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

دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۲۴ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۱۳

سینا معتمدی[۱]، ابوالفضل حسن‌شاهی[۲]، محبوبه غضنفرآبادی[۳]، رضا دهقانی[۴]، مجتبی مرتضوی[۱]، مولا محمدی[۵]، امین حسن‌شاهی راویز[۶]*

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 ایرانشهر، ایرانشهر، ایران۶. 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 ان‌متیل-دی-آسپارتات 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 (۲۰۰۰-۲۰۲۵) 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 تائو ؤ فعال‌سازی مسیر پلی‌آمین، به رشد و بقای تروفواکتودرم کمک می‌کنند. همچنین، مسیر آرژینین 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 آرژینین 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، آرژینین، رشد جنین

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

ایمیل: hassanshahiamin@gmail.com **تلفن:** ۰۹۱۳۵۸۹۴۳۹۳ **نمابر: -**

[1] IFN-τ

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

مقدمه

استرس در دوران بارداری با فعال‌سازی محور هیپوتالاموس–هیپوفیز–آدرنال، از طریق تأثیر بر عملکرد جفت و محیط داخل‌رحمی، رشد عصبی جنین را مختل کرده و با افزایش خطر پیامدهای نامطلوب بارداری همراه است (۱) افزایش استرس و فعال‌سازی محور هیپوتالاموس–هیپوفیز–آدرنال در دوران بارداری ممکن است از طریق تأثیر بر عملکرد جفت و محیط داخل‌رحمی، بر رشد عصبی جنین اثر گذاشته و با افزایش خطر برخی پیامدهای نامطلوب بارداری همراه باشد (۲) و لزوم درمان‌هایی بر مبنای ملکول‌های درون زاد احساس می‌شود و در این بین آگماتین، متابولیت درون‌زاد، یک بیومولکول با نقش‌های نورومدولاتوری و متابولیک است که از طریق مهار گیرنده‌های ان‌متیل–دی–آسپارتات، تعدیل کانال‌های کلسیمی و مهار نیتریک اکساید سینتاز، اثرات ضدالتهابی، محافظت عصبی و ضداسترس اعمال می‌کند (۳، ۴). این مولکول همچنین در متابولیسم پلی‌آمین‌ها نقش دارد و به‌عنوان یک مسیر جایگزین برای تولید پوترسین، اسپرمیدین و اسپرمین عمل می‌کند که برای تکثیر سلولی و رشد جنینی ضروری هستند (۴، ۵). آگماتین چندین هدف مولکولی مرتبط با استرس اکسیداتیو/نیتروزاتیو و تحریک‌پذیری عصبی را تعدیل می‌کند: مهار ایزوآنزیم‌های نیتریک اکساید سینتاز و کاهش بار نیتریک اکساید، آنتاگونیسم انتخابی گیرنده‌های ان متیل دی آسپارتات NMDA و تعدیل کانال‌های Ca^{2+} که همگی با حفاظت عصبی و کاهش سمیت گلوتامات همسو هستند (۶–۹). مرورهای اخیر نیز بر اثرات ضدالتهابی/ نورون‌محافظ و پتانسیل درمانی آگماتین در بیماری‌های عصبی و استرس‌محور تأکید کرده‌اند (۱۰، ۱۱) این سازوکارها از منظر بارداری مهم‌اند، زیرا استرس مادری و گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند مسیرهای سیر سیگنالینگ شامل کیناز تنظیم‌شونده با سیگنال خارج‌سلولی، پروتئین متصل‌شونده به عنصر پاسخ‌دهنده به cAMP و پروتئین ضدآپوپتوز Bcl-2 ERK/CREB/Bcl-2 و ساختار–عملکرد نواحی عصبی جنین را دگرگون کنند و آگماتین— به‌عنوان مدولاتور این محورها می‌تواند 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). داده‌های سلولی و حیوانی نشان می‌دهند که آگماتین می‌تواند ترشح اینترفرون تائو، بیان ژن‌های مسیر پلی‌آمین و حتی کاتکول‌آمین‌ها را در سلول های تروفواکتودرم تعدیل کند؛ همچنین نقش آنزیم آگماتیناز در دوره‌ی قبل از جایگزینی برای رشد و عملکرد تروفوبلاست برجسته شده است (۱۶، ۱۷). این یافته‌ها با مشاهدات گسترده‌تر درباره‌ی اهمیت اسیدهای آمینه‌ی کاتیونی و انتقال‌دهنده‌هایشان (CATs) در رحم و کانسپتوس که شامل تروفوبلاست، اکتودرم، اندودرم و مزودرم اولیه می‌باشد. سازگار است (۱۸، ۱۹) و مسیر قابل اتکایی را برای پیوند دادن آگماتین با حفظ بارداری پیشنهاد می‌کند. سیگنالینگ mTOR-S6K-S6 برای رشدِ جنین و تکثیر تروفواکتودرم ضروری است و توسط اسیدهای آمینه (از جمله آرژنین/لوسین) و پلی‌آمین‌ها تنظیم می‌شود (۲۰–۲۲) . آرژنین نه‌تنها پیش‌ساز نیتریک اکساید و پلی‌آمین‌هاست، بلکه با فعال سازی mTOR-S6K-S6، تکثیر تروفواکتودرم را تحریک می‌کند (۲۲) بنابراین مسیر پلی‌آمین‌ها یعنی تولید آگماتین از آرژِنین می‌توانند از طریق mTOR-S6K-S6 به پیامدهای حفظ بارداری متصل شود (۴، ۲۱، ۲۲). داده‌های تغذیه‌ای–فیزیولوژیک در جانوران مزرعه‌ای نیز اهمیت تنظیم دقیق اسیدهای آمینه و پلی‌آمین‌ها را در دوره‌های بحرانی بارداری نشان داده‌اند (۲۳–۲۵) .با وجود این شواهد، تاکنون هیچ مقاله مروری که به‌طور اختصاصی و نظام‌مند به نقش آگماتین در حفظ بارداری و مکانیسم‌های مولکولی آن پرداخته باشد، منتشر نشده است. داده‌های انسانی در این زمینه بسیار محدود (۲۶–۲۸) و عمدتاً مشاهده‌ای هستند و اجماعی درباره ایمنی، دوز مؤثر و کارایی آگماتین در بارداری وجود ندارد هدف از این مطالعه مروری، بررسی یکپارچه مکانیسم‌های مولکولی آگماتین در حفظ بارداری شامل مسیر پلی‌آمین، سیگنالینگ mTOR، تنظیم ترشح اینترفرون تاو و تعدیل استرس اکسیداتیو/نیتروزاتیو می‌باشد. در این راستا، یافته‌های مطالعات سلولی، حیوانی و انسانی گردآوری، دسته‌بندی و تفسیر شده و شکاف‌های دانش موجود برای هدایت پژوهش‌های آتی ترسیم می‌گردد.

