

## 血流制限下での有酸素性運動の効果： 血管内皮機能への影響を考慮した至適プロトコルの探索

名古屋大学 水野 沙 洸  
(共同研究者) 同 石 田 浩 司  
豊田工業大学 齊 藤 満  
札幌医科大学 岩 本 えりか  
名古屋大学 片 山 敬 章

### Effect of Leg Cycling with Different Degrees of Blood Flow Restriction on Brachial Flow-Mediated Dilation

by

Sahiro Mizuno

*Nagoya University*

*Research Fellow of the Japan Society for the Promotion of Science*

Koji Ishida, Keisho Katayama

*Nagoya University*

Mitsuru Saito

*Toyota Technological Institute*

Erika Iwamoto

*Sapporo Medical University*

#### ABSTRACT

The aim of the present study was to determine the effects of different levels of blood flow restriction during aerobic exercise on vascular function of the nonactive limb. Ten males completed 30 minutes of recumbent leg-cycling exercise at 40% of  $\dot{V}O_2\text{max}$  in 3 conditions: 1) without blood flow restriction (CON trial) , 2) blood flow restriction at

40% of arterial occlusion pressure (40%trial) , and 3) blood flow restriction at 80% of arterial occlusion pressure (80%trial) . Heart rate and blood pressure were measured continuously throughout the exercise. Brachial artery flow-mediated dilation (FMD) was assessed 10, 30 and 60 minutes post exercise. Blood pressure was significantly higher during exercise in the 80%trial compared to the other conditions. There was no significant difference in post-exercise FMD between the CON and 40%trial (Pre to Post, CON:  $5.4 \pm 0.4\%$  to  $4.2 \pm 0.5\%$ , 40%trial:  $5.6 \pm 0.6\%$  to  $4.1 \pm 0.3\%$ ) . However, post exercise FMD in the 80%trial was significantly reduced ( $5.4 \pm 0.5\%$  to  $2.7 \pm 0.3\%$ ) compared to the other conditions. In conclusion, aerobic exercise with blood flow restriction at 40% of arterial occlusion pressure mitigated reduction in vascular function of the non-active limb. However, when blood flow restriction is increased to 80% vascular function is significantly impaired.

## 要 旨

本研究では、個人の動脈遮断圧に基づいた異なる圧設定での血流制限を伴う有酸素性運動が、非活動肢における血管内皮機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。若年男性10名 ( $23 \pm 2$ 歳)を対象に、最高酸素摂取量の40%強度にて30分間のリカンベント式の下肢自転車運動を以下の3条件下にて実施した：1) 血流制限を行わない条件(コントロール条件)、2) および3) 動脈遮断圧の40%あるいは80%にて大腿基部に血流制限を行う条件(40%条件、80%条件)。運動中は心拍数と血圧を連続的に記録した。運動前および運動後(10分、30分、60分)に上腕動脈における血流依存性血管拡張反応(flow-mediated dilation; FMD)を測定した。運動中、平均血圧はいずれの条件においても増加し、その増加の程度は80%条件が最も大きかった。FMDは運動終了10分後にいずれの条件においても低下したが、コントロール条件および40%条件のFMDに差は認められなかった(コントロール条件、運動前： $5.4 \pm 0.4\%$ 、運動後10分： $4.2 \pm 0.5\%$ 、40%条件、運動前： $5.6 \pm 0.6\%$ 、運動後10分： $4.1 \pm 0.3\%$ )。一

デサントスポーツ科学 Vol.43

方、80%条件では他の2条件と比較して、運動後の低下の程度は有意に大きかった(運動前： $5.4 \pm 0.5\%$ 、運動後10分： $2.7 \pm 0.3\%$ )。以上の結果から、個人の動脈遮断圧に基づいた血流制限圧を用いた場合、有酸素性運動時における高圧での血流制限は、非活動肢における顕著な血管内皮機能の低下を誘発するが、低圧での血流制限では、その低下が軽減されることが明らかとなった。

## 緒 言

健康の維持・増進や疾患からの体力回復のための方策として、レジスタンス運動や有酸素性運動の実施が推奨されている。骨格筋量の増加を伴った筋力増大や有酸素性運動能力の向上には、高強度での運動トレーニングが必要となるが、高齢者や女性、術後患者などでは高負荷を用いることが困難な場合がある。この点に関して、運動トレーニング中に活動肢への血流制限を併用すると、低強度の運動であっても、骨格筋量の増大や有酸素性運動の向上など、高強度での運動トレーニングと同等の効果が得られることが報告されている<sup>1)</sup>。しかしながら、血流制限下の運動は顕著な昇圧応答を引き起こすことから、心不全や脳梗塞な

