

Interactive Effects of Sex and Maternal Exercise Timing on Cardiac Angiogenic Factors in Wistar Rat Offspring

Reihaneh Mohammadkhani¹, Alireza Komaki², Iraj Salehi²

¹Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Bu-Ali Sina University, Hamedan, Iran

²Neurophysiology Research Center, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran

Abstract

Background and Purpose: Evidence suggests that maternal physical activity can influence the cardiovascular health of the next generation through developmental programming. Although the beneficial effects of maternal exercise on several cardiac and metabolic outcomes in offspring have been reported, the effects of the timing of maternal high-intensity interval training (HIIT) on cardiac angiogenic factors and sex-related differences have not been directly investigated. Therefore, the present study aimed to investigate the interactive effects of offspring sex and the timing of maternal physical activity on cardiac angiogenic factors in Wistar rat offspring.

Materials and Methods: In this experimental study, 32 female Wistar rats (8 rats per group) were randomly assigned to four groups: control, pre-pregnancy training, pre- and during-pregnancy training, and during-pregnancy training. The HIIT protocol was performed by the mothers. Pre-pregnancy training consisted of a 6-week program (5 sessions/week) including 1-minute running intervals at 80–95% of maximal running speed with active recovery periods. During-pregnancy training was performed from gestational day 1 to day 19 at an intensity of 80–90% of maximal running speed. On postnatal day 60, offspring were classified according to their mothers' training groups, and one male and one female offspring were randomly selected from each litter. Following left ventricular tissue collection, protein levels of VEGF, ANGPT1, and ANGPT2 were measured ELISA. Data were analyzed using Two-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test.

Results: Maternal physical activity altered the expression of cardiac angiogenic factors in the offspring. In the pre- and during-pregnancy training group, ANGPT1 expression was significantly higher in male offspring than in female offspring ($P = 0.003$). The highest levels of ANGPT2 and VEGF were observed in the pre- and during-pregnancy training group. VEGF expression was also significantly higher in both sexes in the pre- and during-pregnancy training group and the during-pregnancy training group compared with the control group ($P < 0.0001$), whereas physical activity performed only before pregnancy had no significant effect on VEGF expression.

Conclusion: Maternal high-intensity interval training regulated cardiac angiogenic factors in the offspring in a manner dependent on the timing of the intervention and, to some extent, offspring sex. The greatest effect was observed when maternal physical activity was initiated before pregnancy and continued throughout gestation, highlighting the importance of exercise timing for angiogenic responses in the offspring heart. These findings support the potential role of maternal exercise as a preventive strategy for the developmental programming of cardiovascular health in the offspring.

Keywords: High-intensity Interval Training, Left Ventricle, Angiopoietin-1, Angiopoietin-2, Vascular Endothelial Growth Factor

How to cite this article: Mohammadkhani, R., Komaki, A., Salehi, I. Interactive Effects of Sex and Maternal Exercise Timing on Cardiac Angiogenic Factors in Wistar Rat Offspring. J Sport Exerc Physiol. 2026;19(3):?-?.

*Corresponding Author's E-mail: r.mohammadkhani@basu.ac.ir

https://joeppa.sbu.ac.ir/article_107392.html

Received: 00/00/2025

Revised: 00/00/2025

Accepted: 00/00/2025

Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

نسخه پیش انتشار

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی

۱۴۰۵، دوره ۱۹، شماره ۳، صفحه‌های ۹-۹

مقاله پژوهشی

اثرات تعاملی جنسیت و زمان‌بندی فعالیت ورزشی مادر بر فاکتورهای آنژیوژنیک قلب در فرزندان رت‌های ویستار

ریحانه محمدخانی*^۱ ID، علیرضا کمکی^۲ ID، ایرج صالحی^۲ ID

^۱گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بوعلی‌سینا، همدان، ایران

^۲مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

چکیده

زمینه و هدف: شواهد نشان می‌دهد که فعالیت بدنی مادر می‌تواند از طریق برنامه‌ریزی تکوینی بر سلامت قلبی-عروقی نسل بعد اثر بگذارد. با وجود گزارش اثرات سودمند ورزش مادر بر برخی شاخص‌های قلبی و متابولیکی فرزندان، تأثیر زمان‌بندی تمرین تناوبی شدید بر فاکتورهای آنژیوژنیک قلب و تفاوت‌های وابسته به جنسیت هنوز به‌طور مستقیم بررسی نشده است. بنابراین، هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات تعاملی جنسیت و زمان‌بندی فعالیت ورزشی مادر بر فاکتورهای آنژیوژنیک قلب در فرزندان رت‌های ویستار بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۲ رت ماده ویستار (۸ رت در هر گروه) به‌صورت تصادفی در چهار گروه کنترل، تمرین پیش از بارداری، تمرین پیش و حین بارداری و تمرین حین بارداری قرار گرفتند. پروتکل تمرین تناوبی شدید بر روی مادران اجرا شد؛ به‌طوری‌که تمرین پیش از بارداری به‌مدت ۶ هفته (۵ جلسه در هفته) و شامل وهله‌های یک‌دقیقه‌ای دویدن با شدت ۸۰ تا ۹۵ درصد سرعت بیشینه همراه با دوره‌های استراحت فعال بود. تمرین حین بارداری نیز از روز اول تا نوزدهم بارداری با شدت ۸۰ تا ۹۰ درصد سرعت بیشینه اجرا شد. در روز شصتم پس از تولد، فرزندان بر اساس گروه تمرینی مادران طبقه‌بندی شدند و از هر بستر یک فرزند نر و یک فرزند ماده به‌صورت تصادفی انتخاب شد. پس از استخراج بافت بطن چپ قلب، غلظت پروتئین‌های VEGF، ANGPT1 و ANGPT2 با روش الایزا اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس دوطرفه و آزمون تعقیبی توکی تحلیل شدند.

نتایج: فعالیت ورزشی مادر موجب تغییر بیان فاکتورهای آنژیوژنیک قلب در فرزندان شد. در گروه تمرین پیش و حین بارداری، بیان ANGPT1 در فرزندان نر نسبت به فرزندان ماده افزایش معنی‌داری نشان داد ($P=0/003$). همچنین، بیشترین مقادیر ANGPT2 و VEGF در گروه تمرین پیش و حین بارداری مشاهده شد. بیان VEGF نیز در هر دو جنس در گروه‌های تمرین پیش و حین بارداری و تمرین حین بارداری نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت ($P<0/0001$)، در حالی که فعالیت ورزشی محدود به پیش از بارداری تأثیر معنی‌داری بر VEGF نداشت.

نتیجه‌گیری: فعالیت ورزشی تناوبی شدید مادر موجب تنظیم فاکتورهای آنژیوژنیک قلب در فرزندان به‌صورت وابسته به زمان‌بندی مداخله و تا حدی وابسته به جنسیت شد. بیشترین اثر در گروه فعالیت ورزشی پیش و حین بارداری مشاهده شد که اهمیت زمان شروع و تداوم فعالیت ورزشی مادر را در پاسخ‌های آنژیوژنیک قلب نسل بعد نشان می‌دهد. این یافته‌ها بر نقش فعالیت ورزشی مادر به‌عنوان یک راهبرد بالقوه در برنامه‌ریزی تکوینی سلامت قلبی-عروقی نسل بعد تأکید می‌کنند.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی شدید، بطن چپ، آنژیوپوپیتین-۱، آنژیوپوپیتین-۲، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی

نحوه استناد به این مقاله: محمدخانی ر، کمکی ع، صالحی ا. اثرات تعاملی جنسیت و زمان‌بندی فعالیت ورزشی مادر بر فاکتورهای آنژیوژنیک قلب در فرزندان رت‌های ویستار. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۵؛ ۱۹(۳): ۴-۹.

