

تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر سطح سرمی هورمون‌های گنادوتروپین و سیرتوئین ۱ در موش‌های صحرایی نر با سندروم ترک مورفین*

عباس صارمی^۱، محمد پرستش^۲، مجتبی خانسوز^۳، مرتضی غفاری^۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۸/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۲۳

چکیده

هدف: مطالعه حاضر با هدف ارزیابی اثر هشت هفته تمرین مقاومتی بر سطح سرمی هورمون‌های گنادوتروپین و سیرتوئین ۱ در موش‌های صحرایی نر با سندروم ترک مورفین صورت گرفت. **روش:** در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر رت صحرایی نر نژاد ویستار (سن ۸ تا ۱۰ هفته‌ای، وزن 130 ± 30 گرم) به طور تصادفی به ۴ گروه سالم مقاومتی، مورفین مقاومتی، کنترل سالم و کنترل مورفین تقسیم شدند. پروتکل ایجاد اعتیاد از طریق دریافت دوزهای فزاینده ۰/۱ تا ۰/۴ میلی گرم بر میلی لیتر مورفین برای ۲۱ روز اجرا شد و در نهایت روز بیست و دوم علائم سندروم ترک مورفین به صورت شاخص‌های کمی بررسی شد. یک روز پس از پروتکل سندرم ترک مورفین، گروه‌های ورزشی برای هشت هفته تحت تمرین مقاومتی فزاینده قرار گرفتند (بالا رفتن از نردبان مخصوص به ارتفاع یک متر و با ۲۶ پله با فاصله ۴ سانتی متر سه جلسه در هفته). خونگیری ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی انجام شد و هورمون‌های گنادوتروپین و سیرتوئین ۱ با استفاده از روش الایزا مورد ارزیابی قرار گرفت و نهایتاً داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه بررسی شدند. **یافته‌ها:** هشت هفته تمرین مقاومتی موجب افزایش معنی‌دار سطوح سرمی هورمون گنادوتروپین در گروه سالم مقاومتی نسبت به گروه کنترل سالم شد، اما این اختلاف در گروه مورفین مقاومتی نسبت به گروه کنترل مورفین معنی‌دار نبود. در سطوح سیرتوئین ۱ در گروه مورفین مقاومتی نسبت به گروه کنترل مورفین افزایش معناداری مشاهده شد. **نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد تمرین مقاومتی می‌تواند همزمان با کاهش علائم سندروم ترک مورفین بر بهبود سطح سیرتوئین ۱ در موش‌های صحرایی نر با سندرم ترک مورفین موثر باشد.

کلیدواژه‌ها: تمرین مقاومتی، هورمون گنادوتروپین، سیرتوئین ۱، سندرم ترک مورفین

*. مقاله حاضر برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد نویسنده چهارم در دانشگاه اراک است.

۱. نویسنده مسئول: استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران. پست الکترونیک: a-saremi@araku.ac.ir

۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

۳. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

۴. کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

مقدمه

اعتیاد به مواد مخدر به طور فزاینده به یک مشکل عمده پزشکی و اجتماعی در سراسر جهان تبدیل شده است و در کشورهای ثروتمند و در حال توسعه به طور مشابه در حال رواج می‌باشد. استفاده بیش از حد یا مکرر از مواد مخدر به خود فرد، جامعه یا هر دو آسیب می‌رساند؛ بنابراین مطالعه در مورد اعتیاد بسیار مهم است (صارمی، خلجی و مومنی، ۱۳۹۴؛ جی و لی^۱، ۲۰۲۱). در ایران تریاک یکی از رایج‌ترین مواد مخدر در بین افراد مصرف‌کننده مواد است (رجبی زاده، رضانی و شکیبی، ۲۰۰۴). یکی از مشکلاتی که مصرف‌کنندگان مواد از آن رنج می‌برند، کاهش میل جنسی است. اپتیدهای شبه افیونی درون‌زا در بافت‌های مختلف دستگاه تناسلی مردانه وجود دارند که نشان می‌دهد ممکن است در عملکرد تولیدمثل نقش داشته باشند. اختلال نعوظ در مردانی که از مواد افیونی برای درمان اعتیاد به هروئین استفاده می‌کنند، گزارش شده است (کومار و سینگ^۲، ۲۰۱۵). مصرف مواد افیونی خوراکی مانند متادون با هیپوگنادیسم در ۸۹ درصد مردان همراه است و همچنین منجر به کاهش سطوح استرادیول، دی‌هیدروتستوسترون، هورمون لوتئینیزه‌کننده و هورمون محرک فولیکول می‌شود. این نقایص ممکن است به دلیل اثر نامطلوب داروهای اعتیاد آور بر غدد جنسی و هورمون‌ها باشد که به نوبه خود بر میل جنسی و تولید مثل تأثیر می‌گذارد (دنیل^۳، ۲۰۰۲). مطالعات نشان داده است که قرار گرفتن در معرض مورفین، آلکالوئید اصلی تریاک، یا اپتیدهای اپیوئیدی باعث اختلال در تنظیم عصبی غدد درون ریز ترشح هورمون‌ها از هیپوفیز قدامی و به ویژه کاهش ترشح هورمون لوتئینیزه‌کننده می‌شود. اختلال عملکردی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد منجر به اسپرم‌زایی نامناسب، کاهش تعداد اسپرم، کیفیت مایع منی، اختلال در نعوظ و در نهایت ناباروری خواهد شد (لاکوسکی و گبیرت^۴، ۱۹۸۱). مطالعات نشان می‌دهد که مورفین بر هورمون آزاد کننده گنادوتروپین اثر مهاري دارد. علاوه بر این، همانطور که مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند، تعدیل بازخورد منفی استروئیدهای جنسی بر ترشح

هورمون لو تئینزه کننده می تواند توسط مواد افیونی انجام شود (دلیل، ۲۰۰۲). در موش های نر، حساسیت هیپوتالاموس به بازخورد منفی توسط تستوسترون مورفین افزایش می یابد. به دلیل تأثیر مواد افیونی بر هورمون های جنسی، تغییرات در سطح این هورمون ها می تواند بر کیفیت و کمیت اسپرم در باروری مردان تأثیر بگذارد (سیکرو، دیویس، لارجینا، مایر و اسچلگل^۱، ۲۰۰۲). علیرغم تحقیقات فراوان در مورد اثرات مورفین بر سیستم های مختلف بدن، اثرات مصرف طولانی مدت تریاک بر سیستم غدد درون ریز به ویژه بر هورمون های جنسی به خوبی بررسی نشده است. بنابراین، رویه های تعدیل کننده اثرات منفی مورفین بر دستگاه تولید مثلی (از جمله اصلاح سبک زندگی) احتمالاً بستر تحقیقی خوبی برای بهبود ظرفیت باروری افراد معتاد فراهم می نماید.

