

The Effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) Combined with Coenzyme Q10 Supplementation on Bone Morphogenetic Protein-6 (BMP-6) Growth in Obese Male Rats

Nooshin Nosrati Satlu¹, Jabbar Bashiri², Morteza Nikkhesal³

1. Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities and Educational Sciences, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran. E-mail: nushin2021irib@gmail.com
2. Corresponding Author, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities and Educational Sciences, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran. E-mail: bashiri.jabbar@iaut.ac.ir
3. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran. Email: morteza.nikkhesal@yahoo.com

Article Info

Article type:

Research

Article history:

Received:

19 November 2024

Received in revised form:

14 December 2024

Accepted:

10 February 2025

Published online:

5 March 2025

Keywords:

BMP-6,
coenzyme Q10,
HIIT.

ABSTRACT

Introduction: Considering the role of high-intensity interval training (HIIT) and coenzyme Q10 in improving obesity, the present study aimed to determine the effect of HIIT combined with coenzyme Q10 supplementation on BMP-6 growth in obese male rats.

Methods: In this experimental study, 30 male Wistar rats were randomly divided into six groups: 1) Lean reference, 2) Obese reference, 3) Obese control, 4) Obese supplement, 5) Obese exercise, and 6) Obese exercise+supplement. The lean reference and obese reference groups were euthanized at the beginning of the study. The exercise groups underwent a 12-week HIIT program. A 500 mg/kg coenzyme Q10 supplement was administered via gavage to the rats in the supplemented groups. BMP-6 levels in blood were measured using the ELISA method. Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA).

Results: BMP-6 levels in the obese training group decreased compared to the lean reference group ($P < 0.001$) and increased compared to the obese control group ($P = 0.032$). In the obese supplement group, BMP-6 levels decreased significantly compared to the lean reference group ($p < 0.001$). In the obese exercise+supplement group, BMP-6 levels decreased significantly compared to the lean reference group ($p < 0.001$). However, no significant differences were observed between the three obese supplements, obese reference, and obese control ($p > 0.05$) groups.

Conclusion: Twelve weeks of HIIT significantly increased BMP-6 levels in obese samples. However, administering coenzyme Q10 alone or combined with HIIT for 12 weeks did not significantly increase BMP-6 levels.

Cite this article: Nosrati Satlu, N., Bashiri, J., Nikkhesal, M. The Effect of High-Intensity Interval Training (HIIT) Combined with Coenzyme Q10 Supplementation on Bone Morphogenetic Protein-6 (BMP-6) Growth in Obese Male Rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2025; 16 (4): 39-56.

DOI: <http://doi.org/10.22059/jsb.2025.385659.1663>.



Journal of Sport Biosciences by University of Tehran Press is licensed under [CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).
| Web site: <https://jsb.ut.ac.ir/> | Email: jsb@ut.ac.ir.

Extended Abstract

Introduction

Engaging in sports activities is associated with a reduction in health-related issues, including obesity. High-intensity interval training (HIIT) is recommended for its time-saving benefits, simultaneous improvement of both aerobic and anaerobic capacities, and higher intensity levels. Bone morphogenetic proteins (BMPs) are part of the transforming growth factor β (TGF) superfamily. Initially, it was believed that BMPs exclusively contributed to bone and cartilage growth, as they were first isolated from bone extracts. However, over time, additional functions of BMPs have been identified, particularly their roles in regulating metabolism and growth. Furthermore, various sports supplements have been studied for their potential to aid weight loss, with coenzyme Q10 being one of the most commonly researched. Coenzyme Q10 is a crucial component of the electron transport chain, which accelerates mitochondrial metabolism and releases biological energy. Research has shown that coenzyme Q10 supplementation, along with the potential increase in BMP-6 due to exercise, can help prevent oxidative stress-induced damage, particularly during intense physical activities like HIIT. Consequently, this study aimed to investigate the effects of HIIT combined with coenzyme Q10 supplementation on BMP-6 levels in obese male rats.

Methods

In the present study, we used 30 male Wistar rats, each 21 days old, with an average weight of 40 ± 15 grams. The rats were kept in a controlled environment with temperatures maintained between 20 and 22 degrees Celsius, a light/dark cycle of 12 hours each, and unrestricted access to water and a special rat diet. The study consisted of six groups: 1) lean reference, 2) obese reference, 3) obese control, 4) obese supplement, 5) obese exercise, and 6) obese exercise + supplement. To induce obesity, the rats were fed a high-fat diet comprising 77% fat, 14% protein, and 9% carbohydrates. At the beginning of the research, an exercise capacity test was conducted to estimate their VO_{2peak} . The obese control and obese supplement groups did not participate in any exercise interventions throughout the duration of the study, while the obese exercise and obese exercise + supplement groups engaged in high-intensity interval training (HIIT) on a treadmill for 12 weeks, five days a week, at 85-90% of their maximum speed. Rats in the

supplemented groups received 500 mg of Coenzyme Q10 per kilogram of body weight, also administered five days a week. To measure Bone Morphogenetic Protein 6 (BMP-6) levels in the blood, we utilized the Rat BMP-6 ELISA Kit manufactured by Abbexa, England. To analyze the impact of the exercise intervention on the dependent variables, we employed one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Bonferroni's post hoc test. All statistical analyses were conducted at a significance level of $p \geq 0.05$.

Results

The results from a one-way analysis of variance indicated a significant difference in the mean values of BMP-6 among the studied groups ($p < 0.001$, $F(5, 29) = 20.383$). Bonferroni's post hoc test further revealed significant differences in several comparisons: between the obese exercise group and both the lean group ($p < 0.001$) and the obese control group ($p = 0.032$), between the obese supplement group and the lean reference group ($p < 0.001$), and between the exercise + obese supplement group and the lean reference group ($p < 0.001$). In all other cases, no significant differences were found ($p > 0.05$).

Conclusion

According to the results, the 12-week HIIT (High-Intensity Interval Training) intervention significantly increased BMP-6 levels in the blood of rats that had experienced reduced levels due to obesity. However, neither coenzyme Q10 supplementation alone nor in combination with HIIT resulted in a significant increase in BMP-6 levels compared to the obese control group. Furthermore, the BMP-6 levels in the treatment groups were still significantly lower than those in the lean reference group. In other words, the notable reduction of BMP-6 levels associated with obesity persisted even with the 12-week HIIT intervention or coenzyme Q10 supplementation, whether used alone or in combination. Additionally, our literature review did not find any studies that simultaneously examined the effects of coenzyme Q10 supplementation and HIIT, either separately or together, on BMP-6 levels in the context of obesity. This suggests that this is the first study to investigate these factors concurrently, indicating a need for further research in this area.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines:

Funding:

Authors' contribution:

Conflict of interest:

Acknowledgments:

تأثیر تمرین تناوبی شدید (HIIT) همراه با مکمل دهی کوآنزیم Q10 بر رشد پروتئین مورفوزنتیک-۶ (BMP-6) در موش‌های صحرایی نر چاق

نوشین نصرتی ساتلو^۱، جبار بشیری^۲، مرتضی نیک‌خصال^۳

۱. گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی و تربیتی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. رایانامه: nushin2021irib@gmail.com

۲. نویسنده مسئول، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی و تربیتی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. رایانامه: bashiri.jabbar@iaut.ac.ir

۳. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران. رایانامه: morteza.nikkhesal@yahoo.com

اطلاعات مقاله	چکیده
نوع مقاله: پژوهشی	مقدمه: با توجه به نقش تمرین تناوبی شدید (HIIT) و نیز کوآنزیم Q10 در بهبود وضعیت چاقی، هدف از تحقیق حاضر تعیین تأثیر HIIT همراه با مکمل دهی کوآنزیم Q10 بر رشد BMP-6 در موش‌های صحرایی نر چاق بود.
تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۸/۲۹	روش پژوهش: در تحقیق تجربی حاضر ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی در شش گروه شامل ۱. مرجع لاغر، ۲. مرجع چاق، ۳. کنترل چاق، ۴. مکمل چاق، ۵. تمرین چاق و ۶. تمرین+مکمل چاق قرار گرفتند. گروه‌های مرجع لاغر و مرجع چاق در ابتدای مطالعه قربانی شدند. گروه‌های تمرینی به مدت ۱۲ هفته تحت برنامه HIIT قرار گرفتند. ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مکمل کوآنزیم Q10 به موش‌های گروه‌های مکمل گاوآژ شد. مقادیر BMP-6 در خون با استفاده از روش الایزا اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه تجزیه و تحلیل شد.
تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۰۹/۲۴	یافته‌ها: مقادیر BMP-6 در گروه تمرین چاق نسبت به گروه مرجع لاغر کاهش ($P<0/001$) و نسبت به گروه کنترل چاق افزایش ($P=0/032$)، در گروه مکمل چاق نسبت به گروه مرجع لاغر کاهش ($P<0/001$) و نیز در گروه تمرین+مکمل چاق نسبت به گروه مرجع لاغر کاهش ($P<0/001$) معناداری یافت. با این حال تفاوت معنی‌داری بین سه گروه مکمل چاق، مرجع چاق و کنترل چاق مشاهده نشد ($P>0/05$).
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۲۲	نتیجه‌گیری: ۱۲ هفته HIIT به افزایش معنادار مقادیر BMP-6 در نمونه‌های چاق منجر می‌شود. با این حال تجویز کوآنزیم Q10 به‌تنهایی یا همراه با HIIT به مدت ۱۲ هفته به افزایش معنادار مقادیر BMP-6 منجر نمی‌شود.
تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۱۲/۱۵	

کلیدواژه‌ها:

پروتئین مورفوزنتیک/استخوان-۶،
تمرین تناوبی شدید،
کوآنزیم Q10

استناد: نصرتی ساتلو، نوشین؛ بشیری، جبار؛ نیک‌خصال، مرتضی. تأثیر تمرین تناوبی شدید (HIIT) همراه با مکمل دهی کوآنزیم Q10 بر رشد پروتئین مورفوزنتیک-۶ (BMP-6) در موش‌های نر چاق. نشریه علوم زیستی ورزشی. ۱۴۰۲؛ ۱۶(۴): ۳۹-۵۶.