ど心血管・脳血管イベントにつながる懸念も示されている<sup>2)</sup>。また、動脈硬化に関連する血管内皮機能の応答に関しては、血流制限下の運動後に低下するという報告があるものの、一致した結果は得られていない<sup>3-6)</sup>。動脈硬化の亢進は心血管疾患の発症リスクの増大に関連することを踏まえると<sup>7,8)</sup>、血流制限下の運動が血管機能に及ぼす影響を明らかにする必要がある。なお、先行研究における見解が一致しない要因には、対象者に一律の血流制限圧を用いていることが挙げられる。安静時血圧および運動時の血圧応答は個人によって異なり、また活動肢の周囲径も異なるため、絶対的に同じ圧を用いた場合には血流制限の程度に個人差が生じると考えられる。また、研究間で異なる血流制限圧を使用していることも関係しているかもしれない。したがって、血流制限下の運動が血管機能に及ぼす影響を解明するには、相対的な血流制限圧を用いる必要がある。この点に関連して、近年、個人の動脈遮断圧に基づく血流制限圧を用いることが至適なトレーニング効果につながることを示されており<sup>9)</sup>、動脈遮断圧の40~80%に相当する血流制限圧は、筋肥大など骨格筋に対する優れたトレーニング適応がみられる圧設定であることが示唆されている<sup>10-12)</sup>。さらに、有酸素性運動の影響は活動肢における血管内皮機能のみならず、非活動肢においても認められる<sup>13)</sup>。しかしながら、有酸素性運動と血流制限の併用による血管内皮機能への影響については活動肢の血管を対象とした研究が多く、非活動肢における血管内皮機能の変化についてはほぼ研究がなされていない。

本研究では、個人の動脈遮断圧に基づいた血流制限圧を用い、有酸素性運動による非活動肢における血管内皮機能への影響を明らかにすることとした。なお、筋肥大等への影響を維持しつつ、血管内皮機能へ負の影響を及ぼさない血流制限圧の探索のため、2条件（動脈遮断圧の40%および

80%に相当する血流制限圧）を設定した。

## 1. 方法

本研究は名古屋大学総合保健体育科学センター・ヒトを対象とする研究審査委員会に承認され実施した（受付番号：19-08）。すべての対象者には本研究の目的、方法などを十分に説明し、研究参加の同意を得て実施した。

### 1. 1 対象者

健康な若年男性10名（23 ± 2歳，172.0 ± 3.7cm，62.8 ± 4.3kg）を対象とした。

### 1. 2 研究進行

実験期間を通して、対象者は合計5日間実験室へ来室した。測定は一定温度（22~24℃）に調節された実験室にて実施した。1日目は、実験に関する詳細な説明を行い同意書への署名を得た上で、すべての測定装置に慣れさせた。2日目は、動脈遮断圧の決定のための測定および自転車エルゴメータを用いた最大運動テストによる最高酸素摂取量（peak oxygen uptake;  $\dot{V}O_{2peak}$ ）測定を行った。3~5日目は、3つの異なる条件での最大下運動テストを実施した（血流制限のない条件 [コントロール条件]、動脈遮断圧の40%で血流制限を行う条件 [40%条件]、動脈遮断圧の80%で血流制限を行う条件 [80%条件]）。すべての条件において、対象者は前日に激しい運動・飲酒を控えた上で、24時以降は絶食状態で、翌日の午前8時に実験室へ来室した。

### 1. 3 動脈遮断圧決定のためのテスト

対象者の右脚大腿基部へ間欠・漸増的に圧迫を課した際の後脛骨動脈の血流速度を超音波診断装置（Vivid i, GE-Yokogawa Medical Systems）にて計測し、血流速度（波形）が消失する圧を動脈遮断圧として定義した<sup>9)</sup>。測定では、上腕動脈にお

