ای بازی می‌کند قطعاً می‌تواند در بیماری‌هایی که سمیت نورونی در اثر فعالیت بیش از حد این گیرنده‌ها و تولید نیتریک اکساید مطرح است نقش مهمی داشته باشد (۸، ۳۷). این مکانیسم‌ها در دوره‌های حساس بارداری به ویژه پیرامون لانه‌گزینی و شکل‌گیری جفت از مسیرهای کلیدی هموستاز یاخته‌ای و بقا محسوب می‌شوند (۱۴، ۲۳). آگماتین به عنوان یک مهارکننده کانال‌های کلسیمی عمل می‌کند که هم به صورت وابسته به دوز و هم به شکل وابسته به فعالیت (استفاده) این مهار را اعمال می‌نماید (۳۶). مطالعات نشان داده‌اند که اثر بازدارندگی آگماتین بر این کانال‌ها با افزایش دوز دارو تشدید می‌شود. همچنین، این ترکیب زمانی که کانال‌ها در حالت فعال قرار دارند، اثر مهارکنندگی قوی‌تری از خود نشان می‌دهد. این ویژگی‌های دو گانه آگماتین می‌تواند پیامدهای درمانی مهمی در کنترل فعالیت غیرطبیعی کانال‌های کلسیمی داشته باشد (۵۱). گزارشات حاکی از آن است که آگماتین به طور ویژه جریان کلسیم وابسته به ولتاژ را مهار می‌کند. در زمان استرس فعال شدن هیپوتالاموس و ترشح وازوپرسین عامل مهمی در آثار زیان بار استرس بازی می‌کند و آگماتین نقش تنظیم کردن ترشح وازوپرسین را ایفا می‌کند (۳۶). مطالعات زیادی به اثرات حمایت عصبی آگماتین در چندین مدل بیماری پرداختند. در مطالعه‌ای که به نقش آگماتین در استرس مزمن پرداخت گزارش شد که دوز ۵۰ میلی گرم به ازای وزن بدن از آگماتین بر علیه تغییرات ساختاری که توسط استرس محدود کردن اعمال می‌شود مؤثر است (۳۱). آگماتین می‌تواند اثرات کورتیکواسترون افزایش یافته را نرمالایز کند و از تغییرات وزن حیوانات تحت استرس جلوگیری کند بسیاری از این مطالعات به سمیت گلو تاماتی و گیرنده‌های ان ام دی ای و نقش آگماتین پرداختند و خاصیت حفاظت عصبی آنرا به دلیل داشتن عواملی از جمله داشتن اثرات ضد التهابی، اثرات ضد آپوپتوتیک، اثرات آنتی اکسیدانی، مهار ادم و گلیوزیس و اثرات عملکرد جارب‌کنندگی رادیکال‌های آزاد مربوط دانستند (۵). استرس یکی از عواملی است که می‌تواند به شکل مزمن باعث افسردگی شود و مطالعات زیادی اثرات ضد افسردگی آگماتین را گزارش کردند. در سال ۲۰۱۵، NEIS گزارشی از افزایش دو تا ده برابری اثرات ضد افسردگی داروهای ضد افسردگی فلوکستین،

مزمّن سطح آگماتین تو سط گلوکوکورتیکوئیدها تعدیل می شود این نکته در بارداری اهمیت ویژه دارد، زیرا افت پایدار آگماتین می تواند توان اندوژن بدن برای مهار سمیت تحریکی، کنترل نیتریک اکساید و تعدیل محور استرس را کاهش داده و خطر اختلال در لانه گزینی، رشد جنین و پایداری بارداری را افزایش دهد (۳۱، ۳۲). در نهایت، با توجه به نقش مسیرهای آرژنین پلّی آمین و سیگنال دهی mTOR در تکثیر سلول های تروفکتودرم، ترشح اینترفرون تاو و رشد کنسپتوس، آگماتین به عنوان محصول آرژنین و تنظیم کننده سطح پلّی آمین ها در نقطه تلاقی «استرس، تغذیه و رشد جنین» اهمیت ویژه ای پیدا می کند و می تواند به عنوان یک هدف میانجی برای حمایت از بارداری بررسی قرار گیرد (۴، ۱۷).

