

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2, НА СОСТОЯНИЕ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОК, КОТОРЫМ ПРОВОДИТСЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

THE EFFECT OF INFECTION CAUSED BY SARS-COV-2 VIRUSES ON THE STATE OF THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM IN PATIENTS WHO ARE IN VITRO FERTILIZATION

*D. Kalimatova
Yu. Dobrokhotova*

Summary. There are increasing reports of the impact of SARS-CoV-2 on the menstrual cycle, hormonal status, endometrium, ovarian reserve, follicular fluid, oocytes and embryos. At the same time, there is no unequivocal information about the potential impact of the disease on fertility in women, as well as about the alleged violations of reproductive function. The study of the relationship between COVID-19 infection and subsequent disorders in the reproductive system will provide new data on the state of fertility in recovered patients who are scheduled for in vitro fertilization. To date, quite pronounced, but at the same time reversible changes in the menstrual cycle in women who have undergone COVID-19, moderately pronounced changes in the ovarian reserve and hormonal balance have been demonstrated. The maximum impact of SARS-CoV-2 infection is observed in relation to the decrease in the number and quality of embryos.

Keywords: endometriosis, SARS-CoV-2 and fertility, infertility, IVF.

Калиматова Донна Магомедовна

*К.м.н., доцент, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
9227707@gmail.com*

Доброхотова Юлия Эдуардовна

*Д.м.н., профессор, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
pr.dobrohotova@mail.ru*

Аннотация. Появляется все больше сообщений о влиянии SARS-CoV-2 на менструальный цикл, гормональный статус, эндометрий, овариальный резерв, фолликулярную жидкость, ооциты и эмбрионы. В то же время отсутствуют однозначные сведения о потенциальном влиянии заболевания на фертильность у женщин, а также о предполагаемых нарушениях репродуктивной функции. Изучение взаимосвязи между инфекцией COVID-19 и последующими нарушениями в репродуктивной системе позволит получить новые данные о состоянии фертильности у переболевших пациенток, которым планируется проведение экстракорпорального оплодотворения. На сегодня продемонстрированы достаточно выраженные, но при этом обратимые изменения менструального цикла у женщин, перенесших COVID-19, умеренно выраженные изменения овариального резерва и гормонального баланса. Максимальное влияние инфекции SARS-CoV-2 наблюдается в отношении снижения количества и качества эмбрионов.

Ключевые слова: эндометриоз, SARS-CoV-2 и фертильность, бесплодие, ЭКО.

Введение

В настоящее время пандемия, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2 далека от завершения. В связи с этим все более актуальными становятся вопросы влияния этого заболевания на состояние женской репродуктивной системы, поскольку есть предположения, что вирус может оказывать неблагоприятное воздействие на фертильность [1, 2]. Полученные данные свидетельствуют о том, что образование комплекса вируса с белком ACE2 может влиять на репродуктивные функции женщин, приводя к нарушению менструально-го цикла, бесплодию и дистрессу плода [3, 4].

Появляется все больше сообщений о влиянии SARS-CoV-2 на менструальный цикл, гормональный статус, эндометрий, овариальный резерв, фолликулярную жидкость, ооциты и эмбрионы [3–6]. В то же время до настоящего времени отсутствуют однозначные сведения о потенциальном влиянии заболевания на фертильность у женщин, а также о предполагаемых нарушениях репродуктивной функции.

Очевидно, что изучение взаимосвязи между инфекцией COVID-19 и последующими нарушениями в репродуктивной системе позволит получить новые данные о состоянии фертильности у переболевших пациенток,

которым планируется проведение экстракорпорального оплодотворения.