مرور منابع: این مرور روایتی با جستجو در پایگاه های PubMed، Scopus و Web of Science انجام شد. مقالات منتشرشده بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۴ با استفاده از کلیدواژه‌های Agmatine، Pregnancy، Polyamines، Arginine metabolism، Implantation و Stress باز یابی شدند. مطالعات حیوانی، سلولی و انسانی مرتبط با نقش آگماتین در بارداری وارد مرور شدند. مقالات غیرمرتبط، 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.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

آگماتین و متابولیسم پلی آمین‌ها

آگماتین و متابولیسم آرژینین

در استرس مکانیسم دفاعی ارگانیسم فعال شده و محور هیپوتالاموس هیپوفیز فعال می شود (۲۹، ۳۰). استرس با تغییراتی که در متابولیسم بسیاری از اسیدامینه‌ها از جمله آرژینین ایجاد می‌کند می تواند باعث نقص در رشد جنینی و افزایش احتمال سقط جنینی شود. یکی از پیامدهای مهم استرس، به‌هم‌خوردن هموستاز اسیدهای آمینه‌ای از جمله آرژنین و تغییر در زیست‌فراهمی پیش سازهای مسیرهای سیگنالینگ و پلی‌آمین‌ها ست که برای وقایع حیاتیِ قبل از لانه گزینی و ادامه بارداری ضروری‌اند (۱۷، ۲۳، ۳۱، ۳۲) . در این بستر، آگماتین به‌عنوان متابولیت درون‌زاد نا شی از دکربوک سیلا سیون آرژینین جایگاهی ویژه دارد زیرا م ستقیماً به متابولیِ سم پلی‌آمین‌ها و نیز تعدیل مسیرهای نورومدولاتوری مرتبط با استرس متصل می شود (۳، ۱۶، ۱۷). آگماتین یک متابولیت اندوژن ا ست که از تجزیه ال آرژینین توسط آرژینین دکربوکسیلاز بوجود می آیداین ماده دو م سیر تجزیه ای دارد و م سیرا صلی تجزیه ی آن م سیر تجزیه بوسیله آرژیناز است که ارنیتین بوجود می آید و سپس ارنیتین توسط ارنیتین دکربوکسیلاز تجزیه شده و تولید پوترسین می‌کند که در نهایت پوتر سین در تولید پلی آمین های ا سپرمین و ا سپرمیدین که برای تکثیر سلولی، فشردگی کروماتین و ر شد جنینی لازم هستند شرکت می کند. در کنار این مسیر، وجود مسیر جایگزین آرژنین آگماتین پلی‌آمین ها در کانسپتوس پستانداران نشان داده شده و به‌عنوان راهبرد مکمل برای تأمین پلی‌آمین‌های مورد نیاز در دوره‌های بحرانی رشد جنین مطرح است (۱۰، ۱۶، ۱۷). این مسیر فرعی تولید پلی آمین‌ها 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 اُرنیتین 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-τ) را در سلول‌های تروفواکتودرم 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 دکربوک سیلاز انجام ن شد م شاهده شد که فقط ۲۲٪ جنین‌ها از نظرمورفولوژیک رشد نرمال داشتند. این یافته‌ها حاکی از آن ا ست که آگماتین ممکن ا ست 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 ا ست (۳۳). از آن‌جا که اینترفرون تائو سیگنال شناسایی بارداری در ن شخوارکنندگان ا ست و با مهار لوتئولیز پروژ سترون را حفظ می‌کند افزایش آن مستقیماً به پایداری بارداری منجر می‌شود (۱۶، ۲۳). این نتایج با داده های 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). ومطالعات 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 رسپتوران ام دی 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 زیان باری از آن گزارش نشده است (۲۶، ۲۷). این نکته در بارداری اهمیت دارد زیرا استرس مادری با اختلال در مسیر سیگنالینگ شامل کیناز تنظیم شونده با سیگنال خارج سلولی، پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ‌دهنده به cAMP و پروتئین ضدآپوپتوز Bcl-2 و تغییرات ساختمانی عملکردی مغز جنین مرتبط است. تعدیل این محورها به‌واسطه‌ی آگماتین می‌تواند خطر اختلالات نوروتکاملی 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 نیتریک‌اکسید (NO)، پلی‌آمین ها و آگماتین است که پلی‌آمین‌ها نقش مهمی در رشد و تمایز سلولی بخصوص در دوره قبل از لا نه‌گزینی دار ند (۱۶). یکی از متابولیت های مهم در چرخه اوره ارنیتین است. اُرنیتین یک متابولیت کلیدی در چرخه اوره است که در میتوکندری با دریافت کرباموییل‌فسفات به سیترولین تبدیل می شود و این فرآیند برای

دسترسی آزاد

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

سنتز اوره و دفع نیتروژن اضافی ضروری است (۲۳، ۳۸). کربامیل فسفات از نظر فیزیولوژیک برای دفع آمونیاک و پیشگیری از افزایش آن (هیپرآمونمی) 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، اُرنیتین به عنوان پیش ساز اصلی سنتز پلی‌آمین‌ها عمل می‌کند که برای تکثیر سلولی و تکوین بافت‌های جنینی حیاتی هستند (۱۶، ۴۲)، (۱۷). بدین ترتیب، مسیرهای وابسته به اُرنیتین نه تنها در متابولیسم مادر، بلکه در رشد جنین و حفظ بارداری نقش اساسی ایفا می‌کنند.پیش نیاز تولید ارنیتین دو ماده به نام‌های دلتا پیرولین ۵ کربوکسیلات و گلوتامات گاما سمی آلدهید هستند که توسط آنزیم ارنیتین دلتا آمینوترانسفراز تبدیل به ارنیتین می‌شوند. در چرخه اوره، ترکیبات میانی دیگری علاوه بر کربامیل فسفات برای بازسازی آرژنین اهمیت حیاتی دارند که این ماده سیترولین نام دارد هم کربامیل فسفات و هم سیترولین 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، سیترولین به عنوان ماده اولیه برای تولید آرژنین، می‌تواند در دوران بارداری به تأمین مواد لازم برای ساخت نیتریک‌اکسید (NO) و پلی‌آمین‌ها کمک کند. آگماتین با تأثیر بر سیستم نیتریک‌اکسید سنتاز 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 داخل‌رحمی (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 آرژنین 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 آرژنین و سیترولین ظرفیت سنتز آگماتین را بالا می‌برد و ما می‌توانیم از وجود آگماتین در این شرایط بهره بگیریم.