DOI: <http://doi.org/10.22059/jsb.2025.385659.1663>

دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کپی‌رایت (CC BY-NC 4.0) به نویسندگان واگذار کرده است. آدرس نشریه: <https://jsb.ut.ac.ir/> | ایمیل: jsb@ut.ac.ir



ناشر: انتشارات دانشگاه تهران. © نویسندگان.

مقدمه

چاقی یک مسئله بهداشت عمومی جهانی است که به طرز نگران‌کننده‌ای در حال افزایش است تا جایی که به اپیدمی تبدیل شده است [۱]. چندین کشور در سراسر جهان شاهد افزایش دو یا سه برابری در شیوع چاقی در سه دهه اخیر بوده‌اند که احتمالاً به دلیل شهرنشینی، سبک زندگی کم‌تحرک و افزایش مصرف غذاهای فرآوری‌شده پرکالری بوده است [۲]. در پژوهش‌های متعددی پرداختن به فعالیت‌های ورزشی را با کاهش مشکلات مرتبط با چاقی همچون بیماری‌های قلبی-عروقی، بیماری‌های متابولیکی، انواع سرطان و ... مرتبط دانسته‌اند [۳-۵]. اگرچه شواهد سودمند متعدد در خصوص تأثیر مثبت فعالیت ورزشی بر کاهش وزن وجود دارد، با این حال تنها بخش کوچکی از جمعیت به راهبردهای جهانی پایبند بوده و از هر ۱۰ نفر، هشت نفر این توصیه‌ها را عملی نمی‌کنند [۶-۷]. از همین روی تغییر و اصلاح روش‌های ورزشی می‌تواند به افزایش گرایش به فعالیت‌های ورزشی منجر شده و در نهایت تأثیرات مثبت خود بر سلامت عمومی به‌خصوص در افراد غیرفعال یا کم‌تحرک را اعمال کند. در همین زمینه تمرین تناوبی شدید^۱ (HIIT) به دلیل صرفه‌جویی در زمان، بهبود همزمان ظرفیت‌های هوازی و بی‌هوازی و نیز برخورداری از سطح بالاتری از شدت که در پژوهش‌ها به‌عنوان عاملی برای تأثیرگذاری بیشتر بر عوامل آمادگی جسمانی و کالری‌سوزی مطرح شده است، در مقایسه با تمرین سنتی می‌تواند آثار مثبت بیشتری به‌همراه داشته باشد [۸]. تاباتا^۲ و همکاران (۱۹۹۶) اولین افرادی بودند که نشان دادند برنامه تمرینی چهاردقیقه‌ای شامل تناوب‌های ۲۰ ثانیه‌ای با شدت بالا و ۱۰ ثانیه استراحت یا تمرین با شدت کمتر، مؤثرتر از یک ساعت تمرینات با شدت متوسط است. هرچند اکسیژن مصرفی بیشینه در هر دو شیوه تمرینی افزایش یافت، اما فقط تمرینات با شدت بالا ظرفیت بی‌هوازی را افزایش داد [۹]. این یافته با گزارش‌های حاصل از ۲۸ تحقیق دیگر همخوانی داشت [۱۰].

در هر صورت همچنان که ذکر شد کاهش فعالیت ورزشی و گرایش به زندگی ماشینی عواقب خطرناکی ناشی از کم‌تحرکی را بیش از پیش هویدا ساخته است که از آن جمله می‌توان به ضعف در سیستم ایمنی، بروز بیماری‌های اسکلتی-استخوانی مانند آرتروز و نیز پوکی استخوان اشاره کرد [۱۱]. مشخص شده است که تشکیل استخوان و هموستاز به حداقل شش مسیر انتقال سیگنال کلی اصلی نیاز دارد که مسیر TGF/BMP یکی از مهم‌ترین آنهاست [۱۲]. پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان^۳ (BMPs) اعضای از ابرخانواده فاکتور رشد تبدیل‌کننده β (TGF) هستند و به دلیل عملکرد متنوع خود در پیشرفت سرطان شناخته شده‌اند [۱۳]. در ابتدا اعتقاد بر این بود که BMPها تنها در رشد استخوان و غضروف نقش دارند، زیرا از عصاره‌های استخوان جدا شده‌اند [۱۴]. با این حال، عملکردهای مختلف BMPها از آن زمان کشف شده است. پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان بیان نابجا را در انواع بدخیمی‌ها نشان می‌دهند [۱۵]. برای نمونه در سرطان پستان، مقادیر BMP4 و BMP7 به‌عنوان شاخص‌ترین BMPهای بیان‌شده، بیش‌ازحد گزارش شده است [۱۶، ۱۷]. همچنین BMPها در توسعه و هموستاز چندین اندام و بافت نقش دارند. تمرکز شایان توجهی بر درک نقش BMPها در اختلال عملکرد سلول‌های β پانکراس مرتبط با دیابت نوع دو وجود دارد که ظاهراً با هموستاز گلوکز در ارتباط است [۱۸].

به هر ترتیب پژوهش‌های نشان می‌دهند که BMPها ممکن است در ظرفیت ترمیم ذاتی واحدهای غضروف-استخوان آسیب‌دیده کمک کنند. پژوهش‌های اخیر نشان داد بیان RNA پیام‌رسان BMPها در واحد غضروف-استخوان با فعالیت ورزشی متوسط در داخل بدن تنظیم شد و فعالیت ورزشی متوسط سبب افزایش بیان BMPها شد. با این حال، عملکرد آنها هنوز روشن نیست. از همین روی بررسی

1. High interval intensity

2. Tabata

3. Bone morphogenetic proteins

4. Transforming growth factor

بیشتر نقش BMPها در محافظت در برابر آسیب غضروف-استخوان و تعامل آنها با پاسخ وابسته به دوز مداخله ورزشی ضروری است [۱۹]. علاوه بر این در مطالعات مختلف به نقش BMPها در استئوآرتروز پس از ضربه (PTOA) توجه ویژه‌ای شده است. در همین زمینه نشان داده شده است که برنامه‌های تمرینی ملایم راه رفتن روی نوار گردان حیوانی بیان BMPها را افزایش داد و از پیشرفت ضایعات استخوان غضروفی-زیرغضروفی در زانوهای موش با منیسک داخلی بی‌ثبات جلوگیری کرد. زمان‌بندی انتخابی فعالیت ورزشی ممکن است یک عامل کلیدی در ایجاد یک برنامه ورزشی برای جلوگیری از پیشرفت PTOA باشد. علاوه بر این، فعالیت ورزشی ممکن است تأثیرات مطلوبی حتی پس از ایجاد PTOA داشته باشد [۲۰]. از سوی دیگر BMP به‌عنوان عضوی از خانواده TGF- β نقش مهمی در توسعه زیربنا یا معماری عصبی-عضلانی و عملکردهای مناسب آن دارد و از همین روی تعدیل فعالیت BMP می‌تواند برای عملکرد اندام‌هایی چون عضلات، شبکه عصبی و ... مفید باشد [۲۱، ۲۲].

از سوی دیگر برنامه غذایی یکی دیگر از عوامل مهم در کنترل وزن و به‌دنبال آن جلوگیری از چاقی است. در همین زمینه مکمل‌های ورزشی مختلفی به‌منظور کمک به فرایند کاهش وزن بررسی شده است که مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 یکی از موارد پرکاربرد در تحقیقات مختلف است [۲۳]. کوآنزیم Q10 یک حامل الکترون در زنجیره انتقال الکترون در غشای داخلی میتوکندری است و اطلاعات هرچند اندک موجود نشان می‌دهند مصرف مکمل کوآنزیم Q10 قادر است بیوژنز میتوکندریایی را در موش‌های مدل پیش‌سارکوپنی و موش‌های مبتلا به سندروم متابولیک افزایش و از این طریق موجبات چربی‌سوزی و کاهش وزن را تسریع نماید [۲۴]. علاوه بر این مکمل کوآنزیم Q10 یکی از ترکیبات ضروری زنجیره انتقال الکترون است که با تسریع سوخت‌وساز میتوکندریایی سبب رهاش انرژی زیستی می‌شود. از این رو، برخی از پژوهشگران معتقدند که با استفاده از مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 (مصرف برون‌زاد به‌منظور ارتقای سطح پلاسمایی یا بافتی) می‌توان از فشارهای وارده یا تغییرات نامطلوب برخی از شاخص‌های زیست‌شیمیایی ناشی از افت انرژی حین انجام انواع فعالیت‌های ورزشی جلوگیری کرد [۲۳] که HIIT به‌عنوان یک روش تمرینی پرشدت و با فشار بالا با افت انرژی درون‌سلولی همراه است که به‌منظور جلوگیری از این امر مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 می‌تواند مثر و مثر واقع شود. از سوی دیگر نشان داده شده است مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 و نیز افزایش احتمالی BMP-6 ناشی از ورزش، هر دو به جلوگیری از آسیب‌های ناشی از استرس اکسیداتیو منجر می‌شوند [۲۵] که در فعالیت‌های ورزشی سنگین همچون HIIT مشهود است.