ایمی پرامین، بوپروپیون با تجویز خوراکی آگماتین با دوز (یک هزارم) ۰/۰۰۱ میلی گرم به ازای وزن در تست معلق کردن دم موش گزارش کرد. این هم افزایی در کنار ایمنی و پرو فایل نوروشیمیایی قابل قبول آگماتین در کارآزمایی ها و مطالعات حیوانی، زمینه ای برای بررسی های بیشتر در جمعیت باردار با احتیاط های لازم فراهم می آورد. متاسفانه وقایع استرس آمیز باعث تغییر در سطح آنزیم آرژنین دکربوکسیلاز و آگماتین می شوند بدین صورت که آگماتین در استرس حاد افزایش می یابد و می توان از عملکرد آن در طی استرس حاد سود برد ولی متاسفانه در استرس مزمن سطح آنزیم آرژنین دکربوکسیلاز دچار تغییر می شود و مقدار آگماتین کاهش می یابد و این موضوع حائز اهمیت است و این نکته را مطرح می کند که در استرس

جدول ۱. نقش آگماتین در تنظیم مولکولی و فیزیولوژیک بارداری

| ردیف | مطالعه/رفرنس                                | مدل پژوهش                  | هدف مطالعه                                    | دوز آگماتین    | مسیرهای مولکولی/ فیزیولوژیک                                                                    | نتایج کلیدی                                     | پیام برای بارداری                                    |
|------|---------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| ۱    | Lenis et al., 2018 (Amino Acids)            | گوسفند                     | بررسی نقش آگماتیناز در دوره پیش از لانه گزینی | -              | مسیر پلّی آمین ها، اینترفرون تاو (IFN- $\tau$ )، ناقل کاتیونی اسیدهای آمینه (CAT-1)            | افزایش سنتر پلّی آمین و رشد تروفکتودرم          | حمایت از رشد اولیه جنین و حفظ بارداری (شواهد حیوانی) |
| ۲    | Lenis et al., 2016 (Amino Acids)            | سلول های تروفکتودرم گوسفند | بررسی اثر آگماتین بر عملکرد تروفکتودرم        | ۱۰-۰/۱ $\mu$ M | دکربوکسیلاز آرژنین، دکربوکسیلاز اورنیتین، مسیر سنتر پلّی آمین ها، اینترفرون تاو (IFN- $\tau$ ) | افزایش بیان ژن های پلّی آمین و ترشح IFN- $\tau$ | بهبود رشد و عملکرد اولیه تروفکتودرم                  |
| ۳    | Zhu et al., 2008 (Neurochem Int)            | موش صحرایی (استرس مزمن)    | بررسی اثر استرس بر آگماتین                    | ۵۰ mg/kg       | آرژنین دکربوکسیلاز، گلوکوکورتیکوئیدها، پاسخ به استرس                                           | کاهش آگماتین و آسیب نورونی ناشی از استرس        | نقش محافظتی در استرس دوران بارداری                   |
| ۴    | Liu, 2010 & Bergin (Neuroscience)           | موش صحرایی                 | بررسی اثر محافظت عصبی آگماتین                 | ۲۰-۱۰ mg/kg    | گیرنده ان متیل-دی-آسپاراتات (NMDA)                                                             | کاهش مرگ نورونی و بهبود حافظه                   | احتمال محافظت از مغز جنین در شرایط استرس             |
| ۵    | Kim et al., 2017 (Neuropharmacology)        | مدل حیوانی اوتیسم          | بررسی اثر آگماتین بر اختلالات عصبی            | ۴۰ mg/kg       | گیرنده ان متیل-دی-آسپاراتات (NMDA)، نیتریک اکساید سنتاز (NOS)                                  | کاهش آسیب عصبی و بهبود رفتار                    | حمایت از رشد عصبی جنین                               |
| ۶    | Wang et al., 2014 (Biology of Reproduction) | سلولی و گوسفند             | بررسی مسیر جایگزین سنتر پلّی آمین             | -              | مسیر آرژنین-آگماتین-پلّی آمین، آگماتیناز                                                       | اثبات مسیر جایگزین تولید پلّی آمین              | نقش حمایتی در رشد جنین و حفظ بارداری                 |