ورزش و فعالیت بدنی به عنوان یک راهکار مؤثر و قوی غیردارویی برای پیشگیری و درمان مشکلات ناباروری پیشنهاد شده است (کرمی، آبیاریکی و جشن پور، ۱۳۹۹؛ صارمی، یوسف وند، پرستش، بیات و قهرمان، ۲۰۲۲). مطالعات نشان می دهند که فعالیت ورزشی با شدت متوسط منجر به بهبود ظرفیت باروری جنس نر می شود. در این راستا، صارمی، چنگیزی، شاوندی و ممینی (۱۳۹۲) گزارش کردند که شش ماه برنامه تمرین ورزشی در موش های چاق با شرایط طبیعی باروری منجر به افزایش حجم مایع منی، تعداد و تحرک اسپرم می گردد. همچنین شواهد نشان می دهد که چاق کردن موش ها با رژیم غذایی پرکالری موجب کاهش ظرفیت باروری آنها می شود و در پی آن انجام تمرین مقاومتی با بهبود شاخص های اسپرماتوزنز همراه می باشد (الهاشم، الخاطب، ساکر و الشهرانی^۲، ۲۰۱۴). در مجموع، مطالعات حاکی از آن هستند که ورزش با شدت متوسط احتمالاً از طریق سازوکارهایی چون بهبود وضعیت اندوکرائینی، استرس اکسیداتیو و ترکیب بدنی منجر به افزایش قدرت باروری جنس نر می شود (فخرپور و صابری، ۱۳۹۸؛ محمدیان و میلادی گرجی، ۱۳۹۹).

به هر حال، متأسفانه علی‌رغم شیوع بالای اعتیاد و مصرف مورفین و تأثیر مضر مصرف آن بر جنبه‌های مختلف فیزیولوژیک از جمله باروری، متأسفانه اطلاعات ما در خصوص راهکارهای بهبود و درمان پاسخ‌های فیزیولوژیک این افراد به ورزش از جمله تمرین مقاومتی به خوبی روشن نیست. نظر به اهمیت دو هورمون آزادکننده گنادوتروپین و سیرتوئین در حفظ قدرت باروری جنس نر، در تحقیق حاضر برای اولین بار محققان سعی بر این داشتند که تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر سطح سرمی هورمون‌های گنادوتروپین و سیرتوئین ۱ را در موش‌های صحرایی نر با سندروم ترک مورفین مورد بررسی قرار دهند.

روش

پژوهش حاضر از نوع تجربی است که به شیوه آزمایشگاهی در دانشگاه اراک انجام شد و به بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین مقاومتی بر سطح سرمی هورمون آزادکننده گنادوتروپین و سیرتوئین ۱ در موش‌های نر با سندروم ترک مورفین پرداخت. در این پژوهش ۴۰ سررت ۸ تا ۱۰ هفته‌ای نژاد ویستار و با دامنه وزنی 130 ± 30 گرم که هیچ‌گونه تحقیقی قبلاً روی آن‌ها انجام نشده بود، از دانشگاه بقیه‌الله خریداری شد. پس از انتقال موش‌ها به محیط آزمایشگاهی به منظور جلوگیری از استرس، تغییر شرایط فیزیولوژیکی به مدت دو هفته در شرایط جدید نگهداری شدند و به صورت گروه‌های ۴ تایی در آزمایشگاه جوندگان در قفسه‌های پلی کربنات شفاف در شرایط استاندارد چرخه ۱۲ ساعت روشنایی-تاریکی و میانگین درجه حرارت 22 ± 2 درجه سلسیوس و رطوبت ۴۰ تا ۶۰ قرار گرفتند. وضعیت آلاینده‌های هوا با توجه به شاخص استاندارد آلاینده‌ها در وضعیت سالم قرار داشت و همچنین برای ایجاد تهویه و جریان مناسب هوا از دو دستگاه تهویه هوا بدون صدا استفاده شد. موش‌ها در سیستم‌های پرورشی به طور معمول با غذاهای توصیه شده توسط مراکز تولید خوراک دام به صورت پلت تغذیه شدند. غذای مورد نیاز موش‌ها در این تحقیق از مرکز تولید انواع خوراک دام شرکت بهپرور تهیه شد و همراه با باتری‌های آب ۵۰۰ میلی لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی به صورت آزادانه در دسترس آنها قرار گرفت. پس از وزن کشی موش‌ها به طور تصادفی به ۴ گروه سالم مقاومتی (۱۰ سر)، مورفین مقاومتی

(۱۰سر)، کنترل سالم (۱۰سر) و کنترل مورفین (۱۰سر) تقسیم شدند. این مطالعه با کد اخلاق IR.ARAKU.REC.1401.030 توسط کمیته اخلاق دانشگاه اراک به تصویب رسیده است.

پروتکل سندروم ترک مورفین: به منظور القای اعتیاد به موش‌ها در گروه‌های

سندرم حاد ترک مورفین طبق پروتکل القای اعتیاد از محلول مورفین (شرکت تمد) و ساکروز ۳ درصد جهت کاهش تلخی ناشی از مورفین استفاده شد. جهت یکسان‌سازی شرایط در طول زمان پروتکل به گروه‌های تمرین مقاومتی، کنترل سالم نیز ساکروز ۳ درصد خوراندند. درصد حل شده مورفین، به ترتیب با دوزهای ۰/۱، ۰/۲، ۰/۳ و ۰/۴ میلی گرم بر میلی لیتر هر کدام برای ۴۸ ساعت و دوز ۰/۴ میلی گرم بر میلی لیتر برای بقیه روزها تا روز ۲۱ تجویز گردید. در پایان روز ۲۱، نالوکسان (شرکت سیگما، آمریکا) به میزان ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی به نمونه‌ها تزریق شد و علائم ترک اعتیاد از جمله پریدن، بالارفتن، خاراندن، دندان قروچه، قرمزی دور چشم، اسهال، لرزش، افتادگی پلک، نعوظ و روی دو پا ایستادن برای مدت ۳۰ دقیقه بررسی گردید (خلیلی نجف‌آبادی، باقری و هداوندخانی، ۱۳۸۴).

