

The effect of a resistance training with blood flow restriction on hypoxia-inducible factor, vascular endothelial growth factor, and nitric oxide in older adults

Extended Abstract

Background and Aim:

Aging is a natural stage of life characterized by extensive physiological and metabolic changes, and with increasing age, the efficiency of the cardiovascular system declines (1). Among these changes, endothelial dysfunction—considered an early indicator of vascular injury prior to structural alterations of the arterial wall—plays a key role in the pathogenesis of cardiovascular diseases (4). According to studies, the main stimulatory factors involved in the angiogenesis process include hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 α) and vascular endothelial growth factor (VEGF) (5, 6). Aging is associated with decreased expression of these genes and impaired endothelial function (11, 12). Regular exercise training, particularly resistance training, can serve as a non-pharmacological intervention to improve angiogenic processes and endothelial activity in the elderly (9, 11–13). Recently, blood flow restriction (BFR) training has attracted attention as a novel, low-intensity method. In this approach, individuals can benefit from the advantages of resistance training using loads equivalent to 20–30% of one-repetition maximum (1RM), which would otherwise be insufficient to induce hypertrophy under normal conditions (15, 16). However, based on the available evidence, few studies have investigated the effects of BFR training on angiogenesis indices in older adults. Moreover, given the increasing prevalence of aging and cardiovascular disorders in this population, the identification of effective non-pharmacological interventions to enhance endothelial function is of great importance. Since many older adults are unable to perform high-intensity resistance exercises, BFR training may represent a novel, low-load approach capable of eliciting physiological adaptations similar to those induced by high-intensity training. Therefore, this study aimed to examine the effect of 12 weeks of resistance training with and without BFR on serum levels of HIF-1 α , VEGF, and nitric oxide (NO) in elderly individuals.

Materials and Methods:

This study was a randomized controlled clinical trial with a pretest–posttest design. Following an initial public announcement at health centers in Zabol County, 45 elderly volunteers aged 60–70 years were selected through purposive convenience sampling and randomly assigned to three equal groups ($n=15$ each): resistance training, resistance training with BFR, and control. Inclusion criteria consisted of being healthy, aged between 60 and 70 years, and not taking medications that could affect the study outcomes. Exclusion criteria included missing more than three training sessions or sustaining an injury, though no participants were excluded.

The training protocol was carried out for 12 weeks, two sessions per week, under the supervision of qualified instructors in a gymnasium. Each session included a 10-minute warm-up, 50-minute main workout, and 10-minute cool-down. The resistance training group performed three lower-body exercises (horizontal leg press, leg extension, and leg curl). During the first four weeks, exercises were performed at 70% of 1RM for four sets of eight repetitions. In the second four weeks, intensity increased to 75% of 1RM and repetitions to 10. In the final four weeks, intensity reached 80% of 1RM with 12 repetitions.

In the BFR training group, the same three lower-body exercises were performed at an intensity of 20–30% of 1RM. The repetition pattern across four sets consisted of 30, 15, and 15 repetitions during the first, second, and third four-week phases, respectively. Rest intervals were one minute between sets and three minutes between exercises (20, 21).

Blood samples were collected at pretest and posttest. Data were analyzed using analysis of covariance (ANCOVA) and LSD post hoc tests at a significance level of $p \leq 0.05$.

Findings:

ANCOVA results indicated significant differences among the groups in mean levels of HIF-1 α ($F(2,41)=19.23$, $p=0.01$, $\eta^2=0.81$), VEGF ($F(2,41)=85.45$, $p=0.01$, $\eta^2=0.79$), and NO ($F(2,41)=38.31$, $p=0.01$, $\eta^2=0.77$). Post hoc analysis showed significant increases in HIF-1 α ($p=0.001$), VEGF ($p=0.01$), and NO ($p=0.01$) in both resistance and BFR training groups compared with the control group. Moreover, HIF-1 α levels in the BFR group were significantly higher than those in the



resistance training group ($p=0.01$). However, no significant differences were observed between the two training groups in VEGF ($p=0.08$) and NO ($p=0.16$) levels.

Changes in diastolic blood pressure were not significant among the groups ($F(2,41)=2.22$, $p=0.09$, $\eta^2=0.05$). However, a significant difference was observed in systolic blood pressure ($F(2,41)=15.84$, $p=0.02$, $\eta^2=0.39$). Post hoc analysis revealed significant reductions in systolic blood pressure in both resistance and BFR groups compared with the control group ($p=0.001$), with no significant difference between the two training interventions ($p=0.18$).

Regarding body weight, ANCOVA results indicated a significant difference among the groups ($F(2,41)=17.36$, $p=0.01$, $\eta^2=0.49$). Post hoc tests showed significant reductions in body weight in both resistance and BFR training groups compared to the control ($p=0.01$), with no significant difference between the two exercise groups ($p=0.32$).

Conclusion:

According to the findings of this study, 12 weeks of resistance training with and without BFR led to significant increases in HIF-1 α , VEGF, and NO levels and reduced systolic blood pressure in elderly individuals, while diastolic pressure remained unchanged. These results suggest that resistance training—either traditional or combined with BFR—can improve vascular function during aging by activating signaling pathways related to hypoxia and the endothelium.

Keywords: Resistance training; Blood flow restriction; Angiogenesis; Elderly.

Ethical Considerations:

This study was approved by the Ethics Committee of the University of Zabol (IR.UOZ.REC.1403.035) and registered in the Iranian Clinical Trials Center under the code IRCT20220322054338N4. All participants were informed about the study procedures and provided written informed consent.

Compliance with ethical guideline:

The study was conducted in accordance with the ethical principles of the Declaration of Helsinki and institutional guidelines. Participation was voluntary, and confidentiality of participant information was maintained.

Funding:

This research was supported by the University of Zabol under grant number 0324.

Conflict of Interest:

The authors declare no conflicts of interest regarding the publication of this study.

تأثیر یک دوره تمرین مقاومتی به همراه محدودیت جریان خون بر عامل القای هایپوکسی، عامل رشد اندوتلیال عروقی و نیتریک اکساید در سالمندان

الهام قاسمی^{۱*}، نگین عباس زاده بزی^۲، جواد نخزری خداخیر^۱، معصومه صادقی نژاد^۳

۱. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه زابل، زابل، ایران.
۲. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران.
۳. دانشجوی دکتری علوم پزشکی، گروه علوم پزشکی و مولکولی، دانشکده علوم بهداشتی، دانشگاه دلاور، نیوآرک، ایالت دلاور، ایالات متحده آمریکا.

چکیده

زمینه و هدف: سالمندی با تضعیف پاسخ های آنژیوژنیک و اختلال در هموستاز عروقی همراه است و همین موضوع اهمیت بهره گیری از رویکردهای نوین مانند تمرین با محدودیت جریان خون را در بهبود عملکرد عروقی نشان می دهد. هدف از مطالعه حاضر، تعیین اثر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی با محدودیت جریان خون (BFR) بر عامل القای هایپوکسی ($HIF-1\alpha$)، عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و نیتریک اکساید (NO) در سالمندان می باشد. **روش تحقیق:** در کارآزمایی بالینی حاضر، ۴۵ سالمند (میانگین سنی $62/4 \pm 4/15$ سال) به صورت هدفمند انتخاب و به طور تصادفی به سه گروه مساوی (۱۵ نفره) تمرین با BFR (شدت ۳۰-۲۰ درصد یک تکرار بیشینه)، تمرین مقاومتی (شدت ۸۰-۷۰ درصد یک تکرار بیشینه) و گروه کنترل تقسیم شدند. تمرینات به مدت ۱۲ هفته، دو جلسه در هفته اجرا شد. نمونه های خونی پیش و پس از مداخله جمع آوری و سطوح سرمی $HIF-1\alpha$ و VEGF به روش الایزا و NO با روش گریس سنجش شدند. داده ها با استفاده از آزمون های تحلیل کوواریانس و تعقیبی LSD در سطح معنی داری $p \leq 0/05$ تجزیه و تحلیل گردید. **یافته ها:** پس از ۱۲ هفته مداخله، در گروه های تمرین مقاومتی و تمرین با BFR سطوح $HIF-1\alpha$ (به ترتیب ۶۱ و ۸۷ درصد)، VEGF (به ترتیب ۱۳ و ۱۵ درصد) و NO (۱۶ درصد برای هر دو گروه) نسبت به پیش آزمون افزایش یافت و این تغییرات در مقایسه با گروه کنترل معنی دار بود ($p < 0/05$). همچنین، سطح $HIF-1\alpha$ در گروه تمرین با BFR به طور معنی داری بیش از گروه تمرین مقاومتی بود ($p = 0/01$). با این حال، تفاوت معنی داری بین شاخص های VEGF ($p = 0/08$) و NO ($p = 0/16$) در دو گروه تمرینی مشاهده نشد. **نتیجه گیری:** تمرین مقاومتی با و بدون BFR با افزایش سطوح شاخص های $HIF-1\alpha$ ، VEGF و NO موجب بهبود عملکرد اندوتلیال و بازسازی عروقی در سالمندان می شود و می تواند به عنوان رویکردی مؤثر در پیشگیری از اختلالات قلبی-عروقی مرتبط با سالمندی مطرح گردد.