## محدودیت ها و چشن اندازه‌های آینده

با وجود افزایش شواهد در باره نقش بالقوه آگماتین در فرآیندهای مرتبط با بارداری، محدودیت‌های مهمی در منابع موجود مشاهده می‌شود. بخش عمده داده‌های در دسترس از مطالعات حیوانی و آزمایشگاهی حاصل شده‌اند و تعمیم مستقیم این یافته‌ها به شرایط فیزیولوژیک انسان باید با احتیاط انجام گیرد. همچنین، ناهمگونی در طراحی مطالعات، مدل‌های تجربی، دوزهای مورد استفاده و شاخص‌های ارزیابی، مقایسه و تفاسیر یکپارچه نتایج را دشوار می‌سازد. تعداد مطالعات انسانی محدود بوده و اغلب ماهیت مشاهده‌ای دارند که امکان استنتاج روابط علی را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، اطلاعات کافی در باره ایمنی مصرف آگماتین در دوران بارداری، دوز مؤثر و زمان‌بندی مناسب مداخله در دسترس نیست. تفاوت‌های گونه‌ای در مسیرهای متابولیک نیز ممکن است بر قابلیت تعمیم نتایج حیوانی به انسان تأثیر بگذارد. با توجه به این محدودیت‌ها، مطالعات آینده به‌ویژه کارآزمایی‌های بالینی کنترل‌شده، مطالعات کوهورت طولی و تحقیقات ترجمه‌ای برای بررسی دقیق نقش آگماتین در تنظیم متابولیسم پلی‌آمین‌ها، استرس اکسیداتیو و فرآیند لانه‌گزینی ضروری به نظر می‌رسد. همچنین استفاده از روش‌های آمیکس و نشانگرهای زیستی می‌تواند به درک مکانیسم‌های مولکولی کمک کند. طراحی مطالعات انسانی با حجم نمونه مناسب و کنترل متغیرهای مداخله‌گر می‌تواند شواهد قوی‌تری برای کاربرد بالقوه بالینی آگماتین در بارداری فراهم آورد.

## نتیجه‌گیری

مرور حاضر نشان می‌دهد که آگماتین، به‌عنوان متابولیت اندوژن آرژینین و میانجی مسیرهای پلی‌آمین، در نقطه‌ای تلاقی تغذیه، استرس و رشد جنین نقش کلیدی ایفا می‌کند. شواهد تجربی حاکی از آن است که این مولکول با تعدیل مسیرهای  $\text{NOS/NMDA/Ca}^{2+}$  و سیگنالینگ mTOR، علاوه بر تنظیم هموستاز پلی‌آمین‌ها و تقویت ترشح اینترفرون تائودر قبل از لانه‌گزینی، می‌تواند به پایداری بارداری و رشد مطلوب جنین کمک کند. همچنین، اثرات محافظت نوروئی، ضدالتهابی و ضداسترس آگماتین، آن را به یک نامزد بالقوه برای پیشگیری از پیامدهای نامطلوب استرس مادری از جمله اختلالات نوروتکاملی تبدیل می‌کند. با این حال، داده‌های انسانی هنوز محدود و پراکنده‌اند و تعیین دوز، ایمنی و کارایی آگماتین در بارداری نیازمند مطالعات

بالینی هدفمند است. در جمع‌بندی شواهد، باید تأکید شود که استنتاج‌های فعلی عمدتاً بر پایه مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی است و انتقال مستقیم این یافته‌ها به شرایط انسانی با محدودیت همراه است. مطالعات سلولی اطلاعات ارزشمندی درباره مکانیسم‌های مولکولی ارائه می‌دهند، اما قادر به بازتاب پیچیدگی تعاملات مادری-جنینی در شرایط واقعی نیستند. همچنین مدل‌های حیوانی، هرچند برای بررسی مسیرهای فیزیولوژیک مفید هستند، از نظر تفاوت‌های گونه‌ای در متابولیسم آرژینین و تنظیم هورمونی با انسان متفاوت‌اند. داده‌های انسانی موجود عمدتاً غیرمداخله‌ای بوده و شواهد سطح بالای بالینی هنوز در دسترس نیست. هرگونه پیشنهاد کاربرد بالینی آگماتین باید به‌عنوان فرضیه‌ای نیازمند آزمون در مطالعات آینده تلقی شود. طراحی کارآزمایی‌های کنترل‌شده می‌تواند به تعیین ایمنی و اثربخشی واقعی کمک کند. در مجموع، آگماتین را می‌توان یک مسیر حمایتی و امیدبخش در حفظ بارداری دانست که مستلزم پژوهش‌های ترجمانی بیشتر برای گذر از شواهد سلولی و حیوانی به مداخلات بالینی در انسان است.

## تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بم و تمامی پژوهشگرانی که با ارائه نتایج مطالعات خود زمینه انجام این مرور را فراهم کردند، صمیمانه قدردانی می‌کنند.

## حمایت مالی

این مطالعه بدون دریافت حمایت مالی مستقیم از هیچ سازمان یا نهاد دولتی یا خصوصی انجام شده است.

## ملاحظات اخلاقی

این پژوهش یک مطالعه مروری بوده و شامل مداخله بر روی انسان یا حیوان نبوده است؛ بنابراین نیاز به اخذ رضایت‌نامه آگاهانه یا کد اخلاق نداشته است. با این حال، تمامی اصول امانت‌داری علمی، استناددهی صحیح و رعایت حقوق مؤلفان در نگارش مقاله رعایت شده است.

## مشارکت نویسندگان

سینا معتمدی: جمع‌آوری منابع و نگارش اولیه مقاله، ابوالفضل حسن‌شاهی: تحلیل منابع و بازبینی علمی متن، محبوبه غضنفرآبادی: جمع‌آوری داده‌ها و ویرایش مقاله، رضا دهقانی: تفسیر فیزیولوژیک و فارماکولوژیک یافته‌ها، مجتبی مرتضوی:

دسترس‌ی آزاد

مجله دانشگاه علوم پزشکی جیرفت/ دوره ۱۲، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۴

مشارکت در نگارش و بازبینی نهایی، مولا محمدی: بازبینی علمی و اصلاحات تخصصی فیزیولوژی، امین حسن‌شاهی راویز: ایده‌پردازی، نظارت بر پژوهش، تفسیر نهایی نتایج و مسئولیت مکاتبات مقاله، تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه و تأیید کرده‌اند.