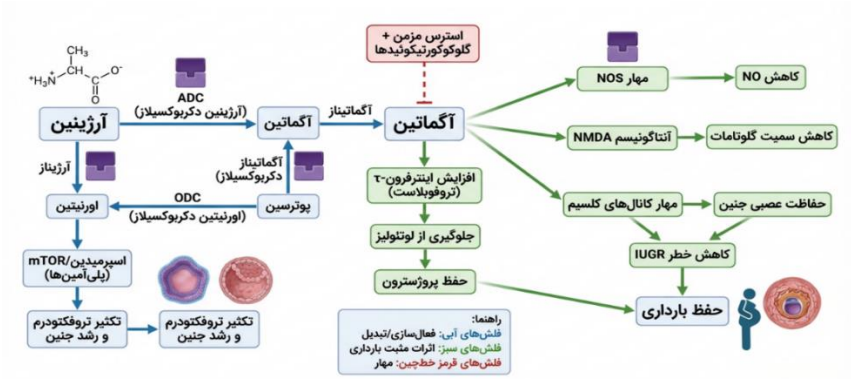
نقش آگماتین در بارداری

در بارداری مسیر تولید پلی‌آمین‌ها بخصوص در دوره پیش از لانه گزینی 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 ادهیژن، سازماندهی سیتواسکلتون و تهاجم بلاستوسیست در موش ضروری است (۲، ۲۳). از طرفی مطالعات نشان می‌دهد که در روزهای ۱۰ و ۱۵ حاملگی در لومن رحمی مقدار آرژنین بالاست (۴۶) و در روز چهلم بارداری، میزان آنزیم‌های آرژیناز 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 آمینه‌ی آرژنین 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). آرژنین علاوه بر آن‌که به‌طور مستقیم منبع سنتز پلی‌آمین‌ها ست، موجب القای بیان ژن‌های کدکننده آنزیم های کلیدی مانند ارنیتین دکربوکسیلاز و نیتریک‌اکسید سینتاز می شود (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 بارورشده تا پایان مرحله لانه‌گزینی، شامل زیگوت، مورولا و بلاستوسیست) متحمل تغییرات مورفواوژیک 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.و قبلا 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 آرژنین بوده و برای رشد جنینی حیاتی محسوب می شود. شیر رحمی مایعی غنی از مواد مغذی است که توسط سلول‌های پوششی رحم ترشح می‌شود و وجود اسیدآمینه آرژنین در آن برای رشد جنین حیاتی می‌باشد (۴۶). انتقال آرژنین 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 آرژنین دکربوکسیلاز آگماتیناز فعال می‌شود و بخشی از نیاز به پلی‌آمین‌ها را جبران می‌کند،

