

Research Paper

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

 Elham Ghasemi<sup>1\*</sup>,  Negin Abbaszadeh Bazzi<sup>2</sup>,  Javad Nakhzari Khodakheir<sup>1</sup>,  Masoumeh Sadeghinejad<sup>3</sup>

Received: Sep 11, 2025

Revised: Oct 11, 2025

Accepted: Oct 25, 2025

Article info

1. Assistant Professor at Department of Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, University of Zabol, Zabol, IRAN.

2. MSc in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, College of Educational Sciences and Psychology, University of Sistan and Baluchestan, Zahedan, IRAN.

3. PhD Candidate in Medical Sciences, Department of Medical and Molecular Sciences, College of Health Sciences, University of Delaware, Newark, DE, USA.

\*Corresponding Author Address:  
Department of Sport Sciences,  
Faculty of Literature and Humanities,  
University of Zabol, Zabol, Iran;  
Email: elhamghasemi@uoz.ac.ir

Extended Abstract

**Background and Aim:** Aging is a natural biological process accompanied by extensive physiological and metabolic alterations that contribute to a progressive decline in cardiovascular efficiency. 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. Key mediators of angiogenesis, such as hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 $\alpha$ ) and vascular endothelial growth factor (VEGF), are crucial for maintaining endothelial health and vascular adaptation. However, aging is associated with reduced expression of these genes and impaired endothelial function. Regular exercise training, particularly resistance training, has been identified as an effective non-pharmacological intervention to improve angiogenic signaling and endothelial activity in older adults. 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. However, based on the available evidence, few studies have investigated the effects of BFR training on angiogenesis indices in older adults. Considering 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

Cite this article:

Ghasemi E, Abbaszadeh Bazzi N, Nakhzari Khodakheir J, Sadeghinejad M. The effect of a resistance training with blood flow restriction on hypoxia-inducible factor, vascular endothelial growth factor, and nitric oxide in older adults. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2025;13(36):72-87. <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2025.10077.1998>



training may represent a novel, low-load approach capable of eliciting physiological adaptations similar to those induced by high-intensity training. Therefore, the present study aimed to examine the effect of 12 weeks of resistance training with and without BFR on serum levels of HIF-1 $\alpha$ , 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 a 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 using 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 intervention lasted 12 weeks, with two supervised sessions per week conducted in a gymnasium. Each session consisted of a 10-minute warm-up, a 50-minute main workout, and a 10-minute cool-down period. 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. Cuff pressure was set to 60% of limb occlusion pressure (LOP) in accordance with safety guidelines. Blood samples were obtained at baseline (pretest) and after 12 weeks (posttest) to assess serum levels of HIF-1 $\alpha$ , VEGF, and NO. Statistical analyses were performed using analysis of covariance (ANCOVA) followed by LSD post hoc tests and the significance level was set at  $p \leq 0.05$ .

**Findings:** ANCOVA test revealed significant differences among the groups in mean levels of HIF-1 $\alpha$  ( $F(2,41)=19.23$ ,  $p=0.01$ ,  $\eta^2=0.81$ ), 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 $\alpha$  ( $p=0.001$ ), VEGF ( $p=0.01$ ), and NO ( $p=0.01$ ) in both resistance and BFR training groups compared with the control group. Moreover, HIF-1 $\alpha$  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 (Table 1).

**Table 1. Description and comparison of mean changes in HIF-1 $\alpha$ , VEGF, and NO indices after 12 weeks of resistance training and BFR intervention among study groups**

Variables	Groups	Pre-test Mean $\pm$ SD	Post-test Mean $\pm$ SD	Changes (%)	Cohen's d	F	p
HIF-1 $\alpha$ (pg/mL)	Resistance training	2.13 $\pm$ 0.29	3.42 $\pm$ 0.67	61	-0.91	19.23	0.01*
	BFR training	2.46 $\pm$ 0.56	4.61 $\pm$ 0.28	87	-0.92		
	Control	2.61 $\pm$ 0.57	2.86 $\pm$ 0.54	10	-0.24		
VEGF (pg/mL)	Resistance training	134.26 $\pm$ 17.72	152.24 $\pm$ 19.33	13	-0.96	85.45	0.01*
	BFR training	138.48 $\pm$ 21.04	159.23 $\pm$ 18.27	15	-1.05		
	Control	140.46 $\pm$ 18.90	141.64 $\pm$ 18.58	1	-0.06		
NO (nmol/mL)	Resistance training	69.42 $\pm$ 9.45	80.41 $\pm$ 10.19	16	-1.11	38.31	0.01*
	BFR training	72.12 $\pm$ 9.34	83.81 $\pm$ 8.82	16	-1.28		
	Control	75.93 $\pm$ 10.13	76.14 $\pm$ 9.61	0.01	-0.02		

HIF-1 $\alpha$ : Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor; NO: Nitric Oxide; BFR: Blood Flow Restriction. \*Significant difference between groups at  $p < 0.05$ .