ける動脈血圧を測定した後、右脚大腿基部への圧迫を50mmHgから開始した。その後、収縮期血圧値での圧迫を行い、以降は血流速度を示す波形が消失するまで、収縮期血圧値に40mmHgずつ加算した圧にて漸増的に圧迫を行った。それぞれの圧迫時間は30秒間とし、10秒間の除圧(0mmHg)を挟んだ。血流速度波形の消失がみられた時点で、5秒毎に1~5mmHgずつ圧を漸減させ、波形が出現しない最低限の圧を動脈遮断圧とした。なお、測定時の対象者の姿勢は安静仰臥位として、圧迫にはコンプレッサー(AG-101, Hokanson)および13cm×85cmのカフ(SC12™ Hokanson)を用いた。

#### 1. 4 最大運動テスト

リカンベント式の下肢自転車エルゴメータを用いた多段階漸増負荷法により $\dot{V}O_{2peak}$ を測定した。測定では30Wの負荷から1分毎に15Wずつ負荷を漸増させ、規定の回転数(毎分50rpm)に追従できなくなった時点をもって運動終了とした。運動中の呼吸循環パラメータは、breath-by-breath法により測定した。対象者は呼吸マスク(5719, Hans Rudolph)を装着し、呼気ガス量をニューモタコメータ(PN-230, Arco System)にて測定した。ニューモタコメータには、ガス分析器(ARCO-1000, Arco System)のサンプリングチューブを挿入し、酸素および炭酸ガス濃度を測定した。breath-by-breathのデータはコンピュータに取り込み、酸素摂取量、炭酸ガス排出量、呼吸数、1回換気量を算出した。また、運動中は双極誘導法により心電図を測定し心拍数を算出した(AB-621, Nihon Kohden)。呼吸パラメータおよび心拍数は30秒ごとに平均した。運動中の酸素摂取量の最高値を $\dot{V}O_{2peak}$ とした。

#### 1. 5 最大下運動テスト

3分間にわたる座位安静状態での測定を終えた

後、対象者の両脚大腿基部に13cm×85cmのカフ(SC12™ Hokanson)を巻き、下肢自転車運動を開始した。運動強度は40%  $\dot{V}O_{2peak}$ 、回転数は50rpmとした。40%条件および80%条件では、運動開始後30秒間は圧迫を行わず、規定の負荷・回転数にて自転車運動を実施し、30秒経過時点において、コンプレッサー(AG-101, Hokanson)により圧迫を課して30分間の運動を実施させた。コントロール条件では圧迫は課さず、運動時間は他2条件と同様とした。安静時および運動中は、心拍数および動脈血圧を1分ごとに測定した。心拍数は、双極誘導法による心電図より算出し(AB-621, Nihon Kohden)、動脈血圧は左腕にて自動血圧計(STBP-780, Colin Medical Instruments)を用いて評価した。

#### 1. 6 上腕動脈FMD

上腕動脈FMDの測定はThijssenら<sup>14)</sup>のガイドラインをもとに実施した。超音波診断装置(Vivid i, GE-Yokogawa Medical Systems)を用いて、右上腕動脈の血管径と血流速度を、それぞれ超音波B-mode法およびPW法により測定した。測定には、リニア型プローブを用いた(12L-RS, GE Healthcare)。測定では、腕部・プローブ固定具(MIST-100H, SARAYA)を用い、動脈に対して60度の角度でプローブを固定した上で、血管長軸方向の横断画像と血流速度を同時にかつ連続的に測定した。測定時の姿勢は安静仰臥位として、記録は安静3分の後、駆血5分、開放後3分間とした。安静3分間では、心拍数および動脈血圧の測定を実施した。駆血はカフを医用電子血圧計(MIST-1000, SARAYA)に接続して膨張させ、250mmHgで行った。心拍数は、双極誘導法による心電図より算出し(AB-621, Nihon Kohden)、動脈血圧は左腕にて自動血圧計(STBP-780, Colin Medical Instruments)を用いて評価した。得られた画像および流速波形はビデオキャプチャユニット

(DVI2USB 3.0, ARGO) を通じて, サンプリング周波数 30 Hz にてコンピュータに取り込んだ. 解析は画像解析ソフト (T.K.K 5814 Ver. 2.2.1, Takei Scientific Instruments Co., Ltd) を用いて行い, 安静時血管径および最大拡張血管径から FMD を算出した. 安静時血管径は, 安静時の1分間の平均値とした. 最大拡張血管径の算出には, 先行研究を参考にスムージングを行った値を用いた<sup>15)</sup>. また, 駆血開放後に最大血管拡張に達するまでの時間をピーク時間とした. FMD および血管に対する刺激であるシェアレート (Shear rate; SR) は, 以下の式にて算出した.

$$\text{FMD (\%)} = (\text{安静時血管径 (cm)} - \text{最大拡張血管径 (cm)}) / \text{安静時血管径 (cm)} * 100$$

$$\text{SR} = 4 \times \text{血流速度 (cm}\cdot\text{s}^{-1}) / \text{血管径 (cm)}$$

駆血開放から最大血管拡張に至るまでの SR の総和を SR AUC (Area under the curve; AUC) とした.