کلیدواژه ها: تمرین مقاومتی، محدودیت جریان خون، رگ زایی، سالمندان.

^{۱*} نویسنده مسئول: الهام قاسمی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه زابل. ایمیل: elhamghasemi@uoz.ac.ir

Elham Ghasemi^{1*}, Negin Abbaszadeh Bazzi², Javad Nakhzari Khodakheir¹, Masoumeh Sadeghinejad³

1. Assistant Professore in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, University of Zabol, Zabol, IRAN.
2. Ms in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, College of Educational Sciences and Psychology, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, IRAN.
3. Ph.D. Candidate in Medical Sciences, Department of Medical and Molecular Sciences, College of Health Sciences, University of Delaware, Newark, DE, USA.

Abstract

Background and Aim: Aging is associated with impaired angiogenic responses and vascular homeostasis, highlighting the potential of innovative interventions such as blood flow-restricted (BFR) resistance training to improve vascular function. This study aimed to investigate the effects of 12 weeks of resistance training with and without BFR on hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF), and nitric oxide (NO) in older adults. **Materials and Methods:** In this clinical trial, 45 older adults (mean age 62.41 ± 4.15 years) were purposively recruited and randomly assigned to three equal groups: BFR resistance training (20–30% 1RM), resistance training without BFR (70–80% 1RM), and a control group. Training sessions were conducted twice weekly for 12 weeks. Blood samples were collected pre- and post-intervention to measure serum HIF-1 α and VEGF via ELISA, and NO via Griess assay. Data were analyzed using ANCOVA and LSD post-hoc tests, with significance set at $p \leq 0.05$. **Results:** Following 12 weeks, both resistance training groups exhibited significant increases in HIF-1 α (61% and 87%), VEGF (13% and 15%), and NO (16% for both) compared to baseline, with changes significantly greater than the control group ($p \leq 0.05$). HIF-1 α levels were significantly higher in the BFR group compared to the non-BFR group ($p = 0.01$). No significant differences were observed between training groups for VEGF ($p = 0.08$) or NO ($p = 0.16$). **Conclusion:** Resistance training with and without BFR increases the levels of HIF-1 α , VEGF, and NO, thereby improving endothelial function and vascular remodeling in older adults, and can be considered an effective approach for preventing age-related cardiovascular disorders.

Keywords: Resistance training, Blood flow restriction, Angiogenesis, Older adults

¹ **Correspondence:** Dr. Elham Ghasemi. Assistant Professore in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, University of Zabol, Zabol, IRAN. Email: elhamghasemi@uoz.ac.ir tel: 00989158640703

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده



سالمندی مرحله‌ای طبیعی از زندگی است که با تغییرات فیزیولوژیک و متابولیک گسترده همراه بوده و با افزایش سن، کارایی سیستم قلبی-عروقی کاهش یافته و عوامل خطر مانند پرفشاری خون، دیس لیپیدمی، دیابت و افزایش نشانگرهای التهابی آشکار می‌شوند (۱). این تغییرات فیزیولوژیک، علاوه بر تضعیف عملکرد سیستم ایمنی و افزایش وضعیت التهابی، موجب کاهش چگالی مویرگی و اختلال در رگ‌زایی شده و در نتیجه بروز بیماری‌های متعددی از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی^۱ (CVD) را تسهیل می‌کنند (۲، ۳). گزارش شده است اختلال عملکرد اندوتلیال به عنوان یکی از شاخص‌های اولیه آسیب عروقی پیش از بروز تغییرات ساختاری دیواره عروق، نقش کلیدی در پاتوژنز آترواسکلروز و CVD ایفا می‌کند (۴). ناکارآمدی رگ‌زایی از مشکلات شایع سالمندی است که منجر به هیپوکسی بافتی می‌شود و پاسخ‌های جبرانی، از جمله رگ‌زایی وابسته به هیپوکسی، برای حفظ هموستاز قلبی-عروقی فعال یا تعدیل می‌شوند (۵، ۶). براساس مطالعات، مهم‌ترین عوامل محرک در فرآیند رگ‌زایی شامل عامل القا هایپوکسی^۲ (HIF-1 α) و عامل رشد اندوتلیال عروقی^۳ (VEGF) هستند که در پاسخ به محرک‌هایی از جمله هایپوکسی، ایسکمی، تنش برشی، استرس و التهاب از سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌شوند (۵، ۶).

HIF یک کمپلکس پروتئینی با سه ایزوفرم (HIF-1 α ، HIF-2 α و HIF-3 α) است که در تمامی سلول‌های هسته‌دار وجود دارد و هر یک از ایزوفرم‌ها، نقش‌های عملکردی متفاوتی ایفا می‌کنند. در این میان، HIF-1 α به عنوان عامل رونویسی اصلی در پاسخ به کمبود اکسیژن شناخته می‌شود و تنظیم‌کننده کلیدی ژن‌های مرتبط با پاسخ هایپوکسی برای تحریک رگ‌زایی و افزایش تراکم مویرگی است (۷). یکی از مهم‌ترین ژن‌های هدف HIF-1 α ، VEGF است که به عنوان قوی‌ترین محرک رگ‌زایی شناخته شده است (۶-۸). VEGF از طریق گیرنده‌های تیروزین کینازی غشای پلاسمایی سلول‌های هدف عمل کرده و موجب تکثیر اندوتلیال و افزایش تولید و رهایش نیتریک اکساید (NO^۴) می‌گردد (۷، ۸). NO نیز، به عنوان یک مولکول اتساع‌دهنده عروقی مشتق از اندوتلیوم، در تنظیم فرآیندهای فیزیولوژیک متعدد نقش دارد و اختلال در تولید یا مسیر سیگنالینگ آن می‌تواند منجر به CVD شود (۹، ۱۰). به طور تعاملی، افزایش HIF-1 α باعث تحریک بیان VEGF می‌شود و VEGF از طریق فعال‌سازی نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی^۵ (eNOS) تولید NO را افزایش می‌دهد. این تعامل فیزیولوژیک میان HIF-1 α ، VEGF و NO محیط مناسبی برای رگ‌زایی سلولی

¹ Cardiovascular diseases

² Hypoxia-inducible factor

³ Vascular endothelial growth factor

⁴ Nitric oxide

⁵ Endothelial nitric oxide synthase

فراهم کرده و نقش حیاتی در حفظ عملکرد اندوتلیال و خون‌رسانی بافت‌ها دارد (۷، ۸). مطالعات نشان داده‌اند فعال شدن NO نیز می‌تواند بیان VEGF را تقویت کند، که این مکانیسم دوطرفه به حفظ سلامت عروق کمک می‌کند (۹، ۱۰). با توجه به این که سالمندی با کاهش بیان ژن‌های محرک رگ‌زایی و اختلال در عملکرد اندوتلیال همراه است (۱۱، ۱۲)، انجام تمرینات ورزشی منظم، به‌ویژه تمرین مقاومتی؛ می‌تواند به‌عنوان یک مداخله غیردارویی، فرآیندهای رگ‌زایی و فعالیت اندوتلیال را در سالمندان بهبود بخشد (۹، ۱۱-۱۳). با این حال، شواهد دقیق و علمی برای تأیید این اثر، به‌ویژه در سالمندان و برای شاخص‌های سرمی $HIF-1\alpha$ ، VEGF و NO هنوز محدود است. در همین راستا، هالوی^۱ و دیگران (۲۰۱۸) افزایش بیان پروتئین $HIF-1\alpha$ را بعد از ۱۲ هفته تمرین مقاومتی در مردان جوان نشان دادند (۱۴). کرمی و دیگران (۲۰۲۵) نیز گزارش کردند به‌دنبال هشت هفته تمرین مقاومتی، سطح سرمی VEGF در سالمندان افزایش یافت (۱۲). این درحالی است که متناقض با یافته‌های فوق، بهپور و دیگران (۱۳۹۸) کاهش NO و VEGF را پس از هشت هفته تمرین مقاومتی در زنان سالمند مبتلا به پیش‌پرفشارخونی گزارش کردند (۱۱). این ناهمگونی نتایج ممکن است ناشی از تفاوت در شدت و نوع تمرین، وضعیت سلامت آزمودنی‌ها یا روش‌های سنجش شاخص‌های رگ‌زایی باشد. به‌طور کلی، پاسخ این عوامل به تمرینات مقاومتی در سالمندان هنوز مورد بحث است و نیازمند مطالعه بیشتر است.