با این حال علی‌رغم مشاهده تأثیرات انکارناپذیر HIIT بر استرس اکسیداتیو و احتمال آسیب‌های بافتی و در نقطه مقابل محافظت نشان داده شده کوآنزیم Q10 در برابر استرس اکسیداتیو و نیز اثر محافظتی BMP-6 از آسیب‌های استرس اکسیداتیو در سلول‌های مختلف، همچنان مطالعه‌ای که به‌دنبال بررسی تأثیر HIIT بر مقادیر BMP-6 به‌خصوص همزمان با مکمل‌دهی Q10 باشد، طبق جست‌وجوهای ما صورت نگرفته است. از این رو هدف از تحقیق حاضر تعیین تأثیر HIIT همراه با مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 بر رشد BMP-6 در موش‌های نر چاق بود.

¹. Post-traumatic osteoarthritis

روش‌شناسی پژوهش

طرح پژوهش

در تحقیق تجربی حاضر ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۲۱ روزه و با میانگین وزن 40 ± 15 گرم استفاده شد. این حیوانات در قفس‌های (در هر قفس دو تا سه سر) پلی‌کربنات شفاف با قابلیت اتوکلاو ساخت شرکت انحصاری رازی راد با اندازه تقریبی $54 \times 34 \times 21$ سانتی‌متر نگهداری شدند. به‌منظور جذب ادرار و مدفوع حیوانات و همچنین راحتی آنها از تراشه و بریده‌های چوب استفاده شد. هر دو روز یک بار، تراشه‌های چوب تعویض و هر هفته یک بار نیز قفس‌ها مورد شست‌وشو و نظافت قرار می‌گرفت. شرایط دمایی $22-20$ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش‌های صحرایی با ۱۰-۱۵ بار در ساعت تعویض هوای سالن، اعمال شد. تمامی مسائل مربوط به اخلاق در پژوهش‌های حیوانی طبق معاهده هلسینکی رعایت شده است.

پس از یک هفته آشناسازی حیوانات با محیط آزمایشگاه به‌طور تصادفی پنج سر موش صحرایی به‌عنوان گروه مرجع لاغر جدا شدند که تحت رژیم غذایی معمولی قرار گرفتند و ۲۵ سر موش صحرایی باقی‌مانده با رژیم غذایی پرکالری طی شش هفته تغذیه شدند. پس از ۴۵ روز تغذیه، وزن‌کشی انجام گرفت با توجه به وزن‌گیری انجام‌گرفته، موش‌های صحرایی به حدود وزنی 250 ± 50 گرم رسیده بودند. موش‌های صحرایی چاق پس از وزن‌کشی گروه‌بندی شدند و در گروه‌های ۱. مرجع چاق، ۲. کنترل چاق، ۳. مکمل چاق، ۴. تمرین چاق و ۵. تمرین+مکمل چاق (هر گروه پنج سر) قرار گرفتند. دو گروه مرجع لاغر و مرجع چاق پیش از آغاز پروتکل تمرینی تحت عمل جراحی قرار گرفتند و گروه‌های دیگر وارد پروتکل‌های مربوطه شدند. بنابراین در پژوهش حاضر در کل از شش گروه استفاده شد که در ادامه به‌صورت ۱. مرجع لاغر، ۲. مرجع چاق، ۳. کنترل چاق، ۴. مکمل چاق، ۵. تمرین چاق و ۶. تمرین+مکمل چاق نام برده شده است.

روش القای چاقی

برای القای چاقی از رژیم پرچرب استفاده شد. محتوای انرژی امولسیون پرچرب متشکل از درصدهای مختلفی از مواد غذایی شامل ۷۷ درصد چربی، ۱۴ درصد پروتئین (پودر شیر کامل) و ۹ درصد کربوهیدرات (شیر شکلات کاله) بود. مصرف امولسیون به‌صورت خوراکی و در هر بار به اندازه ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز انجام شد. برای گروه کنترل از حجم مساوی پلت خوراک موش صحرایی استفاده شد [۲۶].

روش تمرینی

به‌منظور آغاز طرح پژوهشی ابتدا آزمون ظرفیت ورزشی برای برآورد VO_{2peak} در چهار مرحله شامل الف) دو روز پیش از شروع تمرینات (ماه اول)، ب) شروع مرحله دوم (ماه دوم)، ج) شروع مرحله سوم (ماه سوم) و د) آخرین جلسه تمرین در هفته دوازدهم انجام گرفت. بدین‌منظور هر موش صحرایی ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و شیب ۱۰ درجه مرحله گرم کردن را سپری کرد. سپس آزمون فزاینده ورزشی آغاز شد که در آن شیب نوار گردان ثابت و ۲۵ درجه بود و هر دو دقیقه، سرعت نوار گردان $0.3/0$ متر بر ثانیه (حدود $1-2/8$ متر بر دقیقه) افزایش یافت تا زمانی که موش صحرایی قادر به ادامه فعالیت ورزشی نباشد (ملاک سه بار افتادن روی شوک یا خروج از نوار گردان بود). سرعت رسیدن به واماندگی به‌عنوان سرعت VO_{2peak} ثبت شد. گروه کنترل چاق و مکمل چاق تا انتهای دوره

1. Autoclave

در هیچ مداخله تمرینی شرکت نداشت. موش‌های صحرایی دو گروه تمرین چاق و تمرین+مکمل چاق در مداخله HIIT برای پنج روز در هفته (یکشنبه، دوشنبه، سه‌شنبه، پنج‌شنبه و جمعه) و به مدت ۱۲ هفته روی نوار گردان الکترونیکی هوشمند حیوانی شرکت داده شدند. سرعت دویدن در تناوب‌های با شدت بالا حدود ۸۵-۹۰ درصد سرعت بیشینه و در تناوب‌های با شدت پایین حدود ۴۵-۵۰ درصد سرعت بیشینه بود. جزئیات پروتکل HIIT در جدول ۱ ارائه شده است. برنامه‌های گرم و سرد کردن در ابتدا و انتهای تمرین انجام شده و برای رعایت اصل اضافه بار، هر هفته حدود ۵ درصد به میانگین سرعت نوار گردان اضافه شد [۲۷].

جدول ۱. جزئیات پروتکل ۱۲ هفته‌ای HIIT مورد بررسی (پنج جلسه در هفته)

هفته‌های تمرین											
اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم	نهم	دهم	یازدهم	دوازدهم
۲۶	۲۶	۲۷	۲۸	۲۹	۳۰	۳۱	۳۲	۳۳	۳۴	۳۵	۳۶
سرعت نوار گردان (متر بر دقیقه)											
۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲
زمان تناوب (دقیقه)											
۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲	۱۳	۱۴	۱۵	۱۶
تعداد تکرار (تعداد)											
۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵
شیب نوار گردان (درجه)											
۲۰	۲۴	۲۸	۳۲	۳۶	۴۰	۴۴	۴۸	۵۲	۵۶	۶۰	۶۴
مدت کل تمرین (دقیقه در روز)											
۱۰	۱۰	۱۱	۱۲	۱۳	۱۴	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۱۹	۲۰
سرعت نوار گردان (متر بر دقیقه)											
۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲	۲
زمان تناوب (دقیقه)											
۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲	۱۳	۱۴	۱۵	۱۶
تعداد تکرار (تعداد)											
۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵
شیب نوار گردان (درجه)											
۲۰	۲۴	۲۸	۳۲	۳۶	۴۰	۴۴	۴۸	۵۲	۵۶	۶۰	۶۴
مدت کل تمرین (دقیقه در روز)											

مکمل‌دهی کوآنزیم Q10

مکمل کوآنزیم Q10 ساخت ایران تحت لیسانس شرکت وایتکس (گلدن لایف) استرالیا به مقدار ۵۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن که توسط رودریگز-هرناندز^۱ و همکاران در سال ۲۰۰۹ پیشنهاد شده است، پنج روز در هفته همراه با رژیم غذایی معمولی به موش‌های گروه‌های مکمل اعمال شد که این گروه‌ها همراه با سایر گروه‌ها در انتهای مداخله تشریح شدند [۲۸].

روش خون‌گیری و نمونه‌برداری بافتی

حدود ۴۸ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرینی از موش‌های صحرایی چهار گروه کنترل چاق، مکمل چاق، تمرین چاق و تمرین+مکمل چاق نمونه‌های خونی اخذ شد. پس از آن، با تزریق درون‌صفاقی کتامین (۹۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش صحرایی) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش صحرایی) بی‌هوش شدند. سپس موش‌ها بلافاصله توسط متخصصان کارآزموده جراحی و قلب آنها استخراج و وزن‌کشی شد. سپس نمونه در کرایوتیوب در نیتروژن مایع قرار داده شده و برای بررسی‌های بعدی در دمای ۸۰- درجه نگهداری شد. در ضمن موش‌های صحرایی دو گروه مرجع لاغر و مرجع چاق نیز پیش از آغاز دوره تمرینی به روش ذکرشده تشریح شده بودند و نمونه‌های خونی و نمونه‌برداری بافتی اخذ شده بود.