دسترسی آزاد

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

هرچند این جبران کامل نیست (۱۷، ۱۸). تنظیم هموستاز پلی‌آمین‌ها علاوه بر سنتز، از طریق پروتئین‌های ضدآنزیمی خانواده OAZ نیز صورت می‌گیرد. این حامل‌ها که آگماتین و پلی امین‌های اسپرمین و اسپرمیدین را به سلول‌ها وارد می‌کنند شامل SLCA3، SLCA2،SLC22A1 می‌باشند که قادر هستند هم آگماتین و هم پلی‌امین ها را به سلول وارد کنند و در مطالعاتی که در گوسفند انجام شده است گزارش کردند که حامل SLC22 تو سط بافت کانسپتوس بیان نمی شود. پس در دوران بارداری آرژینین می‌تواند وارد سلول‌های بافت جنین اولیه گوسفند شود و چون آرژینین خود با عث بیان اورنیتین دکربوکسیلاز 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 دکربوکسیلاز را دگرده کرده و علاوه بر آن تر شح پلی‌امین‌ها را افزایش می‌دهد ومی‌تواند غلظت پلی‌امین ها را در بافت جنین اولیه گوسفند تنظیم کندو انزیم دوم (OAZ2) که باعث دگرده شدن ارنیتین دکربوکسیلاز نمی شود و فقط تر شح پلی‌امین‌ها را افزایش می‌دهد بنابراین از این طریق به همو ستاز پلی‌امین‌ها در بارداری کمک می‌کند (۱۶). از طرفی آگماتین یک جز نرمال در محیط رحمی است و مسیر آرژینین دکربوکسیلاز –آگماتیناز یک مسیر فرعی و جبرانی فعال در باردایست 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، بخ شی از این شبکه جبرانی برای حفظ سطح پلی‌آمین‌ها در بارداری است (۵، ۴۸). بیان آنزیم آرژیناز در جفت گوسفند، نقش کلیدی آرژینین را در فرآیندهای ر شد جنین تأیید می‌کند. جفت گو سفند آنزیم آرژیناز را تولید می‌کند که ن شان‌دهنده اهمیت بالای ا سیدآمینه آرژینین در رشد و تکامل جنین است (۴۹) .تاکنون هیچ اثر منفی آگماتین بر روند بارداری گزارش ن شده ا ست، اما شواهد موجود نشان می‌دهند که برخلاف پلی‌آمین‌ها، آگماتین اثر مستقیم قابل توجهی بر تکثیر و م هاجرت سلول های تروفکتودرم ندارد. بنابراین نقش آگماتین در بارداری احتمالاً بیشتر به عنوان یک م سیر فرعی و پ شتیبان در متابولی سم آرژینین تعریف می شود و نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه وجود دارد (۱۶).



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

تفکیک سطح شواهد (سلولی، حیوانی و انسانی)

شواهد موجود درباره نقش آگماتین در بارداری از نظر سطح مطالعه ناهمگون است و لازم است به‌صورت تفکیک‌شده تفسیر شود. بخش عمده داده‌ها از مطالعات سلولی به‌دست آمده‌اند که نشان می‌دهند مسیر آگماتین–آرژینین می‌تواند بر متابولیسم پلی‌آمین، سیگنالینگ mTOR و بقای سلول‌های تروفکتودرم اثر بگذارد. در سطح حیوانی، مطالعات انجام‌شده در مدل‌های گو سفند و جوندگان ن شان داده‌اند که تغییر در فعالیت آنزیم‌های مرتبط با آگماتین با تنظیم لانه‌گزینی، رشد جنینی و پاسخ به ا سترس مرتبط ا ست. 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.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