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 ( $p=0.18$ ).

Results revealed a significant difference in body weight among the study 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:** The findings of the present study demonstrate that 12-week of resistance training, both in the traditional form and with BFR, led to significant increases in molecular indices related to hypoxia, including HIF-1 $\alpha$ , VEGF, and NO, as well as a marked reduction in systolic blood pressure in older adults, while diastolic blood pressure showed no significant change. These results indicate that resistance training can effectively enhance vascular function during aging through the activation of hypoxia-related signaling pathways and improvement of endothelial function. Specially, the upregulation of HIF-1 $\alpha$  and VEGF, as key factors in the angiogenic process, may contribute to increased capillary density and improved oxygen exchange efficiency in muscle tissues, whereas elevated NO levels promote vasodilation and reduce peripheral resistance. These physiological adaptations are presumably driven by the enhanced metabolic stress and transient hypoxic conditions elicited during training, which activate cellular signaling cascades related to angiogenic and vascular responses. Overall, the findings indicate that resistance training—especially when combined with BFR—can serve as a safe, practical, and effective non-pharmacological intervention to improve vascular health, mitigate age-related hypertension risk, and enhance the overall quality of life in older adults.

**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.

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

الهام قاسمی<sup>۱\*</sup>، نگین عباسزاده بزی<sup>۲</sup>، جواد نخزری خداخیر<sup>۱</sup>، معصومه صادقی نژاد<sup>۲</sup>

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۸/۰۳

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۰۷/۱۹

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۲۰

### چکیده

### اطلاعات مقاله

**زمینه و هدف:** سالمندی با تضعیف پاسخ‌های آنژیوژنیک و اختلال در هموستاز عروقی همراه است و همین موضوع اهمیت بهره‌گیری از رویکردهای نوین مانند تمرین با محدودیت جریان خون را در بهبود عملکرد عروقی نشان می‌دهد. هدف از مطالعه حاضر، تعیین تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی با محدودیت جریان خون (BFR) بر عامل القای هایپوکسی-۱ (HIF-1 $\alpha$ )، عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و نیتریک اکساید (NO) در سالمندان بود. **روش تحقیق:** در کارآزمایی بالینی حاضر، ۴۵ سالمند (میانگین سنی ۶۲/۴±۴/۱۵ سال) به صورت هدفمند انتخاب و به‌طور تصادفی به سه گروه مساوی (۱۵ نفره) تمرین با BFR (شدت ۲۰ تا ۳۰ درصد یک تکرار بیشینه)، تمرین مقاومتی (شدت ۷۰ تا ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه) و گروه کنترل تقسیم شدند. تمرینات به مدت ۱۲ هفته، دو جلسه در هفته اجرا شد. نمونه‌های خونی پیش و پس از مداخله جمع‌آوری و سطوح سرمی HIF-1 $\alpha$  و VEGF به روش الایزا و NO با روش گریس سنجش شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تحلیل کوواریانس و تعقیبی LSD در سطح معنی‌داری  $p \leq 0.05$  تجزیه و تحلیل شدند. **یافته‌ها:** پس از ۱۲ هفته مداخله، در گروه‌های 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 پیش‌آزمون افزایش یافت و این تغییرات در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار بود ( $p < 0.05$ ). همچنین، سطح HIF-1 $\alpha$  در گروه تمرین با BFR به‌طور معنی‌داری بیش از گروه تمرین مقاومتی بود ( $p = 0.01$ ). با این حال، تفاوت معنی‌داری بین شاخص‌های VEGF ( $p = 0.08$ ) و NO ( $p = 0.16$ ) در دو گروه تمرینی مشاهده نشد. **نتیجه‌گیری:** تمرین مقاومتی با و بدون BFR با افزایش سطوح شاخص‌های HIF-1 $\alpha$ ، VEGF و NO؛ موجب بهبود عملکرد اندوتلیال و بازسازی عروقی در سالمندان می‌شود و می‌تواند به‌عنوان رویکردی مؤثر در پیشگیری از اختلالات قلبی-عروقی مرتبط با سالمندی مطرح گردد.

۱. استادیار گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه زابل، زابل، ایران.  
۲. کارشناسی ارشد فیزیولوژی 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.

\* آدرس نویسنده مسئول:  
دانشکده ادبیات و علوم انسانی،  
دانشگاه زابل؛  
پست الکترونیک:  
elhamghasemi@uoz.ac.ir

کلیدواژه‌ها: تمرین مقاومتی، محدودیت جریان خون، رگ‌زایی، سالمندان.

## مقدمه

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).

به‌طور تعاملی، افزایش HIF-1 $\alpha$  باعث تحریک بیان VEGF می‌شود و VEGF از طریق فعال‌سازی نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی<sup>۵</sup> (eNOS) تولید NO را افزایش می‌دهد. این تعامل فیزیولوژیک میان HIF-1 $\alpha$ ، VEGF و NO محیط مناسبی برای رگ‌زایی سلولی 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، و این مکانیسم دوطرفه، به حفظ سلامت عروق کمک می‌کند (۹، ۱۰).