^۱. Rodríguez-Hernández

روش اندازه‌گیری مقادیر BMP-6 خون

برای اندازه‌گیری BMP-6 خون از کیت Rat Bone Morphogenetic Protein 6 (BMP6) ELISA Kit ساخت شرکت Abbexa انگلستان با شماره کاتالوگ abx155265 استفاده شده است. این کیت دارای حساسیت کمتر از ۶/۷ pg/ml و دامنه تشخیصی ۱۵/۶ تا ۱۰۰۰ pg/ml است. مراحل انجام کار بر اساس دستورالعمل سازنده کیت به‌طور خلاصه به شرح زیر بود:

به‌منظور آماده‌سازی پلیت ابتدا آنتی‌بادی پذیرنده در PBS بدون پروتئین حامل به غلظت لازم رسانده شد. بلافاصله هر چاهک از یک میکروپلیت ۹۶ تایی با ۱۰۰ میکرولیتر از آنتی‌بادی پذیرنده رقیق‌شده پوشانده شد. پلیت پوشانده شده یک شب در دمای اتاق انکوبه شد. هر چاهک آسپیره و با بافر شستشو شد. شست‌وشو دو مرتبه دیگر نیز تکرار شد (در مجموع سه بار شستشو انجام گرفت). به‌منظور شست‌وشو از طریق پر کردن هر چاهک با (۴۰۰ میکرولیتر) بافر شست‌وشو با استفاده از یک بطری سرنگ، سمپلر چندکاناله یا شست‌وشوگر خودکار انجام پذیرفت. پس از آخرین شست‌وشو، محلول شست‌وشوی باقی‌مانده از طریق آسپیره کردن یا با معکوس کردن پلیت و خشک کردن آن توسط حوله کاغذی، پاکسازی شد. پلیت‌ها با اضافه کردن ۳۰۰ میکرو لیتر از معرف رقیق‌کننده (Reagent Diluent) به هر چاهک بلوکه شد و حداقل به مدت یک ساعت در دمای اتاق انکوبه شد. آسپیراسیون/شست‌وشو همانند مرحله دو تکرار شده و پس از آن پلیت‌ها آماده افزودن نمونه شدند و نمونه افزوده شد.

همچنین به‌منظور روش آزمون یک مراحل پیش رو اجرا شد. در هر چاهک، ۱۰۰ میلی‌لیتر از نمونه یا محلول‌های استاندارد به معرف رقیق‌کننده یا یک رقیق‌کننده مناسب اضافه شد. آسپیراسیون/شست‌وشو همانند مرحله دو آماده‌سازی پلیت تکرار شد. ۱۰۰ میکرولیتر از آنتی‌بادی شناساگر رقیق‌شده در معرف رقیق‌کننده به هر چاهک اضافه شد. سپس پلیت با نوار چسب جدید پوشانده و به مدت دو ساعت در دمای اتاق انکوبه شد. دوباره آسپیراسیون / شست‌وشو همانند مرحله دو آماده‌سازی پلیت تکرار شد. پس از آن ۱۰۰ میکرولیتر از استرپتاویدین HRP دارای رقت لازم به هر چاهک اضافه شد. پلیت پوشانده و به مدت ۲۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. همچنین دقت شد تا پلیت در معرض نور مستقیم قرار نگیرد. دوباره آسپیراسیون/شست‌وشو همانند مرحله دو تکرار شد. سپس ۱۰۰ میکرولیتر از محلول سوبسترا به هر چاهک اضافه و به مدت ۲۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. پس از آن ۵۰ میکرولیتر از محلول متوقف‌کننده به هر چاهک اضافه شد. به‌منظور اطمینان از عدم مخلوط شدن کامل پلیت به آهستگی مورد ضربه قرار گرفت. بلافاصله با استفاده از یک خوانشگر میکروپلیت، چگالی نوری هر چاهک در ۴۵۰ نانومتر تعیین شد. در نهایت خوانش در ۵۴۰ نانومتر یا ۵۷۰ نانومتر از خوانش در ۴۵۰ نانومتر کسر شد.

روش آماری

پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌ها توسط آزمون شاپیروویلک، اثر متغیر مستقل تمرین بر متغیرهای وابسته از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه همراه با آزمون تعقیبی بنفرونی استفاده شد. تمامی عملیات آماری در سطح معناداری $P \leq 0.05$ و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSSV26 انجام گرفت.

یافته‌های پژوهش

در جدول ۲ میانگین و انحراف استاندارد مقادیر وزن موش‌های صحرایی پیش و پس از اجرای طرح تحقیقاتی ارائه شده است.

جدول ۲. مقادیر وزن موش‌های صحرایی در گروه‌های مورد بررسی (میانگین $\pm$ انحراف استاندارد)

گروه	اولیه (N=5)	پس از القای چاقی (N=5)	پس از مداخله (N=5)
مرجع لاغر	۴۰/۵ $\pm$ ۰/۰۰	۱۵۸/۲۲ $\pm$ ۶۰/۲۰	-
مرجع چاق	۴۰/۵ $\pm$ ۰/۰۰	۳۰۲/۱۵ $\pm$ ۴۰/۳۰	-
کنترل چاق	۴۰/۵ $\pm$ ۰/۰۰	۲۹۴/۱۱ $\pm$ ۴۳/۶۷	۳۲۶/۱۸ $\pm$ ۱۰/۳۰
تمرین چاق	۴۰/۵ $\pm$ ۰/۰۰	۳۰۰/۱۰ $\pm$ ۲۲/۴۲	۳۰۴/۱۷ $\pm$ ۲۰/۵۰
مکمل چاق	۴۰/۵ $\pm$ ۰/۰۰	۲۹۸/۱۲ $\pm$ ۸۹/۵۷	۳۳۱/۲۲ $\pm$ ۱۰/۱۰
تمرین+مکمل چاق	۴۰/۵ $\pm$ ۰/۰۰	۳۰۱/۹ $\pm$ ۱۲/۹۴	۳۰۷/۱۹ $\pm$ ۳۰/۸۰

با توجه به نتایج جدول ۳، بین میانگین مقادیر BMP-6 در گروه‌های مورد بررسی تفاوت معناداری وجود داشت ($P < 0.001$) و از این رو به منظور مقایسه زوجی در گروه‌های مورد بررسی از آزمون تعقیبی بنفرونی استفاده شد. همچنین اندازه اثر مورد مشاهده برابر با ۰/۸۸ به دست آمد (جدول ۴).

جدول ۳. نتایج آزمون تحلیل واریانس یکراهه در خصوص اثر HIIT به تنهایی، مکمل‌دهی به تنهایی و نیز HIIT همراه با مکمل‌دهی بر رشد BMP-6 در موش‌های نر چاق

BMP-6	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	P	اندازه اثر
بین گروه‌ها	۱۰۴۵۶۴/۵۷۰	۵	۲۰۹۱۳۲/۹۱۴	۲۰/۳۸۳	۰/۰۰۱*	۰/۸۸
درون گروه‌ها	۲۴۶۲۴۹/۸۰۰	۲۴	۱۰۲۶۰/۴۰۸			
مجموع	۱۲۹۱۹۱۴/۳۷۰	۲۹				

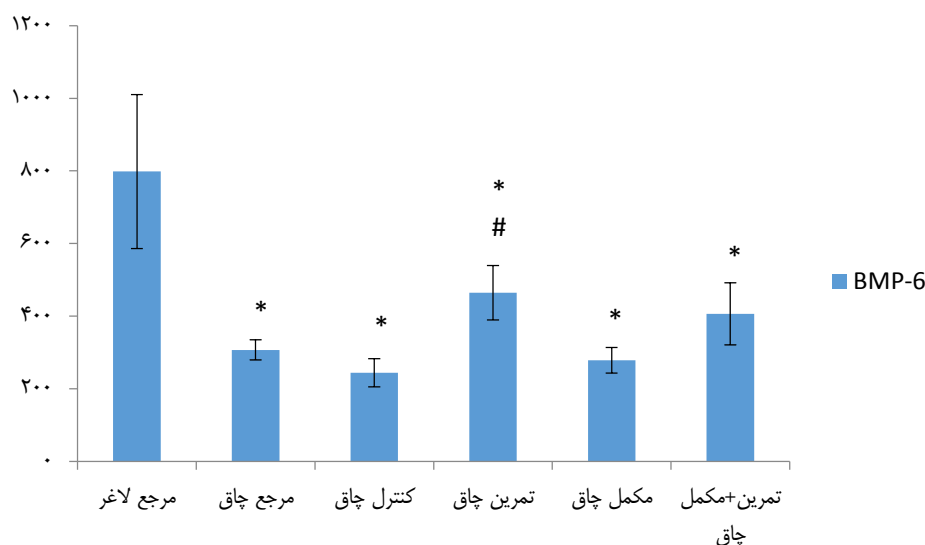
* بیانگر تفاوت معنادار در گروه‌های مورد بررسی ($P \leq 0.05$).