## References

- Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress and developmental programming of human health and disease risk: concepts and integration of empirical findings. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2010; 17(6):507-16
- Martin PM, Sutherland AE, Van Winkle LJ. Amino acid transport regulates blastocyst implantation. *Biology of Reproduction*. 2003;69(4):1101-8
- Piletz JE, Aricioglu F, Cheng J-T, Fairbanks CA, Gilad VH, Haenisch B, et al. Agmatine: clinical applications after 100 years in translation. *Drug Discovery Today*. 2013;18(17-18):880-93
- Wang X, Ying W, Dunlap KA, Lin G, Satterfield MC, Burghardt RC, et al. Arginine decarboxylase and agmatinase: an alternative pathway for de novo biosynthesis of polyamines for development of mammalian conceptuses. *Biology of Reproduction*. 2014;90(4):84;1-15
- Bazer FW, Kim J, Song G, Ka H, Tekwe CD, Wu G. Select nutrients, progesterone, and interferon tau affect conceptus metabolism and development. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1271(1):8.
- Zhu M-Y, Piletz JE, Halaris A, Regunathan S. Effect of agmatine against cell death induced by NMDA and glutamate in neurons and PC 12 cells. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2003;23(4):865-7.
- Yang X-C, Reis DJ. Agmatine selectively blocks then-methyl-d-aspartate subclass of glutamate receptor channels in rat hippocampal neurons. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1999;288(2):544-9.
- Galea E, Regunathan S, Eliopoulos V, FEINSTEIN DL, REIS DJ. Inhibition of mammalian nitric oxide synthases by agmatine, an endogenous polyamine formed by decarboxylation of arginine. *Biochemical Journal*. 1996;316(1):247-9
- Olmos G, DeGregorio-Rocasolano N, Regalado MP, Gasull T, Boronat MA, Trullas R, et al. Protection by imidazol (ine) drugs and agmatine of glutamate-induced neurotoxicity in cultured cerebellar granule cells through blockade of NMDA receptor. *British Journal of Pharmacology*. 1999;127(6):1317-26
- Barua S, Kim JY, Kim JY, Kim JH, Lee JE. Therapeutic effect of agmatine on neurological disease: focus on ion channels and receptors. *Neurochemical Research*. 2019;44(4):735-50
- Xu W, Gao L, Li T, Shao A, Zhang J. Neuroprotective role of agmatine in neurological diseases. *Current Neuropharmacology*. 2018;16(9):1296-305
- Guan L, Jia N, Zhao X, Zhang X, Tang G, Yang L, et al. The involvement of ERK/CREB/Bcl- 2 in depression-like behavior in prenatally stressed offspring rats. *Brain Research Bulletin*. 2013;1:99-8
- Zhu MY, Wang WP, Bisette G. Neuroprotective effects of agmatine against cell damage caused by glucocorticoids in cultured rat hippocampal neurons. *Neuroscience*. 2006;141(4):2019-27
- Spencer TE, Johnson GA, Bazer FW, Burghardt RC. Implantation mechanisms: insights from the sheep. *Reproduction*. 2004;128(6):657-68
- Bazer FW, Minela T, Johnson GA. Novel aspects of the physiology of pregnancy in domestic Ruminants. *Animals*. 2025;15(18):2672
- Lenis YY, Wang X, Tang W, Wu G, Bazer FW. Effects of agmatine on secretion of interferon tau and catecholamines and expression of genes related to production of polyamines by ovine trophectoderm cells. *Amino Acids*. 2016;48(10):2389-99
- Lenis YY, Elmetwally MA, Tang W, Satterfield C, Dunlap K, Wu G, et al. Functional roles of agmatinase during the peri-implantation period of pregnancy in sheep. *Amino Acids*. 2018;50(2):293-308
- Grillo MA, Lanza A, Colombatto S. Transport of amino acids through the placenta and their role. *Amino Acids*. 2008;34(4):517-23
- Gao H, Wu G, Spencer TE, Johnson GA, Bazer FW. Select nutrients in the ovine uterine lumen. III. Cationic amino acid transporters in the ovine uterus and peri-implantation conceptuses. *Biology of reproduction*. 2009;80(3):602-9
- Kimball SR, Shantz LM, Horetsky RL, Jefferson LS. Leucine regulates translation of specific mRNAs in L6 myoblasts through mTOR-mediated changes in availability of eIF $\epsilon$ E and phosphorylation of ribosomal protein S6. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(17):11647-52
- Murakami M, Ichisaka T, Maeda M, Oshiro N,