با توجه به این‌که 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 محدود است. در همین راستا، هالوووی<sup>۶</sup> 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 (۲۰۲۰) کاهش NO و VEGF را پس از هشت هفته تمرین مقاومتی در زنان سالمند مبتلا به پیش‌پرفشارخونی گزارش کردند (۱۱). این ناهم‌سویی 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

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، دیس‌لیپیدمی، 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<sup>۱</sup> (CVD) را تسهیل می‌کنند (۲، ۳). گزارش شده است اختلال عملکرد اندوتلیال به‌عنوان 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 هیپوکسی-۱<sup>۱</sup> (HIF-1 $\alpha$ ) و عامل رشد اندوتلیال عروقی<sup>۲</sup> (VEGF) هستند که در پاسخ به محرک‌هایی از جمله هیپوکسی، ایسکمی، تنش برشی، استرس و التهاب از سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌شوند (۵، ۶).

عامل القا هیپوکسی یک مجموعه پروتئینی با سه ایزوفرم (HIF-1 $\alpha$ ، HIF-2 $\alpha$  و HIF-3 $\alpha$ ) است که در تمامی سلول‌های هسته‌دار وجود دارد و هر یک از این ایزوفرم‌ها، نقش‌های عملکردی متفاوتی ایفا می‌کنند. در این میان، HIF-1 $\alpha$  به‌عنوان عامل رونویسی اصلی در پاسخ به کمبود اکسیژن شناخته می‌شود و تنظیم‌کننده کلیدی ژن‌های مرتبط با پاسخ هیپوکسی برای تحریک رگ‌زایی و افزایش تراکم مویرگی است (۷). یکی از مهم‌ترین ژن‌های هدف HIF-1 $\alpha$ ، VEGF است که به‌عنوان قوی‌ترین محرک رگ‌زایی شناخته می‌شود (۸-۶). VEGF از طریق گیرنده‌های تیروزین‌کینازی غشای پلاسمایی سلول‌های هدف عمل کرده و موجب تکثیر اندوتلیال و افزایش تولید و رهایش نیتریک اکساید<sup>۴</sup> (NO) می‌گردد (۷، ۸). NO نیز، به‌عنوان

1. Cardiovascular diseases

2. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ 

3. Vascular endothelial growth factor

4. Nitric oxide

5. Endothelial nitric oxide synthase

6. Holloway

7. Blood flow restriction

و تحریک بیشتر مسیرهای مولکولی مرتبط با رگ‌زایی، موجب افزایش بیشتر سطوح VEGF، HIF-1 $\alpha$  و NO نسبت به تمرین مقاومتی می‌شود. لذا، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی با و بدون BFR بر سطوح سرمی شاخص‌های VEGF، HIF-1 $\alpha$  و NO در سالمندان انجام شد.

### روش تحقیق

پژوهش حاضر، یک کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون بود. این پژوهش پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق در دانشگاه زابل (IR. UOZ.REC.1403.035) و ثبت در مرکز کارآزمایی بالینی ایران با شماره IRCT20220322054338N4 اجرا گردید. در این پژوهش، تمامی ملاحظات اخلاقی مطابق با اصول اعلامیه هلسینکی<sup>۱</sup> 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<sup>۳</sup> (BMI) بین ۲۰ تا ۲۵ (کیلوگرم بر متر مربع) به‌صورت داوطلبانه و با روش نمونه‌گیری هدفمند انتخاب شدند و به‌طور تصادفی در سه گروه مساوی (۱۵ نفره) شامل تمرین مقاومتی، تمرین مقاومتی با BFR، و گروه کنترل قرار گرفتند (شکل یک).

فرآیند تصادفی‌سازی با بهره‌گیری از نرم‌افزار تخصیص تصادفی و روش بلوک‌های جایگشتی و بلوک‌های سه‌تایی صورت گرفت. حجم نمونه با نرم‌افزار جی‌پاور<sup>۴</sup> 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 تا ۷۰ سال، عدم ابتلا به بیماری‌های 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