آگماتین و استرس

آگماتین بلوک کننده رسپتورهای ان متیل دی آسپارتات ا ست .در بسیاری از مطالعات تروماتیک که فعال شدن بیش از حد این رسپتورها عوارض سیتوتوکسیتی در حیوان بوجود می‌اورد و فعال شدن بیش ازحد آنها باعث تولید نیتریک اکساید از آرژینین خواهد شد که نیتریک اکساید خود واسطه‌ای مهم در مرگ نورونی تلقی می شود. پس کنترل سمیت نورونی از طریق مهار تولید نیتریک اکساید امکان پذیر است. باتوجه به نقشی که آگماتین در بلوک رسپتورهای ان متیل دی آسپارتات بازی می‌کند (۱۹) و همچنین از طرفی مهارگر هر سه نوع ایزوفورم نیتریک اکساید سینتاز است (۸) قطعا 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 نورون ها می توانند منجر به ارتقای پیامدهای بالینی در این گروه از بیماران شوند (۱۲) در مطالعات الکتروفیزیولوژیک با استفاده از روش پچ کلمپ بر روی نورون های هیپوکمپ و میوسیت های بطنی موش صحرایی، مهار کانال‌های ان متیل در آسپارتات توسط آگماتین مشاهده شد. این یافته نشان می‌دهد که آگماتین می‌تواند با تأثیر بر کانال های گیرنده گلوتامات، اثرات تعدیل‌کننده بر فعالیت الکتریکی سلول‌های عصبی وقلبی داشته باشد. چنین تأثیری ممکن است پیامدهای مهمی در شرایط پاتولوژیک مرتبط با فعالیت بیش‌ازحد 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 (۱۸، ۵۰) از منظر بارداری، کنترل سمیت گلوتامات در بافت‌های عصبی جنین و نیز در جفت—که در شرایط استرس مادر مستعد افزایش تحریک‌پذیری و آسیب اکسیداتیو است—به پیشگیری از محدودیت رشد داخل‌رحمی و بهبود لانه‌گزینی کمک می‌کند. آگماتین ممکن است به پیشگیری از محدودیت رشد داخل‌رحمی 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 رسپتور های 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 به‌ویژه 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 دوگانه 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 می کند. در زمان استرس فعال شدن هیپوتالاموس وترشح وازوپر سین 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 میلی‌گرم به ازای وزن بدن از آگماتین برعلیه تغییرات ساختاری که توسط استرس محدود کردن اعمال می شود موثر است (۳۱). آگماتین می‌تواند اثرات کورتیکوسترون افزایش یافته را نرمالایز کند و از تغییرات وزن حیوانات تحت استرس جلوگیری کند بسیاری از این مطالعات به سمیت گلوتاماتی 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 ضدآپوپتوتیک،اثرات آنتی اکسیدانی، مهار ادم وگلیوزیس و اثرات عملکرد جاروب‌کنندگی رادیکال‌های آزاد مربوط دانستند (۵). استرس یکی از عواملی است که می‌تواند به شکل مزمن باعث افسردگی شود و مطالعات زیادی اثرات ضدافسردگی آگماتین را گزارش کردند. در سال ۲۰۱۵، NEIS گزارشی از افزایش دو تا ده برابری اثرات ضدافسردگی داروهای ضدافسردگی فلوکسیتین،

دسترسی آزاد

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

ایمی پرامین، بوپروپیون با تجویز خوراکی آگماتین با دوز (یک هزارم) ۰/۰۰۱ میلی‌گرم به ازای وزن در تست معلق کردن دم موش گزارش کرد. این هم‌افزایی در کنار ایمنی و پروفایل نوروشیمیایی قابل‌قبول آگماتین در کارآزمایی‌ها و مطالعات حیوانی، زمینه‌ای برای بررسی‌های بیشتر در جمعیت باردار با احتیاط‌های لازم فراهم می‌آورد. متاسفانه وقایع استرس آمیز باعث تغییر در سطح آنزیم آرژینین دکربوکسیلاز و آگماتین می‌شوند بدین صورت که آگماتین در استرس حاد افزایش می‌یابد و می‌توان از عملکرد آن در طی استرس حاد سود برد ولی متاسفانه در استرس مزمن سطح آنزیم آرژینین دکربوکسیلاز دچار تغییر می‌شود و مقدار آگماتین کاهش می‌یابد و این موضوع حائز اهمیت است و این نکته را مطرح می‌کند که در استرس مزمن سطح آگماتین تو سط گلوکوکورتیکوییدها تعدیل می شود این نکته در بارداری اهمیت ویژه دارد، زیرا افت پایدار آگماتین می‌تواند توان اندوژن بدن برای مهار سمیت تحریکی، کنترل نیتریک اکساید و تعدیل محور استرس را کاهش داده و خطر اختلال در لانه‌گزینی، رشد جنین و پایداری بارداری را افزایش دهد (۳۱، ۳۲). در نهایت، با توجه به نقش مسیرهای آرژینین پلی‌آمین و سیگنال‌دهی mTOR در تکثیر سلول‌های تروفکتودرم، ترشح اینترفرون تاو و رشد کنسپتوس، آگماتین به‌عنوان محصول آرژینین و تنظیم‌کننده سطح پلی‌آمین‌ها در نقطه تلاقی «استرس، تغذیه و رشد جنین» اهمیت ویژه‌ای پیدا می‌کند و می‌تواند به‌عنوان یک هدف میانجی برای حمایت از بارداری بررسی قرار گیرد (۴، ۱۷).