Цель работы

Анализ механизмов влияния инфекции SARS-CoV-2 репродуктивную систему женщин, которым проводится лечение бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

В структуре вируса SARS-CoV-2 содержится шиповидный белок (S-белок), позволяющий вирусу связываться с ангиотензинпревращающим ферментом (ACE)2, который широко экспрессируется на поверхности различных органов и тканей, являясь одновременно рецептором к коронавирусу [4]. Установлено, что вирус проникает не только в легкие, но поражает клетки и других органов с высокой экспрессией ACE2 [6], включая клетки сердца, кишечника и сосудистого эндотелия. Показано также, что вирус может проникать в яичники, влагалище, матку и плаценту [6–8]. С учетом этого ряд исследователей считают, что инфекция SARS-CoV-2 может поражать женскую репродуктивную систему, поскольку ооциты и ткань яичников экспрессируют средневысокие уровни рецептора ACE2 [9,10].

Для проникновения вируса в клетку и связывания с ACE2, необходимо расщепление белка S, чему способствует трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2). Следует отметить, что при сравнении яичников женщин разного возраста, а также с низким и высоким овариальным резервом (ОР) существенных различий по уровням экспрессии ACE2 и активности фермента TMPRSS2 отмечено не было [11]. Расщепление белка S обеспечивается и другими протеазами, которые в настоящее время изучаются как факторы вирулентности SARS-CoV-2, такими как TMPRSS4 и катепсины B и L (CTSB и CTSL соответственно) в эпителиальных клетках кишечника [12, 13], FURIN в эпителиальных слоях слизистых оболочек [14,15].

Важнейшая роль ACE2 в функционировании яичников обусловлена тем, что этот белок способствует секреции стероидов [16], участвует в процессах развития фолликулов [17] и роста ооцитов [18], влияет на овуляцию [19] и поддерживает функцию желтого тела [20].

Уровни как ACE2, так и гена BSG (Basigin), кодирующего индуктор металлопротеиназы внеклеточного матрикса — CD147, в ооцитах определяются в зависимости от степени зрелости клеток. Белок ACE2 присутствует только в незрелых ооцитах, тогда как BSG присутствует во всех ооцитах, независимо от степени зрелости. Потенциальными путями инфицирования ооцитов в процессе реализации процедур экстракорпо-

рального оплодотворения (ЭКО) могут быть: через кровотоки, при работе персонала или путем использования инфицированной спермы [21]. Установлено, что клетки трофэктодермы 6-дневного эмбриона характеризуются максимальной коэкспрессией ACE-2 и TMPRSS2 [22,23]. При экспериментальных исследованиях с использованием клеток трофэктодермы эмбрионов на стадии бластоцисты было отмечено, что при воздействии вируса SARS-CoV-2 восприимчивость клеток эмбрионов, экспрессирующих рецептор ACE2 и протеазу TMPRSS2, опосредована именно рецептором ACE2 [24].

В целом эти данные свидетельствуют о наличии определенной восприимчивости ооцитов и эмбрионов к возбудителю инфекции COVID-19, что подтверждает необходимость тщательного изучения различных аспектов выполнения процедур ЭКО и переноса эмбрионов (ПЭ) в условиях пандемии на предмет возможного инфицирования вирусом материала, используемого в ходе применения ВРТ. Тем не менее вопрос о прямом воздействии инфекции SARS-CoV-2 на ооциты и эмбрионы остается до настоящего времени открытым.

Влияние SARS-CoV-2 на эндометрий и менструальный цикл

Важнейшую роль в имплантации эмбриона играет состояние эндометрия. Установлено, что для эндометрия характерна низкая экспрессия транскрипта, определяющего экспрессию ACE2, низкая экспрессия TMPRSS4 и фурина, генов фермента, расщепляющего парные основные аминокислоты (FURIN), средняя экспрессия секреторного белка, связывающего сперму придатка яичка (CTSB), MX Dynamin Like GTPase 1 (MX1) и генов BSG (но высокие уровни белков basigin) [25]. Экспрессия этих генов меняется в зависимости от менструального цикла. По мнению Henarejos-Castillo I. et al. (2020), защита эндометрия от инфицирования SARS-CoV-2 обусловлена низким содержанием ACE2 и средним уровнем активности TMPRSS2. Авторы отметили, что BSG способен сильно активировать FURIN, который в свою очередь играет важную роль в расщеплении протеина S. Высокая экспрессия BSG может способствовать инфицированию репродуктивного тракта SARS-CoV-2 за счет других механизмов, независимых от участия в них белка ACE2 [26].