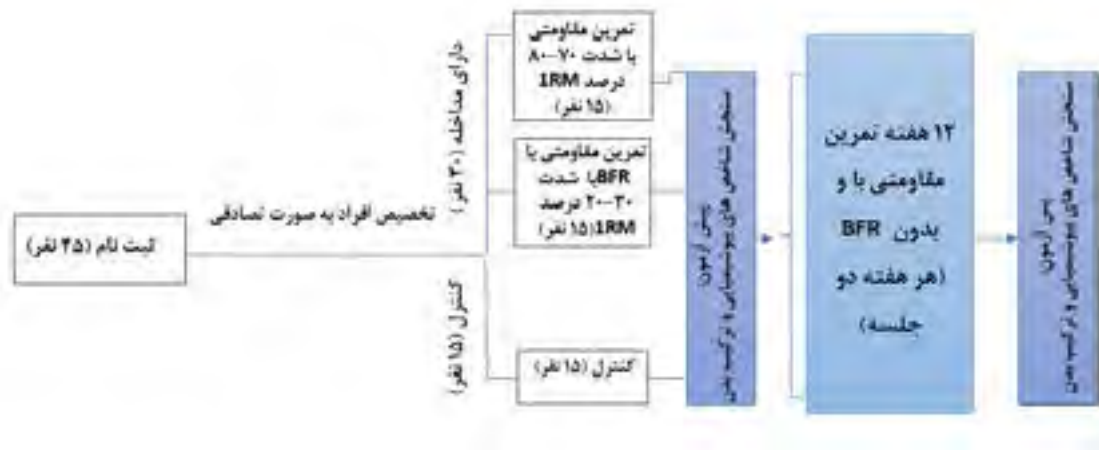
تمرین با محدودیت جریان خون<sup>۵</sup> (BFR) به‌عنوان روشی نوین و کم‌فشار مورد توجه قرار گرفته است. در این روش، با استفاده از کاف یا رگ‌بند، جریان خون سیاهرگی به‌طور کنترل‌شده محدود می‌شود. در نتیجه، تجمع متابولیت‌ها در ناحیه تمرینی شرایطی مشابه تمرین مقاومتی با شدت بالا ایجاد کرده و به افزایش حجم عضلانی کمک می‌کند (۱۵). در روش BFR، افراد می‌توانند با بارهایی معادل ۲۰ تا ۳۰ درصد یک تکرار بیشینه<sup>۱</sup> (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 تأثیر تمرینات BFR بر شاخص‌های رگ‌زایی افراد سالمند پرداخته‌اند. در یک مطالعه یاری و دیگران (۲۰۲۴) گزارش کردند هشت هفته تمرین مقاومتی با و بدون BFR، سبب افزایش HIF-1 $\alpha$  و VEGF و کاهش فشارخون در بیماران مبتلا به پیش‌پرفشارخونی گردید (۱۷). در حالی‌که، فرخانی و دیگران (۲۰۲۲) نشان دادند پس از پنج هفته تمرین استقامت در سرعت تولیدی، با و بدون BFR سطوح HIF-1 $\alpha$  و VEGF در مردان فوتبالیست کاهش معنی‌دار 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 به‌عنوان 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، به‌دلیل ایجاد هیپوکسی موضعی

1. One-repetition maximum

2. Declaration of Helsinki

3. Body mass index

4. G\*Power



شکل ۱. طرح شماتیک مراحل اجرای تحقیق

آزمودنی‌ها حذف نشدند. پس از نمونه‌گیری، در شروع کار؛ هدف پژوهش، زمان و نحوه اجرای تحقیق تشریح شد و فرم رضایت‌نامه به‌طور آگاهانه توسط آزمودنی‌ها تکمیل گردید. همچنین، در جلسات آشنایی، تکنیک صحیح اجرای تمرینات مقاومتی با و بدون BFR برای همه آزمودنی‌ها توضیح داده شد و آزمودنی‌ها با نحوه اندازه‌گیری 1RM

و اجرای تمرینات مقاومتی آشنا شدند. پس از آشنایی آزمودنی‌ها با شیوه تمرینی، در روز سوم؛ 1RM آزمودنی‌ها برای اجرای سه حرکت پایین‌تنه شامل پرس پا افقی، جلو ران و پشت ران با دستگاه، براساس فرمول برزیسکی<sup>۱</sup> (فرمول زیر) تعیین گردید (۱۹).

$$1RM = (0.0278 \times \text{تعداد تکرار تا خستگی}) - (0.0278) / (\text{کیلوگرم}) \text{ وزنۀ جا به جا شده} = 1RM$$

**نحوه اجرای پروتکل تمرینی:** تمرینات به مدت ۱۲ هفته، هفته ای دو جلسه و بر اساس دستورالعمل انجمن کالج پزشکی ورزشی آمریکا<sup>۲</sup> (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 پایین‌تنه (پرس پای افقی، جلو ران 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 پایین‌تنه انجام شد، اما شدت تمرین ۲۰ تا ۳۰ درصد 1RM بود. الگوی تکرارها در چهار ست به ترتیب شامل

۳۰، ۱۵ و ۱۵ و ۱۵ تکرار در چهار هفته اول، دوم و سوم بود. فاصله استراحت بین ست‌ها یک دقیقه و بین ایستگاه‌ها سه دقیقه در نظر گرفته شد (۲۰، ۲۱) (جدول یک). لازم به‌ذکر است شدت یا تعداد تکرار حرکات به‌صورت تدریجی و در فواصل چهار هفته‌ای افزایش یافت، تا اصل اضافه‌بار پیش‌رونده و اطمینان از قابلیت اجرای تمرینات توسط افراد تضمین شود.