* رایانامه نویسنده مسئول: r.mohammadkhani@basu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

مقدمه

در دهه‌های اخیر، کاهش سطح فعالیت بدنی به یکی از ویژگی‌های بارز سبک زندگی مدرن تبدیل شده است؛ تغییری که نه تنها پیامدهای متابولیک و قلبی-عروقی مستقیم برای فرد به همراه دارد، بلکه می‌تواند از طریق تأثیر بر محیط داخل رحمی، مسیرهای رشد و تکامل نسل بعد را نیز تحت تأثیر قرار دهد (۱-۳). در چارچوب نظری خاستگاه‌های تکاملی سلامت و بیماری، اکنون به‌خوبی پذیرفته شده است که مواجهه‌های محیطی در دوره‌های حساس رشد، به‌ویژه دوران جنینی، قادرند ساختار و عملکرد دستگاه‌های فیزیولوژیک را به‌گونه‌ای پایدار برنامه‌ریزی کنند (۴-۶). این برنامه‌ریزی لزوماً پاتولوژیک نیست، بلکه می‌تواند ماهیتی تطابقی داشته باشد؛ به این معنا که جنین در پاسخ به سیگنال‌های متابولیک، همودینامیک و هورمونی مادر، مسیرهای رشدی خود را تنظیم می‌کند تا با شرایط پیش‌بینی‌شده پس از تولد سازگار شود (۵).

در این میان، فعالیت بدنی مادر به‌عنوان یک محرک فیزیولوژیک قابل تعدیل، قادر است از طریق تغییر در جریان خون رحمی - جفتی، بهبود حساسیت انسولینی و تعدیل وضعیت التهابی، محیط درون‌رحمی را تنظیم کند (۱، ۷). مطالعات انسانی نشان داده‌اند که ورزش منظم در دوران بارداری با بهبود عملکرد اندوتلیال و تعدیل پاسخ‌های همودینامیک همراه است، بدون آنکه پیامدهای نامطلوبی برای رشد جنین ایجاد کند (۸). در مدل‌های حیوانی نیز گزارش شده است که فعالیت ورزشی مادر می‌تواند بیان ژن‌ها و پروتئین‌های مرتبط با رگ‌زایی و متابولیسم انرژی را در جفت و بافت‌های جنینی تعدیل نماید (۷، ۹، ۱۰). این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی مادر می‌تواند فراتر از یک مداخله پیشگیرانه، به‌عنوان یکی از عوامل تعدیل‌کننده محیط رشد، در برنامه‌ریزی قلبی-عروقی نسل بعد نقش داشته باشد.

رشد طبیعی قلب جنین مستلزم تشکیل و تکامل یک شبکه عروقی کارآمد است؛ فرآیندی که به‌طور مستقیم به تنظیم دقیق مسیرهای آنژیوژنیک وابسته است (۱۱). در این میان، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) مهم‌ترین آغازگر فرایند رگ‌زایی محسوب می‌شود و با تحریک تکثیر، مهاجرت و بقای سلول‌های اندوتلیال، تشکیل مویرگ‌های جدید را تسهیل می‌کند (۱۱، ۱۲). بیان VEGF در پاسخ به هیپوکسی، افزایش تنش برشی و تغییرات همودینامیکی افزایش می‌یابد و از مهم‌ترین واسطه‌های مولکولی

¹ Vascular Endothelial Growth Factor

سازگاری قلب با فعالیت بدنی به شمار می‌رود (۱۳). مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات هوازی و تمرینات تناوبی شدید از طریق فعال‌سازی مسیرهای وابسته به $HIF-1\alpha$ و $PGC-1\alpha$ موجب افزایش بیان $VEGF$ و تقویت آنژیوژنز در بافت قلب می‌شوند (۱۳). همچنین در مرور نظام‌مند اخیر گزارش شده است که محور $VEGF$ و گیرنده‌اش پایدارترین و شناخته‌شده‌ترین مسیر مولکولی پاسخ آنژیوژنیک قلب به تمرین است. اگرچه میزان این پاسخ به نوع، شدت و مدت تمرین وابسته است (۱۳).

علاوه بر $VEGF$ ، خانواده آنژیوپوئین‌ها، به‌ویژه آنژیوپوئین-۱^۱ ($ANGPT1$) و آنژیوپوئین-۲^۲ ($ANGPT2$)، نقش اساسی در مراحل بعدی رگ‌زایی، بلوغ و بازآرایی شبکه عروقی ایفا می‌کنند (۱۲، ۱۵). $ANGPT1$ از طریق اتصال به گیرنده $Tie2$ موجب تثبیت عروق تازه تشکیل‌شده، کاهش نفوذپذیری عروقی و افزایش بقای سلول‌های اندوتلیال می‌شود، در حالی که $ANGPT2$ بسته به شرایط بافتی و میزان بیان $VEGF$ ، می‌تواند با تسهیل بازآرایی عروقی یا ناپایداری عروق، فرایند آنژیوژنز را تنظیم کند (۱۶، ۱۷). در واقع، تعامل متعادل میان $ANGPT1$ ، $VEGF$ و $ANGPT2$ برای تشکیل یک شبکه عروقی بالغ و عملکردی ضروری است و اختلال در این تعادل می‌تواند پیامدهای بلندمدتی بر پرفیوژن بافتی و عملکرد قلب داشته باشد (۱۲، ۱۷). مطالعات اخیر نیز اهمیت این محور مولکولی را تأیید کرده‌اند؛ به‌گونه‌ای که افزایش سطوح $VEGF$ و $ANGPT1$ با بهبود فرایندهای ترمیمی و تشکیل عروق بالغ همراه بوده است، در حالی که نقش $ANGPT2$ بیشتر به مرحله بازآرایی و نوسازی عروق مربوط می‌شود (۱۷). با این حال، برخلاف $VEGF$ ، اطلاعات موجود درباره پاسخ $ANGPT1$ و $ANGPT2$ به فعالیت بدنی، به‌ویژه در بافت قلب و در مطالعات مرتبط با برنامه‌ریزی بین‌نسلی، همچنان محدود است (۱۳).