از سوی دیگر، انجام تمرینات مقاومتی با شدت بالا برای بسیاری از سالمندان دشوار و گاه غیرممکن است. در این میان، تمرین با محدودیت جریان خون (BFR^2) به‌عنوان روشی نوین و کم‌فشار مورد توجه قرار گرفته است. در این روش، با استفاده از کاف یا رگ‌بند، جریان خون سیاهرگی به‌طور کنترل‌شده محدود می‌شود. در نتیجه، تجمع متابولیت‌ها در ناحیه تمرینی شرایطی مشابه تمرین مقاومتی با شدت بالا ایجاد کرده و به افزایش حجم عضلانی کمک می‌کند (۱۵). در روش BFR ، افراد می‌توانند با بارهایی معادل ۲۰-۳۰ درصد یک تکرار بیشینه^۳ ($1RM$) که در تمرینات معمول قادر به افزایش حجم عضلانی نیستند، از مزایای تمرین مقاومتی بهره‌مند شوند. این روش به‌ویژه برای سالمندانی که قادر به انجام تمرینات با شدت بالا نیستند، یک گزینه عملی و ایمن برای حفظ توده عضلانی و ارتقاء عملکرد اندوتلیال محسوب می‌شود (۱۵، ۱۶). با این وجود، براساس اطلاعات محقق، پژوهش‌های اندکی به بررسی تاثیر تمرینات BFR بر شاخص‌های رگ‌زایی افراد سالمند پرداخته‌اند. در یک مطالعه یاری و دیگران (۱۴۰۳) گزارش کردند هشت هفته تمرین مقاومتی با و بدون BFR سبب افزایش $HIF-1\alpha$ و VEGF و کاهش فشارخون در بیماران مبتلا به پیش‌پرفشاری گردید.

¹ Holloway

² Blood flow restriction training

³ One-repetition maximum



(۱۷). در حالی که، فرخانی و دیگران (۱۴۰۱) نشان دادند پس از پنج هفته تمرین استقامت در سرعت تولیدی، با و بدون BFR سطوح HIF-1 α و VEGF در مردان فوتبالیست کاهش معنی دار داشت (۱۸).

شواهد موجود درباره اثر تمرین مقاومتی با و بدون BFR بر شاخص‌های رگ‌زایی در سالمندان محدود و متناقض است. همزمان، افزایش جمعیت سالمند و شیوع اختلالات قلبی-عروقی در این گروه، نیاز به مداخلات غیردارویی مؤثر برای بهبود عملکرد اندوتلیال را برجسته می‌کند. با توجه به محدودیت بسیاری از سالمندان در انجام تمرینات مقاومتی با شدت بالا، BFR به عنوان روشی کم‌فشار می‌تواند سازگاری‌های فیزیولوژیک مشابه تمرینات شدید را با بار کمتر فراهم کند. یافته‌های متناقض و محدودیت مطالعات موجود در خصوص پاسخ‌های مولکولی به BFR در سالمندان، ضرورت انجام پژوهش‌های دقیق‌تر برای روشن شدن اثرات آن بر مسیرهای رگ‌زایی را آشکار می‌سازد. بر این اساس در این پژوهش، فرض بر آن است که تمرین مقاومتی همراه با BFR، به دلیل ایجاد هیپوکسی موضعی و تحریک بیشتر مسیرهای مولکولی مرتبط با رگ‌زایی، موجب افزایش بیشتر سطوح HIF-1 α ، VEGF و NO نسبت به تمرین مقاومتی می‌شود. لذا، این مطالعه با هدف بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی با و بدون BFR بر سطوح سرمی شاخص‌های HIF-1 α ، VEGF و NO در سالمندان انجام شد.

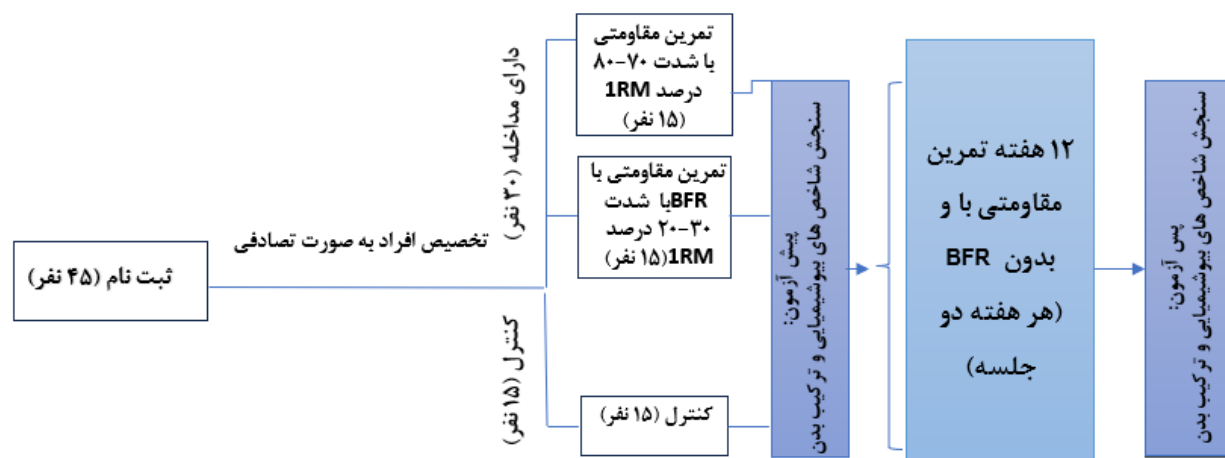
روش تحقیق

پژوهش حاضر، یک کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون می‌باشد. این پژوهش پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق در دانشگاه زابل (IR.UOZ.REC.1403.035) و ثبت در مرکز کارآزمایی ایران با شماره IRCT20220322054338N4 اجرا گردید. در این پژوهش، تمامی ملاحظات اخلاقی مطابق با اصول اعلامیه هلسینکی^۱ رعایت شد و رضایت آگاهانه از شرکت‌کنندگان اخذ گردید؛ همچنین مشارکت در مطالعه داوطلبانه بود.

پس از اعلام فراخوان اولیه در سطح مراکز بهداشت شهرستان زابل، ۴۵ نفر سالمند با رده سنی ۶۰ تا ۷۰ سال و شاخص توده بدن^۲ (BMI) بین ۲۰ تا ۲۵ (کیلوگرم بر متر مربع) به صورت داوطلبانه و با روش نمونه‌گیری هدفمند در دسترس انتخاب شدند و به طور تصادفی در سه گروه مساوی (۱۵ نفره) تمرین مقاومتی، تمرین مقاومتی با BFR، و گروه کنترل قرار گرفتند (نمودار یک).

¹ Declaration of Helsinki

² Body mass index



شکل ۱: نمودار شماتیک مراحل اجرای تحقیق

فرآیند تصادفی سازی با بهره گیری از نرم افزار تخصیص تصادفی و روش بلوک های جایگشتی و بلوک های سه تایی صورت گرفت. حجم نمونه با نرم افزار جی پاور^۱ نسخه ۳.۱.۹.۴ و براساس آزمون مورد استفاده در پژوهش (آزمون کوواریانس) با توان آماری ۸۳ درصد، سطح خطا ۰/۰۵ درصد و اندازه اثر ۰/۵ درصد، ۴۵ نفر برای کل پژوهش (هر گروه ۱۵ نفر) تعیین شد. معیارهای ورود به پژوهش شامل نداشتن فعالیت بدنی منظم در یک سال گذشته، دامنه سنی ۶۰-۷۰ سال، عدم ابتلا به بیماری های قلبی-عروقی و هر گونه بیماری مزمن با تأیید پزشک، عدم استعمال دخانیات و مصرف داروهای تأثیرگذار بر نتایج پژوهش و آسیب عضلانی اسکلتی بود. شرایط خروج از تحقیق نیز شامل غیبت بیش از سه جلسه در تمرینات و آسیب دیدگی بود که در طول اجرای پژوهش، هیچ کدام از آزمودنی ها حذف نشدند. پس از نمونه گیری، در شروع کار؛ هدف پژوهش، زمان و نحوه اجرای تحقیق تشریح شد و فرم رضایت نامه به طور آگاهانه توسط آزمودنی ها تکمیل گردید. همچنین، در جلسات آشنایی، تکنیک صحیح اجرای تمرینات مقاومتی با و بدون BFR برای همه آزمودنی ها توضیح داده شد و آزمودنی ها با نحوه اندازه گیری 1RM و اجرای تمرینات مقاومتی آشنا شدند. پس از آشنایی آزمودنی ها با شیوه تمرینی، در روز سوم؛ 1RM آزمودنی ها برای اجرای سه حرکت پایین تنه شامل پرس پا افقی، جلوپرس و پشت ران با دستگاه، براساس فرمول برزیسکی^۲ (فرمول زیر) تعیین گردید (۱۹).