- Hara K, Edenhofer F, et al. mTOR is essential for growth and proliferation in early mouse embryos and embryonic stem cells. *Molecular and Cellular Biology*. 2004;24(15):6710-8
22. Kim J-Y, Burghardt RC, Wu G, Johnson GA, Spencer TE, Bazer FW. Select nutrients in the ovine uterine lumen. VIII. Arginine stimulates proliferation of ovine trophoblast cells through MTOR-RPS6K-RPS6 signaling cascade and synthesis of nitric oxide and polyamines. *Biology of Reproduction*. 2011; 84(1):70-8
23. Bazer FW, Johnson GA, Wu G. Amino acids and conceptus development during the peri-implantation period of pregnancy. *Cell Signaling During Mammalian Early Embryo Development*. 2015: 23-52
24. Wu G, Imhoff-Kunsch B, Girard AW. Biological mechanisms for nutritional regulation of maternal health and fetal development. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2012;4:26
- Wu G, Wu Z, Dai Z, Yang Y, Wang W, Liu C, et al. Dietary requirements of "nutritionally non-essential amino acids" by animals and humans. *Amino Acids*. 2013;44(4):1107-13
26. Nguyen Hox, Goracke-Postle CJ, Kaminski LL, Overland AC, Morgan AD, Fairbanks CA. Neuropharmacokinetic and dynamic studies of agmatine (decarboxylated arginine). *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1009(1):82-105
27. Bergin DH, Jing Y, Williams G, Mockett BG, Zhang H, Abraham WC, et al. Safety and neurochemical profiles of acute and sub-chronic oral treatment with agmatine sulfate. *Scientific Reports*. 2019; 9(1):1-13
28. Keynan O, Mirovsky Y, Dekel S, Gilad VH, Gilad GM. Safety and efficacy of dietary agmatine sulfate in lumbar disc-associated radiculopathy. An open-label, dose-escalating study followed by a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain Medicine*. 2010;11(3):356-68
29. Selye H. The evolution of the stress concept: Stress and cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology*. 1970;26(3):289-99
30. Szabo S, Tache Y, Somogyi A. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief "letter" to the editor# of nature. *Stress*. 2012;15(5):472-8.
31. Zhu M-Y, Wang W-P, Huang J, Feng Y-Z, Regunathan S, Bissette G. Repeated immobilization stress alters rat hippocampal and prefrontal cortical morphology in parallel with endogenous agmatine and arginine decarboxylase levels. *Neurochemistry International*. 2008;53(6-8):346-54
32. Zhu MY, Wang WP, Huang J, Regunathan S. Chronic treatment with glucocorticoids alters rat hippocampal and prefrontal cortical morphology in parallel with endogenous agmatine and arginine decarboxylase levels. *Journal of Neurochemistry*. 2007;103(5):1811-20
33. Mayeur C, Veuillet G, Michaud M, Raul F, Blottière HM, Blachier F. Effects of agmatine accumulation in human colon carcinoma cells on polyamine metabolism, DNA synthesis and the cell cycle. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2005;1745(1):111-23
34. Spencer TE, Johnson GA, Burghardt RC, Bazer FW. Progesterone and placental hormone actions on the uterus: insights from domestic animals. *Biology of Reproduction*. 2004;71(1):2-10
35. Bergin D, Liu P. Agmatine protects against  $\beta$ -amyloid 25-35 induced memory impairments in the rat. *Neuroscience*. 2010;169(2):794-811
36. Wang G, Gorbatyuk OS, Dayanithi G, Ouyang W, Wang J, Milner TA, et al. Evidence for endogenous agmatine in hypothalamo-neurohypophyseal tract and its modulation on vasopressin release and  $Ca^{2+}$  channels. *Brain Research*. 2002;932(1-2):25-36
37. Reis DJ, Regunathan S. Is agmatine a novel neurotransmitter in brain? *Trends in Pharmacological Sciences*. 2000;21(5):187-93
38. Herring CM, Bazer FW, Johnson GA, Seo H, Hu S, Elmetwally M, et al. Dietary supplementation with %0.4 L-arginine between days 14 and 30 of gestation enhances NO and polyamine syntheses and water transport in porcine placentae. *Journal of Animal Science and Biotechnology*. 2022;13(1):134
39. Zhou Y, Dou X, Zhang C, He R, Ding Y. Hyperammonemia in a pregnant woman with citrullinemia type I: a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):950.
40. Enthoven LF, Shi Y, Fay EE, Moreni S, Mao J, Honeyman EM, et al. The effects of pregnancy on amino acid levels and nitrogen disposition. *Metabolites*. 2023;13(2) ۲۰۲۳;(۲)۱۳
41. Morris Jr SM. Regulation of enzymes of the urea cycle and arginine metabolism. *Annual review of nutrition*. 2002;22(1):87-105
42. Kim J-Y, Burghardt RC, Wu G, Johnson GA, Spencer TE, Bazer FW. Select nutrients in the ovine uterine lumen. VIII. Arginine stimulates proliferation of ovine trophoblast cells through MTOR-RPS6K-RPS6 signaling cascade and synthesis of nitric oxide and polyamines1. *Biology of Reproduction*. 2011;84(1):70-8.
43. Bazer FW, Spencer TE, Johnson GA, Burghardt RC, Wu G. Comparative aspects of implantation.