### 1. 7 統計解析

すべての測定値は, 平均値 ± 標準誤差で示す. 運動前および運動中の心拍数および平均血圧, 運動前後の FMD の時間経過に伴う平均値の差の検定には, 二元配置分散分析-反復測定 (two-way ANOVA RM) を用い, 交互作用および主効果 (条件, 時間) の有無を検定した. ANOVA により交互作用または主効果が認められた場合, 条件の要

因には Tukey-Kramer 法, 時間の要因には Dunnett 法での Post hoc 検定を実施した. 有意水準は危険率 5% 未満とした.

## 2. 結果

### 2. 1 動脈遮断圧

全対象者における動脈遮断圧は, 138 ± 3mmHg であった. 動脈遮断圧の 80% および 40% に相当する血流制限圧は, それぞれ 110 ± 2mmHg および 55 ± 4mmHg であった.

### 2. 2 最大運動テスト

全対象者における  $\dot{V}O_{2peak}$  は, 37.5 ± 5.4ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> であった.

### 2. 3 運動時における循環指標の変化

全対象者における最大下運動テストの強度は, 73 ± 5W であった. 運動時における循環パラメータの変化を表 1 に示す. 運動中の心拍数および収縮期血圧, 平均血圧は, いずれの条件も運動前の安静時と比較して有意に増加した. 80% 条件では, 40% 条件およびコントロール条件と比較して, 運動中の心拍数および収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧は有意に高値を示した.

### 2. 4 運動前後の上腕動脈 FMD 測定時における循環指標の変化

表 1 運動時における循環パラメータの変化

		運動前	10分	20分	30分	二元配置分散分析-反復測定 交互作用
HR (bpm)	CON	64 ± 3	102 ± 3	105 ± 3	107 ± 3	P = 0.028
	40%	63 ± 3	103 ± 4	105 ± 4	108 ± 4	
	80%	69 ± 4	117 ± 6 * †	123 ± 6 * †	128 ± 7 * †	
SBP (mmHg)	CON	111 ± 2	136 ± 2	138 ± 2	140 ± 2	P < 0.001
	40%	115 ± 2	144 ± 3	145 ± 2 *	144 ± 2	
	80%	116 ± 2	173 ± 4 * †	175 ± 3 * †	175 ± 3 * †	
DBP (mmHg)	CON	69 ± 2	65 ± 2	64 ± 1	64 ± 1	P < 0.001
	40%	70 ± 2	72 ± 1	69 ± 2	68 ± 2	
	80%	72 ± 2	97 ± 3 * †	91 ± 4 * †	87 ± 3 * †	
MBP (mmHg)	CON	83 ± 2	89 ± 2	89 ± 1	89 ± 1	P < 0.001
	40%	85 ± 2	96 ± 1 *	94 ± 1	93 ± 1	
	80%	87 ± 2	122 ± 3 * †	119 ± 3 * †	116 ± 2 * †	

平均値 ± 標準誤差. CON; コントロール, HR; 心拍数, SBP; 収縮期血圧, DBP; 拡張期血圧, MBP; 平均血圧. \*P < 0.05 vs. CON, †P < 0.05 vs. 40%.

運動前, 運動終了10分, 30分, 60分後における上腕動脈FMD測定時における循環パラメータの変化を表2に示す. いずれの項目においても, 有意な交互作用は認められなかった.

上腕動脈FMDの変化を図1に示す. いずれの

条件も運動終了10分後の時点でFMDの有意な低下が認められたが, コントロール条件および40%条件の低下の程度に差は認められなかった. 一方, 80%条件では, 他の2条件と比較して運動後の低下が有意に大きかった.