¹ G*Power

² Brzezinski



((۰/۰۲۷۸ × تعداد تکرار تا خستگی) - ۱/۰۲۷۸) / (کیلوگرم) وزنه جا به جا شده = 1RM

نحوه اجرای پروتکل تمرینی: تمرینات به مدت ۱۲ هفته، هفته ای دو جلسه و بر اساس دستورالعمل انجمن کالج پزشکی ورزشی آمریکا^۱ (ACSM) برای افراد سالمند، زیر نظر مربیان مجرب در سالن بدنسازی اجرا شد. هر جلسه تمرین شامل ۱۰ دقیقه گرم کردن، بدنه اصلی تمرین (۵۰ دقیقه) و ۱۰ دقیقه سرد کردن بود. در گروه تمرین مقاومتی، سه حرکت پایین تنه (پرس پای افقی، جلو پا و پشت ران) اجرا شد. طی چهار هفته نخست، تمرینات با شدت ۷۰ درصد 1RM در چهار ست هشت تکراری انجام گرفت. در چهار هفته دوم، شدت تمرین به ۷۵ درصد 1RM و تعداد تکرارها به ۱۰ افزایش یافت و در چهار هفته پایانی شدت تمرین ۸۰ درصد 1RM و تعداد تکرارها ۱۲ بود. در گروه تمرین با BFR، همان سه حرکت پایین تنه انجام شد، اما شدت تمرین ۲۰-۳۰ درصد 1RM بود. الگوی تکرارها در چهار ست به ترتیب شامل ۳۰، ۱۵ و ۱۵ تکرار در چهار هفته اول، دوم و سوم بود. فاصله استراحت بین ست ها یک دقیقه و بین ایستگاه ها سه دقیقه در نظر گرفته شد (۲۰، ۲۱) (جدول یک). لازم به ذکر است شدت یا تعداد تکرار حرکات به صورت تدریجی و در فواصل چهار هفته ای افزایش یافت تا اصل اضافه بار پیشرونده و اطمینان از قابلیت اجرای تمرینات توسط افراد تضمین شود.

در این مطالعه، تمرین مقاومتی با BFR با استفاده از سیستم تورنیکت پنوماتیک^۲ RTQ310 (آنهوما^۳، تهران، ایران) اجرا شد. این دستگاه قادر به تعیین خودکار فشار انسداد اندام^۴ (LOP) از طریق پایش دیجیتالی نوسانات جریان خون بود. فشار کاف مطابق با دستورالعمل های ایمنی، معادل ۶۰ درصد LOP تنظیم شد. جهت تضمین یکنواختی فشار بین شرکت کنندگان و ثبات در طول دوره تمرینی، درصد LOP برای هر جلسه بر اساس داده های ذخیره شده دستگاه بررسی و در صورت تغییر فشار سیستمولیک یا محیط اندام، مجدد اصلاح شد. کاف های پهن (۱۴ سانتی متر) در بخش فوقانی ران بسته شده و در طول هر ست تمرین به طور مداوم باد شده باقی می ماندند تا محدودیت جریان حفظ شود، اما در فواصل استراحت بین ست ها به طور کامل تخلیه می شدند تا خون رسانی مجدد امکان پذیر گردد (۲۰، ۲۱). گروه کنترل در طول ۱۲ هفته، فعالیت های روزانه خود را دنبال کردند و از آن ها خواسته شد از انجام فعالیت بدنی سنگین در این مدت پرهیز کنند. در طول اجرای پروتکل تمرینی، هیچ گونه آسیب اسکلتی-عضلانی، عارضه حاد یا شکایت قابل توجهی از سوی افراد مشاهده نشد. برای ارزیابی میزان پایبندی، حضور افراد در تمامی جلسات به طور دقیق ثبت و

¹ American College of Sports Medicine

² Pneumatic tourniquet

³ Anhuma

⁴ limb occlusion pressure

کنترل گردید. نتایج نشان داد که میزان مشارکت در هر دو گروه (تمرین مقاومتی و تمرین با BFR) بیش از ۹۰ درصد بود؛ به طوری که هیچ آزمودنی بیش از دو جلسه غیبت نداشت. این سطح بالای پایداری حاکی از ایمن بودن، قابلیت پذیرش بالا و اجرای عملی پروتکل در جمعیت سالمند مورد مطالعه است.

جدول ۱. برنامه تمرین مقاومتی و تمرین با BFR

هفته ها / گروه ها	تعداد جلسات در هفته	شدت (1RM)	تعداد ست	تعداد تکرار حرکات	زمان استراحت بین حرکات (دقیقه)	زمان استراحت بین ست ها (دقیقه)
هفته اول تا چهارم	تمرین مقاومتی تمرین با BFR	۲	۷۰	۴	۸	۱
هفته چهارم تا هشتم	تمرین مقاومتی تمرین با BFR	۲	۷۵	۴	۱۰	۱
هفته هشتم تا دوازدهم	تمرین مقاومتی تمرین با BFR	۲	۸۰	۴	۱۲	۱

BFR: محدودیت جریان خون؛ 1RM: یک تکرار بیشینه

اندازه گیری متغیرهای بیوشیمیایی و ترکیب بدن: برای حذف اثرات حاد ناشی از پاسخ های گذرای تمرین، ۴۸ ساعت قبل از شروع و پایان مداخله تمرینی؛ مقادیر سرمی شاخص های خونی، وزن و فشارخون آزمودنی ها اندازه گیری شد. انتخاب این فاصله زمانی با هدف ارزیابی تغییرات پایدار و سازگاری های مزمن ناشی از ۱۲ هفته تمرین مقاومتی انجام گرفت، زیرا پاسخ های حاد این شاخص ها معمولاً طی ۲۴ ساعت به سطح پایه بازمی گردند و اندازه گیری در ۴۸ ساعت بعد، منعکس کننده وضعیت تثبیت شده فیزیولوژیک است. نمونه های خونی بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی در حالت نشسته و از ورید بازویی به مقدار پنج سی سی توسط کارشناس آزمایشگاه اخذ شد و پس از سانتریفیوژ (۱۲ دقیقه با ۳۰۰۰ دور در هر دقیقه)، نمونه سرم افراد در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی گراد برای سنجش شاخص های تحقیق نگهداری شد. سطح سرمی HIF-1 α به روش ایمونواسی آنزیمی و با استفاده از کیت الایزا^۱ ساخت شرکت کازابایو^۲ چین مخصوص نمونه های انسانی و طبق دستورالعمل شرکت سازنده با حساسیت ۱۵/۶ پیکوگرم در میلی لیتر و ضریب تغییرات درون سنجشی ۶/۸ درصد سنجش شد. همچنین، غلظت VEGF با کیت الایزا^۳ ری ساخت کشور چین با حساسیت کمتر از ۱۹/۸ پیکوگرم بر میلی لیتر و ضریب تغییرات درون سنجشی کمتر از ۱۰ درصد مورد سنجش قرار گرفت. برای تعیین NO سرمی نیز، مجموع نیترات و نیتريت به عنوان شاخص های پایدار NO اندازه گیری شد. برای این منظور ابتدا

¹ Elisa

² Cusabio

³ Ray bio



نیترات موجود در نمونه‌ها به نیتریت احیاء شد و سپس مقدار نیتریت با استفاده از آزمون رنگ‌سنجی گریس^۱ و کیت تجاری شرکت کیازیت ساخت کشور ایران با حساسیت یک نانومول در میلی‌لیتر مطابق دستورالعمل سازنده تعیین شد. شرکت‌کنندگان از ۴۸ ساعت قبل از نمونه‌گیری از مصرف غذاها و مکمل‌های غنی از نیترات/نیتریت (مانند آب‌چغندر، سبزیجات برگ‌دار خام یا پخته، آب‌میوه‌های صنعتی و گوشت‌های فرآوری‌شده) و استفاده از دهان‌شویه‌های ضد میکروبی نیز به مدت ۲۴ ساعت منع شدند. این اقدام جهت کاهش تاثیرات بیرونی ناشی از رژیم بر مقادیر سرمی نیترات/نیتریت انجام گرفت.