در این مطالعه، تمرین مقاومتی با BFR با استفاده از سیستم تورنیکت پنوماتیک<sup>۳</sup> RTQ310 (آنهوما<sup>۴</sup>، تهران، ایران) اجرا شد. این دستگاه قادر به تعیین خودکار فشار انسداد اندام<sup>۵</sup> (LOP) از طریق پایش دیجیتالی نوسانات جریان خون است. فشار کاف مطابق با دستورالعمل‌های ایمنی، معادل ۶۰ درصد LOP تنظیم شد. جهت تضمین یکنواختی فشار بین شرکت‌کنندگان و ثبات در طول دوره تمرینی، درصد LOP برای هر جلسه بر اساس داده‌های ذخیره شده دستگاه

1. Brzycki

2. American college of sports medicine

3. Pneumatic tourniquet

4. Anhuma

5. Limb occlusion pressure

وضعیت تثبیت شده فیزیولوژیک است. نمونه‌های خونی بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی در حالت نشسته و از ورید بازویی به مقدار پنج میلی‌لیتر 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 سانتی‌گراد، برای سنجش شاخص‌های تحقیق نگهداری شد. سطح سرمی HIF-1 $\alpha$  به روش ایمونواسی آنزیمی و با استفاده از کیت الیزا<sup>۱</sup> ساخت شرکت کازابایو<sup>۲</sup> چین مخصوص نمونه‌های انسانی و طبق دستورالعمل شرکت سازنده با حساسیت ۱۵/۶ پیکوگرم در میلی‌لیتر و ضریب تغییرات درون سنجشی ۶/۸ درصد، سنجش شد. همچنین، غلظت VEGF با کیت الیزا<sup>۳</sup> ری بایو<sup>۳</sup> ساخت کشور چین با حساسیت کمتر از ۱۹/۸ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و ضریب تغییرات درون سنجشی کمتر از ۱۰ درصد، مورد سنجش قرار گرفت. برای تعیین NO سرمی نیز، مجموع نیترات و نیتريت به عنوان شاخص‌های پایدار NO اندازه‌گیری شد. برای این منظور ابتدا نیترات موجود در نمونه‌ها به نیتريت احیاء شد و سپس مقدار نیتريت با استفاده از آزمون رنگ‌سنجی گریس<sup>۴</sup> و کیت تجاری شرکت کيازیست 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/نیتريت (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/نیتريت انجام گرفت.

بررسی و در صورت تغییر فشار سیستولیک یا محیط اندام، مجدد اصلاح شد. کاف‌های پهن (۱۴ سانتی‌متر) در بخش فوقانی ران بسته شده و در طول هر ست تمرین، به‌طور مداوم باد شده باقی ماند تا محدودیت جریان حفظ شود. اما در فواصل استراحت بین ست‌ها به‌طور کامل تخلیه می‌شدند تا خون‌رسانی مجدد امکان‌پذیر گردد (۲۰، ۲۱). گروه کنترل در طول ۱۲ هفته، فعالیت‌های روزانه خود را دنبال کردند و از آن‌ها خواسته شد از انجام فعالیت بدنی سنگین در این مدت پرهیز کنند. در طول اجرای پروتکل تمرینی، هیچ‌گونه آسیب اسکلتی-عضلانی، عارضه حاد یا شکایت قابل توجهی از سوی افراد گزارش نشد. برای ارزیابی میزان پایبندی، حضور افراد در تمامی جلسات به‌طور دقیق ثبت و کنترل گردید. نتایج نشان داد که میزان مشارکت در هر دو گروه (تمرین مقاومتی و تمرین با BFR) بیش از ۹۰ درصد بود؛ به‌طوری‌که هیچ آزمودنی بیش از دو جلسه غیبت نداشت. این سطح بالای پایبندی حاکی از ایمن بودن، قابلیت پذیرش بالا و اجرای عملی پروتکل در جمعیت سالمند مورد مطالعه است.

**اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی و ترکیب بدن:** برای حذف اثرات حاد ناشی از پاسخ‌های گذرای تمرین، ۴۸ ساعت قبل از شروع و پایان مداخله تمرینی؛ مقادیر سرمی شاخص‌های خونی، وزن و فشارخون آزمودنی‌ها اندازه‌گیری شد. انتخاب این فاصله زمانی با هدف ارزیابی تغییرات پایدار و سازگاری‌های مزمن ناشی از ۱۲ هفته تمرین مقاومتی انجام گرفت، زیرا پاسخ‌های حاد این شاخص‌ها معمولاً طی ۲۴ ساعت به سطح پایه باز می‌گردند و اندازه‌گیری در ۴۸ ساعت بعد، منعکس‌کننده