۹۹

99

مداخله تمرین مقاومتی: در این مرحله موش‌های گروه مورفین تمرین مقاومتی و

گروه سالم تمرین مقاومتی طبق پروتکل تمرین مقاومتی استاندارد به مدت ۸ هفته و هر هفته ۳ جلسه و هر جلسه ۳ نوبت تمرین کردند که هر نوبت شامل ۴ بار بالا رفتن از نردبان مخصوص به ارتفاع یک متر، با ۲۶ پله و با فاصله ۴ سانتی متر بود. بین هر نوبت ۳۰ ثانیه استراحت برای حیوانات در نظر گرفته شد. در این تمرین پس از بستن وزنه به دم حیوان، آنها وادار به صعود از نردبان شدند. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته شده به حیوان‌ها ۵۰ درصد وزن بدن آن‌ها بود که به تدریج افزایش یافت و در هفته آخر به ۲۰۰ درصد وزن بدن آن‌ها رسید (طالبی گرکانی و صفرزاده، ۱۳۹۲).

خون‌گیری و تحلیل بیوشیمیایی: ۴۸ ساعت پس از آخرین وهله تمرینی گروه‌ها با

ترکیبی از ۷۵ میلی گرم/کیلوگرم کتامین و ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم زایلازین بی‌هوش و کشته شدند. در مراحل مختلف ضمن رعایت مسائل اخلاقی سعی شد از هرگونه آزار جسمی و روش غیر ضروری اجتناب شود. خون‌گیری بعد از بی‌هوشی مستقیم از دهلیز

سمت راست قلب موش با سرنگ‌های تیوب‌دار ۱۰ سی‌سی انجام شد. خون دریافت شده در لوله‌های ژل‌دار کلاته ریخته شد و پس از قرار گرفتن به مدت ۱۰ دقیقه در شرایط دمای محیط و لخته زدن جهت سانتریفیوژ و برای آنالیز بیوشیمیایی، سرم از آن جدا گردید. اندازه‌گیری سطوح سرمی سیرتوئین ۱ (حساسیت ۰/۰۵ نانوگرم در میلی‌لیتر و محدوده سنجش ۱/۵ تا ۴۸ نانوگرم در میلی‌لیتر) و هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (حساسیت ۹/۳۷۵ پیکوگرم در میلی‌مول و محدوده سنجش ۱۵/۶۲۵ تا ۱۰۰۰ پیکوگرم در میلی‌مول) به وسیله کیت‌های الایزای شرکت زلیو مخصوص موش‌های صحرایی (ساخت کشور آلمان) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نهایتاً پس از تأیید توزیع نرمال داده‌ها توسط آزمون شاپیرو-ویلک، جهت تجزیه و تحلیل آماری از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی برای تجزیه و تحلیل سطوح سرمی و از آزمون تی برای تجزیه و تحلیل علائم سندروم ترک مورفین استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار اس.پی.اس.اس انجام گرفت.

یافته‌ها

میانگین و انحراف استاندارد وزن موش‌ها در طول پژوهش در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱: میانگین و انحراف استاندارد وزن بدن موش‌ها (گرم) در طول پژوهش

گروه متغیر	سالم مقاومتی	مورفین مقاومتی	کنترل سالم	کنترل مورفین
وزن پیش از مداخلات	۲۲/۷۲±۱۴۷	۲۰/۴۰±۱۴۳/۷۵	۲۵/۰۵±۱۴۶/۵	۴۹/۰۸±۱۴۳/۲۵
وزن بعد از تزریق نالوکسان	۱۶/۸۴±۱۹۸/۶۲	۱۴۲۰±۱۹۲/۵	۴۳/۹۲±۱۹۴/۲۵	۲۵/۴۸±۱۹۷
وزن پس از هفته هشتم تمرین	۲۸/۷۷±۳۰۵/۸۸	۳۴/۵۸±۲۸۴/۵	۱۳/۳۴±۲۸۲/۲۰	۵۸/۸۴±۲۹۴
وزن هنگام تشریح	۲۰/۲۸±۳۰۱/۶۲*	۹۶/۱۱±۲۷۸/۵	۱۴/۱۵±۲۷۹/۶۲	۵۸/۴۴±۲۹۲/۳۳*

* مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. * بیانگر اختلاف معنی‌دار با سایر گروه‌ها

به طوری که ملاحظه می‌شود پیش از مداخله تفاوت معنی‌داری در وزن گروه‌های مورد مطالعه وجود ندارد ($p=0/71$)، در حالی که هنگام تشریح وزن در گروه کنترل سالم نسبت به گروه سالم مقاومتی کاهش معنی‌داری دارد ($p=0/02$). همچنین وزن در گروه

۱۰۰

100

سال هفدهم، شماره ۸، تابستان ۱۴۰۲
Vol. 17, No. 68, Summer 2023

کنترل مورفین نسبت به گروه مورفین مقاومتی افزایش معنی داری پیدا کرد ($p=0/03$) (جدول ۱).

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در متغیرهای سطوح سرمی گنادوتروپین و سیرتوئین ۱ در جدول ۲ ارائه شده است. جهت بررسی مفروضه توزیع نرمال نمرات متغیرهای مورد مطالعه، از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد و نتیجه این آزمون بیانگر نرمال بودن توزیع نمرات بود ($p>0/05$). همچنین برای بررسی همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد و نتایج بیانگر عدم معنی داری آماره آن آزمون برای تمام متغیرهای وابسته بود ($p>0/05$). لذا شرط همگنی واریانس‌های بین گروهی نیز رعایت شده است.