وزن آزمودنی‌ها نیز با ترازوی دیجیتال (شرکت سگا^۲ ساخت کشور آلمان و با حساسیت ۰/۰۱ کیلوگرم) و فشارخون توسط دستگاه فشارسنج دیجیتالی ایزی رپید پیک^۳ ساخت کشور چین ارزیابی شد. اندازه‌گیری فشارخون در شرایط استراحتی، پس از حداقل ۱۰ دقیقه نشستن در وضعیت آرام و در بازوی راست هر آزمودنی انجام شد. هر اندازه‌گیری در دو نوبت متوالی با فاصله دو دقیقه تکرار گردید و میانگین آن‌ها به عنوان فشارخون نهایی ثبت شد.

روش‌های آماری: برای بررسی داده‌ها از روش‌های آمار توصیفی و جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از آمار استنباطی استفاده شد. طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو-ویلک^۴ و همگنی واریانس‌ها با استفاده از آزمون لون^۵ بررسی گردید. برای مقایسه ویژگی‌های مورد مطالعه در پیش آزمون، از آنالیز واریانس یک‌راهه و برای مقایسه متغیرهای وابسته گروه‌ها (به‌ویژه مقایسه پس آزمون گروه‌ها با توجه به کنترل و تعدیل ارزش‌های به‌دست‌آمده از پیش‌آزمون) از روش تحلیل کوواریانس و آزمون تعقیبی LSD برای تعیین محل اختلاف‌ها استفاده شد. همچنین از آزمون Cohen's d برای برآورد اندازه اثر استفاده گردید. اندازه اثر کمتر از ۰/۲ به عنوان اندازه اثر ناچیز، بین ۰/۲ تا ۰/۵ اندازه اثر کم، بین ۰/۵ تا ۰/۸ اندازه اثر متوسط و بیشتر از ۰/۸ اندازه اثر زیاد در نظر گرفته شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ و در سطح معنی‌داری $p \leq 0.05$ اجرا گردید.

یافته‌ها

اطلاعات دموگرافیک آزمودنی‌ها: داده‌های دموگرافیک آزمودنی‌های تحقیق در جدول دو ارائه شده است. بر اساس نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تحقیق از نظر اطلاعات دموگرافیک مانند سن، قد و وزن وجود نداشت ($p > 0.05$).

¹ Griess

² Seca

³ Easy rapid peak

⁴ Shapiro-Wilk

⁵ Levene

جدول ۲. توصیف و مقایسه ویژگی‌های دموگرافیک در گروه‌های پژوهش در پیش‌آزمون

متغیر	تمرین مقاومتی	تمرین باBFR		کنترل	p
		میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار		
سن (سال)	۶۱/۶۲±۳/۱۲	۶۳/۰۶±۴/۷۱	۶۲/۴۳±۴/۴۲	۰/۳۸	
قد (سانتی متر)	۱۶۶/۱۴±۱۱/۲۵	۱۶۷/۰۸±۱۲/۱۳	۱۶۴/۷۲±۱۴/۴۸	۰/۱۶	
وزن (کیلو گرم)	۶۷/۲۹±۵/۴۳	۶۹/۱۲±۶/۲۳	۶۵/۳۴±۷/۳۸	۰/۳۲	

تغییرات شاخص‌های $HIF-1\alpha$ ، VEGF و NO: نتایج تحلیل کوواریانس نشان داد که بین گروه‌های پژوهش از نظر میانگین شاخص‌های $HIF-1\alpha$ ($F(2,41)=38/31, p=0/01, \eta^2=0/77$) تفاوت معنی‌داری وجود دارد (جدول سه). براساس نتایج آزمون تعقیبی هر دو گروه تمرین مقاومتی و تمرین با BFR در مقایسه با گروه کنترل، افزایش معنی‌داری در $HIF-1\alpha$ ($p=0/001$)، VEGF ($p=0/01$) و NO ($p=0/01$) نشان دادند. علاوه بر این، شاخص $HIF-1\alpha$ در گروه تمرین با BFR به طور معنی‌داری بالاتر از گروه تمرین مقاومتی بود ($p=0/01$). اما تفاوت معنی‌داری در دو شاخص VEGF ($p=0/08$) و NO ($p=0/16$) بین دو گروه تمرینی مشاهده نشد.

جدول ۳. توصیف و مقایسه میانگین تغییرات شاخص‌های $HIF-1\alpha$ ، VEGF و NO پس از ۱۲ هفته مداخله تمرین و BFR در گروه‌های پژوهش

متغیر	گروه‌ها	زمان اندازه‌گیری		درصد تغییرات	اندازه اثر Cohen's d	بین گروهی	
		پیش‌آزمون	پس‌آزمون			F	p
$HIF-1\alpha$ (پیکوگرم/میلی‌لیتر)	تمرین مقاومتی	۲/۱۳ $\pm$ ۰/۲۹	۳/۴۲ $\pm$ ۰/۶۷	۶۱	-۰/۹۱	۱۹/۲۳	*۰/۰۱
	تمرین با BFR	۲/۴۶ $\pm$ ۰/۵۶	۴/۶۱ $\pm$ ۰/۲۸	۸۷	-۰/۹۲		
	کنترل	۲/۶۱ $\pm$ ۰/۵۷	۲/۸۶ $\pm$ ۰/۵۴	۱۰	-۰/۲۴		
VEGF (پیکوگرم/میلی‌لیتر)	تمرین مقاومتی	۱۳۴/۲۶ $\pm$ ۱۷/۷۲	۱۵۲/۲۴ $\pm$ ۱۹/۳۳	۱۳	-۰/۹۶	۸۵/۴۵	*۰/۰۱
	تمرین با BFR	۱۳۸/۴۸ $\pm$ ۲۱/۰۴	۱۵۹/۲۳ $\pm$ ۱۸/۲۷	۱۵	-۱/۰۵		
	کنترل	۱۴۰/۴۶ $\pm$ ۱۸/۹۰	۱۴۱/۶۴ $\pm$ ۱۸/۵۸	۱	-۰/۰۶		
NO (نانومول در میلی‌لیتر)	تمرین مقاومتی	۶۹/۴۲ $\pm$ ۹/۴۵	۸۰/۴۱ $\pm$ ۱۰/۱۹	۱۶	-۱/۱۱	۳۸/۳۱	*۰/۰۱
	تمرین با BFR	۷۲/۱۲ $\pm$ ۹/۳۴	۸۳/۸۱ $\pm$ ۸/۸۲	۱۶	-۱/۲۸		
	کنترل	۷۵/۹۳ $\pm$ ۱۰/۱۳	۷۶/۱۴ $\pm$ ۹/۶۱	۰	-۰/۰۲		

$HIF-1\alpha$: عامل القای هایپوکسی؛ VEGF: عامل رشد اندوتلیال عروقی؛ NO: نیتریک اکساید؛ BFR: محدودیت جریان خون. *نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها بر اساس آزمون تحلیل کوواریانس در سطح $p < 0/05$.

تغییرات مربوط به فشارخون و وزن بدن: براساس نتایج آزمون کوواریانس و جدول چهار، تغییرات فشارخون دیاستولی بین گروه‌ها معنی‌دار نبود ($F(2,41)=2/22, p=0/09, \eta^2=0/05$). با این حال، بین میانگین شاخص فشارخون سیستولی ($p=0/02, \eta^2=0/39$)، $F(2,41)=15/84$ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تحقیق مشاهده شد. نتایج آزمون تعقیبی کاهش معنی‌دار میانگین تغییرات این شاخص در گروه‌های تمرین مقاومتی و تمرین با BFR نسبت به گروه کنترل را نشان داد ($p=0/001$)، اما تفاوت معنی‌داری بین

میانگین تغییرات این شاخص در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه تمرین با BFR وجود نداشت ($p=0/18$). در خصوص متغیر وزن نیز نتایج کوواریانس نشان داد میانگین وزن بین گروه‌های تحقیق تفاوت معنی دار دارد ($F_{(2,41)}=17/36$, $p=0/01$, $\eta^2=0/49$). براساس نتایج آزمون تعقیبی هر دو گروه تمرین مقاومتی و تمرین با BFR در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی داری در وزن نشان دادند. با این حال، تفاوت معنی داری بین دو گروه تمرینی مشاهده نشد ($p=0/32$).