В исследовании Miguel-Gómez L. et al. (2021) с участием 15 пациенток, госпитализированных по поводу COVID-19 в разные фазы менструального цикла, авторы изучали биоптаты эндометрия в разные фазы цикла. По результатам тестирования всех образцов был получен отрицательный результат на наличие РНК SARS-CoV-2, при этом в 10 из 14 образцов была установлена экспрессия рецепторов ACE2 [27].

Влияние SARS-CoV-2 на гормональный статус и овариальный резерв

В работе Li K. et al. (2021) авторы определяли концентрации антимюллера гормона (АМГ) у женщин, перенесших инфекцию COVID-19 и у пациенток контрольной группы. В результате не было выявлено статистически значимых различий изучаемых показателей. В контрольной группе образцы крови отбирали в любое время в первые 4 дня менструального цикла, у пациенток основной группы отбор образцов осуществлялся в течение первых 5 дней менструального цикла во время госпитализации. Сравнение уровней половых гормонов — эстрогена, прогестерона, тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) — не выявило существенных отличий по этим показателям между основной и контрольной группами. Однако у некоторых женщин были отмечены более высокие концентрации ФСГ и ЛГ в ранней фолликулярной фазе, что свидетельствовало о подавлении функции яичников. Таким образом, по мнению авторов, результаты исследования показали незначительное влияние вируса или его отсутствие в отношении овариального резерва и женской фертильности в целом [28].

Wang M. et al. (2021) опубликовали результаты изучения уровней ФСГ, АМГ и количества антральных фолликулов (КАФ) у пациенток, которые перенесли инфекцию COVID-19 и в дальнейшем им выполнялись процедуры ВРТ. Авторы обследовали 65 женщин с положительным результатом IgG на SARS-CoV-2, проходящих процедуры ЭКО, и 195 женщин контрольной группы, не перенесших инфекцию. Уровни ФСГ и АМГ измеряли на 2-й или 3-й день менструации, КАФ рассчитывали на основании данных трансвагинального УЗИ. Результаты исследования не выявили различий по вышеприведенным показателям между группой женщин с наличием антител к SARS-CoV-2 и пациентами контрольной группы [29].

В работе Kolanska K. et al. (2021) были оценены уровни АМГ у женщин, которым выполнялось ЭКО и у пациенток контрольной группы. Величины этого показателя у пациенток с положительным результатом на инфекцию SARS-CoV-2, перенесших легкую форму заболевания COVID-19, и у женщин контрольной группы были одинаковыми [30].

Bentov Y. et al. (2021) изучали особенности стероидогенеза, при этом сравнили показатели крови и фолликулярной жидкости женщин трех групп — вакцинированных, невакцинированных и переболевших COVID-19. Было установлено более низкое содержание прогестерона у непереболевших и невакцинированных женщин

по сравнению с вакцинированными пациентками и перенесшими инфекцию SARS-CoV-2, при этом уровень эстрадиола был одинаковым в обеих группах [31].

В работе Martel R.A. et al. (2021) был изучен гормональный статус 1132 пациенток, перенесших процедуры ЭКО в период с апреля по сентябрь 2020 г. по сравнению с 997 женщинами, перенесшими процедуры до пандемии. Установлено, что уровень ФСГ у женщин, обследованных в период пандемии COVID-19, был выше в начале цикла по сравнению с таковым у пациенток, обследованных до пандемии. При этом установлено, что повышенный уровень ФСГ был ассоциирован со снижением частоты наступления беременности [32].