جدول ۱. برنامه تمرین مقاومتی و تمرین با BFR

هفته ها / گروه‌ها	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	۲	۷۰	۴	۸	۱	۳
تمرین با BFR				۳۰		
هفته چهارم تا هشتم	۲	۷۵	۴	۱۰	۱	۳
تمرین با BFR				۱۵		
هفته هشتم تا ۱۲م	۲	۸۰	۴	۱۲	۱	۳
تمرین با BFR				۱۵		

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

1. Elisa  
2. Cusabio

3. Ray bio  
4. Griess

5. Seca

پس آزمون گروه‌ها با توجه به کنترل و تعدیل ارزش‌های به‌دست‌آمده از پیش‌آزمون) از روش تحلیل کوواریانس و آزمون تعقیبی حداقل تفاوت معنی‌دار<sup>۴</sup> (LSD) برای تعیین محل اختلاف‌ها استفاده شد. همچنین از آزمون Cohen's  $d$  برای برآورد اندازه اثر استفاده گردید. اندازه اثر کمتر از  $0/2$  به‌عنوان اندازه اثر ناچیز، بین  $0/2$  تا  $0/5$  اندازه اثر کم، بین  $0/5$  تا  $0/8$  اندازه اثر متوسط، و بیشتر از  $0/8$ ؛ 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:** بر اساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تحقیق از نظر ویژگی‌های فردی پایه مانند سن، قد و وزن وجود نداشت ( $p > 0/05$ ) (جدول دو).

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

متغیر	تمرین مقاومتی		
	میانگین $\pm$ انحراف معیار	تمرین با BFR	کنترل
سن (سال)	۶۱/۶۲ $\pm$ ۳/۱۲	۶۳/۰۶ $\pm$ ۴/۷۱	۶۲/۴۳ $\pm$ ۴/۴۲
قد (سانتی‌متر)	۱۶۶/۱۴ $\pm$ ۱۱/۲۵	۱۶۷/۰۸ $\pm$ ۱۲/۱۳	۱۶۴/۷۲ $\pm$ ۱۴/۴۸
وزن (کیلوگرم)	۶۷/۲۹ $\pm$ ۵/۴۳	۶۹/۱۲ $\pm$ ۶/۲۳	۶۵/۳۴ $\pm$ ۷/۳۸

بین گروه‌ها معنی‌دار نبود ( $\eta^2 = 0/05$ ,  $p = 0/09$ ,  $F_{(3,41)} = 2/22$ ). با این حال، بین میانگین شاخص فشارخون سیستولی از نظر میانگین شاخص‌های HIF-1 $\alpha$  ( $\eta^2 = 0/81$ ,  $p = 0/01$ ) و VEGF ( $F_{(3,41)} = 19/23$ ,  $p = 0/01$ ,  $\eta^2 = 0/79$ ) و NO ( $F_{(3,41)} = 38/31$ ,  $p = 0/01$ ,  $\eta^2 = 0/77$ ) 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 $\alpha$  ( $p = 0/01$ )، 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.

**تغییرات مربوط به فشارخون و وزن بدن:** براساس نتایج آزمون کوواریانس و جدول چهار، تغییرات فشارخون دیاستولی

وزن آزمودنی‌ها نیز با ترازوی دیجیتال (شرکت سگا<sup>۱</sup> ساخت کشور آلمان و با حساسیت  $0/01$  کیلوگرم) و فشارخون توسط دستگاه فشارسنج دیجیتالی ایزی رپید پیک<sup>۱</sup> 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 به‌عنوان 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<sup>۲</sup> و همگنی واریانس‌ها با استفاده از آزمون لون<sup>۳</sup> بررسی گردید. برای مقایسه ویژگی‌های مورد مطالعه در پیش‌آزمون، از آنالیز واریانس یک‌راهه و برای مقایسه متغیرهای وابسته گروه‌ها (به‌ویژه مقایسه

1. Easy rapid peak  
2. Shapiro-Wilk

3. Levene  
4. Least significant difference

جدول ۳. توصیف (میانگین ± انحراف استاندارد) و مقایسه میانگین تغییرات HIF-1α، VEGF و NO پس از ۱۲ هفته مداخله تمرین و BFR