جدول ۴. توصیف و مقایسه میانگین تغییرات فشارخون و وزن پس از ۱۲ هفته مداخله تمرین و BFR در گروه‌های پژوهش

متغیر	گروه‌ها	زمان اندازه گیری		درصد تغییرات	اندازه اثر Cohen's d	بین گروهی	
		پیش آزمون	پس آزمون			F	p
فشارخون سیستولی (میلی مترجیوه)	تمرین مقاومتی	۱۳۴/۱۴±۱۶/۵۵	۱۳۰/۲۰±۱۵/۱۹	-۳	۰/۲۴	۱۵/۸۴	*۰/۰۲
	BFR با تمرین	۱۳۵/۵۷±۱۴/۵۱	۱۳۰/۹۲±۱۶/۰۷	-۳	۰/۳۰		
	کنترل	۱۳۹/۶۳±۱۶/۱۴	۱۳۹/۱۰±۱۶/۰۳	۰	۰/۰۳		
فشارخون دیاستولی (میلی مترجیوه)	تمرین مقاومتی	۸۴/۶۳±۶/۹۱	۸۴/۶۷±۶/۳۷	۰	۰/۰۰۶	۲/۲۲	۰/۰۹
	BFR با تمرین	۸۵/۱۳±۷/۰۱	۸۴/۸۳±۶/۵۴	۰	۰/۰۴		
	کنترل	۸۶/۹۱±۶/۰۸	۸۶/۸۵±۷/۰۱	۰	۰/۰۰۹		
وزن (کیلوگرم)	تمرین مقاومتی	۶۷/۲۹±۵/۴۳	۶۵/۱۱±۷/۱۲	-۳	۰/۱۶	۱۷/۳۶	*۰/۰۱
	BFR با تمرین	۶۹/۱۲±۶/۲۳	۶۷/۰۱±۶/۴۱	-۳	۰/۱۶		
	کنترل	۶۵/۳۴±۷/۳۸	۶۵/۸۹±۹/۲۳	۱	-۰/۰۳		

* نشانه تفاوت معنی دار بین گروه‌ها بر اساس آزمون تحلیل کوواریانس در سطح $p<0/05$.

بحث

نتایج اصلی این پژوهش نشان داد که تمرین مقاومتی با و بدون BFR به طور معنی داری باعث افزایش شاخص‌های HIF-1 α ، VEGF و NO در سالمندان شد. همچنین، شاخص HIF-1 α در گروه تمرین با BFR به طور معنی داری بالاتر از گروه تمرین مقاومتی بود. در حالی که، در دو شاخص دیگر بین دو گروه تمرینی تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

مطالعات محدودی به بررسی اثر تمرین مقاومتی بر HIF-1 α در سالمندان پرداخته‌اند. یافته‌های پژوهش حاضر با نتایج کرمی و دیگران (۲۰۲۵) هم‌راستاست که افزایش HIF-1 α را پس از هشت هفته تمرین مقاومتی با شدت متوسط در سالمندان گزارش کردند (۱۲). یاری و دیگران (۱۴۰۳) نیز نشان دادند که تمرین مقاومتی با و بدون BFR موجب افزایش HIF-1 α در بیماران مبتلا به پیش‌پرفشاری می‌شود، اگرچه تفاوتی بین دو شیوه تمرین مشاهده نگردید (۱۷). ناهمسو با مطالعات فوق، فرخانی و دیگران (۱۴۰۱) گزارش کردند پنج هفته تمرین استقامت در سرعت تولیدی به همراه BFR باعث کاهش سطح HIF-1 α در مردان فوتبالیست شد (۱۸). این اختلاف ممکن است به تفاوت در نوع تمرین (استقامتی در برابر مقاومتی)، شدت و مدت مداخله و نیز ویژگی‌های آزمودنی‌ها مربوط باشد. به نظر می‌رسد تمرین مقاومتی متوسط تا شدید با تحریک موضعی مناسب، پاسخ HIF-1 α را در

سالمندان افزایش می‌دهد، در حالی که تمرین استقامت کوتاه‌مدت در ورزشکاران جوان ممکن است منجر به کاهش موقت این شاخص شود.

تمرین مقاومتی سنتی به‌عنوان یک محرک مکانیکی و متابولیک، از طریق چندین مسیر مختلف بر HIF-1 α تأثیر می‌گذارد. در حین انقباضات شدید عضلانی، مصرف اکسیژن افزایش یافته و شرایط هیپوکسی موضعی ایجاد می‌شود، که با مهار آنزیم‌های پرولیل هیدروکسیلاز^۱ (PHDs) از تجزیه HIF-1 α جلوگیری می‌کند (۲۲، ۱۳). همزمان، افزایش لاکتات و کاهش pH، مسیرهای سیگنالی پروتئین‌های کیناز فعال‌شونده با میتوز^۲ (MAPK/ERK) و فسفاتیدیل اینوزیتول-۳ کیناز/پروتئین کیناز B/هدف مکانیکی راپامایسین^۳ (PI3K/Akt/mTOR) را فعال می‌کند، که هر دو با افزایش رونویسی HIF-1 α مرتبط هستند (۵، ۶، ۲۳). تنش مکانیکی ناشی از بارهای سنگین نیز از طریق تحریک حسگرهای مکانیکی و فعال‌سازی عواملی مانند کیناز چسبندگی کانونی^۴ سیگنال‌های پایین‌دستی HIF-1 α را تقویت می‌کند (۲۴، ۲۵). در مجموع، تمرین مقاومتی با ایجاد فشار مکانیکی و متابولیکی باعث فعال‌سازی HIF-1 α می‌شود، اما افزایش سرمی آن ممکن است بیانگر پاسخ سیستمیک بدن باشد تا فعالیت مستقیم در عضله یا اندوتلیوم؛ از این رو تفسیر آن به‌عنوان شاخص رگ‌زایی باید با احتیاط انجام گیرد.

تمرین با BFR نیز با وجود شدت پایین، محرک‌های مشابهی ایجاد می‌کند اما سازوکار آن متفاوت و گاهی قوی‌تر است. انسداد نسبی جریان وریدی منجر به تجمع متابولیت‌ها و تشدید هیپوکسی بافتی می‌شود. این شرایط نه‌تنها PHDs را مهار کرده و HIF-1 α را پایدار می‌سازد، بلکه از طریق افزایش گونه‌های فعال اکسیژن مسیرهای وابسته به عامل هسته‌ای کاپا-بی^۵ (NF-KB)، رونویسی HIF-1 α را تحریک می‌کند (۱۶، ۲۴، ۲۶). علاوه‌براین، مطالعات نشان داده‌اند که تمرین با BFR می‌تواند باعث افزایش ترشح سیستمیک هورمون رشد و عامل شبه‌انسولینی-۱ گردد که از طریق مسیر Akt/mTOR در تقویت بیان HIF-1 α نقش دارند (۲۳، ۲۷). به‌همین دلیل، تمرین با BFR حتی با بارهای سبک (۲۰-۳۰ درصد 1RM) پاسخ‌های مولکولی مشابه یا قوی‌تر از تمرین مقاومتی با شدت بالا ایجاد می‌کند و این مسئله می‌تواند دلیل سطوح بالاتر HIF-1 α در گروه BFR نسبت به گروه مقاومتی در مطالعه حاضر باشد.