Исследование, проведенное Ding T. et al. (2021), также продемонстрировало различия в отношении гормонального статуса яичников. В работу было включено 78 женщин с положительной реакцией на SARS-CoV-2. Пациентки с патологией яичников или хирургическими вмешательствами были исключены из исследования. Было установлено, что у женщин, перенесших инфекцию, отмечаются более низкие уровни АМГ, повышенные концентрации ФСГ, тестостерона и пролактина по сравнению с соответствующими показателями обследуемых контрольной группы того же возраста — женщин, не перенесших COVID-19 [33].

Результаты

исследования подтвердили возможность влияния инфекции SARS-CoV-2 на овариальный резерв. При этом авторы отмечают, что у 48% пациенток, участвовавших в исследовании, в этот период наблюдались психологические нарушения (тревога, депрессия, нарушения сна), которые могут потенциально влиять на уровень пролактина [33].

Проводятся исследования и по оценке **влияния SARS-CoV-2 на фолликулярную жидкость**. Так, Barragan M. et al. (2020) изучили 16 ооцитов, полученных от двух бессимптомных женщин с положительным результатом на SARS-CoV-2 во время забора материала. Все ооциты были проверены на наличие РНК SARS-CoV-2, результат был отрицательным [34]. Аналогичные данные были получены в другой работе [35].

В исследовании Herrero Y. et al. (2022) было показано наличие анти-SARS-CoV-2 иммуноглобулинов G в фолликулярной жидкости всех женщин, которым выполнялось ЭКО после COVID-19. Также авторы отметили низкий уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и интерлейкина (ИЛ)-1 β у этих пациенток. Снижение концентрации VEGF может негативно влиять на развитие сосудистой сети яичников, нарушать поступление

питательных веществ к фолликулам и, таким образом, способствовать ухудшению качества ооцитов. Более того, пониженный уровень цитокина ИЛ-1 β , который регулирует фолликулогенез и атрезию [36, 37], может негативно повлиять на качество ооцитов [36].

Bentov Y. et al. (2021) исследовали специфический шиповидный белок RBD (домен связывания рецептора) IgG против SARS-CoV2 в сыворотке и фолликулярной жидкости вакцинированных и инфицированных женщин. Авторы показали, что у пациенток с положительным уровнем анти-COVID IgG в сыворотке крови эти антитела обнаруживались и в фолликулярной жидкости, причем их уровни были сходными как у переболевших, так и у вакцинированных пациенток [31].

К настоящему времени проведены исследования, в которых авторы предпринимали попытки оценки влияния SARS-CoV-2 на ооциты и эмбрионы. В ряде работ показано, что инфекция SARS-CoV-2 усиливает окислительный стресс [38, 39]. При этом подтверждено негативное воздействие окислительного стресса на качество ооцитов и эмбрионов, которое может выступать в качестве одного из механизмов неблагоприятного влияния инфекции COVID-19 на женскую ферильность [40].

В рамках когортного исследования Bentov Y. et al. (2021) сравнивались показатели 3 групп женщин, у которых осуществлялся забор яйцеклеток: 9 вакцинированных, 9 выздоровевших от COVID-19 и 14 невакцинированных пациенток. Авторы оценили количество извлеченных ооцитов, выход ооцитов (долю клеток, извлеченных из зрелых фолликулов, видимых на УЗИ), количество зрелых ооцитов, а также биомаркеры качества ооцитов. По результатам исследования существенных различий между тремя группами отмечено не было. Измерение уровней протеогликанов сульфата гепарана (HSPG2) в фолликулярной жидкости (для оценки качества ооцитов) показало отсутствие изменений уровней этого показателя у переболевших и не переболевших женщин [31].