متغیر	گروه‌ها	زمان اندازه گیری		درصد تغییرات	اندازه اثر Cohen's d	بین گروهی	
		پیش آزمون	پس آزمون			F	p
HIF-1α (پیکوگرم/میلی لیتر)	تمرین مقاومتی	۲/۱۳±۰/۲۹	۳/۴۲±۰/۶۷	۶۱	-۰/۹۱	۱۹/۲۳	۰/۰۱*
	تمرین با BFR	۲/۴۶±۰/۵۶	۴/۶۱±۰/۲۸	۸۷	-۰/۹۲		
	کنترل	۲/۶۱±۰/۵۷	۲/۸۶±۰/۵۴	۱۰	-۰/۲۴		
VEGF (پیکوگرم/میلی لیتر)	تمرین مقاومتی	۱۳۴/۲۶±۱۷/۷۲	۱۵۲/۲۴±۱۹/۳۳	۱۳	-۰/۹۶	۸۵/۴۵	۰/۰۱*
	تمرین با BFR	۱۳۸/۴۸±۲۱/۰۴	۱۵۹/۲۳±۱۸/۲۷	۱۵	-۱/۰۵		
	کنترل	۱۴۰/۴۶±۱۸/۹۰	۱۴۱/۶۴±۱۸/۵۸	۱	-۰/۰۶		
نیتریک اکساید (نانومول در میلی لیتر)	تمرین مقاومتی	۶۹/۴۲±۹/۴۵	۸۰/۴۱±۱۰/۱۹	۱۶	-۱/۱۱	۳۸/۳۱	۰/۰۱*
	تمرین با BFR	۷۲/۱۲±۹/۳۴	۸۳/۸۱±۸/۸۲	۱۶	-۱/۲۸		
	کنترل	۷۵/۹۳±۱۰/۱۳	۷۶/۱۴±۹/۶۱	۰/۰۱	-۰/۰۲		

HIF-1α: عامل القای هایپوکسی؛ VEGF: عامل رشد اندوتلیال عروقی؛ BFR: محدودیت جریان خون. \*نشانه تفاوت معنی دار بین گروه‌ها؛ سطح معنی داری ۰/۰۵ < p.

جدول ۴. توصیف (میانگین ± انحراف استاندارد) و مقایسه میانگین تغییرات فشارخون و وزن پس از ۱۲ هفته مداخله تمرین و BFR

متغیرها	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*
	تمرین با BFR	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
	تمرین با BFR	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*
	تمرین با BFR	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؛ در سطح ۰/۰۵ < p.

### بحث

متوسط در سالمندان گزارش کردند (۱۲). یاری و دیگران (۲۰۲۴) نیز نشان دادند که تمرین مقاومتی با و بدون BFR، موجب افزایش HIF-1α در بیماران مبتلا به پیش پرفشارخونی می‌شود، اگرچه تفاوتی بین دو شیوه تمرین مشاهده نگردید (۱۷). ناهمسو با مطالعات فوق، فرخانی و دیگران (۲۰۲۲) گزارش کردند پنج هفته تمرین استقامت در سرعت تولیدی به همراه BFR، باعث کاهش سطح HIF-1α 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

نتایج اصلی این پژوهش نشان داد که تمرین مقاومتی با و بدون BFR به‌طور معنی داری باعث افزایش شاخص‌های HIF-1α، VEGF و NO در سالمندان می‌شود. همچنین، شاخص HIF-1α در گروه تمرین با BFR به‌طور 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-1α در سالمندان پرداخته‌اند. یافته‌های پژوهش حاضر با نتایج کرمی و دیگران (۲۰۲۵) هم‌راستا است که افزایش HIF-1α را پس از هشت هفته تمرین مقاومتی با شدت

دارند (۲۳، ۲۷). به همین دلیل، تمرین با BFR حتی با بارهای سبک (۲۰ تا 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 $\alpha$  در گروه BFR نسبت به گروه مقاومتی در مطالعه حاضر باشد.

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 خباز کبابی 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، ناهمسو با نتایج فوق، بهپور و دیگران (۲۰۲۰) 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<sup>۱</sup>، 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 دارو درمانی در زنان سالمند مطالعه 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

با تحریک موضعی مناسب، پاسخ HIF-1 $\alpha$  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 $\alpha$  تأثیر می‌گذارد. در حین انقباضات شدید عضلانی، مصرف اکسیژن افزایش یافته و شرایط هیپوکسی موضعی ایجاد می‌شود، که با مهار آنزیم‌های پرولیل‌هیدروکسیلاز<sup>۱</sup> (PHDs) از تجزیه HIF-1 $\alpha$  جلوگیری می‌کند (۱۳، ۲۲). هم‌زمان، افزایش لاکتات و کاهش pH، مسیرهای سیگنالی پروتئین‌های کیناز فعال‌شونده با میتوزن<sup>۲</sup> (MAPK/ERK) و فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز/پروتئین کیناز B/هدف مکانیکی اپامایسین<sup>۳</sup> (PI3K/Akt/mTOR) را فعال می‌کند، که هر دو با افزایش رونویسی HIF-1 $\alpha$  مرتبط هستند (۵، ۶، ۲۳). تنش مکانیکی ناشی از بارهای سنگین نیز از طریق تحریک حسگرهای مکانیکی و فعال‌سازی عواملی مانند کیناز چسبان کانونی<sup>۴</sup>، سیگنال‌های پایین‌دستی HIF-1 $\alpha$  را تقویت می‌کند (۲۴، ۲۵). در مجموع، تمرین مقاومتی با ایجاد فشار مکانیکی و متابولیکی باعث فعال‌سازی HIF-1 $\alpha$  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 $\alpha$  را پایدار می‌سازد، بلکه از طریق افزایش گونه‌های فعال اکسیژن مسیرهای وابسته به عامل هسته‌ای کاپا-بی<sup>۵</sup> (NF- $\kappa$ B)، رونویسی HIF-1 $\alpha$  را تحریک می‌کند (۱۶، ۲۴، ۲۶). علاوه‌براین، مطالعات نشان داده‌اند که تمرین با BFR می‌تواند باعث افزایش ترشح سیستمیک هورمون رشد و عامل شبه‌انسولینی<sup>۶</sup> گردد که از طریق مسیر Akt/mTOR در تقویت بیان HIF-1 $\alpha$  نقش