- Reproduction. 2009;138(2):195-209
44. Kwon H, Wu G, Meininger CJ, Bazer FW, Spencer TE. Developmental changes in nitric oxide synthesis in the ovine placenta. *Biology of Reproduction*. 2004;70(3):679-86
45. Zavy MT, Geisert RD. Embryonic mortality in domestic species: CRC Press; 1994
46. Vonnahme K, Wilson M, Ford S. Conceptus competition for uterine space: different strategies exhibited by the Meishan and Yorkshire pig. *Journal of Animal Science*. 2002;80(5):1311-6
47. Chang M. Development of bovine blastocyst with a note on implantation. *The Anatomical Record*. 1952;113(2):143-61
48. Dai Z, Wu Z, Wang J, Wang X, Jia S, Bazer FW, et al. Analysis of polyamines in biological samples by HPLC involving pre-column derivatization with o-phthalaldehyde and N-acetyl-L-cysteine. *Amino Acids*. 2014;46(6):1557-64
49. Bazer FW, Kim J, Song G, Ka H, Wu G, Johnson GA, et al. Roles of selected nutrients in development of the porcine conceptus during pregnancy. *Control of Pig Reproduction IX*. 2013;159:68-74
50. Gootwine E. Meta-analysis of morphometric parameters of late-gestation fetal sheep developed under natural and artificial constraints. *Journal of Animal Science*. 2013;91(1):111-9
51. Li Q, Yin J-X, He R-R. Effect of agmatine on L-type calcium current in rat ventricular myocytes. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2002;23(3):219-24

## Agmatine and Pregnancy Maintenance: A Narrative Review of Molecular Mechanisms in the Regulation of Fetal Growth

Received: 15 Aug 2025

Accepted: 5 Oct 2025

Sina Motamedi<sup>1</sup>, Abolfazl Hassanshahi<sup>2</sup>, Mahboobeh Ghazanfarabadi<sup>3</sup>, Reza Dehghani<sup>4</sup>, Mojtaba Mortazavi<sup>1</sup>, Mola Mohammadi<sup>5</sup>, Amin Hassanshahi Raviz<sup>6\*</sup>

1. Clinical Research Development Unit, Pasteur Hospital, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran 2. Nursing Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran 3. Research Center, Pasteur Teaching Hospital, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran 4. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran 5. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Iranshahr University of Medical Sciences, Iranshahr, Iran 6. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran

### Abstract

**Introduction:** Agmatine, an endogenous metabolite of L-arginine, is recognized for its anti-inflammatory, neuroprotective, and stress-modulating properties through the inhibition of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors and calcium channels. Although its role in polyamine metabolism and mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling has been well-established, the specific role of agmatine in pregnancy maintenance and its underlying molecular mechanisms has not been comprehensively investigated. This review aimed to summarize the current evidence regarding the molecular mechanisms of agmatine in maintaining pregnancy, with a particular focus on polyamine metabolism, mTOR signaling, interferon tau (IFN- $\tau$ ) secretion, and stress modulation.

**Materials and Methods:** A comprehensive literature search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science for studies published between 2000 and 2025 using relevant keywords. Experimental, animal, and human studies investigating the role of agmatine in pregnancy and embryonic development were included.

**Results:** Evidence from experimental studies indicates that agmatine and its metabolizing enzyme, agmatinase, contribute to early pregnancy by promoting interferon tau (IFN- $\tau$ ) secretion and activating the polyamine biosynthetic pathway, thereby supporting trophoblast development and conceptus survival. Furthermore, the arginine–agmatine pathway enhances embryonic growth through activation of the mTOR signaling pathway and stimulation of cellular proliferation. Chronic stress has been associated with reduced agmatine levels and impaired arginine decarboxylase activity, which may increase the risk of pregnancy loss.

**Conclusion:** Agmatine may function as a key molecular mediator linking maternal stress, nutrition, and fetal development. However, the available evidence is derived predominantly from experimental and animal studies, while human data remain limited. Therefore, well-designed clinical studies are required to establish the safety, efficacy, and therapeutic potential of agmatine for improving pregnancy outcomes.

**Keywords:** Agmatine, Pregnancy, Polyamines, Arginine, Fetal development

**\*Corresponding Author:** Department of Physiology, Faculty of Medicine, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran

**Email:** hassanshahiamin@gmail.com

**Tel:** 09135894393

**Fax:** -