Wang M. et al. (2021) опубликовали результаты исследования, проведенного в крупнейшем центре ЭКО в Ухане в 2021 г., которое продемонстрировало влияние инфекции SARS-CoV-2 на фертильность женщин. Авторы обследовали женщин, прошедших процедуры ЭКО, отрицательных при тестировании на РНК SARS-CoV-2 и положительных по результатам определения уровней сывороточных антител к SARS-CoV-2, и сравнивали их показатели с таковыми у женщин с отсутствием признаков перенесенной инфекции. Всего было обследовано 260 женщин (195 в контрольной группе и 65 пациенток, перенесших заболевание). Авторы сравнили количе-

ство извлеченных ооцитов, зрелых ооцитов, скорость оплодотворения и скорость образования бластоцисты. Установлены достоверные различия только по последнему параметру ($p=0,02$), скорость образования бластоцисты у пациенток, перенесших инфекцию COVID-19, была ниже, чем в контрольной группе. В то же время не было выявлено различий между частотой биохимической и клинической беременности, а также частотой ранних выкидышей у обследованных женщин [29].

Herrero Y. et al. (2022) также оценивали результаты ЭКО у 46 женщин, перенесших инфекцию COVID-19, при этом авторы выявили значительно меньшее количество извлеченных и зрелых ооцитов у женщин с более высоким уровнем содержания антител IgG к SARS-CoV-2 [36]. В работе Orvieto et al. была выполнена оценка результатов ЭКО девяти пар до и после заражения COVID-19. В то время как показатели количества полученных ооцитов и скорости оплодотворения были схожими, количество эмбрионов высшего качества (TQE) было значительно ниже у пациенток, перенесших инфекцию. TQE считается эмбрионом более чем с семью бластомерами на 3-й день, уровнем фрагментации $\leq 10\%$ и бластомерами одинакового размера. Поскольку в этом исследовании процедуры проводились в сроки между 8 и 92 днем заражения, с учетом полученных данных авторы рекомендовали отложить проведение процедур ЭКО на три месяца после отрицательного результата SARS-CoV-2 [41].

Chamani I. et al. (2020) сравнили результаты ЭКО, выполненного 1881 женщине в период с января по июль 2020 г., с данными контрольной группы пациенток, которым эти процедуры выполнялись в 2019 г. Установлено, что среднее количество зуплоидных эмбрионов на одну пациентку было значительно ниже в группе 2020 г., тогда как количество бластоцист на пациентку в этой группе было статистически значимо выше, чем у пациенток, которым ЭКО выполнялось в 2019 г. [42].

Заключение

На первых этапах пандемии SARS-CoV-2 специалисты Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) и Европейского общества репродуктивной медицины (ESHRE) рекомендовали отложить применение ВРТ за исключением неотложных случаев. После того, как распространение вируса стало контролироваться, эти организации рекомендовали возобновить все виды лечения бесплодия с применением современных технологий [43].

Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии РНК SARS-CoV-2 в биоптатах эндометрия положительных женщин. Тем не менее, поскольку экспрессия

вирусного гена с возрастом возрастает, специалистам следует учитывать более высокий риск инфицирования у пациенток более старших возрастных групп при планировании проведения им процедур ВРТ.

Имеются сообщения, в которых продемонстрировано отсутствие неблагоприятного влияния SARS-CoV-2 влияния на ооциты и эмбрионы, что позволяет ряду авторов сделать вывод о возможности безопасного проведения ЭКО пациенткам, перенесшим инфекцию [43, 44].