جدول ۲: نتایج تحلیل واریانس سطوح سرمی گنادوتروپین و سیرتوئین در گروه‌های مورد مطالعه

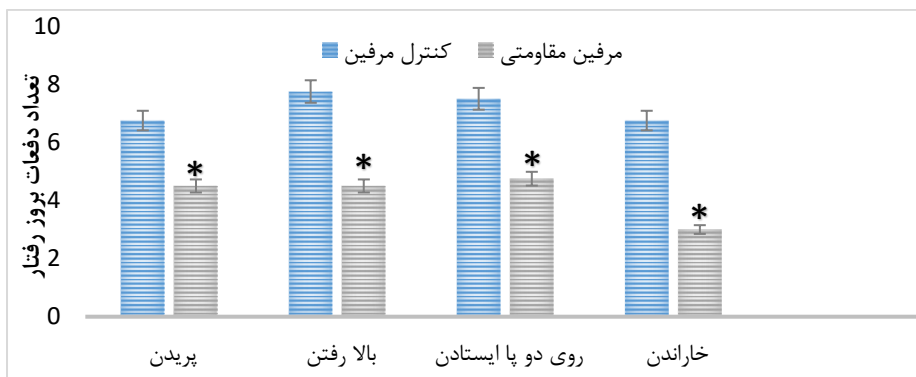
متغیر	منبع تغییرات	مجموع مجدورات	درجه آزادی	میانگین مجدورات	F	سطح معنی داری
سطوح سرمی گنادوتروپین	بین گروه‌ها	۳۰۶۵۴/۲۹	۳	۱۰۲۱۳/۰۹	۶/۱۲	۰/۰۰۲
	همراه گروه‌ها	۴۶۷۳۵/۱۷	۲۸	۱۶۶۹/۱۱		
	مجموع	۷۷۳۸۹/۴۶	۳۱			
سطوح سرمی سیرتوئین ۱	بین گروه‌ها	۴۰/۳۷۰	۳	۱۳/۴۵۷	۷/۲۷	۰/۰۰۱
	همراه گروه‌ها	۵۱/۸۰۰	۲۸	۱/۸۵۰		
	مجموع	۹۲/۱۶۹	۳۱			

نتایج جدول ۲ نشان داد اختلاف معنی داری بین گروه‌ها در سطوح سرمی گنادوتروپین ($p=0/002$ و $F=6/12$) و سطوح سرمی سیرتوئین ۱ ($p=0/001$ و $F=7/27$) وجود دارد. در جدول ۳ مقایسه سطوح سرمی هورمون‌های گنادوتروپین و سیرتوئین ۱ در گروه‌های مورد مطالعه آمده است.

جدول ۳: مقایسه سطوح سرمی گنادوتروپین و سیرتوئین ۱ در گروه‌های مورد مطالعه

متغیر	گروه‌ها	-	تفاوت میانگین‌ها	سطح معناداری
گنادوتروپین (پیکوگرم در میلی‌مول)	سالم مقاومتی	مورفین مقاومتی	۵۷/۰۷	*۰/۰۴۳
	سالم مقاومتی	کنترل سالم	۷۴/۱۳	*۰/۰۰۶
	کنترل مورفین	کنترل مورفین	۷۶/۷۳	*۰/۰۰۴
	مورفین	سالم مقاومتی	۵۷/۰۷	*۰/۰۴۳
	مقاومتی	کنترل سالم	۱۷/۰۶	۰/۸۷۳
		کنترل مورفین	۱۹/۶۶	۰/۷۷۱
		سالم مقاومتی	-۷۴/۱۳	*۰/۰۰۶
	کنترل سالم	مورفین مقاومتی	-۱۷/۰۶	۰/۸۳۷
		کنترل مورفین	۲/۶۰	۰/۹۹۹
	کنترل	سالم مقاومتی	-۷۶/۷۳	*۰/۰۰۴
	مورفین	مورفین مقاومتی	-۱۹/۶۶	۰/۷۷۱
		کنترل سالم	-۲/۶۰	۰/۹۹۱
	سالم مقاومتی	مورفین مقاومتی	۰/۶۵	۰/۷۷۵
		کنترل سالم	۲/۲۵	*۰/۰۱۳
	مورفین	کنترل مورفین	۲/۷۳	*۰/۰۰۲
سیرتوئین ۱ (نانوگرم در میلی لیتر)	مقاومتی	سالم مقاومتی	-۰/۶۵	۰/۷۷۵
		کنترل سالم	۱/۶۰	۰/۱۰۸
		کنترل مورفین	۲/۰۸	*۰/۰۲۳
		سالم مقاومتی	-۲/۲۵	*۰/۰۱۳
	کنترل سالم	مورفین مقاومتی	-۱/۶۰	۰/۱۰۸
		کنترل مورفین	۰/۴۸	۰/۸۹۴
	کنترل	سالم مقاومتی	۲/۷۳	*۰/۰۰۲
	مورفین	مورفین مقاومتی	-۲/۰۸	*۰/۰۲۳
		کنترل سالم	-۰/۴۸	۰/۸۹۴

تعداد دفعات بروز علائم سندروم ترک مورفین در دو گروه کنترل مورفین و مورفین مقاومتی در شکل ۱ آورده شده است.



شکل ۱: علائم سندرم ترک مورفین در گروه‌های مورد مطالعه

*بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های کنترل مورفین و مورفین مقاومتی

بررسی علائم سندرم ترک مورفین (پریدن، بالا رفتن، روی دو پا ایستادن، خاراندن) در گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از آزمون تی مستقل نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه مورفین مقاومتی نسبت به گروه کنترل مورفین وجود دارد ($p < 0.05$) (شکل ۱).