表2 運動前後の上腕動脈FMD測定時における循環指標の変化

		運動前	運動後10分	運動後20分	運動後30分	二元配置分散分析 - 反復測定 交互作用
HR (bpm)	CON	58 ± 2	62 ± 3	60 ± 4	63 ± 3	P = 0.20
	40%	58 ± 4	64 ± 3	58 ± 3	60 ± 2	
	80%	57 ± 3	69 ± 4	60 ± 2	61 ± 3	
SBP (mmHg)	CON	111 ± 2	118 ± 3	110 ± 3	112 ± 3	P = 0.18
	40%	114 ± 3	117 ± 3	108 ± 3	109 ± 3	
	80%	115 ± 2	122 ± 2	113 ± 2	111 ± 2	
DBP (mmHg)	CON	67 ± 2	67 ± 3	68 ± 3	70 ± 3	P = 0.31
	40%	68 ± 2	67 ± 2	67 ± 2	70 ± 3	
	80%	69 ± 2	70 ± 2	70 ± 2	70 ± 2	
MBP (mmHg)	CON	82 ± 2	84 ± 3	82 ± 3	84 ± 3	P = 0.40
	40%	83 ± 2	81 ± 4	81 ± 2	83 ± 3	
	80%	84 ± 2	87 ± 2	84 ± 2	84 ± 1	
Dbase (mm)	CON	3.69 ± 0.13	3.77 ± 0.15	3.69 ± 0.12	3.67 ± 0.12	P = 0.70
	40%	3.71 ± 0.15	3.81 ± 0.16	3.75 ± 0.15	3.72 ± 0.15	
	80%	3.68 ± 0.13	3.77 ± 0.16	3.72 ± 0.14	3.70 ± 0.13	
Dpeak (mm)	CON	3.88 ± 0.14	3.93 ± 0.16	3.84 ± 0.13	3.85 ± 0.13	P = 0.89
	40%	3.92 ± 0.16	3.97 ± 0.16	3.93 ± 0.16	3.91 ± 0.16	
	80%	3.88 ± 0.14	3.87 ± 0.16	3.84 ± 0.14	3.84 ± 0.14	
Peak time (s)	CON	44 ± 5	55 ± 5	48 ± 4	45 ± 2	P = 0.81
	40%	53 ± 5	62 ± 4	57 ± 4	52 ± 5	
	80%	52 ± 5	65 ± 6	51 ± 6	47 ± 5	
SR AUC (a.u)	CON	19419 ± 3501	23853 ± 3257	21599 ± 3974	17802 ± 2203	P = 0.68
	40%	21313 ± 3603	24670 ± 3171	20952 ± 2952	18675 ± 2565	
	80%	20185 ± 2469	25948 ± 3719	19399 ± 2456	18495 ± 2402	

平均値 ± 標準誤差. HR; 心拍数, SBP; 収縮期血圧, DBP; 拡張期血圧, MBP; 平均血圧, Dbase; 安静時血管径, Dpeak; 最大拡張血管径, Peak time; 最大拡張血管径到達時間, SR AUC; SRの総和.