Безусловно, пандемия повлияла на психологическое состояние пациенток с бесплодием. Недоверие

к вакцинам против SARS-CoV-2 проявляется скептическим отношением и к последствиям их применения в отношении фертильности [45]. На сегодня продемонстрированы достаточно выраженные, но при этом обратимые изменения менструального цикла у женщин, перенесших COVID-19, умеренно выраженные изменения овариального резерва и гормонального баланса. Максимальное влияние инфекции SARS-CoV-2 наблюдается в отношении снижения количества и качества эмбрионов. Однако все вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что, полученная к настоящему времени информация недостаточна, необходимо проведение дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod* 2020;26:367–73.
- Li R, Yin T, Fang F, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online* 2020;41:89–95.
- Aassve A, Cavalli N, Mencarini L, et al. The COVID-19 pandemic and human fertility. *Science* 2020;369:370–1.
- Albini, A.; McClain Noonan, D.; Pelosi, G.; Di Guardo, G.; Lombardo, M. The SARS-CoV-2 receptor, ACE-2, is expressed on many different cell types: Implications for ACE-inhibitor- and angiotensin II receptor blocker-based antihypertensive therapies — Reply. *Intern. Emerg. Med.* 2020, 14, 1–2.
- Wentao, N.; Yang, X.; Yang, D.; Bao, J.; Li, R.; Xiao, Y.; Hou, C.; Wang, H.; Liu, J.; Yang, D.; et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit. Care* 2020, 13, 422.
- Algarroba, G.N.; Rekawek, P.; Vahanian, S.A.; Khullar, P.; Palaia, T.; Peltier, M.R.; Chavez, M.R.; Vintzileos, A.M. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *A m.J. Obstet. Gynecol.* 2020, 223, 275–278.
- Bian, X.-W. The COVID-19 Pathology Team. Autopsy of COVID-19 patients in China. *Natl. Sci. Rev.* 2020, 7, 1414–1418. [CrossRef]
- Ferraiolo, A.; Barra, F.; Kratochwila, C.; Paudice, M.; Vellone, V.G.; Godano, E.; Varesano, S.; Noberasco, G.; Ferrero, S.; Arioni, C. Report of positive placental swabs for SARS-CoV-2 in an asymptomatic pregnant woman with COVID-19. *Medicina* 2020, 56, 306.
- Stanley, K.E.; Thomas, E.; Leaver, M.; Wells, D. Coronavirus disease-19 and fertility: Viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil. Steril.* 2020, 114, 33–43.
- Reis, F.M.; Bouissou, D.R.; Pereira, V.M.; Camargos, A.F.; dos Reis, A.M.; Santos, R.A. Angiotensin-(1–7), its receptor mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertil. Steril.* 2011, 95, 176–181.
- Meng, W.; Lingwei, M.; Xue, L.; Zhu, Q.; Zhou, S.; Dai, J.; Yan, W.; Zhang, J.; Wang, S. Co-expression of the SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in human ovaries: Identification of cell types and trends with age. *Genomics* 2021, 113, 3449–3460.
- Zang, R.; Castro, M.F.G.; McCune, B.T.; Zeng, Q.; Rothlauf, P.W.; Sonnek, N.M.; Liu, Z.; Brulois, K.F.; Wang, X.; Greenberg, H.B.; et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. *Sci. Immunol.* 2020, 13, eabc3582.
- Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Krüger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T.S.; Herrler, G.; Wu, N.-H.; Nitsche, A.; et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020, 181, 271–280.e8.
- Wang, Q.; Qiu, Y.; Li, J.Y.; Zhou, Z.J.; Liao, C.H.; Ge, X.Y. A unique protease cleavage site predicted in the spike protein of the novel pneumonia coronavirus (2019-nCoV) potentially related to viral transmissibility. *Vir. Sin.* 2020, 35, 337–339.
- Lin, B.P.; Zhong, M.; Gao, H.B.; Wu, K.B.; Liu, M.X.; Liu, C.; Wang, X.; Chen, J.; Lee, L.; Qi, C.; et al. Significant expression of FURIN and ACE2 on oral epithelial cells may facilitate the efficiency of 2019-nCoV entry. *bioRxiv* 2020.
- Shuttleworth, G.; Broughton Pipkin, F.; Hunteln, M.G. In vitro development of pig preantral follicles cultured in a serum-free medium and the effect of angiotensin II. *Reproduction* 2002, 123, 807–818.
- Ferreira, A.J.; Shenoy, V.; Qi, Y.; Fraga-Silva, R.A.; Santos, R.A.S.; Katovich, M.J.; Raizada, M.K. Angiotensin-converting enzyme 2 activation protects against hypertension-induced cardiac fibrosis involving extracellular signal-regulated kinases. *Exp. Phys.* 2011, 96, 287–294.
- Stefanello, J.R.; Barreta, M.H.; Porciuncula, P.M.; Nelson Arruda, J.; Oliveira, J.F.; Oliveira, M.A.; Bayard Gonçalves, P. Effect of angiotensin II with follicle cells and insulin-like growth factor-I or insulin on bovine oocyte maturation and embryo development. *Theriogenology* 2006, 66, 2068–2076.
- Ferreira, R.; Oliveira, J.F.; Fernandes, R.; Moraes, J.F.; Bayard, G.P. The role of angiotensin II in the early stages of bovine ovulation. *Reproduction* 2007, 134, 713–719.
- Sugino, N.; Suzuki, T.; Sakata, A.; Miwa, I.; Asada, H.; Taketani, T.; Yamagata, Y.; Tamura, H. Angiogenesis in the human corpus luteum: Changes in expression of angiopoietins in the corpus luteum throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005, 90, 6141–6148.
- Virant-Klun, I.; Strle, F. Human Oocytes Express Both ACE2 and BSG Genes and Corresponding Proteins: Is SARS-CoV-2 Infection Possible? *Stem Cell Rev. Rep.* 2021, 17, 278–282.