با توجه به نقش فعالیت بدنی در تحریک مسیرهای آنژیوژنیک، نوع، شدت و زمان‌بندی تمرین می‌تواند بر میزان فعال‌سازی این مسیرها اثرگذار باشد (۱۸). تمرین تناوبی شدید^۳ ($HIIT$) به‌دلیل توانایی بالا در القای سازگاری‌های قلبی عروقی و میتوکندریایی در مدت‌زمان کوتاه، به‌عنوان یکی از الگوهای مؤثر تمرینی مطرح شده است. با وجود گسترش کاربرد $HIIT$ در جمعیت‌های مختلف و اثبات مزایای فیزیولوژیک آن، اطلاعات محدودی درباره پیامدهای بین‌نسلی این الگوی تمرینی و تأثیر زمان‌بندی اجرای آن در دوره‌های پیش از بارداری و بارداری وجود دارد. در همین راستا، Songstad و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که تمرین تناوبی شدید در رت‌های باردار، بدون ایجاد تغییرات آسیب‌شناختی در جفت یا ساختار قلب و کبد جنین، انجام شد و هیچ شواهدی از تأخیر رشد یا آسیب بافتی مشاهده نگردید (۱۰). همچنین در مطالعه پیشین ما نشان داده شد که تمرین تناوبی شدید مادر پیش و حین بارداری، ظرفیت هوازی نسل بعد را افزایش می‌دهد و این پاسخ در دو جنس متفاوت است (۱۹). افزون بر این، گزارش شده است که این مداخله قادر است برخی شاخص‌های متابولیکی از جمله پروفایل لیپیدی فرزندان و بیان ژن‌های مرتبط با عملکرد قلب را نیز تعدیل کند (۲۰، ۲۱). با وجود این، هنوز مشخص نیست که آیا این تغییرات عملکردی و متابولیکی با تغییرات همزمان در فاکتورهای آنژیوژنیک قلب نسل بعد همراه هستند یا خیر.

بررسی منابع موجود نشان می‌دهد که تاکنون هیچ مطالعه‌ای اثر تمرین تناوبی شدید مادر را با در نظر گرفتن زمان‌بندی اجرای فعالیت ورزشی بر بیان همزمان فاکتورهای آنژیوژنیک $ANGPT1$ ، $VEGF$ و $ANGPT2$ در قلب نسل بعد ارزیابی نکرده است. همچنین مشخص نیست که آیا این پاسخ‌های مولکولی تحت تأثیر زمان‌بندی فعالیت ورزشی مادر (پیش از بارداری در مقابل حین بارداری) قرار می‌گیرند یا خیر. افزون بر این، با توجه به تفاوت‌های شناخته‌شده وابسته به جنس در برنامه‌ریزی قلبی-عروقی (۵)، بررسی نظام‌مند اثر متقابل جنس فرزندان و زمان‌بندی فعالیت ورزشی مادر بر محور $VEGF$ - $ANGPT$ در قلب، تاکنون گزارش نشده است.

¹ Angiopoietin-1

² Angiopoietin-2

³ High Intensity Interval Training

بر این اساس، مطالعه حاضر برای نخستین بار با هدف بررسی اثرات تعاملی جنسیت فرزندان و زمان بندی تمرین تناوبی شدید مادر بر بیان پروتئین های VEGF، ANGPT1 و ANGPT2 در بطن چپ قلب فرزندان رت های ویستار طراحی شد.

روش پژوهش

نمونه های پژوهش:

این مطالعه به صورت تجربی و با طراحی کنترل شده بر روی مدل حیوانی انجام شد. در این پژوهش، تعداد ۳۲ سر رت ماده بالغ نژاد ویستار (۸ هفته سن، با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم) مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات در شرایط استاندارد آزمایشگاهی شامل چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، دمای 22 ± 2 درجه سانتی گراد و دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد نگهداری شدند. تمامی مراحل اجرای پژوهش مطابق با اصول مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و پس از اخذ تأییدیه از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شد (کد اخلاق: IR.UMSHA.REC.1397.528).

روش اجرای پژوهش:

حیوانات به صورت تصادفی به چهار گروه (هر گروه ۸ رت) شامل گروه کنترل (بدون تمرین)، گروه تمرین پیش از بارداری، گروه تمرین پیش و حین بارداری و گروه تمرین حین بارداری تخصیص داده شدند. این تقسیم بندی با هدف بررسی اثر زمان شروع و تداوم فعالیت ورزشی مادر بر پاسخ های آنژیوژنیک قلب در فرزندان انجام شد.

پروتکل فعالیت ورزشی مادر

تمرین تناوبی شدید با استفاده از تردمیل حیوانی (Daneshvar, Iran) انجام شد. به منظور کاهش استرس ناشی از مواجهه اولیه با شرایط آزمایش، تمامی رت ها پیش از شروع پروتکل اصلی به مدت یک هفته (۵ جلسه) تحت جلسات آشنایی با محیط نگهداری و تردمیل قرار گرفتند. سپس آزمون تعیین سرعت بیشینه برای هر حیوان انجام شد و شدت تمرین بر اساس درصدی از سرعت بیشینه تنظیم گردید.

پروتکل فعالیت ورزشی پیش از بارداری به مدت ۶ هفته (۵ جلسه در هفته) به صورت پیشرونده اجرا شد. فعالیت ورزشی شامل وهله های یک دقیقه ای دویدن با شدت ۸۰-۹۵ درصد سرعت بیشینه همراه با دوره های استراحت فعال بود. مدت هر جلسه از ۳۰ دقیقه در هفته اول به حدود ۴۵ دقیقه در هفته ششم افزایش یافت. پروتکل فعالیت ورزشی حین بارداری از روز اول تا روز نوزدهم بارداری با شدت ۸۰-۹۰ درصد سرعت بیشینه اجرا شد. طراحی این پروتکل بر اساس فازهای اولیه فعالیت ورزشی پیش از بارداری انجام گرفت تا از اعمال فشار بیش از حد در دوران بارداری جلوگیری شود. جزئیات کامل فعالیت ورزشی پیش تر گزارش شده است (۱۹).

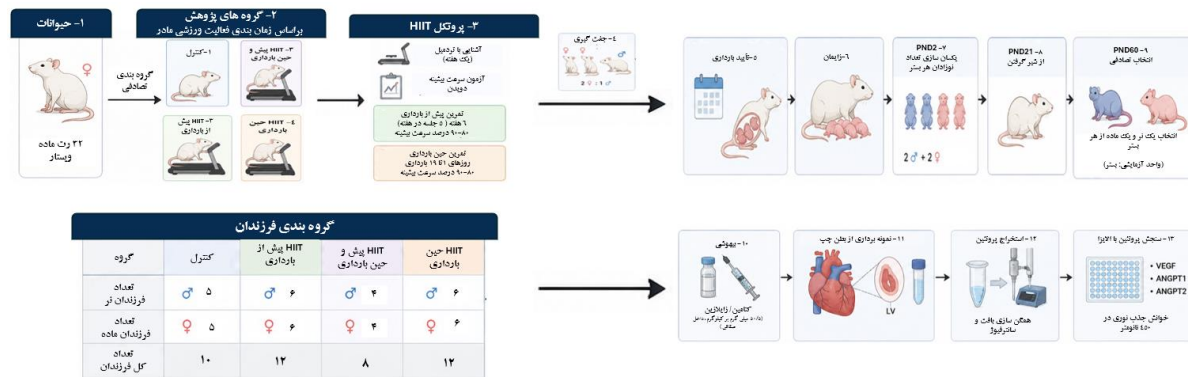
جفت گیری و تأیید بارداری

جفت گیری به مدت دو روز و با نسبت ۲ ماده به ۱ نر انجام شد. مشاهده پلاگ واژینال به عنوان شاخص اولیه جفت گیری ثبت گردید، اما به عنوان معیار قطعی بارداری محسوب نشد. پس از ۲۱ روز، رت های باردار شناسایی و وارد ادامه مطالعه شدند و سایر حیوانات حذف شدند. تعداد مادران باردار در گروه ها متفاوت بود (کنترل: ۵، پیش از بارداری: ۶، پیش و حین بارداری: ۴، حین بارداری: ۶).