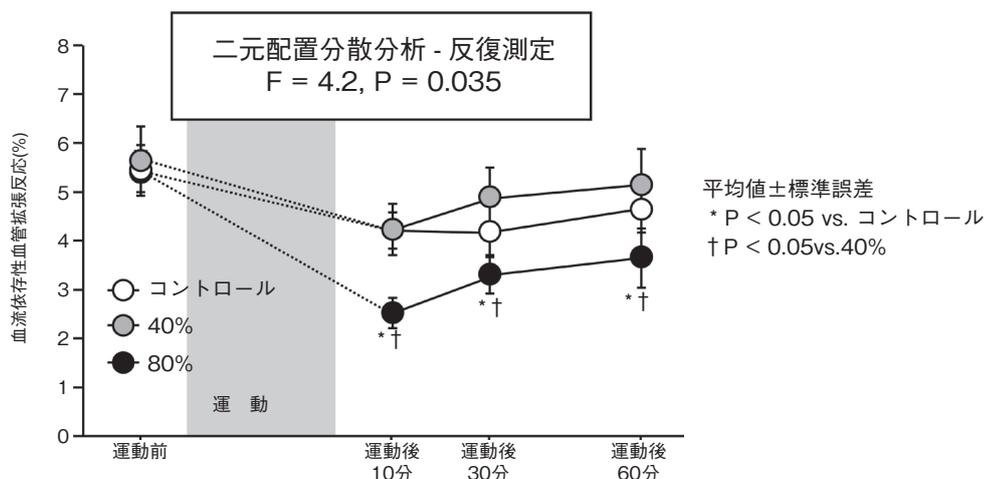


図1 運動前後における上腕動脈FMDの変化

### 3. 考 察

本研究では、動脈遮断圧の80%に相当する血流制限圧を用いた条件では、40%を用いた条件および血流制限を行わないコントロール条件と比較して、運動後に非活動肢におけるFMDの顕著な低下がみられることが示された。以上の結果から、有酸素性運動中における血流制限圧に、個人の動脈遮断圧に基づいた比較的高い圧を用いる場合、非活動肢における血管内皮機能は低下する一方で、低い圧を用いる場合はその低下の程度が抑制されることが明らかとなった。

有酸素性運動と血流制限を併用し、非活動肢の血管内皮機能への影響をみた先行研究は我々が知る限り Stary-Gundersen らの研究のみである<sup>6)</sup>。彼らは若年男女を対象に、インターバルトレッドミル歩行中(2分×5セット、セット間1分休息)に、運動時のみ160mmHgを両脚大腿基部のカフへ負荷し、運動前後における上腕動脈のFMDを測定している。その結果、運動に伴う上腕動脈FMDに変化はみられず、有酸素性運動と血流制限の併用による血管内皮機能の低下は認められていない。本研究では、80%条件においても先行研究と比較して血流制限圧は低いにもかかわらず(160mmHg vs.  $110 \pm 2$ mmHg)、有意なFMDの減少すなわち血管内皮機能の低下が認められた(図1)。Stary-Gundersen らの研究と本研究におけるFMD変化の不一致については、運動様式(トレッドミル vs. 自転車エルゴメータ)、運動時間(15分 vs. 30分)、圧負荷方法(インターバル vs. 連続)の違いがある。また、対象者に男女が含まれていた点も、血管内皮機能の変化に不一致をもたらした原因かもしれない。今後は、それぞれの要因が血管内皮機能に及ぼす影響について検討が必要である。

80%条件において、運動後に顕著な血管内皮機能の低下が見られた原因として、昇圧応答および

血流パターンの変化に起因したずり応力の関与が考えられる。これまでに、血管内皮機能の指標であるFMDとずり応力の関係は数多く検討されており、ずり応力の増加はFMDを増大させる一方で、ずり応力の低下はFMDを低下させることが明らかになっている<sup>16)</sup>。活動肢における骨格筋由来の代謝受容器反射による昇圧応答の増大は、非活動肢での末梢血管収縮を誘発する。この末梢血管収縮は、血流パターン(順行性・逆行性血流)の変化を惹起し、血管壁に対するずり応力に影響を与えた可能性が考えられる。なお、血流パターンは、全身の灌流圧と末梢の臨界閉鎖圧の圧勾配により決定される。そのため、非活動部位での末梢血管収縮の亢進は、逆行性血流の増大を促し、血管内皮機能へ負の影響をもたらした可能性が推察される<sup>17)</sup>。したがって、本研究において、80%条件では非活動肢の末梢血管収縮による顕著な昇圧応答が、非活動肢における逆行性血流を増大させ、これが血管内皮機能の低下を引き起こした要因であるかもしれない。

40%条件ではコントロール条件と比較してFMDの変化に差がなく、80%条件と比較してFMDの低下の程度が抑制されることが示された。動脈遮断圧の40~80%に相当する圧設定は、筋肥大など骨格筋に対する至適なトレーニング適応がみられる圧設定であることが示唆されている<sup>10-12)</sup>。したがって、有酸素性運動時に動脈遮断圧の40%設定を用いることは、血管内皮機能に対する負の影響を軽減した上で、骨格筋に対してトレーニング効果が得られる運動条件かもしれない。今後は、この40%条件を使用して長期間にわたる血流制限下の有酸素性運動トレーニングの実施が、筋肥大など骨格筋の適応に加え、血管内皮機能の適応に及ぼす効果を明らかにする必要がある。

#### 4. まとめ

本研究では、個人の動脈遮断圧に基づいた血流制限圧を用い、有酸素性運動後における非活動肢の血管内皮機能への影響を検討した。その結果、動脈遮断圧に対して高い圧を用いる場合、非活動肢における血管内皮機能は顕著に低下する一方で、低い圧を用いる場合はその低下の程度が抑制されることが明らかとなった。以上の結果から、血流制限を伴う有酸素性運動では、個々の動脈遮断圧を考慮した圧設定を調整することで、非活動肢における血管内皮機能の低下を軽減できることが示された。