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 لانه‌گزینی	-	مسیر پلی‌آمین‌ها، اینترفرون تاو (IFN-τ)، ناقل کاتیونی اسیدهای آمینه (CAT-1)	افزایش سنتز پلی‌آمین و رشد تروفکتودرم	حمایت از رشد اولیه جنین و حفظ بارداری (شواهد حیوانی)
۲	Lenis et al., 2016 (Amino Acids)	سلول‌های تروفکتودرم گوسفند	بررسی اثر آگماتین بر عملکرد تروفکتودرم	۱۰–۰/۱ µM	دکربوکسیلاز آرژینین، دکربوکسیلاز اورنیتین، مسیر سنتز پلی‌آمین‌ها، اینترفرون تاو (IFN-τ)	افزایش بیان ژن‌های پلی‌آمین و ترشح IFN-τ	بهبود رشد و عملکرد اولیه تروفکتودرم
۳	Zhu et al., 2008 (Neurochem Int)	موش صحرایی (استرس مزمن)	بررسی اثر استرس بر آگماتین	۵۰mg/kg	آرژینین 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 ان‌متیل–دی–آسپارتات (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	۴۰mg/kg	گیرنده ان‌متیل–دی–آسپارتات (NMDA)، نیتریک‌اکساید 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 سنتز پلی‌آمین	-	مسیر آرژینین–آگماتین–پلی‌آمین، آگماتیناز	اثبات مسیر جایگزین تولید پلی‌آمین	نقش حمایتی در رشد جنین و حفظ بارداری

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

محدودیت ها و چشن اندازهای آینده

با وجود افزایش شـــواهد در باره نقش بالقوه آگماتین در فرآیندهای مرتبط با بارداری، محدودیت های مهمی در منابع موجود مشـاهده می‌شـود. بخش عمده داده‌های در دسـترس از مطالعات حیوانی و آزمایشگاهی حاصل شده‌اند و تعمیم مستقیم این یافته‌ها به شـرایط فیزیولوژیک انسـان باید با احتیاط انجام گیرد. همچنین، ناهمگونی در طراحی مطالعات، مدل‌های تجربی، دوزهای مورد استفاده و شاخص‌های ارزیابی، مقایسه و تفسیر یکپارچه نتایج را دشوار می سازد. تعداد مطالعات انسانی محدود بوده و اغلب ماهیت مشاهده‌ای دارند که امکان استنتاج روابط علّی را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، اطلاعات کافی درباره ایمنی مصـرف آگماتین در دوران بارداری، دوز مؤثر و زمان‌بندی مناسب مداخله در دسترس نیست. تفاوت‌های گونه‌ای در مسـیرهای متابولیک نیز ممکن اسـت بر قابلیت تعمیم نتایج حیوانی به انسـان تأثیر بگذارد. با توجه به این محدودیت‌ها، مطالعات آینده به‌ویژه کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده، مطالعات کوهورت طولی و تحقیقات ترجمه‌ای برای بررسـی دقیق نقش آگماتین در تنظیم متابولیسـم پلی‌آمین‌ها، اسـترس اکسـیداتیو و فرآیند لانه‌گزینی ضروری به نظر می‌رسد. همچنین استفاده از روش‌های اُمیکس و نشـانگرهای زیسـتی می‌تواند به درک مکانیسـم‌های مولکولی کمک کند. طراحی مطالعات انسـانی با حجم نمونه مناسب و کنترل متغیرهای مداخله‌گر می‌تواند شواهد قوی‌تری برای کاربرد بالقوه بالینی آگماتین در بارداری فراهم آورد.