۱۰۳

103

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر نشان می‌دهد هشت هفته تمرین مقاومتی با افزایش میزان هورمون گنادوتروپین در موش‌های صحرایی نر سالم همراه است، در حالی که تمرین مقاومتی در گروه سندروم ترک مورفین تغییرات معنی‌داری را در سطوح این هورمون ایجاد نکرد. از طرفی برنامه تمرین مقاومتی موجب افزایش سطوح سرمی سیرتوئین ۱ در هر دو گروه سالم و مبتلا به سندرم ترک مورفین گردید و علائم سندروم ترک مورفین با کاهش معنی‌داری مواجه شد. از سویی، در مطالعات مختلف اثرات مثبت ورزش بر جنبه‌های باروری مردان و هورمون‌های جنسی تایید شده است. در این خصوص احمدی، فتحی، رشیدلمیر و امینیان (۱۳۹۷) دریافتند تمرین مقاومتی در مردان غیر ورزشکار منجر به افزایش سطوح هورمونی گنادوتروپین می‌شود. در پژوهش حاضر نیز مشاهده شد که هشت هفته تمرین مقاومتی موجب افزایش معنی‌داری سطوح ترشح هورمون آزادکننده گنادوتروپین در موش‌های نر صحرایی سالم می‌شود. همسو با پژوهش حاضر، مرادی و اکبرنژاد (۱۴۰۰) دریافتند که تمرینات مقاومتی با شدت فزاینده همزمان با

بهبود مقادیر هورمون‌های جنسی، منجر به تغییرات مثبت در روند اسپرماتوژنز افراد با مصرف مداوم و بالای شکر می‌شود. به نظر می‌رسد دلیل تناقض به میزان مصرف شکر در نمونه‌های مطالعه شده مربوط باشد، چرا که در بیشتر مطالعات پیشین نیز کاهش مصرف اسپرماتوژنز را به دنبال مصرف کننده ساکاروز گزارش کرده‌اند (ادخانی^۱ و همکاران، ۲۰۱۶). در این رابطه، همچنین برخی از پژوهش‌های تجربی نشان می‌دهند که رژیم غذایی با درصد قند بالا، عملکرد بیضه و فرآیند اسپرماتوژنز را مختل می‌کند (راتو، آلوز، سیلوا، سوآسا و اولیویرا^۲، ۲۰۱۶). در مطالعه حاضر مقدار ساکاروز استفاده شده ۳ درصد بوده است، اما در مطالعه تقی‌زاده، زرگری، دهناد، حبیبی و قادری (۱۳۹۷) از قند ۳۰ درصد استفاده شده بود و پیشنهاد گردید که رژیم غذایی سرشار از محلول ساکاروز می‌تواند باعث ایجاد مقاومت به انسولین، افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و ایجاد استرس اکسایشی و نهایتاً کاهش اسپرماتوژنز گردد. افزایش رادیکال‌های آزاد با توقف سیکل سلولی و افزایش نفوذپذیری غشای میتوکندری‌های خروجی سیتوکروم سی باعث آپوپتوز می‌شود که در نهایت می‌تواند منجر به کاهش تولید روزانه اسپرم شود (توالایی، فروزان‌بروجنی و نصراصفهان‌ی، ۲۰۱۸). استرس اکسیداتیو همچنین با تأثیر منفی بر هیپوفیز و گنادوترپین‌ها، می‌تواند بر فعالیت هورمون‌های جنسی و میزان باروری نقش داشته باشد (راتو و همکاران، ۲۰۱۶).

یکی دیگر از یافته‌های تحقیق حاضر این است که هشت هفته تمرین مقاومتی با افزایش معنی‌داری در سطح سرمی سیرتوئین ۱ همراه می‌باشد. در این ارتباط محققین دریافتند افزایش ظرفیت هوازی موش‌ها از طریق انجام تمرینات استقامتی با افزایش سطح و فعالیت سیرتوئین ۱ همراه است که نهایتاً به کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو منجر می‌شود (سارگا، نیکولت و لارن^۳، ۲۰۱۳). همچنین، گزارش شده است که بعد از ۶ هفته تمرین مقاومتی سطح سیرتوئین ۱ و بیوژنز میتوکندری در موش‌های سالم افزایش می‌یابد (کاسوسو و مارتینز^۴، ۲۰۱۵). به علاوه، افزایش معنی‌دار سطوح سیرتوئین ۱ پس از تمرین

1. Adekhunbi
2. Rato, Alves, Silva, Sousa & Oliveira

3. Sarga, Nikolett & Lauren
4. Casuso & Martinez

مقاومتی و هوازی نشان داده شده است. ظاهراً تمرینات مختلف ورزشی از طریق مسیرهای وابسته به فسفات و کلسیم و فعالیت آنزیم‌های کیناز وابسته به پروتئین کیناز فعال شده و کالמודولین، موجب افزایش سیرتوئین می‌گردد (پنگ، کوین، پنگ و یونگ^۱، ۲۰۲۰). همچنین متعاقب تمرین ورزشی، شارژ انرژی درون سلولی کاهش می‌یابد که این امر باعث فعال شدن پروتئین کیناز فعال شده و افزایش بیان ژن سیرتوئین ۱ می‌شود (سارگا و همکاران، ۲۰۱۳). از طرف دیگر، آزاد شدن کلسیم در پی انقباض عضلانی باعث فعال شدن کالמודولین و در ادامه باعث فعال شدن کلسی نورین و کالמודولین کیناز و افزایش بیان ژن سیرتوئین ۱ می‌گردد (پنگ و همکاران، ۲۰۲۰). علی‌رغم نتایج فوق، یافته‌های برخی از تحقیقات گذشته که با پژوهش حاضر متناقض است حاکی از تغییرات غیرمعنی‌دار سیرتوئین ۱ پس از تمرینات ورزشی می‌باشد. برای مثال یک جلسه تمرین استقامتی حاد با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه و شیب ۵ درصد تغییرات معنی‌داری را در مقادیر سیرتوئین ۱ موش‌های صحرایی ایجاد نکرد (هی‌وود، وادلی و مک‌کونل^۲، ۲۰۱۱). در پژوهش غیرهمسوی دیگر محققین دریافتند در پاسخ به تمرین استقامتی حاد (۴۵ دقیقه با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه با شیب ۱۸/۵ درصد روی نوارگردان) تغییر قابل ملاحظه‌ای در مقادیر سیرتوئین ۱ ایجاد نمی‌شود (سووا، آرگمان، گرهارت هینس و مزیان^۳، ۲۰۰۸). با توجه به اینکه محدودیت کالری دریافتی محرک قوی برای بهبود سطح سیرتوئین ۱ می‌باشد (هی‌وود و همکاران، ۲۰۱۱)؛ بنابراین به نظر می‌رسد یکی از علل اصلی تناقض در نتایج میزان محدودیت کالری ناشی از ورزش و یا دریافت غذایی مطالعات باشد. یکی دیگر از دلایل اختلاف به‌وجود آمده می‌تواند مغایر بودن نوع و شدت تمرینات باشد چرا که یک عامل مهم در تعیین شارژ انرژی درون سلولی است (سارگا و همکاران، ۲۰۱۳). با توجه به اینکه سیرتوئین ۱ یک پروتئین غیرفعال‌کننده وابسته به نیکوتینامید آدنین دی‌نوکلئوتید اکسید شده^۴ است و نشان داده شده است که نسبت نیکوتینامید آدنین