#### 謝 辞

本研究を遂行するにあたり、塩澤華奈先生（名古屋大学）、水野文裕先生（名古屋大学）、清水香先生（國學院大学）、田中憲子先生（名古屋大学）に多大な協力を得ました。深謝いたします。最後に、本研究に助成いただきました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に御礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) Abe T., Kearns C.F., Sato Y., Muscle size and strength are increased following walk training with restricted venous blood flow from the leg muscle, Kaatsu-walk training., *J. Appl. Physiol.*, 100:1460-6 (2006)
- 2) Spranger M.D., Krishnan A.C., Levy P.D., O'Leary D.S., Smith S.A., Blood flow restriction training and the exercise pressor reflex: a call for concern., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 309:H1440-52 (2015)
- 3) Renzi C.P., Tanaka H., Sugawara J., Effects of leg blood flow restriction during walking on cardiovascular function., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 42:726-32 (2010)
- 4) Paiva F.M., Vianna L.C., Fernandes I.A., Nóbrega A.C., Lima R.M., Effects of disturbed blood flow during exercise on endothelial function: a time course analysis. *Braz. J. Med. Biol. Res. Brazilian Journal of Medical and Biological Research*; 49:e5100 (2016)
- 5) Credeur D.P., Hollis B.C., Welsch M.A., Effects of handgrip training with venous restriction on brachial artery vasodilation., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 42:1296-302 (2010)
- 6) Stray-Gundersen S., Wooten S., Tanaka H., Walking With Leg Blood Flow Restriction: Wide-Rigid Cuffs vs. Narrow-Elastic Bands., *Front. Physiol. Frontiers*; 11:568 (2020)
- 7) Gokce N., Keaney J.F., Hunter L.M., Watkins M.T., Menzoian J.O., Vita J.A., Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study., *Circulation.*, 105:1567-72 (2002)
- 8) Patti G., Pasceri V., Melfi R., Goffredo C., Chello M., D'Ambrosio A. et al., Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation., *Circulation.*, 111:70-5 (2005)
- 9) Loenneke J.P., Fahs C.A., Rossow L.M., Sherk V.D., Thiebaud R.S., Abe T. et al., Effects of cuff width on arterial occlusion: implications for blood flow restricted exercise., *Eur. J. Appl. Physiol., Springer-Verlag*; 112:2903-12 (2012)
- 10) Kim D., Loenneke J.P., Thiebaud R.S., Abe T., Bembem M.G., The acute muscular effects of cycling with and without different degrees of blood flow restriction., *Acta. Physiol. Hung.*, 102:428-41 (2015)
- 11) Conceicao M.S., Junior E.M.M., Telles G.D., Libardi C.A., Castro A., Andrade ALL. et al., Augmented Anabolic Responses after 8-wk Cycling with Blood Flow Restriction., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 51:84-93 (2019)
- 12) Patterson S.D., Hughes L., Warmington S., Burr J., Scott B.R., Owens J. et al., Blood Flow Restriction Exercise Position Stand: Considerations of Methodology, Application, and Safety., *Front. Physiol. Frontiers*; 10:533 (2019)
- 13) Kingwell B.A., Sherrard B., Jennings G.L., Dart A.M., Four weeks of cycle training increases basal production of nitric oxide from the forearm., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 272:H1070-7 (1997)
- 14) Thijssen D.H.J., Bruno R.M., van Mil A.C.C.M., Holder S.M., Fajta F., Greyling A. et al., Expert

- consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans., *Eur. Heart J.*, **36**:2696 (2019)
- 15) Black M.A., Cable N.T., Thijssen D.H.J., Green D.J., Importance of measuring the time course of flow-mediated dilatation in humans., *Hypertension.*, **51**:203–10 (2008)
- 16) Tinken T.M., Thijssen D.H.J., Hopkins N., Black M.A., Dawson E.A., Minson C.T. et al., Impact of shear rate modulation on vascular function in humans., *Hypertension.*, **54**:278–85 (2009)
- 17) Thijssen D.H.J., Dawson E.A., Tinken T.M., Cable N.T., Green D.J., Retrograde flow and shear rate acutely impair endothelial function in humans., *Hypertension.*, **53**:986–92 (2009)