مدیریت بستر و نمونه گیری از فرزندان

در روز دوم پس از تولد (PND2)، اندازه هر بستر به چهار نوزاد (دو نر و دو ماده) استاندارد شد تا اثر اندازه بستر کنترل گردد. پس از پایان دوره شیردهی (PND21)، فرزندان بر اساس گروه فعالیت ورزشی مادران خود طبقه بندی شده و در شرایط استاندارد نگهداری

شدند. در روز ۶۰ پس از تولد (PND60)، از هر بستر یک رت نر و یک رت ماده به صورت تصادفی انتخاب شد. واحد آماری در این مطالعه بستر در نظر گرفته شد و داده‌های مربوط به فرزندان بر این اساس تحلیل شدند (۲۲).



شکل ۱. نمای شماتیک طراحی آزمایش و مراحل اجرای مطالعه

روش‌های آزمایشگاهی:

حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین/زایلان/زیل (۵/۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند و پس از آن، بافت قلب استخراج گردید. بطن چپ جدا شده، در نیتروژن مایع فریز و در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد.

برای استخراج پروتئین، ۱۰۰ میلی گرم از بافت بطن چپ قلب در بافر استخراج پروتئین (Kiazist, Iran) در شرایط سرد همگن سازه شده و پس از سانتریفیوژ، سوپرناتانت مورد استفاده قرار گرفت. خلط پروتئین‌های VEGF، ANGPT1، و ANGPT2 با استفاده از کیت‌های الایزای اختصاصی رت (CUSABIO, China) اندازه‌گیری شد. جذب نوری در طول موج ۴۵۰ نانومتر خوانده شد و مقادیر بر اساس منحنی استاندارد محاسبه گردید. نتایج به صورت مقدار پروتئین هدف بر حسب واحد در میلی گرم پروتئین کل گزارش شدند. اندازه‌گیری‌ها مطابق دستورالعمل شرکت سازنده کیت‌های CUSABIO و کیت سنجش پروتئین BCA کیازست انجام شد.

تحلیل آماری:

تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار پریم (نسخه ۱۰) انجام شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیروویلک و همگنی واریانس‌ها با آزمون لون بررسی گردید. به منظور بررسی اثرات مستقل و متقابل جنسیت (نر/ماده) و گروه‌های فعالیت ورزشی مادر (کنترل، تمرین پیش از بارداری، تمرین پیش و حین بارداری، تمرین حین بارداری) بر متغیرهای وابسته، از تحلیل واریانس دوطرفه استفاده شد. در صورت مشاهده اثرات معنی‌دار، مقایسات زوجی با استفاده از آزمون تعقیبی توکی انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین گزارش شدند و سطح معنی‌داری در تمامی آزمون‌ها $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

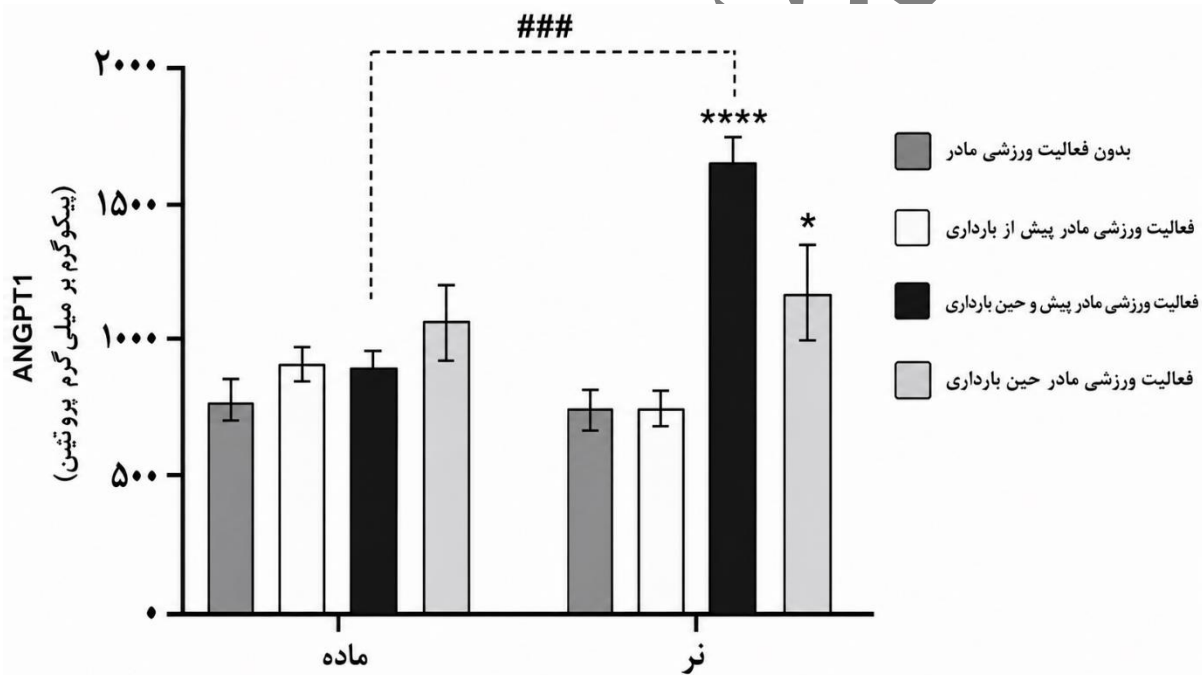
نتایج توصیفی فرزندان:

نتایج آزمون شاپیروویلک و لون نشان داد که توزیع داده‌ها نرمال و واریانس‌ها بین گروه‌ها همگن بود ($P > 0.05$). همچنین، زمان‌بندی فعالیت ورزشی مادر تأثیر معنی‌داری بر وزن تولد فرزندان ($P=0.24$)، تعداد نوزادان در هر بستر ($P=0.16$) و توزیع جنسی نوزادان ($P=0.10$) نداشت. این یافته‌ها بیانگر همگنی گروه‌ها از نظر ویژگی‌های اولیه بوده است.

تأثیر فعالیت ورزشی مادر بر فاکتورهای رگ‌زایی فرزندان:

پروتئین ANGPT1: تحلیل واریانس دوطرفه نشان داد که اثر متقابل جنسیت و گروه تمرینی بر بیان ANGPT1 در بطن چپ قلب معنی‌دار است ($F(3,34) = 5/634, P = 0/003$)، که بیانگر وابستگی پاسخ این فاکتور آنژیوژنیک به جنس فرزندان و زمان‌بندی فعالیت ورزشی مادر است. علاوه بر این اثر اصلی جنسیت ($F(1,34) = 4/883, P = 0/034$) و اثر اصلی گروه تمرینی ($P = 0/001$) نیز معنی‌دار بودند. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که در گروه تمرین پیش و حین بارداری، بیان ANGPT1 در فرزندان نر به‌طور معنی‌داری ۸۲/۸ درصد بالاتر از فرزندان ماده بود ($P < 0/001$)، در حالی که در سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری بین دو جنس مشاهده نشد.