1. Peng, Qing, Peng & Yong
2. Heywood, Wadley & McConell
3. Suwa, Argmann, Gerhart Hines & Meziane

4. Nicotinamide adenine
dinucleotide oxidizing agent (NAD+)

دی‌نوکلئوتید اکسید شده به نیکوتینامید آدنین دی‌نوکلئوتید احیا شده^۱ تحت تأثیر تمرینات تک جلسه‌ای و با شدت بالا قرار نمی‌گیرد (ژانگ و کراوس^۲، ۲۰۱۰)، لذا به نظر می‌رسد تغییرات قابل ملاحظه در بیان و سطح پروتئین سیرتوئین^۱ مستلزم تمرینات ورزشی بلند مدت و مزمن می‌باشد. به‌طوری که نتایج تحقیقات پیشین نشان داده‌اند که تمرین ورزشی با شدت متوسط باعث بهبود ظرفیت اکسیداتیو سلول عضلانی و افزایش در نسبت نیکوتینامید آدنین دی‌نوکلئوتید اکسید شده به نیکوتینامید آدنین دی‌نوکلئوتید احیا شده می‌شود (یودین، یانگسان، سینکلایر و موریس^۳، ۲۰۱۶). احتمالاً دلیل دیگر تناقض به وجود آمده مغایر بودن شدت فعالیت می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند فعالیت‌های ورزشی منظم، نقش چشمگیری در تقویت سیستم ایمنی بدن دارند. اما فعالیت‌های ورزشی با شدت بالا ممکن است دستگاه ایمنی فرد را با اختلال مواجه کند و به التهاب حاد یا مزمن منجر شود (اله‌اشم و همکاران، ۲۰۱۴). در طی این گونه فعالیت‌ها سطوح شاخص‌های التهابی نیز به طور معنی‌داری افزایش پیدا می‌کند (احمدی و همکاران، ۱۳۹۷). همچنین گزارش شده که گونه‌های فعال اکسیژنی و فاکتورهای التهابی نقش مهمی در تغییرات سیرتوئین^۱ بازی می‌کنند، به‌طوری که با افزایش التهاب و رادیکال‌های آزاد با منشاء اکسیژن، سیرتوئین^۱ کاهش یافته و فعالیت آن دچار اختلال می‌شود (لوگاناثان، کانون، پانرسلوام و ماریازولوآنتونی^۴، ۲۰۱۸). از آنجا که در مطالعات ناهمسو از فعالیت با شدت بالا استفاده شده است، به نظر می‌رسد افزایش فاکتورهای التهابی در فعالیت با شدت بالا موجب اختلال در میزان سیرتوئین^۱ می‌گردد (کاسوسو و مارتینز، ۲۰۱۵).

مطالعه حاضر نشان داد تمرین مقاومتی در گروه مورفین تغییرات معنی‌داری را در سطوح هورمون گونادوتروپین به همراه ندارد. طبق بررسی محققان مطالعه حاضر ظاهراً در رابطه با تمرین مقاومتی به همراه مصرف مورفین مطالعه‌ای صورت نگرفته است. اغلب مطالعات انجام گرفته نشان می‌دهند که سیستم تولید مثلی در محور هیپوتالاموس / هیپوفیز

1. Nicotinamide adenine dinucleotide Hydrogen (NADH)
2. Zhang & Kraus
3. Uddin, Yaungson, Sinclair & Morris

4. Loganathan, Kannan, Panneerselvam & Mariajoseph-Antony

/گنادی از مواد مخدر تأثیری پذیرد (روشن خواه، غلامی و سلحشور، ۲۰۲۲). مورفین دارای اثر مهاری روی هورمون آزادکننده گنادوتروپین است (اژداری، فرزانه، رضوی، عرب دولت آبادی و حق پرست، ۲۰۲۱). لی^۱ و یوسفوند (۲۰۱۵) نشان دادند که سطوح گنادوتروپین با مصرف مورفین کاهش معنی داری را نشان می دهد. همچنین گزارش شده است که مصرف مورفین با هیپوگنادیسم، کاهش معنی دار سطوح استرادیول، دی هیدروتستوسترون، هورمون لوتئینی کننده و هورمون محرکه فولیکولی همراه است (کوهپایه، فارسی، حسینی و فتحی، ۱۳۹۹). از سوی دیگر پژوهش حاضر نشان داد که سطوح سیرتوئین ۱ در گروه تمرین مورفینی نسبت به گروه کنترل مورفینی به طور معنی دار بالاتر است. همسو با یافته های پژوهش حاضر، کوهپایه و همکاران (۱۳۹۹) دریافتند که تمرین تناوبی شدید نسبت به تمرین تداومی کم شدت، اثرات مثبت بیشتری بر بهبود بیان ژن سیرتوئین ۱ در موش های صحرایی چاق دارد. در همین راستا، مطالعه ای دیگر نیز افزایش سطوح سیرتوئین ۱ را پس از هشت هفته تمرینات پیلاتس در مردان معتاد در حال ترک گزارش کردند (فاخرپور، یآوری و صابری، ۲۰۲۱). غیرهمسو با این مطالعه، نشان داده شد که ۱۲ هفته تمرین شنا با شدت ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی تأثیری بر سطوح سیرتوئین ۱ موش های سالم ندارد (مارتن، کلتای، تاکدا، کوچ و بریتون^۲، ۲۰۱۵). این تضاد به وجود آمده ممکن است به دلیل تفاوت در نمونه های به کار گرفته شده باشد. در مطالعه حاضر موش های صحرایی همراه با سندرم ترک مورفین بوده اند، اما در مطالعه مارتون^۳ و همکاران (۲۰۱۵) از نمونه های سالم استفاده شده است. با توجه به اینکه مصرف مورفین گیرنده های اپیوئیدی را فعال می کند و سبب تولید استرس اکسیداتیو می شود، احتمالاً افزایش استرس اکسیداتیو موجب اختلال در سیرتوئین ۱ می گردد (اسکاربالوا، دراستیچووا و نووتنی^۴، ۲۰۱۳). از طرفی فعالیت ورزشی منظم می تواند موجب بهبود دفاع آنتی اکسیدانی، فشار اکسیداتیو و تغییرات سایتوکینی شود (راجمان، چاوالک و