جدول ۴. نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی در مورد مقایسه‌های جفتی در ارتباط با تغییرات BMP-6 در گروه‌های مورد بررسی

متغیر	گروه‌ها	میانگین تغییرات	P	اندازه اثر
تمرین چاق	مرجع لاغر	۳۳۳/۷۶	۰/۰۰۱*	۰/۹۶
	مرجع چاق	۱۵۸/۰۴	۰/۳۱۷	۰/۶۵
	کنترل چاق	۲۲۰/۶۰	۰/۰۳۲*	۰/۸۲
مکمل چاق	مرجع لاغر	۵۱۹/۸۸	۰/۰۰۱*	۰/۹۶
	مرجع چاق	۲۸/۰۸	۱/۰۰۰	۰/۳۵
	کنترل چاق	۳۴/۴۸	۱/۰۰۰	۰/۳۵
تمرین+مکمل چاق	مرجع لاغر	۳۹۲/۳۴	۰/۰۰۱*	۰/۹۶
	مرجع چاق	۹۹/۴۶	۱/۰۰۰	۰/۳۵
	کنترل چاق	۱۶۲/۰۲	۰/۳۷۶	۰/۶۷

* بیانگر تفاوت معنادار بین گروه‌ها ($P \leq 0.05$).

با توجه به نتایج آزمون تعقیبی بنفرونی (جدول ۴)، بین گروه تمرین چاق با گروه‌های مرجع لاغر ($P < 0.001$) و کنترل چاق ($P = 0.032$)، بین گروه مکمل چاق با گروه مرجع لاغر ($P < 0.001$) و نیز بین گروه تمرین+مکمل چاق با گروه مرجع لاغر ($P < 0.001$) اختلاف معناداری وجود داشت. در سایر موارد تفاوت معناداری مشاهده نشد ($P > 0.05$) (شکل ۱).



شکل ۱. اثر HIIT بر مقادیر BMP-6 در گروه‌های مورد بررسی. با توجه به شکل تمام گروه‌های مورد بررسی نسبت به گروه مرجع لاغر در مقادیر BMP-6 کاهش معناداری را نشان دادند. همچنین افزایش معناداری در مقادیر BMP-6 گروه تمرین چاق نسبت به گروه کنترل چاق مشاهده شد. با این حال تفاوت معناداری بین دو گروه تمرین+مکمل چاق با گروه تمرین چاق در مقادیر BMP-6 مشاهده نشد؛ هرچند که مقادیر گروه تمرین چاق اندکی بالاتر بود.

* بیانگر تفاوت معنادار گروه مرجع لاغر نسبت به سایر گروه‌ها
بیانگر تفاوت معنادار گروه تمرین چاق با کنترل چاق

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد چاقی به کاهش BMP-6 منجر می‌شود. اما مداخله ۱۲ هفته‌ای HIIT در موش‌های چاق، مقادیر BMP-6 را افزایش می‌دهد، به‌طوری‌که نسبت به هر دو گروه کنترل چاق و مرجع چاق در سطح بالاتری قرار می‌گیرد؛ هرچند که این افزایش همچنان نسبت به گروه مرجع لاغر پایین است. در همین زمینه اوزگور و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که مداخله ورزشی، سبب بهبود برخی شاخص‌های مرتبط با چاقی مانند غلظت آدیپوکین‌ها، BMP-4، انسولین و گرلین می‌شود [۲۹]. همسو با تحقیق حاضر لیجیما و همکاران (۲۰۱۶) در تحقیقی نشان دادند که راه رفتن روی نوار گردان بیان BMPs در غضروف‌های اطراف زانو را افزایش داد [۲۰]. با این حال بافت مورد استفاده در تحقیق آنها متفاوت بود و نیز شدت تمرینی پایین‌تری داشت. در خصوص تأثیر شدت، همین نویسندگان در سال ۲۰۱۷ در تحقیق دیگری نشان دادند تمرین استقامتی با شدت بالاتر (۲۱ متر در دقیقه) به مدت چهار هفته، تأثیرات اندکی نسبت به تمرین با شدت متوسط (۱۲ متر بر دقیقه) بر افزایش BMPs (BMP-2,4,6) در غضروف زانوی آسیب‌دیده دارد [۱۹]؛ هرچند که ما از موش‌های صحرایی چاق، HIIT و ۱۲ هفته استفاده کردیم، اما افزایش BMPs ناشی از تمرین حتی در شرایطی متفاوت می‌تواند وجه اشتراک مطالعات لیجیما و همکاران در سال‌های ۲۰۱۶ و ۲۰۱۷ با تحقیق حاضر باشد. ناهمسو با پژوهش حاضر مژرزاک و همکاران (۲۰۲۰) در تحقیق خود که به مدت هشت هفته دویدن روی چرخ دوار خود به خود^۱ بر موش‌های دارای نارسایی قلبی صورت گرفته بود، هیچ تأثیری از فعالیت بدنی انجام‌گرفته بر محتوای BMP-4 در قلب موش‌ها را مشاهده نکردند. آنها به این نتیجه رسیدند که دوره طولانی

¹. Spontaneous wheel running

تمرین بدنی روی نوار گردان خطر پیشرفت هایپرتروفی پاتولوژیک قلبی با واسطه BMP-4 را افزایش نمی‌دهد [۳۰]. با این حال نوع بافت مورد آزمون، تمرین و نمونه حیوانی تحقیق مرژزاک و همکاران (۲۰۲۰) با پژوهش حاضر متفاوت بود.

در تشریح سازوکارهای موجود برخی از BMPها تبدیل سایر چربی‌ها به چربی‌های سفید را تحریک می‌کنند، علاوه بر این تمایز چربی‌زایی احشایی را ارتقا می‌دهند [۳۱]. اتصال BMPها به گیرنده‌های آنها فسفوریلاسیون و جابه‌جایی هسته‌ای SMAD1/5/8 را آغاز می‌کند و سبب رونویسی ژن‌های هدف برای خروج از چرخه سلولی و الزام سرنوشت آستروسیتی می‌شود. اعمال BMP در vivoby خانواده‌ای از پروتئین‌های گره سیستمین از جمله نوگین، کوردین و فولی‌استاتین تنظیم می‌شوند که به‌طور رقابتی BMPها را در فضای خارج سلولی متصل می‌کنند و از فعال‌سازی گیرنده و همه فعالیت‌های سیگنال‌دهی پایین‌دستی جلوگیری می‌کنند [۳۲]. در همین راستا BMP-2 با القای گیرنده فعال‌شده با تکثیرکننده پراکسی زوم (PPAR)- γ از طریق سیگنال‌دهی Smad و p38MAPK باعث ایجاد چربی در سلول‌های C3H10T1/2 می‌شود [۳۳]. علاوه بر این، مطالعات اخیر ارتباط گسترده ژنومی در مقیاس بزرگ (GWAS) یک نوع ژنتیکی rs979012 را در BMP-2 شناسایی کرده است که با نسبت دور کمر به باسن (WHR) مرتبط است، که به‌شدت نقش BMP-2 را در تنظیم توزیع چربی نشان می‌دهد [۳۴]. در هر حال خانواده BMP برای تحریک تغییر بافت چربی شناخته شده است. در مورد چاقی، BMP-2، BMP-4 و BMP-7 مولکول‌هایی هستند که به‌خوبی بررسی شده‌اند که به تغییر بافت چربی کمک می‌کنند [۳۵]. تحقیقات نشان داده‌اند که تجویز برون‌زا BMP-4 و BMP-7 سبب تبدیل بافت چربی به یک نوع فعال‌تر می‌شود [۳۶]. اگرچه هیچ پژوهشی وجود ندارد که ارتباط بین چاقی، فعالیت ورزشی و سطوح BMP-6 را نشان دهد (نه‌تنها در خصوص تأثیرات HIIT بر نمونه‌های چاق، بلکه در ارتباط با تأثیر مدل‌های سنتی تمرین بر مقادیر BMP-6 روی نمونه‌های چاق نیز تحقیقی یافت نشد)، اما ما نشان دادیم که فعالیت ورزشی به افزایش مقادیر سرمی BMP-6 در موش‌های صحرایی چاق نسبت به گروه کنترل چاق منجر می‌شود. هرچند این نتایج باید در پژوهش‌های مشابه بررسی شود و مهم‌تر از آن زمانی قابل استناد شود که نمونه‌های انسانی بررسی شوند، با وجود این در توجیه این یافته‌ها باید گفت که چاقی به‌طور معمول با افزایش التهاب سیستمیک همراه است که می‌تواند مسیرهای سیگنال‌دهی BMP-6 را مهار کند. تمرینات HIIT ممکن است از طریق کاهش مارکرهای التهابی (مانند TNF- α و IL-6) شرایط را برای بیان بهتر BMP-6 فراهم کرده باشد [۳۷، ۳۸]. علاوه بر این HIIT موجب بهبود حساسیت به انسولین و کاهش استرس اکسیداتیو همچنین تحریک مسیرهای پیام‌رسانی مانند Smad و MAPK ناشی از ایجاد تنش مکانیکی بر بافت‌های بدن (مانند عضلات و استخوان‌ها) می‌شود که این شرایط می‌تواند بیان BMP-6 و نیز بیان ژن‌های مرتبط با مسیرهای BMP را تقویت کنند [۳۹، ۴۰]. از این گذشته، در تحقیق حاضر مشاهده عدم تأثیر Q10 با و بدون فعالیت ورزشی بر BMP-6 ممکن است ناشی از سازوکارهای غیرمستقیم، شرایط مداخله (دوز و مدت زمان)، یا اولویت تأثیر HIIT بر BMP-6 باشد [۴۰، ۴۱]، که البته همچنان که ذکر شد، مطالعات بسیار محدودی در این خصوص صورت گرفته است و به پژوهش‌های بیشتر نیاز است.