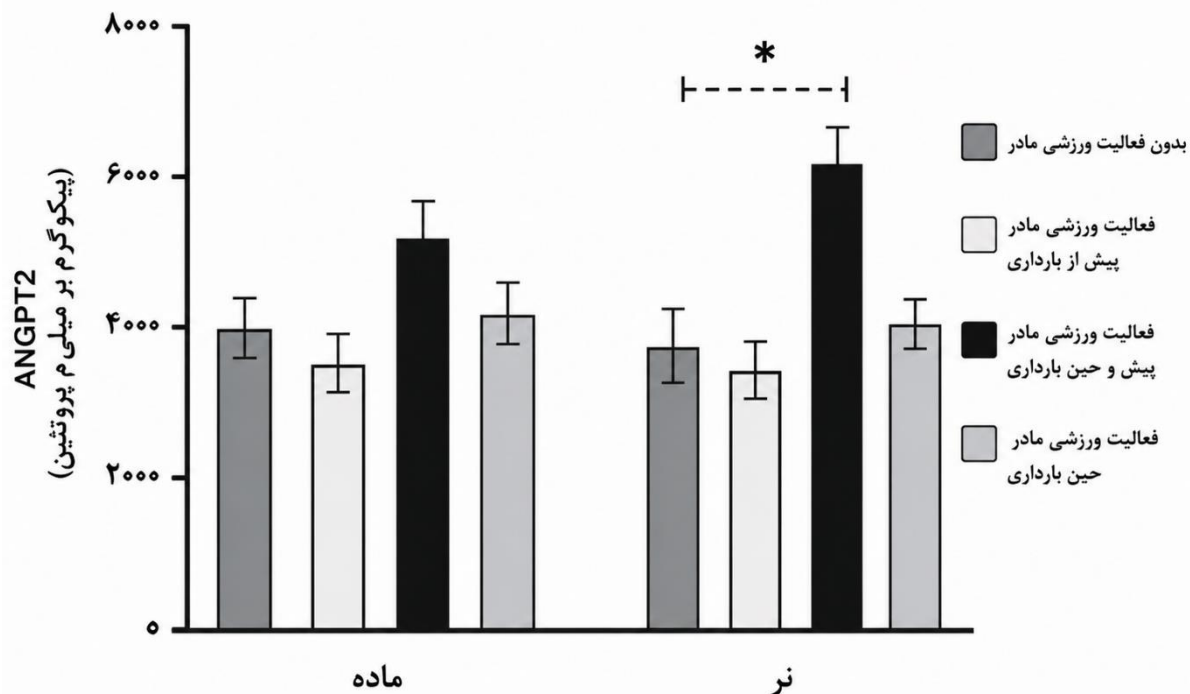
همچنین در فرزندان نر، بیان ANGPT1 در گروه تمرین پیش و حین بارداری نسبت به گروه کنترل ۱۱۶/۵ درصد به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($P < 0/001$). علاوه بر این، بیان ANGPT1 در گروه تمرین حین بارداری نسبت به گروه کنترل نیز ۵۳/۶ درصد افزایش معنی‌داری نشان داد ($P < 0/05$). در مقابل، هیچ‌یک از مقایسه‌های بین گروهی در فرزندان ماده به سطح معنی‌داری نرسید (شکل ۲).



شکل ۲. میزان پروتئین ANGPT1 در بطن چپ قلب فرزندان نر و ماده. داده‌ها به‌صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین ارائه شده‌اند. *** نشان دهنده تفاوت معنی‌دار در سطح $P < 0/001$ و * نشان دهنده تفاوت معنی‌دار در سطح $P < 0/05$ در مقایسه با گروه کنترل و ### نشان دهنده تفاوت معنی‌دار در سطح $P < 0/01$ بین نر و ماده است.

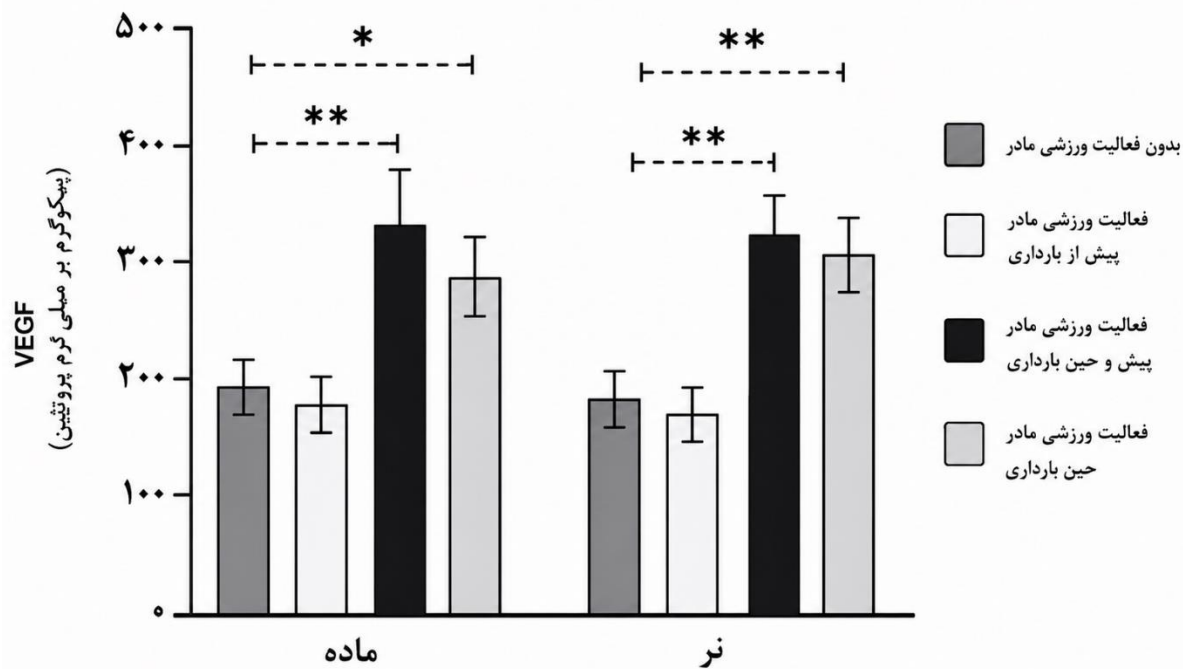
پروتئین ANGPT2: همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، نتایج تحلیل واریانس دوطرفه نشان داد که تعامل جنسیت $\times$ گروه تمرینی بر بیان پروتئینی ANGPT2 معنی‌دار نیست ($F(3,34) = 0/6157, P = 0/609$)، که بیانگر عدم وابستگی این فاکتور به جنسیت فرزندان است. همچنین اثر اصلی جنسیت نیز تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($F(1,34) = 0/788, P = 0/788$) و مقادیر این پروتئین در فرزندان نر و ماده تقریباً مشابه بود. در مقابل، اثر اصلی گروه تمرینی معنی‌دار بود ($F(3,34) = 7/561, P = 0/005$)، که نشان دهنده تأثیر زمان‌بندی فعالیت ورزشی مادر بر بیان ANGPT2 در نسل بعد است.

نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که در فرزندان نر، سطح ANGPT2 در گروه تمرین پیش و حین بارداری نسبت به گروه کنترل ۶۲/۹ درصد به طور معنی داری افزایش یافته است ($P < 0/01$)، در حالی که سایر مقایسه‌ها در نرها و تمامی مقایسه‌ها در فرزندان ماده فاقد تفاوت معنی دار بودند ($P > 0/05$). این الگو نشان می‌دهد که تنظیم ANGPT2 عمدتاً وابسته به زمان بندی مداخله بوده و برخلاف ANGPT1، الگوی وابسته به جنسیت از خود نشان نمی‌دهد



شکل ۳. میزان پروتئین ANGPT2 در بطن چپ قلب فرزندان نر و ماده. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین ارائه شده‌اند.* نشان دهنده تفاوت معنی دار در سطح $P < 0/05$ است.

پروتئین VEGF: همانطور که در شکل ۴ مشاهده می‌شود، تحلیل واریانس دوطرفه نشان داد که اثر متقابل جنسیت و گروه تمرینی بر بیان VEGF در بطن چپ قلب معنی دار نیست ($F(3,34) = 0/113, P = 0/951$). همچنین اثر اصلی جنسیت نیز معنی دار نبود ($F(1,34) = 0/013, P = 0/909$). در مقابل، اثر اصلی گروه تمرینی معنی دار بود ($F(3,34) = 17/81, P < 0/0001$) که نشان دهنده تأثیر زمان بندی فعالیت ورزشی مادر بر بیان VEGF در بطن چپ نسل بعدی است. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که در هر دو جنس، سطح VEGF در گروه تمرین پیش و حین بارداری نسبت به گروه کنترل بطور معنی داری افزایش یافت ($P = 0/002$)؛ به طوری که این افزایش در فرزندان نر ۷۳/۷ درصد و در فرزندان ماده ۶۹/۱ درصد بود همچنین گروه تمرین حین بارداری نیز نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد که این افزایش در فرزندان ماده ۵۰/۶ درصد ($P = 0/016$) و در فرزندان ۶۴/۲ درصد ($P = 0/002$) بود، در حالی که تمرین پیش از بارداری به تنهایی تأثیر معنی داری نداشت ($P = 0/99$).



شکل ۴. میزان پروتئین VEGF در بطن چپ قلب فرزندان نر و ماده داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین ارائه شده‌اند. * نشان دهنده تفاوت معنی‌دار در سطح $P < 0.05$ ، ** نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار در سطح $P < 0.01$ است.

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات تعاملی جنسیت و زمان‌بندی تمرین تناوبی شدید مادر بر بیان فاکتورهای رگ‌زایی قلب در نسل بعد انجام شد. نتایج نشان داد که این مداخله قادر است فاکتورهای آنژیوژنیک قلب را به صورت وابسته به زمان‌بندی فعالیت ورزشی مادر تنظیم کند؛ به‌طوری‌که VEGF و ANGPT2 عمدتاً تحت تأثیر زمان مداخله قرار گرفتند، در حالی که پاسخ ANGPT1 تا حدی وابسته به جنسیت فرزندان بود. همچنین بیشترین تغییرات در گروه تمرین پیش و حین بارداری مشاهده شد که اهمیت آغاز تمرین پیش از لقاح و تداوم آن در طول دوران بارداری را در برنامه‌ریزی قلبی-عروقی نسل بعد برجسته می‌کند. این یافته‌ها با مطالعاتی که نشان داده‌اند فعالیت ورزشی مادر قادر است مسیرهای آنژیوژنیک و سازگاری‌های قلبی-عروقی نسل بعد را تعدیل کند، همسو است (۱۳، ۲۳، ۲۴). با این حال، تفاوت نتایج مطالعات می‌تواند ناشی از اختلاف در نوع، شدت و مدت تمرین، زمان‌بندی اجرای مداخله، نوع بافت مورد بررسی، گونه حیوانی و روش‌های سنجش فاکتورهای آنژیوژنیک باشد. از نظر مکانیزمی، به نظر می‌رسد بهبود جریان خون رحمی-جفتی، تغییرات همودینامیک، افزایش تنش برشی و فعال شدن مسیرهای مولکولی مرتبط با آنژیوژنز، از جمله محور ANGPT-VEGF، از مهم‌ترین سازوکارهای دخیل در این پاسخ‌های بین‌نسلی باشند (۱۳، ۱۴).

این یافته‌ها در چارچوب نظری برنامه‌ریزی تکوینی سلامت و بیماری قابل تفسیر هستند (۶، ۲۵). افزایش بیان VEGF در هر دو جنس و در پاسخ به فعالیت ورزشی مادر، به‌ویژه در گروه تمرین پیش و حین بارداری، احتمالاً ناشی از تغییرات همودینامیک و متابولیک محیط داخل رحمی است. گزارش شده است که فعالیت بدنی مادری با بهبود عملکرد اندوتلیال و افزایش جریان خون رحمی-جفتی همراه است و می‌تواند بیان فاکتورهای آنژیوژنیک را افزایش دهد (۷، ۸). از سوی دیگر، VEGF به‌عنوان یکی از عوامل کلیدی در مراحل اولیه جوانه‌زنی عروقی شناخته می‌شود و افزایش آن در هر دو جنس در مطالعه حاضر با نقش بنیادی این فاکتور در آغاز فرایند آنژیوژنز همخوانی دارد. همچنین عدم مشاهده تفاوت وابسته به جنس در بیان VEGF با این دیدگاه سازگار است که

VEGF در مراحل اولیه آنژیوژنز نقش محوری تری ایفا می کند و ممکن است نسبت به مراحل بعدی رگ زایی کمتر تحت تأثیر تفاوت های وابسته به جنس قرار گیرد (۱۱).

در مقابل، وابستگی بیان ANGPT1 به جنسیت نشان می دهد که مراحل بعدی بلوغ و تثبیت عروقی ممکن است به سیگنال های جنسیتی حساس تر باشند. ANGPT1 در تثبیت و پایداری عروق نقش کلیدی دارد (۱۲)، و افزایش آن در فرزندان نر گروه فعالیت ورزشی پیش و حین بارداری می تواند بیانگر حساسیت بیشتر مسیرهای مرتبط با بلوغ و پایداری عروقی در فرزندان نر به تغییرات ناشی از فعالیت ورزشی مادر باشد. این پاسخ احتمالاً ناشی از تفاوت های وابسته به جنس در تنظیم مسیر سیگنالینگ ANGPT1/Tie2 اثر هورمون های جنسی بر عملکرد سلول های اندوتلیال و تفاوت در برنامه ریزی اپی ژنتیکی ناشی از محیط داخل رحمی است که می تواند فرایند بلوغ و پایداری عروق را در دو جنس به طور متفاوت تحت تأثیر قرار دهد (۱۵، ۲۶). در همین راستا، مطالعات پیشین نیز به تفاوت های وابسته به جنس در پاسخ به ورزش مادر اشاره کرده اند. برای مثال، Mangwiro و همکاران (۲۰۱۸) گزارش کردند که ورزش دوران بارداری بیان فاکتورهای آنژیوژنیک جفت را به صورت وابسته به جنس تغییر می دهد (۲۷). همچنین Ruebel و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که مسیرهای مرتبط با آنژیوژنز در جفت جنین های ماده بیش از نرها فعال می شود و پاسخ به فعالیت ورزشی مادر ماهیتاً وابسته به جنسیت است (۲۸). افزون بر این، Lovell و همکاران (۲۰۲۴) تأکید کردند که تعامل بین جنسیت جنین و شرایط مادر می تواند تنظیم فاکتورهای عروقی را تحت تأثیر قرار دهد (۲۹). این موضوع نشان می دهد که اگرچه شروع آنژیوژنز ممکن است مستقل از جنس باشد، اما مراحل بعدی آن می تواند تحت تأثیر جنسیت قرار گیرد.