¹ Prolyl hydroxylases

² Mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase

³ Phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (Akt)/mechanistic target of rapamycin

⁴ Focal adhesion kinase

⁵ Nuclear factor-kappa B



یکی دیگر از یافته‌های مطالعه حاضر، افزایش سطوح VEGF و NO پس از ۱۲ هفته تمرینات مقاومتی با و بدون BFR بود. با این حال، تفاوت معنی‌داری میان دو گروه تمرینی مشاهده نشد. هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر، کرمی و دیگران (۲۰۲۵) گزارش کردند پس از هشت هفته تمرین مقاومتی با شدت ۴۵ تا ۶۵ درصد 1RM، سطح سرمی VEGF در سالمندان افزایش یافت (۱۲). همچنین، مطالعه خبازکبابی و دیگران (۲۰۲۱) نشان داد که تمرین مقاومتی با BFR موجب افزایش معنی‌دار NO در ورزشکاران مرد پس از جراحی رباط صلیبی شد (۲۸). با این حال، در تناقض با نتایج فوق، بهپور و دیگران (۱۳۹۸) کاهش NO و VEGF را پس از هشت هفته تمرین مقاومتی دایره‌ای در زنان سالمند مبتلا به پیش‌پرفشارخونی نشان دادند (۱۱). ثانیان و دیگران (۲۰۱۹) نیز گزارش کردند ۱۲ هفته تمرین مقاومتی با شدت ۴۰ تا ۶۰ درصد 1RM، علی‌رغم کاهش سطح اندوتلین-۱، تغییر معنی‌داری در سطح NO در سالمندان ایجاد نمی‌کند (۱۰). تفاوت در نتایج مطالعات فوق را می‌توان به عوامل متعددی نسبت داد. نخست، ویژگی‌های جمعیت مورد بررسی اثرگذار است؛ برای مثال، وضعیت سلامت و دارودرمانی در زنان سالمند مطالعه‌ی بهپور ممکن است مسیرهای رگ‌زایی و دسترسی زیستی NO را مختل کرده باشد. دوم، نوع پروتکل تمرینی نیز اهمیت دارد؛ زیرا تمرین دایره‌ای از نظر شدت، بارگذاری و فواصل استراحت با تمرین مقاومتی کلاسیک یا همراه با BFR تفاوت داشته و می‌تواند مسیرهای سیگنالی متفاوتی را فعال کند. در مطالعه ثانیان و دیگران (۲۰۱۹)، کاهش اندوتلین-۱ موجب کاهش تنش انقباضی عروق و کاهش نیاز جبرانی برای افزایش NO شد. این پدیده می‌تواند با تغییرات وابسته به سن در عملکرد اندوتلیال نیز مرتبط باشد؛ زیرا سالمندان به‌طور معمول حساسیت پایین‌تری به محرک‌های مولد NO دارند (۱۰). بنابراین، به‌نظر می‌رسد ناهمگونی یافته‌ها بیش از آن‌که نشان‌دهنده فقدان اثر تمرینات مقاومتی باشد، بازتابی از تفاوت‌های جمعیتی، طراحی پروتکل‌های تمرینی و ویژگی‌های فیزیولوژیک پاسخ اندوتلیال در سالمندان است.

VEGF و NO از شاخص‌های حیاتی در رگ‌زایی و عملکرد سلول‌های اندوتلیال محسوب می‌شوند. VEGF به‌عنوان مهم‌ترین ژن هدف HIF-1 α در پاسخ به هیپوکسی، با اتصال به گیرنده‌های تیروزین کینازی نوع یک و دو، مسیرهای سیگنال‌دهی درون سلولی را فعال می‌کند (۶، ۷). فعال شدن این مسیرها موجب افزایش بقا، تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و در نهایت تقویت رگ‌زایی می‌شود (۶، ۸). NO نیز که یک مولکول اتساع عروقی مشتق از اندوتلیوم است، از طریق eNOS تولید شده و نقش مهمی در اتساع عروق و بهبود پرفیوژن مویرگی ایفا می‌کند. مسیر PI3K/Akt تنظیم‌کننده اصلی eNOS است و با HIF-1 α و VEGF در بهبود عملکرد اندوتلیال تعامل دارد (۹، ۱۰). تمرین مقاومتی با تحریک مکانیکی عضلات و افزایش کلسیم درون سلولی، مسیر کالمدولین-

کلسی نورین را فعال کرده و بیان ژن کوآکتیویتور گاما فعال شونده پروتئین-یک آلفا^۱ (PGC-1 α) را افزایش می‌دهد. این مسیر، به صورت مستقل از HIF-1 α ، بیان VEGF را تحریک می‌کند (۹، ۱۱، ۱۲). احتمالاً در مطالعه حاضر نیز، دلیل عدم تفاوت معنی‌داری در سطوح VEGF و NO بین دو گروه تمرینی با وجود افزایش HIF-1 α در گروه BFR، ناشی از رسیدن شاخص‌های پایین‌دستی به اثر سقفی یا نقش مسیرهای مستقل از HIF-1 α باشد (۱۵، ۱۶). با این حال، بررسی دقیق‌تر مسیرهای سیگنالی پایین‌دستی و تعامل آن‌ها با HIF-1 α در مطالعات آینده ضروری است تا مکانیسم‌های دقیق پاسخ غیرهمسان VEGF و NO روشن شود.

دیگر یافته پژوهش حاضر، کاهش فشارخون سیستولی در گروه تمرین مقاومتی با و بدون BFR بود. هم‌راستا با یافته پژوهش حاضر، بهجتی‌اردکانی و دیگران (۱۳۹۷) نشان دادند یک دوره هشت هفته‌ای تمرین مقاومتی به صورت سه جلسه تمرین در هفته با شدت ۴۰ تا ۶۵ درصد 1RM باعث کاهش فشارخون سیستولی و دیاستولی گردید (۲۹). در مقابل، یعقوبی و دیگران (۱۳۹۹) گزارش دادند هشت هفته تمرین مقاومتی با وزن بدن و با تواتر تمرینی دو جلسه در هفته با شدت بین ۳۰ تا ۶۰ درصد 1RM تاثیری بر فشارخون سالمندان نداشت (۳۰). این تفاوت نتایج ممکن است ناشی از تفاوت در شدت و حجم تمرین، تواتر جلسات، نوع تمرین (وزن بدن در مقابل تمرین مقاومتی با تجهیزات)، و ویژگی جمعیت مورد مطالعه باشد. علاوه بر این، افرادی با فشارخون بالا یا اختلال عملکرد اندوتلیال، بیشتر احتمال دارد پس از تمرین کاهش فشارخون را تجربه کنند.

کاهش فشار سیستولی ناشی از تمرین مقاومتی می‌تواند با کاهش اندوتلین-۱، افزایش eNOS و تولید NO مرتبط باشد که سبب اتساع عروق و انعطاف‌پذیری شریان‌ها می‌شود (۱۰، ۲۹). از سوی دیگر، فشار دیاستولی به طور عمده تحت تأثیر مقاومت عروقی پایدار در حالت استراحت و تونوس سمپاتیک محیطی قرار دارد. پاسخ‌های کوتاه مدت اندوتلیال شامل افزایش NO و کاهش اندوتلین-۱ به تنهایی برای ایجاد کاهش معنی‌دار فشار دیاستولی کافی به نظر نمی‌رسند. (۲۹، ۳۰). بنابراین، به نظر می‌رسد عدم تغییر معنی‌دار فشار دیاستولی در مطالعه حاضر ناشی از پاسخ محدود عروق مقاومتی به افزایش NO در حالت استراحت، و همچنین وابستگی بیشتر این شاخص به تونوس سمپاتیک و مقاومت محیطی پایدار باشد.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به حجم نمونه نسبتاً کوچک، عدم کنترل کامل رژیم غذایی و سطح فعالیت بدنی خارج از پروتکل تمرینی، استفاده از نمونه‌گیری هدفمند و بررسی تنها شاخص‌های مولکولی سرمی، اشاره کرد. بنابراین نتایج باید با احتیاط و به عنوان تغییرات فیزیولوژیک سیستمیک تفسیر شوند. مطالعات آینده با نمونه‌های بزرگ‌تر، دوره‌های مداخله طولانی‌تر و

¹ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha



ارزیابی‌های ترکیبی سرمی و بافتی قادر خواهند بود مکانیسم‌های مولکولی تمرین مقاومتی با و بدون BFR و اثرات آن بر رگ‌زایی و عملکرد اندوتلیال سالمندان را به‌طور جامع‌تر روشن کنند.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، ۱۲ هفته تمرین مقاومتی با و بدون BFR منجر به افزایش معنی‌دار شاخص‌های VEGF، HIF-1 α و NO و کاهش فشارخون سیستولی در سالمندان شد، در حالی که فشارخون دیاستولی تغییر معنی‌داری نداشت. این نتایج نشان می‌دهد که تمرینات مقاومتی، چه در قالب سنتی و چه همراه با BFR، می‌توانند با فعال‌سازی مسیرهای سیگنالی مرتبط با هیپوکسمی و اندوتلیوم، به بهبود عملکرد عروقی در دوره سالمندی کمک کنند.

تعارض منافع

فرم مربوط به این قسمت تکمیل و در اختیار مجله قرار گرفته است. این مقاله پیش از این در جای دیگری برای چاپ ثبت نشده است و نویسندگان تعارض منافع ندارند.