از سوی دیگر بین گروه‌های مکمل چاق، کنترل چاق و مرجع چاق تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. به‌عبارتی مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 مقادیر BMP-6 را نسبت به دو گروه کنترل چاق و مرجع چاق افزایش نداد و تقریباً در سطح یکسانی حفظ کرد. در اینجا، این فرضیه را آزمایش کردیم که مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 آیا تأثیری بر مقادیر BMP-6 خون در نمونه‌های چاق دارد یا خیر؟ طبق جست‌وجوی پیشینه پژوهش، مطالعه‌ای مشابه با این عنوان یافت نشد. با این حال لی و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 به افزایش مقادیر BMP-15 نسبت به گروه کنترل منجر شد. اگرچه آنها افزایش BMP-15 را متناظر با بهبود رشد، به‌خصوص افزایش رشد فولیکول‌ها دانستند؛ با این حال تحقیق آنها روی موش‌های سالم صورت گرفت و بر روند BMP-15 تمرکز داشت [۴۲]. همچنین ونبو و همکاران (۲۰۱۸) نیز در

تحقیقی که در زبان چینی چاپ شده بود نشان دادند کوآنزیم Q10 می‌تواند به افزایش BMP و بیان ژن منجر شود و در نهایت نکروز سر استخوان ران را در خرگوش‌ها کاهش دهد که ناهمسو با مطالعه حاضر بود [۴۳].

بیشتر سلول‌ها به کمبود کوآنزیم Q10 حساس‌اند و این کمبود در چاقی نقش دارد و می‌تواند فرایندهای مرتبط با کاهش وزن را تنظیم کند [۴۲]. غلظت پایین کوآنزیم Q10 پلاسما در بیماران با کنترل ضعیف قند خون و عوارض دیابت مشاهده شد [۴۴]. پاسخ ضدالتهابی و اثر سوخت‌وساز لیپید کوآنزیم Q10 احتمالاً با تنظیم رونویسی التهاب و متابولیسم لیپید انجام می‌شود [۴۵]. شناخته شده است که کوآنزیم Q10 یک جزء ضروری از زنجیره انتقال الکترون میتوکندری است و اختلال عملکرد میتوکندری نقش مهمی در بروز اختلال متابولیک چون چاقی دارد [۴۲]. تحقیقات حیوانی و بالینی نشان داده‌اند که منابع رادیکال‌های آزاد منشأ میتوکندریایی دارند. زنجیره انتقال الکترون میتوکندری مولد رادیکال‌های آزاد عمدتاً اکسیژن منفرد (O-) است، درحالی‌که ATP را از مولکول زیرلایه تولید می‌کند. رادیکال‌های آزاد ممکن است با مولکول‌های مهم دیگر درون سلول‌ها واکنش نشان دهند و پراکسیداسیون لیپیدی را افزایش دهند، پروتئین‌ها را اکسید کنند و به DNA آسیب برسانند و از همین روی مسئول استرس اکسیداتیو هستند. پاسخ‌های التهابی نیز مسئول بیشتر اختلالات عملکرد اندام در اختلال متابولیک هستند. التهاب در بافت‌های چربی می‌تواند عاملی برای کاهش بیوژنز میتوکندری و هموستاز انرژی باشد. بنابراین مکملی با یک آنتی‌اکسیدان غذایی دارای خواص ضدالتهابی مفیدی خواهد بود که می‌تواند رادیکال‌های آزاد را از بین ببرد و دفاع آنتی‌اکسیدانی را بازایی و پاسخ‌های التهابی را سرکوب کند. کوآنزیم Q10، بخشی جدایی‌ناپذیری از زنجیره انتقال الکترون میتوکندری است که الکترون‌ها را حمل می‌کند و به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان طبیعی عمل می‌کند [۴۵]. از سوی دیگر BMP-6 پروتئینی است که منجر به جذب و فعال‌سازی فاکتورهای رونویسی خانواده SMAD می‌شود که بیان ژن را تنظیم می‌کند. این پروتئین طیف وسیعی از فرایندهای بیولوژیکی از جمله رشد چربی و استخوان را تنظیم می‌کند [۴۶، ۴۷] و قادر است تمام مارکرهای استخوانی را در سلول‌های بنیادی مزانشیمی القاء کند [۴۸]. علاوه بر این تأثیرات BMP-6 در تنظیم هموستاز تأیید شده است [۴۹] و از همین روی به‌عنوان یک فرضیه اثرات کوآنزیم Q10 بر مقادیر BMP-6 و متعاقباً بر فرایند چاقی و خطرهای ناشی از آن برای تحقیق حاضر بود که در نهایت به‌نظر می‌رسد ۱۲ هفته مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 بر مقادیر BMP-6 تأثیرات معناداری در نمونه‌های چاق اعمال نمی‌کند که همچنان پژوهش‌های بیشتر در این زمینه را می‌طلبد.

در تحقیق حاضر، طبق نتایج به‌دست‌آمده، ترکیب HIIT و مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 به مدت ۱۲ هفته، هرچند مقادیر BMP-6 گروه تمرین+مکمل چاقی را نسبت به گروه‌های کنترل چاقی و مرجع چاقی افزایش داد، اما از نظر آماری معنادار نبود. در اینجا، این فرضیه را آزمایش کردیم که مداخله HIIT همراه با مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 آیا تأثیری بر مقادیر BMP-6 خون در نمونه‌های چاقی دارد یا خیر؟ طبق جست‌وجوی پیشینه پژوهش، تحقیقی مشابه با این فرضیه یافت نشد. با این حال در پژوهشی اوزگور و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که افزایش وزن در گروه کنترل در مقایسه با گروه آیریزین و ورزش به‌طور معناداری بیشتر بود. سطح سرمی BMP، گرلین، انسولین، کیس‌سپتین، لپتین و ویسفاتین در گروه‌های آیریزین و ورزش در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود، اما بین گروه‌های آیریزین و ورزش تفاوت معناداری مشاهده نشد. در نهایت آنها نتیجه‌گیری کردند که تزریق آیریزین مشابه تأثیر ورزش، سبب بهبود برخی شاخص‌های مرتبط با چاقی مانند غلظت آدیپوکین‌ها، BMP-4، انسولین و گرلین شد [۲۹]. هرچند که تحقیق آنها مکمل آیریزین را بررسی کرده بودند که یک هورمون بالقوه در ارتباط با چربی است و البته ظاهراً اثرات مشابهی بعضاً با مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 دارد. در هر حال اثرات BMP-6 منجر به بهبود وضعیت بیماری‌های مرتبط با چاقی و تغییرات در توزیع چربی بدن می‌شود. اگرچه هیچ پژوهشی وجود ندارد که ارتباط بین سطوح کوآنزیم Q10 با و بدون تمرینات ورزشی بر BMP-6 خون را نشان دهد و به‌نظر می‌رسد این اولین تحقیق در این زمینه بوده است.

در ارتباط با تفاوت معنادار گروه‌های چاق با گروه مرجع لاغر باید اذعان کرد که چاقی به‌طور معمول با التهاب مزمن سطح پایین همراه است که می‌تواند تنظیم بیان BMP-6 را سرکوب کند. این پروتئین بخشی از مسیرهای سیگنال‌دهی مربوط به تنظیم سوخت‌وساز، بازسازی بافت و تعادل انرژی است [۳۷]. التهاب مزمن ناشی از چاقی می‌تواند به کاهش پایدار در مقادیر BMP-6 منجر شود. در همین زمینه پاتولوژی چاقی تغییرات اپی‌ژنتیکی، سلولی و بافتی ایجاد می‌کند که حتی پس از مداخلات (مانند تمرین یا مکمل‌دهی) به‌سادگی قابل بازگشت نیستند. این تغییرات ممکن است شامل کاهش دائمی بیان ژن BMP-6 و کاهش حساسیت سلول‌ها به سیگنال‌های این پروتئین باشد [۳۸، ۳۹]. علاوه بر این گروه مرجع لاغر دارای وضعیت متابولیکی بهینه‌تر است. سطح طبیعی انسولین، پروفایل لیپیدی سالم و عدم وجود مقاومت به انسولین در این گروه، می‌تواند نقش مهمی در حفظ مقادیر بالاتر BMP-6 داشته باشد. این در حالی است که در گروه‌های چاق، حتی با مداخله، سوخت‌وساز هنوز به تعادل مطلوب بازنگشته است. اگرچه HIIT به‌تنهایی توانست سطح BMP-6 را تا حدودی بهبود بخشد، این افزایش شاید به‌علت بهبود کلی مقاومت به انسولین و کاهش التهاب سیستمیک باشد، اما نه در حد کافی که به سطح پایه گروه مرجع لاغر برسد [۳۷، ۵۰]. از سوی دیگر ممکن است بیان بالاتر BMP-6 در گروه مرجع لاغر یک ویژگی ذاتی و ژنتیکی باشد که تحت تأثیر شرایط چاقی در سایر گروه‌ها به‌سختی قابل بازسازی است [۵۱]. علاوه بر این، BMP-6 با تنظیم فعالیت بافت چربی قهوه‌ای و متابولیسم انرژی در ارتباط است. افراد یا موجودات لاغر ممکن است به دلیل فعالیت بیشتر چربی قهوه‌ای و متابولیسم کارآمدتر، سطوح بالاتری از این پروتئین را داشته باشند [۵۰]. همچنین ۱۲ هفته مداخله (چه HIIT و چه مکمل‌دهی Q10) ممکن است برای بازسازی کامل تعادل BMP-6 کافی نباشد، زیرا تأثیرات بلندمدت چاقی (مثل آسیب به میتوکندری‌ها یا مسیرهای سیگنال‌دهی) به مداخلات طولانی‌تری نیاز دارند [۳۹، ۵۲]. در نهایت به‌نظر می‌رسد که کوآنزیم Q10 بیشتر به‌عنوان آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند و اثر مستقیم یا بسیار محدودی روی مسیرهای BMP-6 دارد [۳۹] و ترکیب آن با HIIT ممکن است اثر سینرژیک چندانی حداقل در ۱۲ هفته نداشته باشد. با این حال همچنان نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه وجود دارد.