در مورد ANGPT2، عدم مشاهده تعامل جنسیت در کنار اثر معنی دار گروه تمرینی نشان می دهد که این فاکتور بیشتر تحت تأثیر زمان و تداوم مداخله قرار دارد. با توجه به نقش ANGPT2 در بازآرایی عروقی و تعامل آن با VEGF (۱۲، ۳۰)، افزایش ANGPT2 در گروه فعالیت ورزشی مادر پیش و حین بارداری ممکن است نشان دهنده تعدیل مسیرهای مولکولی مرتبط با بازآرایی عروقی باشد. از نظر مکانیزمی، تفاوت های زیستی اندوتلیال بین دو جنس، از جمله اثرات تنظیمی استروژن بر مسیر VEGF و بقای اندوتلیال، می تواند حساسیت متفاوت به سیگنال های برنامه ریزی کننده داخل رحمی را توضیح دهد (۲۶). در مجموع، تفاوت های جنسی مشاهده شده در این پژوهش نه تنها با شواهد موجود همخوان است، بلکه نشان می دهد اثرات بین نسلی فعالیت ورزشی مادر احتمالاً از طریق تعامل پیچیده بین محیط داخل رحمی، جنس جنین و تنظیم آنژیوژنیک شکل می گیرد.

یافته های مطالعه حاضر در پاسخ به سوال کلیدی در حوزه تعیین زمان بهینه مداخله برای حداکثرسازی اثرات بین نسلی فعالیت ورزشی نشان داد که اثر فعالیت ورزشی مادر بر تنظیم فاکتورهای آنژیوژنیک وابسته به زمان شروع و تداوم مداخله است و بیشترین تغییرات در گروه تمرین پیش و حین بارداری مشاهده شد. برتری بدست آمده مداخله ترکیبی در مطالعه حاضر با شواهد پیشین همخوانی دارد. Harris و همکاران (۲۰۱۸) تأکید کردند که تمرین محدود به دوره پیش از بارداری الزاماً به بهبود پایدار پیامدهای نسل بعد منجر نمی شود و تداوم آن در بارداری اهمیت دارد (۲۴). از سوی دیگر، Elcarlian و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند که ورزش دوران بارداری می تواند تمایل به فعالیت بدنی و شاخص های متابولیکی نسل بعد را به صورت پایدار افزایش دهد و این اثرات ممکن است وابسته به زمان بلوغ و حتی جنسیت باشد (۲۳). همچنین، نشان داده شده که فعالیت ورزشی مادر می تواند ظرفیت اکسیداتیو و عملکرد متابولیکی نسل بعد را بهبود بخشد (۳۱، ۳۲)، و در مرورهای اخیر نیز به نقش ورزش والدین در بازبرنامه ریزی متابولیک و قلبی اشاره شده است (۳۳). یافته های حاضر با نتایج پیشین این گروه پژوهشی نیز همسو است؛ به طوری که فعالیت ورزشی شدید مادر، به ویژه در شرایط پیش و حین بارداری، با بهبود ظرفیت هوازی و شاخص های متابولیکی قلب در نسل بعد همراه بوده است (۱۹، ۳۴). افزایش ظرفیت دوییدن و عملکرد هوازی، از نظر فیزیولوژیک، وابسته به تأمین مؤثر اکسیژن و شبکه مویرگی کارآمد است. بنابراین، تغییر در بیان VEGF و آنژیوپوئین ها در مطالعه حاضر می تواند یکی از سازوکارهای مولکولی زیربنایی افزایش ظرفیت فیزیکی گزارش شده در مطالعات قبلی باشد.

از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به عدم ارزیابی ساختاری بافت قلب اشاره کرد؛ به گونه‌ای که استفاده از رنگ‌آمیزی‌های بافت‌شناسی و سنجش مستقیم چگالی مویرگی می‌توانست شواهد تکمیلی‌تری درباره پیامدهای عملکردی تغییرات آنژیوژنیک ارائه دهد. همچنین، ارزیابی فاکتورهای آنژیوژنیک تنها در سطح پروتئینی انجام شد و اندازه‌گیری بیان ژنی این فاکتورها می‌توانست اطلاعات تکمیلی درباره سازوکارهای مولکولی درگیر در پاسخ به فعالیت ورزشی مادر فراهم کند.

در مجموع، یافته‌های این مطالعه نشان داد که تمرین تناوبی شدید مادر قادر است بیان فاکتورهای آنژیوژنیک قلب را در نسل بعد به صورت وابسته به زمان‌بندی مداخله و تا حدی وابسته به جنسیت تنظیم کند. بیشترین پاسخ در شرایطی مشاهده شد که تمرین پیش از بارداری آغاز و در طول بارداری ادامه یافت. این نتایج نشان می‌دهد که زمان شروع و تداوم فعالیت بدنی مادر می‌تواند در برنامه‌ریزی تکوینی سیستم قلبی-عروقی نسل بعد نقش مهمی ایفا کند و تعدیل محور VEGF-ANGPT احتمالاً یکی از سازوکارهای مولکولی دخیل در این فرایند است. این یافته‌ها اهمیت دوره‌های پیش از بارداری و بارداری را در برنامه‌ریزی تکوینی سیستم قلبی-عروقی برجسته کرده و از نقش فعالیت بدنی به عنوان یک راهبرد پیشگیرانه بین‌نسلی در ارتقای سلامت قلب حمایت می‌کند.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با بهره‌گیری از امکانات مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شد. بدین وسیله نویسندگان از حمایت‌ها و همکاری‌های ارزشمند این مرکز در اجرای پژوهش حاضر قدردانی می‌نمایند.

حمایت مالی

این پژوهش هیچ‌گونه حمایت مالی از سازمان‌ها، نهادهای دولتی، خصوصی یا غیرانتفاعی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

ریحانه محمدخانی: طراحی و اجرای پژوهش، جمع‌آوری و تحلیل داده‌ها و نگارش مقاله.
علیرضا کمکی: مشارکت در طراحی و هدایت علمی پژوهش، نظارت بر اجرای مراحل آزمایشگاهی و بازبینی مقاله.
ایرج صالحی: تأمین مواد و تجهیزات آزمایشگاهی مورد نیاز پژوهش، مشارکت در تفسیر نتایج و بازبینی مقاله.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در ارتباط با این پژوهش وجود ندارد.