1. Lee
2. Marton, Koltai, Takeda, Koch & Britton

3. Marton
4. Skrabalova, Drastichova & Novotny

سینکلایر^۱، ۲۰۱۸) که این موضوع می تواند دلیلی بر افزایش سطوح سیرتوئین ۱ در موش های تمرین کرده مبتلا به سندروم حاد ترک مورفین باشد.

این مطالعه دارای محدودیت هایی است، از جمله اندازه کوچک نمونه ها که ممکن است تعمیم نتایج را به خطر بیندازد. همچنین، به نظر می رسد در صورت اندازه گیری عوامل دیگر از جمله ظرفیت آنتی اکسیدانی و فاکتورهای التهابی، درک بهتری از روابط فیزیولوژیک بین متغیرها در این پژوهش به دست آورده شود. بر اساس آنچه از یافته های پژوهش حاضر حاصل شد به نظر می رسد تمرین مقاومتی می تواند همزمان با بهبود علائم ترک اعتیاد موجب افزایش سطوح سیرتوئین ۱ در موش های صحرایی نر مبتلا به سندرم ترک مورفین شود. اما این مداخله تغییرات معنی داری در سطوح هورمونی گنادوتروپین در موش های صحرایی نر همراه با سندرم ترک مورفین ایجاد نکرد. پیشنهاد می شود جهت شناخت کامل میزان اثربخشی تمرین مقاومتی بر سطح هورمون های موثر بر باروری (هورمون گنادوتروپین و سیرتوئین ۱) پژوهش های بیشتری انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

در پایان لازم است از معاونت پژوهشی دانشگاه اراک به جهت حمایت مالی این تحقیق مراتب تقدیر خود را اعلام بداریم. این مقاله حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد است و با همکاری معاونت پژوهشی دانشگاه اراک به اجرا درآمد (به شماره ۱۴۷۸۲ و تاریخ ۱۴۰۰/۴/۱) که مراتب تقدیر خود را از مسئولین تحقیق اعلام می داریم.

منابع

احمدی، سیدمهدی؛ فتحی، مهرداد؛ رشیدلمیر، امیر و امینیان، فرناز (۱۳۹۷). تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر سطح گرلین پلاسما و بیان ژن گرلین لنفوسیت مردان سالمند. *سالمند: مجله سالمندی ایران*، ۱۳(۴)، ۴۹۴-۵۰۵.

تقی زاده، افسانه؛ زرگری، فلور؛ دهناد، علیرضا؛ حبیبی، پریسا و قادری، رخساره (۱۳۹۷). تأثیر لاکتوباسیلوس های پروبیوتیکی بر وضعیت آنتی اکسیدانی موش های دیابتی شده با استرپتوزتوسین. *مجله علوم پزشکی رازی*، ۲۵(۱)، ۹۲-۹۹.

خلیلی نجف آبادی، محسن؛ باقری، علی و هداوندخانی، علی (۱۳۸۴). بررسی اثر مصرف مزمن مورفین بر فعالیت غده تیروئید در موش های صحرایی نر. *مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران*، ۱۷(۱)، ۶۷-۷۲.

صارمی، عباس؛ چنگیزی آشتیانی، سعید؛ شوندی، نادر و ممبینی، امین (۱۳۹۲). اثر شدت‌های مختلف تمرینی بر اسپرماتوزن و هورمون‌های تولید مثلی در موش های چاق. *نشریه علوم زیستی ورزشی*، ۵(۲)، ۸۱-۹۴.

صارمی، عباس؛ خلجی، حسن و مومنی، سهراب (۱۳۹۴). اثر تمرین مقاومتی بر سطح سرمی پروتئین واکنشگر C و فیبرینوژن در مردان معتاد به مواد مخدر. *فصلنامه علمی/اعتیاد پژوهی*، ۹(۳۶)، ۱۱۱-۱۲۴.

طالبی گرکانی، الهه و صفرزاده، علی رضا (۱۳۹۲). تاثیر شدت تمرین مقاومتی بر غلظت-ApoA سرم موش های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوسین. *مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران*، ۱۵(۲)، ۱۸۳-۱۸۹.

فخرپور، رقیه و صابری، یوسف (۱۳۹۸). تاثیر هفته هشتم تمرینات پیلاتس و حرکت الکتریکی بر شاخص‌های عملکرد ریوی و ظرفیت هوازی مردان معتاد به آمفتامین در حال ترک. *فصلنامه علمی/اعتیادپژوهی*، ۱۳(۵۱)، ۲۴۱-۲۵۸.

کرمی، جهانگیر؛ آبیاریکی، اکرام و جشن پور، محمد (۱۳۹۹). اثربخشی توانبخشی شناختی بر بهبود بازداري پاسخ در مردان مبتلا به سوء مصرف هروئین. *فصلنامه علمی/اعتیادپژوهی*، ۱۴(۵۶)، ۲۸۶-۲۹۷.

کوهپایه، زهرا؛ فارسی، سیروس؛ حسینی، سید علی و فتحی، ایمان (۱۳۹۹). اثر ۸ هفته تمرین تداومی متوسط و تناوبی شدید بر بیان ژن سیرتوئین-۱ و استیل کوآ دهیدروژناز با زنجیره بلند بافت قلب موش های صحرایی چاق. *مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش*، ۸(۱۶)، ۱۵۴-۱۶۷.