با توجه به نتایج تحقیق حاضر به‌نظر می‌رسد که مداخله ۱۲ هفته‌ای HIIT به‌تنهایی توانست مقادیر BMP-6 خون موش‌های صحرایی را که در اثر چاقی به سطوح پایین‌تری تقلیل یافته بود، به‌طور معناداری افزایش دهد. این در حالی است که هنگام مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 به‌تنهایی یا در ترکیب با HIIT، افزایش معناداری نسبت به گروه کنترل چاق در مقادیر BMP-6 صورت نگرفت و به‌طور معناداری از مقادیر گروه مرجع لاغر پایین‌تر بود. از نگاهی دیگر مقادیر BMP-6 گروه مرجع لاغر نسبت به تمام گروه‌ها در سطح بالاتری قرار داشت و به‌عبارتی کاهش معنی‌دار مقادیر BMP-6 ناشی از چاقی حتی در شرایط مداخله ۱۲ هفته‌ای HIIT یا مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 به‌تنهایی یا در ترکیب با یکدیگر همچنان پایدار بود و به سطوح پایه برنگشت. به‌طور کلی، مقادیر بالاتر BMP-6 در گروه مرجع لاغر احتمالاً به نبود التهاب مزمن، متابولیسم متعادل‌تر و ویژگی‌های ژنتیکی-فیزیولوژیکی طبیعی در این گروه بازمی‌گردد که در گروه‌های چاق حتی با مداخله به‌سختی قابل دستیابی است. در هر حال تحقیقی که همزمان به بررسی تأثیرات مکمل‌دهی کوآنزیم Q10 و HIIT به‌تنهایی یا در ترکیب با یکدیگر بر مقادیر BMP-6 در شرایط چاقی بپردازد، طبق جست‌وجوها مشاهده نشد و به‌نظر می‌رسد این اولین تحقیقی است که به این شکل صورت گرفته است، بنابراین همچنان نیاز به پژوهش‌های بیشتری در این حوزه نیاز است.

تقدیر و تشکر

از داوران محترم نشریه که با نظرات علمی خود سبب ارتقای مقاله شدند صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

References

- [1].Chen J, Bai Y, Ni W. Reasons and promotion strategies of physical activity constraints in obese/overweight children and adolescents. Sport Med Heal Sci. Elsevier; 2024;6(1):25–36.DOI: 10.1016/j.smhs.2023.10.004.
- [2].Lobstein T, Jackson-Leach R, Powis J, Brinsden H, Gray M. World Obesity Atlas 2023. World Health Organization. 2023. 232 p.
- [3].Aslani M, Kalantariyan M, Minoonejad H. Effect of Functional Training with TRX on the Balance of Middle-Aged Men. Sci J Rehabil Med. 2018;7(4):80–9. (In Persian). DOI: 10.22037/JRM.2018.111035.1709.
- [4].Bahram ME, Pourvaghari MJ, Mojtahedi H, Movahadi AR. The effect of 8 weeks of aerobic exercise training on some of cardiovascular endurance and body composition characteristics of male high school students in Kashan. J Pract Stud Biosci Sport. University of Birjand; 2014;2(4):90–100. DOI: 10.22077/jpsbs.2014.25.
- [5].Torabi F, Ranjbar K, Soori S. The response of fitness factors to training periods in different ages. J Sport Biosci. 2015;6(4):365–82. (In Persian). DOI: 10.22059/jsb.2015.53209.
- [6].Organization WH, Health WHOR. Medical eligibility criteria for contraceptive use. World Health Organization; 2015.
- [7].Pescatello LS, Riebe D, Thompson PD. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- [8].Fazel Kalkhoran J, Shibak A. Effect of four weeks HIT on the levels of GH, IGFBP-3, IGF-1 and serum cortisol and some performance indicators in iran women national basketball team. J Sport Biosci. 2013;5(4):1–19. (In Persian). DOI: 10.22059/jsb.2013.35667.
- [9].Tabata I, Nishimura K, Kouzaki M, Hirai Y, Ogita F, Miyachi M, et al. Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO2max. Med Sci Sports Exerc. 1996;28:1327–30. DOI: 10.1097/00005768-199610000-00018.
- [10].Milanović Z, Sporiš G, Weston M. Effectiveness of high-intensity interval training (HIT) and continuous endurance training for VO2max improvements: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. Sport Med. Springer; 2015;45(10):1469–81. DOI: 10.1007/s40279-015-0365-0.
- [11].Park JH, Moon JH, Kim HJ, Kong MH, Oh YH. Sedentary lifestyle: Overview of updated evidence of potential health risks. Korean J Fam Med. Korean Academy of Family Medicine; 2020;41(6):365. DOI: 10.4082/kjfm.20.0165.
- [12].Giner M, Montoya M, Vázquez M, Miranda C, Pérez-Cano R. Differences in osteogenic and apoptotic genes between osteoporotic and osteoarthritic patients. BMC Musculoskelet Disord. BioMed Central; 2013;14(1):1–8. DOI: 10.1186/1471-2474-14-41.
- [13].Guo X, Wang X-F. Signaling cross-talk between TGF- β /BMP and other pathways. Cell Res. Nature Publishing Group; 2009;19(1):71–88. DOI: 10.1038/cr.2008.302.
- [14].Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, Mitsock LM, Whitters MJ, Kriz RW, et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. Science (80-). American Association for the Advancement of Science; 1988;242(4885):1528–34. DOI: 10.1126/science.3201241.

- [15].Langenfeld EM, Kong Y, Langenfeld J. Bone morphogenetic protein 2 stimulation of tumor growth involves the activation of Smad-1/5. *Oncogene*. Nature Publishing Group; 2006;25(5):685–92. DOI: 10.1038/sj.onc.1209110.
- [16].Alarmo E-L, Kuukasjärvi T, Karhu R, Kallioniemi A. A comprehensive expression survey of bone morphogenetic proteins in breast cancer highlights the importance of BMP4 and BMP7. *Breast Cancer Res Treat*. Springer; 2007;103(2):239–46. DOI: 10.1007/s10549-006-9362-1.
- [17].Katsuta E, Maawy AA, Yan L, Takabe K. High expression of bone morphogenetic protein (BMP) 6 and BMP7 are associated with higher immune cell infiltration and better survival in estrogen receptor-positive breast cancer. *Oncol Rep*. Spandidos Publications; 2019;42(4):1413–21. DOI: 10.3892/or.2019.7275.
- [18].Pauk M, Bordukalo-Niksic T, Brkljacic J, Paralkar VM, Brault AL, Dumic-Cule I, et al. A novel role of bone morphogenetic protein 6 (BMP6) in glucose homeostasis. *Acta Diabetol*. Springer; 2019;56(3):365–71. DOI: 10.1007/s00592-018-1265-1.
- [19].Iijima H, Ito A, Nagai M, Tajino J, Yamaguchi S, Kiyon W, et al. Physiological exercise loading suppresses post-traumatic osteoarthritis progression via an increase in bone morphogenetic proteins expression in an experimental rat knee model. *Osteoarthritis Cartil*. Elsevier; 2017;25(6):964–75. DOI: 10.1016/j.joca.2016.12.008.
- [20].Iijima H, Aoyama T, Ito A, Tajino J, Yamaguchi S, Nagai M, et al. Exercise intervention increases expression of bone morphogenetic proteins and prevents the progression of cartilage-subchondral bone lesions in a post-traumatic rat knee model. *Osteoarthritis Cartil*. Elsevier; 2016;24(6):1092–102. DOI: 10.1016/j.joca.2016.01.006.
- [21].Tsuchida K. The role of myostatin and bone morphogenetic proteins in muscular disorders. *Expert Opin Biol Ther*. Taylor & Francis; 2006;6(2):147–54. DOI: 10.1517/14712598.6.2.147.
- [22].Elliott BT, Herbert P, Sculthorpe N, Grace FM, Stratton D, Hayes LD. Lifelong exercise, but not short-term high-intensity interval training, increases GDF 11, a marker of successful aging: a preliminary investigation. *Physiol Rep*. Wiley Online Library; 2017;5(13):e13343. DOI: 10.14814/phy2.13343.
- [23].Jafari A, Rostami A, Sari-Sarraf V. Effect of short-term Coenzyme Q10 supplementation on plasma lactate and serum total creatine kinase in healthy collegiate men after an aerobic exercise. *Metab Exerc*. University of Guilan; 2012;2(1). (In Persian).
- [24].Rafati Bonab M, Bashiri J, Poozesh Jadidi R, Pourrazi H. Effect of HIIT and Q10 supplementation on soleus muscle PGC-1 α level citrate synthase activity in obese male rats. *Sport Physiol. Sport Sciences Research Institute*; 2021;13(50):111–36. (In Persian). DOI: 10.22089/spj.2020.9305.2061.
- [25].Chen L, Liu M, Luan Y, Liu Y, Zhang Z, Ma B, et al. BMP-6 protects retinal pigment epithelial cells from oxidative stress-induced injury by inhibiting the MAPK signaling pathways. *Int J Mol Med*. Spandidos Publications; 2018;42(2):1096–105. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3675.
- [26].Jowhari A. The the role of eight weeks of combined high-intensity interval training in modulating intrahepatic FNDC5 protein and irisin levels in male rats with non-alcoholic steatohepatitis. *Jorjani Biomed J. Jorjani Biomedicine Journal*; 2023;11(4):3–7. (In Persian). DOI: 10.61186/jorjanibiomedj.11.4.3.