منابع

1. Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: A big picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-689. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0243-x>
2. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer. An update and emerging new evidence. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):e457-e471. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30411-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30411-4)

3. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
4. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med*. 2008;359(1):61-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0708473>
5. Gluckman PD, Hanson MA, Low FM. Evolutionary and developmental mismatches are consequences of adaptive developmental plasticity in humans and have implications for later disease risk. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2019;374(1770). <https://doi.org/10.1098/rstb.2018.0109>
6. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412-417. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x>
7. Son J, Liu X, Tian Q, Zhao L, Chen Y, Hu Y, et al. Exercise prevents the adverse effects of maternal obesity on placental vascularization and fetal growth. *J Physiol*. 2019;597(13):3333-3347. <https://doi.org/10.1113/JP277698>
8. Brislane Á, Jones H, Holder SM, Low DA, Hopkins ND. The effect of exercise during pregnancy on maternal and offspring vascular outcomes: A pilot study. *Reprod Sci*. 2021;28(2):510-523. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00302-7>
9. Chae SA, Son JS, Du M. Prenatal exercise in fetal development: A placental perspective. *FEBS J*. 2022;289(11):3058-3071. <https://doi.org/10.1111/febs.16173>
10. Songstad NT, Kaspersen KHF, Hafstad AD, Basnet P, Ytrehus K, Acharya G. Effects of high-intensity interval training on pregnant rats and the placenta, heart and liver of their fetuses. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143095>
11. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*. 2011;473(7347):298-307. <https://doi.org/10.1038/nature10144>
12. Augustin HG, Koh GY, Thurston G, Alitalo K. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10(3):165-177. <https://doi.org/10.1038/nrm2639>
13. Karisa P, Sylviana N, Rosdianto AM, Goenawan H, Syamsunarno MRAA, Setiawan. Different types of exercise and myocardial angiogenesis regulation: A scoping review of cardiac-specific evidence in animal models. *Physiol Rep*. 2026;14(5):e70775. <https://doi.org/10.14814/phy2.70775>
14. Sylviana N, Goenawan H, Susanti Y, Lesmana R, Megantara I. Effect of different intensities of aerobic exercise on cardiac angiogenesis regulation in Wistar rats. *Pol J Vet Sci*. 2022;25(1):35-42. <https://doi.org/10.24425/pjvs.2022.140848>
15. Eklund L, Saharinen P. Angiopoietin signaling in the vasculature. *Exp Cell Res*. 2013;319(9):1271-1280. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2013.03.011>
16. Villanueva B, Cerdà P, Torres-Iglesias R, Rocamora JL, Figueras A, Viñals F, et al. Potential angiogenic biomarkers in hereditary hemorrhagic telangiectasia and other vascular diseases. *Eur J Intern Med*. 2023;115:10-17. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.05.020>
17. Yao Y, Xing Y, Zhao Z, Fan W, Chu Q. Serum VEGF and ANGPT1 as angiogenesis markers may predict the outcomes of older adults with hip fractures. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1654448. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1654448>
18. Prior BM, Yang HT, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training? *J Appl Physiol* (1985). 2004;97(3):1119-1128. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00035.2004>
19. Mohammadkhani R, Komaki A, Karimi SA, Behzad M, Heidarisan S, Salehi I. Maternal high-intensity interval training as a suitable approach for offspring's heart protection in rats: Evidence from oxidative stress and mitochondrial genes. *Front Physiol*. 2023;14:1117666. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1117666>
20. Mohammadkhani R, Khaledi N, Rajabi H, Komaki A, Salehi I. The influence of maternal high-intensity interval training before and during pregnancy on the heart genes of adult female Wistar offspring. *Razi J Med Sci*. 2023;29(10):258-267. [In Persian]
21. Mohammadkhani R, Rajabi H, Khaledi N, Komaki A, Salehi I. Effect of maternal training before and during pregnancy on the lipid profile in Wistar rat offspring. *Jundishapur Sci Med J*. 2021;20(5):412-423. <https://doi.org/10.32598/jsmj.20.5.2131>

22. Lazic SE, Essioux L. Improving basic and translational science by accounting for litter-to-litter variation in animal models. *BMC Neurosci.* 2013;14:37. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-37>
23. Eclarinal JD, Zhu S, Baker MS, Piyarathna DB, Coarfa C, Fiorotto ML, et al. Maternal exercise during pregnancy promotes physical activity in adult offspring. *FASEB J.* 2016;30(7):2541-2552. <https://doi.org/10.1096/fj.201500018R>
24. Harris JE, Baer LA, Stanford KI. Maternal exercise improves the metabolic health of adult offspring. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(3):164-177. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.01.003>
25. Alexander BT, Dasinger JH, Intapad S. Fetal programming and cardiovascular pathology. *Compr Physiol.* 2015;5(2):997-1029. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140036>
26. Cignarella A, Fadini GP, Bolego C, Trevisi L, Boscaro C, Sanga V, et al. Clinical efficacy and safety of angiogenesis inhibitors: Sex differences and current challenges. *Cardiovasc Res.* 2022;118(4):988-1003. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab096>
27. Mangwiro YT, Briffa JF, Gravina S, Mahizir D, Anevska K, Romano T, et al. Maternal exercise and growth restriction in rats alters placental angiogenic factors and blood space area in a sex-specific manner. *Placenta.* 2018;74:47-54. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2018.12.005>
28. Ruebel ML, Borengasser SJ, Zhong Y, Kang P, Faske J, Shankar K. Maternal exercise prior to and during gestation induces sex-specific alterations in the mouse placenta. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22):16441. <https://doi.org/10.3390/ijms242216441>
29. Lovell EA, Hosking SL, Groome HM, Moldenhauer LM, Robertson SA, Gatford KL, et al. Effects of exercise on vascular remodelling and fetal growth in uncomplicated and abortion-prone mouse pregnancies. *Sci Rep.* 2024;14(1):31841. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-83329-z>
30. Tian X, Pu WT, Zhou B. Cellular origin and developmental program of coronary angiogenesis. *Circ Res.* 2015;116(3):515-530. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305097>
31. Beleza J, Stevanović-Silva J, Coxito P, Rocha H, Santos P, Ascensão A, et al. Gestational exercise increases male offspring's maximal workload capacity early in life. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3916. <https://doi.org/10.3390/ijms23073916>
32. Liu J, Lee I, Feng H, Galen S, Hüttemann P, Perkins G, et al. Aerobic exercise preconception and during pregnancy enhances oxidative capacity in the hindlimb muscles of mice offspring. *J Strength Cond Res.* 2018;32(5):1391-1403. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002416>
33. Félix-Soriano E, Stanford KI. Parental exercise mediates fetal metabolic and cardiac programming. *Nat Rev Endocrinol.* 2025. <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01207-8>
34. Mohammadkhani R, Khaledi N, Rajabi H, Salehi I, Komaki A. Influence of maternal high-intensity interval training on cardiac Sirt6 and lipid profile of adult male offspring in rats. *PLoS One.* 2020;15(8):e0237148. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237148>