محمدیان، جواد و میلادی گرجی، حسین (۱۳۹۹). اثر تمرینات منظم شنا بر حافظه فضایی و مصرف میل مورفین در بچه موش های جدا شده از مادر در بزرگسالی. *کومش*، ۲۳(۱)، ۱۴۶-۱۵۴.

مردی، فرانک و اکبرنژاد، علی (۱۴۰۰). مقایسه اثر دو نوع تمرین اختیاری و استقامتی بر سطوح اینترلوکین ۶ و تستوسترون در موش های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک. *مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک*، ۲۴(۳)، ۴۱۲-۴۲۳.

References

- Adekunbi, D., Ogunsola, O., Oyelowo, O., Aluko, E., Popoola, A., & Akinboboye, O. (2016). Consumption of high sucrose and/or high salt diet alters sperm function in male Sprague–Dawley rats. *Egyptian journal of basic and applied sciences*, 3(2), 194-201.
- Ajdary, M., Farzan, S., Razavi, Y., Arab dolatabadi, A., & Haghparast, A. (2021). Effects of morphine on serum reproductive hormone levels and the expression of genes involved in fertility-related pathways in male rats. *Iranian journal of pharmaceutical research*, 20(1), 153-164.
- Alhashem, F., Alkhateeb, M., Sakr, H., & Alshahrani, M. (2014). Exercise protects against obesity-induced semen abnormalities via downregulating stem cell factor, upregulating Ghrelin and normalizing oxidative stress. *Excli Journal*, 13, 551-572.
- Casuso, A., & Martinez, A. (2015). Quercetin supplementation does not enhance cerebellar mitochondrial biogenesis and oxidative status in exercised rats. *National institutes of health*, 35(7), 585-591.
- Cicero, T., Davis, L., LaRegina, M., Meyer, E., & Schlegel, M. (2002). Chronic opiate exposure in the male rat adversely affects fertility. *Pharmacology biochemistry and behavior*, 72, 157-163.
- Daniell, H. (2002). Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *The journal of pain*, 3, 377-384.
- Fakherpour, R., Yavari, Y., & Saberi, Y. (2021). The effect of eight weeks of pilates training on total antioxidant capacity and c-reactive protein in the blood in men addicted to methamphetamine who are quitting. *National institutes of health*, 10(2), 44-52.
- Heywood, S., Wadley, G., & McConell, G. (2011). The effect of acute exercise on skeletal muscle SIRT1. *Exercise physiology and metabolism laboratory*, 59(6), 177-184.
- Ji, Q., & Li, X. (2021). Mechanism of dopaminergic nerve transmission in different doses of morphine addiction and stress-induced depression. *Journal of healthcare engineering*, 21(2), 9987441-9987449.
- Kumar, N., & Singh A. (2015). Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. *Journal of human reproductive sciences*, 8, 191-196.
- Lakoski, J., & Gebhart, F. (1981). Attenuation of morphine's depression of serum luteinizing hormone by lesions in the amygdale. *Neuroendocrinology*, 33, 105-111.
- Lee, M., & Yousefvand, N. (2015). Impact of morphine dependency and detoxification by methadone on male's rat reproductive system. *National institutes of health*, 13(5), 275-282.
- Loganathan, C., Kannan, A., Panneerselvam, A., & Mariajoseph-Antony, L. (2018). The possible role of sirtuins in male reproduction. *Molecular and cellular biochemistry*, 476(7), 2857-2867.
- Marton, O., Koltai, E., Takeda, M., Koch, L., & Britton S. (2015). Mitochondrial biogenesis associated factors underlie the magnitude of

- response to aerobic endurance training in rats. *National institutes of health*, 467(4), 779-788.
- Peng, Z., Qing, Z., Peng, Y., & Yong, W. (2020). Effects of resistance/aerobic exercise on skeletal muscle AMPK/Sirt1 signaling pathway in rats with muscular attenuation syndrome. *National institutes of health*, 13(7), 5305-5311.
- Rajabzade, G., Ramezani, M., & Shakibi, M. (2004). Prevalence of opium addiction in Iranian drivers. *Journal of medical sciences*, 4, 210-213.
- Rajman, L., Chwalek, K., & Sinclair, A. (2018). Therapeutic potential of NAD-boosting molecules *National institutes of health*, 27(3), 223-229.
- Rato, L., Alves, M., Silva, B., Sousa, M., & Oliveira, P. (2016) Sirtuins: novel players in male reproductive health. *Current medicinal chemistry*, 23(11), 1084-1099.
- Roshankhah, S., Gholami, M. R., & Salahshoor, M. (2020). Evaluation of male infertility treatment following Rhus coriaria extract administration on rats exposed to morphine. *National institutes of health*, 47(8), 6073-6081.
- Saremi, A., Yousefvand, Z., Parastesh, M., Bayat, & M., Gahreman, D. (2022). Aerobic training mitigates the negative impact of diabetes on fertility. *National institutes of health*, 54(1), 14306-14312.
- Sarga, L., Nikolett, H., & Lauren, K. (2013). Aerobic endurance capacity affects spatial memory and SIRT1 is a potent modulator of 8- oxoguanine repair. *National institutes of health*, 252, 1-21.
- Skrabalova, J., Drastichova, Z., & Novotny, J. (2013). Morphine as a potential oxidative stress-causing agent. *National institutes of health*, 10(4), 367-372.
- Suwa, M., Argmann, C., Gerhart Hines, Z., & Meziane, H. (2008). Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell*, 127(6), 1109-1122.
- Tavallaei, M., Forouzan Boroojeni, S., & Nasr Esfahani, M. (2018). Identification of sperm cell death biology. *Journal of Shahrekord university of medical sciences*, 20(4), 100-118.
- Uddin, G., Youngson, N., Sinclair, D., & Morris, M. (2016). Head to head comparison of short-term treatment with the NAD⁺ precursor nicotinamide mononucleotide (NMN) and 6 weeks of exercise in obese female mice. *National institutes of health*, 7, 258-569.
- Zhang, T., & Kraus, W. (2010). SIRT1-dependent regulation of chromatin and transcription: Linking NAD metabolism and signaling to the control of cellular functions. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-proteins and proteomics*, 1804(8), 1666-16675.