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  
6. Insulin-like growth factor 1  
7. Endothelin 1

گردید (۲۹). در مقابل، یعقوبی و دیگران (۲۰۲۰) 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، تأثیری بر فشارخون سالمندان ندارد (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 کند.

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 به‌طور عمده تحت تأثیر مقاومت عروقی پایدار در حالت استراحت و تونوس سمپاتیک محیطی قرار دارد. پاسخ‌های کوتاه‌مدت اندوتلیال شامل افزایش NO و کاهش اندوتلین-۱ به‌تنهایی برای ایجاد کاهش معنی‌دار فشار دیاستولی کافی به‌نظر 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، عدم استفاده از نمونه‌گیری کاملاً تصادفی و بررسی تنها شاخص‌های مولکولی سرمی، اشاره کرد. بنابراین نتایج باید با احتیاط و به‌عنوان تغییرات فیزیولوژیک سیستمیک تفسیر شوند. مطالعات آینده با نمونه‌های بزرگ‌تر، دوره‌های مداخله طولانی‌تر و 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

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.

عوامل VEGF و NO از شاخص‌های حیاتی در رگ‌زایی و عملکرد سلول‌های اندوتلیال محسوب می‌شوند. VEGF به‌عنوان مهم‌ترین ژن هدف HIF-1 $\alpha$  در پاسخ به هیپوکسی، با اتصال به گیرنده‌های تیروزین‌کینازی 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). عامل 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 $\alpha$  و VEGF در بهبود عملکرد اندوتلیال تعامل دارد (۹، ۱۰). تمرین مقاومتی با تحریک مکانیکی عضلات و افزایش کلسیم درون سلولی، مسیر کالمودولین-کلسی‌نورین را فعال کرده و بیان ژن هم فعال کننده گیرنده گاما فعال شده از طریق تکثیر پر اکسی زوم - یک آلفا (PGC-1  $\alpha$ ) را افزایش می‌دهد. این مسیر، به‌صورت مستقل از HIF-1 $\alpha$ ، 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 $\alpha$  در گروه BFR، ناشی از رسیدن شاخص‌های پایین‌دستی به اثر سقفی یا نقش مسیرهای مستقل از HIF-1 $\alpha$  باشد (۱۵، ۱۶). با این حال، بررسی دقیق‌تر مسیرهای سیگنالی پایین‌دستی و تعامل آن‌ها با HIF-1 $\alpha$  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 (۲۰۱۸) نشان‌دادند یک دوره هشت هفته‌ای تمرین مقاومتی به‌صورت سه جلسه تمرین در هفته با شدت ۴۰ تا ۶۵ درصد 1RM باعث کاهش فشارخون سیستولی و دیاستولی

1. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha

**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 منافی ندارند.

**قدردانی و تشکر**

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

شاخص‌های  $\text{HIF-1}\alpha$ ، VEGF 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 هیپوکسی و اندوتلیوم، به بهبود عملکرد عروقی در دوره سالمندی کمک کنند.

**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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2023.12.004>
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. <https://doi.org/10.1177/10760296241296138>
5. Hamidi A, Rashidlamir A, Khajei R, Zarei M, Zendedel A. The Effect of Aerobic-resistance Training on HIF1a 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 supplementation on angiogenic factors (VEGF and HIF-1 $\alpha$ ) in inactive obese males. *Metabolism and Exercise*, 2025; 15(1). <https://doi.org/10.22124/jme.2024.28697.379>
7. Vageli DP, Doukas PG, Georgiou D, Prokopiou MP, Ladaki NE, Papadopoulou A, et al. HIF-1 $\alpha$  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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. *Journal of Clinical Research in Paramedical Sciences*. 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/10.52547/joeppa.12.2.107>
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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor in sedentary men with prehypertension. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2024;17(4):101–14. <https://doi.org/10.52547/joeppa.15.2.84>
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 $\alpha$  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. <https://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>  
<https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.10.004>
21. Harifi 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- $\alpha$  prolyl hydroxylase inhibitors and their implications for biomedicine: a comprehensive review. *Biomedicines*. 2021;9(5):468. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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 $\alpha$  gene expression. *Nutrients*. 2022;14(23):5040. <https://doi.org/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. <https://doi.org/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. <https://doi.org/10.32598/sjrm.12.4.1>



پروہشگاہ علوم انسانی و مطالعات فرہنگی  
پرتال جامع علوم انسانی