قدردانی و تشکر

از تمامی افرادی که در انجام تحقیق ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Lin Y-H, Chen Y-C, Tseng Y-C, Tsai S-t, Tseng Y-H. Physical activity and successful aging among middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Aging* (Albany NY). 2020;12(9):7704. doi: 10.18632/aging.103057
2. Song BX, Azhar L, Koo GKY, Marzolini S, Gallagher D, Swardfager W, et al. The effect of exercise on blood concentrations of angiogenesis markers in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Neurobiology of aging*. 2024;135:15–25. doi: 10.1016/j.neurobiolaging
3. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular risks associated with gender and aging. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2019;6(2):19. <https://doi.org/10.3390/jcdd6020019>
4. Dungan GD, Kantarcioglu B, Odeh A, Hoppensteadt D, Siddiqui F, Rohde L, et al. Vascular Endothelial Dysfunction and Immunothrombosis in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2024;30:10760296241296138. doi: 10.1177/10760296241296138
5. Hamidi A, Rashidlamir A, Khajei R, Zarei M, Zendedel A. The Effect of Aerobic-resistance Training on HIF1 α Gene Expression in Coronary Artery Disease After CABG. *Journal of Animal Biology*. 2021; 13(2): 1-10. <https://sid.ir/paper/1003052/en>
6. Farahnak A, Mehrabani J, Arazi H. Effect of resistance-aerobic training and mix supplementantion on angiogenic factors (VEGF and HIF-1 α) in inactive obese males. *Metabolism and Exercise*, 2025; 15(1): -. doi: 10.22124/jme.2024.28697.379

7. Vageli DP, Doukas PG, Georgiou D, Prokopiou MP, Ladaki NE, Papadopoulou A, et al. HIF-1 α and VEGF Immunophenotypes as Potential Biomarkers in the Prognosis and Evaluation of Treatment Efficacy of Atherosclerosis: A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2025;30(1):27004. doi: 10.31083/FBL27004.
8. Razavi Dehkordi SM, Keshavarz S, Banaei Borojeni J, Eftekhari E. The effect of eight weeks of combined exercises on the expression of HIF1, VEGF, UCP1 genes, and the body composition of overweight elderly men. *Journal of Research in Behavioural Sciences*. 2024;21(4):729–40. <http://rbs.mui.ac.ir/article-1-1626-en.html>
9. Saati-Zarei A, Damirchi A, Tousi SMTR, Babaei P. Myocardial angiogenesis induced by concurrent vitamin D supplementation and aerobic-resistance training is mediated by inhibiting miRNA-15a, and miRNA-146a and upregulating VEGF/PI3K/eNOS signaling pathway. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2023;475(4):541–55. doi: 10.1007/s00424-023-02788-x
10. Sanian H, Matinhomae H, Peeri M. The effect of circuit resistance training on plasma concentration of endothelin-1, nitric oxide and vascular diameter in elderly men. *J Clin Res Paramed Sci*. 2019;8(1):e80932. <https://doi.org/10.5812/jcrps.80932>
11. Behpoor N, Moradi F, Tadibi V. Effect of Eight Weeks Resistance Training with Citrulline-Malate Supplementation on Blood Pressure, Serum Nitric Oxide and Vascular Endothelial Growth Factor in Resting Serum and Response to Physical Activity in Postmenopausal Women with Prehypertension. *Sport Physiology*. 2020;11(44):55–72. <https://doi.org/10.22089/spj.2020.7685.1945>
12. Karami S, Rajabi H, Shahidi F, Golab F. Examining Adaptation In The Response Of Stimulatory And Inhibitory Genes Of Angiogenesis After Resistance Exercise Intervention In Older Adults' Men. *Research in Sport Medicine and Technology*. 2025;23(29):199–219. <http://jsmt.khu.ac.ir/article-1-648-en.html>
13. Silva JKT, Meneses AL, Parmenter BJ, Ritti-Dias RM, Farah BQ. Effects of resistance training on endothelial function: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2021;333:91–9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.07.009>
14. Holloway TM, Snijders T, Van Kranenburg J, Van Loon LJ, Verdijk LB. Temporal response of angiogenesis and hypertrophy to resistance training in young men. *Medicine and science in sports and exercise*. 2018;50(1):36–45. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000001409>
15. Baker BS, Stannard MS, Duren DL, Cook JL, Stannard JP. Does blood flow restriction therapy in patients older than age 50 result in muscle hypertrophy, increased strength, or greater physical function? A systematic review. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2020;478(3):593–606. doi: 10.1097/CORR.0000000000001090
16. Maga M, Schönborn M, Wachsmann-Maga A, Śliwka A, Krężel J, Włodarczyk A, et al. Stimulation of the vascular endothelium and angiogenesis by blood-flow-restricted exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(23):15859. doi: 10.3390/ijerph192315859
17. Yari A, Hossein Pour Delavar S, Zabet A. Comparison of the effects of 8 weeks of resistance training with and without blood flow restriction on hypoxia-inducible factor 1 α and vascular endothelial growth factor in sedentary men with pre-hypertension. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2024;17(4):101–14. doi: 10.48308/joeppa.2024.236368.1280
18. Mostafa Farkhani B, Saghebjo M, Hosseini Kakhk SA, Hedayati M. The effect of speed endurance production training with blood flow restriction during rest intervals on serum VEGF and HIF-1 α levels and aerobic and anaerobic performance in male soccer players. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2022;10(24):68–84. <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2022.5204.1703>
19. Brzycki M. Strength testing—predicting a one-rep max from reps-to-fatigue. *Journal of physical education, recreation & dance*. 1993;64(1):88–90. <http://dx.doi.org/10.1080/07303084.1993.10606684>
20. Cook SB, LaRoche DP, Villa MR, Barile H, Manini TM. Blood flow restricted resistance training in older adults at risk of mobility limitations. *Experimental gerontology*. 2017;99:138–45. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.10.004>



21. Sharifi Moghadam A, Askari R, Hamedinia M, Haghighi A. A Comparison of the Effects of Three Strength Training Programs with and without Blood Flow Restriction on Strength, Hypertrophy and Mobility Function in Elderly Women. *Journal of Paramedical Sciences & Rehabilitation*. 2020;8(4):26–35. <https://doi.org/10.22038/jpsr.2020.33483.1828>
22. Hirota K. HIF- α prolyl hydroxylase inhibitors and their implications for biomedicine: a comprehensive review. *Biomedicines*. 2021;9(5):468. doi: 10.3390/biomedicines9050468
23. Aragón-Vela J, Casuso RA. Effect of hypoxia-inducible factor 1 on vascular endothelial growth factor expression in exercised human skeletal muscle: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2025;329(1):C272–C82. doi: 10.1152/ajpcell.00297.2025
24. Fernandes RV, Tricoli V, Soares AG, Miyabara EH, Aoki MS, Laurentino G. Low-load resistance exercise with blood flow restriction increases hypoxia-induced angiogenic genes expression. *Journal of Human Kinetics*. 2022;84:82. doi: 10.2478/hukin-2022-0101
25. Ribeiro F, Ribeiro IP, Gonçalves AC, Alves AJ, Melo E, Fernandes R, et al. Effects of resistance exercise on endothelial progenitor cell mobilization in women. *Scientific Reports*. 2017;7(1):17880. doi: 10.1038/s41598-017-18156-6
26. Machek SB, Harris DR, Zawieja EE, Heilesen JL, Wilburn DT, Radziejewska A, et al. The impacts of combined blood flow restriction training and betaine supplementation on one-leg press muscular endurance, exercise-associated lactate concentrations, serum metabolic biomarkers, and hypoxia-inducible factor-1 α gene expression. *Nutrients*. 2022;14(23):5040. doi: 10.3390/nu14235040
27. Li S, Li S, Wang L, Quan H, Yu W, Li T, et al. The effect of blood flow restriction exercise on angiogenesis-related factors in skeletal muscle among healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Physiology*. 2022;13:814965. doi: 10.3389/fphys.2022.814965
28. Khabbaz Kababi MH, Rezaeian N, Negahban Sioki H, Yaghoubi A. Effect of Resistance Training with Blood Flow Restriction on Sitruin-1, Visfatin, and Nitric Oxide Levels in Elite Male Athletes Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *The Scientific Journal of Rehabilitation Medicine*. 2023;12(4):648–61. doi: 10.32598/SJRM.12.4.1
29. Behjati Ardakani A, Qassemian A, Koushki M, Shakour E, Mehrez A. The effect of a resistance training course on blood pressure and nitric oxide levels in elderly women. *Iranian Journal of Ageing*. 2018;13(1):16–27. <http://salmandj.uswr.ac.ir/article-1-1166-fa.html>
30. Yaghoubi M, Ramezani S. The effect of resistance training at home on different dimensions of quality of life, blood pressure and indices of abdominal obesity in the elderly during COVID-19 quarantine. *Caspian Journal of Health and Aging*. 2020 & 2021; 5 (2): 80-94. <http://dx.doi.org/10.22088/cjhaa.5.2.6>