- [27]. Pourrazi H, Asgharpour-Arshad M, Gholami F, Abbasi S. Effect of high-intensity interval training on apoptotic gene expression in rat myocardial tissue. *Gene, Cell Tissue. Briefland*; 2020;7(2). DOI: 10.5812/gct.101963.
- [28]. Rodríguez-Hernández Á, Cordero MD, Salviati L, Artuch R, Pineda M, Briones P, et al. Coenzyme Q deficiency triggers mitochondria degradation by mitophagy. *Autophagy. Taylor & Francis*; 2009;5(1):19–32. DOI: 10.4161/auto.5.1.7174.
- [29]. Yuksel Ozgor B, Demiral I, Zeybek U, Celik F, Buyru F, Yeh J, et al. Effects of irisin compared with exercise on specific metabolic and obesity parameters in female mice with obesity. *Metab Syndr Relat Disord. Mary Ann Liebert, Inc., publishers 140 Huguenot Street, 3rd Floor New ...*; 2020;18(3):141–5. DOI: 10.1089/met.2019.0083.
- [30]. Majerczak J, Filipowska J, Tylko G, Guzik M, Karasinski J, Piechowicz E, et al. Impact of long-lasting spontaneous physical activity on bone morphogenetic protein 4 in the heart and tibia in murine model of heart failure. *Physiol Rep. Wiley Online Library*; 2020;8(8):e14412. DOI: 10.14814/phy2.14412.
- [31]. GuiuJurado E, Unthan M, Böhler N, Kern M, Landgraf K, Dietrich A, et al. Bone morphogenetic protein 2 (BMP2) may contribute to partition of energy storage into visceral and subcutaneous fat depots. *Obesity. Wiley Online Library*; 2016;24(10):2092–100. DOI: 10.1002/oby.21571.
- [32]. Gobeske KT, Das S, Bonaguidi MA, Weiss C, Radulovic J, Disterhoft JF, et al. BMP signaling mediates effects of exercise on hippocampal neurogenesis and cognition in mice. *PLoS One. Public Library of Science San Francisco, USA*; 2009;4(10):e7506. DOI: 10.1371/journal.pone.0007506.
- [33]. Hata K, Nishimura R, Ikeda F, Yamashita K, Matsubara T, Nokubi T, et al. Differential roles of Smad1 and p38 kinase in regulation of peroxisome proliferator-activating receptor γ during bone morphogenetic protein 2-induced adipogenesis. *Mol Biol Cell. Am Soc Cell Biol*; 2003;14(2):545–55. DOI: 10.1091/mbc.e02-06-0356.
- [34]. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, Ferreira T, Locke AE, Mägi R, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature. Nature Publishing Group*; 2015;518(7538):187–96. DOI: 10.1038/nature14132.
- [35]. Bowers RR, Kim JW, Otto TC, Lane MD. Stable stem cell commitment to the adipocyte lineage by inhibition of DNA methylation: role of the BMP-4 gene. *Proc Natl Acad Sci. National Acad Sciences*; 2006;103(35):13022–7. DOI: 10.1073/pnas.0605789103.
- [36]. Tseng Y-H, Kokkotou E, Schulz TJ, Huang TL, Winnay JN, Taniguchi CM, et al. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature. Nature Publishing Group*; 2008;454(7207):1000–4. DOI: 10.1038/nature07221.
- [37]. Kratz M, Coats BR, Hisert KB, Hagman D, Mutskov V, Peris E, et al. Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell Metab. Elsevier*; 2014;20(4):614–25. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.08.010.
- [38]. Ramkhalawon B, Hennessy EJ, Ménager M, Ray TD, Sheedy FJ, Hutchison S, et al. Netrin-1 promotes adipose tissue macrophage retention and insulin resistance in obesity. *Nat Med. Nature Publishing Group US New York*; 2014;20(4):377–84. DOI: 10.1038/nm.3467.
- [39]. Kim Y, Bayona PW, Kim M, Chang J, Hong S, Park Y, et al. Macrophage lamin A/C regulates

- inflammation and the development of obesity-induced insulin resistance. *Front Immunol*. Frontiers Media SA; 2018;9:696. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00696.
- [40].Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol*. Wiley Online Library; 2012;590(5):1077–84. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.224725.
- [41].Sifuentes-Franco S, Sánchez-Macías DC, Carrillo-Ibarra S, Rivera-Valdés JJ, Zuñiga LY, Sánchez-López VA. Antioxidant and anti-inflammatory effects of coenzyme Q10 supplementation on infectious diseases. In: *Healthcare*. MDPI; 2022. p. 487. DOI: 10.3390/healthcare10030487.
- [42].Lee HJ, Park MJ, Joo BS, Joo JK, Kim YH, Yang SW, et al. Effects of coenzyme Q10 on ovarian surface epithelium-derived ovarian stem cells and ovarian function in a 4-vinylcyclohexene diepoxide-induced murine model of ovarian failure. *Reprod Biol Endocrinol*. BioMed Central; 2021;19(1):1–10. DOI: 10.1186/s12958-021-00736-x.
- [43].Furuta T, Kodama I, Kondo N, Toyama J, Yamada K. A protective effect of coenzyme Q10 on isolated rabbit ventricular muscle under hypoxic condition. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1982;4(6):1062–7. DOI: 10.1097/00005344-198211000-00029.
- [44].El-ghoroury EA, Raslan HM, Badawy EA, El-Saaied GS, Agybi MH, Siam I, et al. Malondialdehyde and coenzyme Q10 in platelets and serum in type 2 diabetes mellitus: correlation with glycemic control. *Blood Coagul Fibrinolysis*. LWW; 2009;20(4):248–51. DOI: 10.1097/mbc.0b013e3283254549.
- [45].Alam MA, Rahman MM. Mitochondrial dysfunction in obesity: potential benefit and mechanism of Co-enzyme Q10 supplementation in metabolic syndrome. *J Diabetes Metab Disord*. Springer; 2014;13(1):1–11. DOI: 10.1186/2251-6581-13-60.
- [46].Wang S, Chen C, Yu L, Mueller J, Rausch V, Mueller S. Bone morphogenetic protein 6-mediated crosstalk between endothelial cells and hepatocytes recapitulates the iron-sensing pathway in vitro. *J Biol Chem*. ASBMB; 2021;297(6). DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101378.
- [47].Denardo A, Elli S, Federici S, Asperti M, Gryzik M, Ruzzenenti P, et al. BMP6 binding to heparin and heparan sulfate is mediated by N-terminal and C-terminal clustered basic residues. *Biochim Biophys Acta (BBA)-General Subj*. Elsevier; 2021;1865(2):129799. DOI: 10.1016/j.bbagen.2020.129799.
- [48].Hahn G V, Cohen RB, Wozney JM, Levitz CL, Shore EM, Zasloff MA, et al. A bone morphogenetic protein subfamily: chromosomal localization of human genes for BMP5, BMP6, and BMP7. *Genomics*. Elsevier; 1992;14(3):759–62. DOI: 10.1016/s0888-7543(05)80181-8.
- [49].Kim Y-J, Park W-R, Choi B, Choi H-S, Kim D-K. Epigallocatechin-3-Gallate Suppresses BMP-6-Mediated SMAD1/5/8 Transactivation of Hepcidin Gene by Inducing SMILE in Hepatocytes. *Antioxidants*. MDPI; 2021;10(10):1590. DOI: 10.3390/antiox10101590.
- [50].Patil M, Sharma BK, Elattar S, Chang J, Kapil S, Yuan J, et al. Id1 promotes obesity by suppressing brown adipose thermogenesis and white adipose browning. *Diabetes*. Am Diabetes Assoc; 2017;66(6):1611–25. DOI: 10.2337/db16-1079.
- [51].Abarzúa S, Ampuero E, van Zundert B. Superoxide generation via the NR2B-NMDAR/RasGRF1/NOX2 pathway promotes dendritogenesis. *J Cell Physiol*. Wiley Online Library;

2019;234(12):22985–95. DOI: 10.1002/jcp.28859.

- [52]. Wang H-T, Liu C-F, Tsai T-H, Chen Y-L, Chang H-W, Tsai C-Y, et al. Effect of obesity reduction on preservation of heart function and attenuation of left ventricular remodeling, oxidative stress and inflammation in obese mice. J Transl Med. Springer; 2012;10:1–13. DOI: 10.1186/1479-5876-10-145.