نتیجه‌گیری

مرور حاضـر نشـان می‌دهد که آگماتین، به‌عنوان متابولیت اندوژن آرژینین و میانجی مسیرهای پلی‌آمینی، در نقطه‌ی تلاقی تغذیه، اسـترس و رشـد جنین نقش کلیدی ایفا می‌کند. شـواهد تجربی حاکی از آن اسـت که این مولکول با تعدیل مسـیرهای $NOS/NMDA/Ca^{2+}$و سیگنالینگ mTOR، علاوه بر تنظیم هموستاز پلی‌آمین‌ها و تقویت ترشح اینترفرون تائودر قبل از لانه گزینی، می‌تواند به پایداری بارداری و رشـد مطلوب جنین کمک کند. همچنین، اثرات محافظت نورونی، ضدالتهابی و ضداسترس آگماتین، آن را به یک نامزد بالقوه برای پیشـگیری از پیامدهای نامطلوب اسـترس 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 اسـت.در جمع‌بندی شـواهد، باید تأکید شـود که استنتاج‌های فعلی عمدتاً بر پایه مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی است و انتقال مستقیم این یافته‌ها به شرایط انسانی با محدودیت همراه اسـت. مطالعات سـلولی اطلاعات ارزشـمندی درباره مکانیسـم های مولکولی ارائه می‌دهند، اما قادر به بازتاب پیچیدگی تعاملات مادری–جنینی در شـرایط واقعی نیسـتند. همچنین مدل‌های حیوانی، هرچند برای بررسـی مسـیرهای فیزیولوژیک مفید هسـتند، از نظر تفاوت های گونه‌ای در متابولیسـم آرژینین و تنظیم هورمونی با انسـان متفاوت‌اند. داده‌های انسانی موجود عمدتاً غیرمداخله‌ای بوده و شواهد سطح بالای بالینی هنوز در دسـترس نیسـت. هرگونه پیشـنهاد کاربرد بالینی آگماتین باید به‌عنوان فرضیه‌ای نیازمند آزمون در مطالعات آینده تلقی شـود. طراحی کارآزمایی‌های کنترل‌شـده می‌تواند به تعیین ایمنی و اثربخشـی واقعی کمک کند. در مجموع، آگماتین را می‌توان یک مسـیر حمایتی و امیدبخش در حفظ بارداری دانسـت که مسـتلزم پژوهش‌های ترجمانی بیشـتر 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:

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

دسترسی آزاد

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

1. 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
2. Martin PM, Sutherland AE, Van Winkle LJ. Amino acid transport regulates blastocyst implantation. Biology of Reproduction. 2003;69(4):1101-8
3. 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
4. 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
5. 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.
6. 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.
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.
8. 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
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
10. 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
11. Xu W, Gao L, Li T, Shao A, Zhang J. Neuroprotective role of agmatine in neurological diseases. Current Neuropharmacology. 2018;16(9):1296-305
12. Guan L, Jia N, Zhao X, Zhang X, Tang G, Yang L, et al. The involvement of ERK/CREB/Bcl-٢in depression-like behavior in prenatally stressed offspring rats. Brain Research Bulletin. 2013;1:99-8
13. Zhu MY, Wang WP, Bissette G. Neuroprotective effects of agmatine against cell damage caused by glucocorticoids in cultured rat hippocampal neurons. Neuroscience. 2006;141(4):2019-27
14. Spencer TE, Johnson GA, Bazer FW, Burghardt RC. Implantation mechanisms: insights from the sheep. Reproduction. 2004;128(6):657-68
15. Bazer FW, Minela T, Johnson GA. Novel aspects of the physiology of pregnancy in domestic Ruminants. Animals. 2025;15(18):2672
16. 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
17. 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
18. Grillo MA, Lanza A, Colombatto S. Transport of amino acids through the placenta and their role. Amino Acids. 2008;34(4):517-23
19. 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
20. Kimball SR, Shantz LM, Horetsky RL, Jefferson LS. Leucine regulates translation of specific mRNAs in L6 myoblasts through mTOR-mediated changes in availability of eIF٤E and phosphorylation of ribosomal protein S6. Journal of Biological Chemistry. 1999;274(17):11647-52
21. Murakami M, Ichisaka T, Maeda M, Oshiro N,

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

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 trophectoderm 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 β-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-neurohypophysial tract and its modulation on vasopressin release and Ca2+ 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 trophectoderm 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.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

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

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]

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[1], Abolfazl Hassanshahi[2], Mahboobeh Ghazanfarabadi[3], Reza Dehghani[4], Mojtaba Mortazavi[1], Mola Mohammadi[5], Amin Hassanshahi Raviz[6*]

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-τ) 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-τ) 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:** -

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2026-11-10]