22. Yang, M.; Wang, J.; Chen, Y.; Kong Yang, M.; Wang, J.; Chen, Y.; Kong, S.; Qiao, J. Effects of SARS-CoV-2 infection on human reproduction. *J. Mol. Cell Biol.* 2021, 13, 695–704.
23. Rajput, S.K.; Logsdon, D.M.; Kile, B.; Engelhorn, H.J.; Goheen, B.; Khan, S.; Swain, J.; McCormick, S.; Schoolcraft, W.B.; Yuan, Y.; et al. Human eggs, zygotes, and embryos express the receptor angiotensin 1-converting enzyme 2 and transmembrane serine protease 2 protein necessary for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Fertil. Steril.* 2021, 2, 33–42.
24. Viotti, M.; Montano, M.; Victor, A.; Griffin, D.K.; Duong, T.; Bolduc, N.; Farmer, A.; Gonzalez, I.; Barnes, F.; Zouves, C.; et al. Human Pre-Implantation Embryos are Permissive to SARS-CoV-2 Entry. *Fertil. Steril.* 2020, 114 (Suppl. 3), e526.
25. Uhlen, M.; Fagerberg, L.; Hallstrom, B.M.; Lindskog, C.; Oksvold, P.; Mardinoglu, A.; Kampf, C.; Sjostedt, E.; Asplund, A.; Olsson, I.; et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015, 347, 1260419
26. Henarejos-Castillo, I.; Sebastian-Leon, P.; Devesa-Peiro, A.; Pellicer, A.; Diaz-Gimeno, P. SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: Viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. *Fertil. Steril.* 2020, 114, 223–232.
27. Miguel-Gómez, L.; Romeu, M.; Castells-Ballester, J.; Pellicer, N.; Faus, A.; Mullor, J.L.; Pellicer, A.; Cervelló, I. Undetectable viral RNA from SARS-CoV-2 in endometrial biopsies from women with COVID-19: A preliminary study. *AJOG* 2021, 21, S0002–9378(21)01120–0.
28. Li, K.; Chen, G.; Hou, H.; Liao, Q.; Chen, J.; Bai, H.; Lee, S.; Wang, C.; Li, H.; Cheng, L.; et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *RBMO* 2021, 42, 260–267.
29. Wang, M.; Yangb, Q.; Rena, X.; Hua, J.; Lia, Z.; Longa, R.; Xib, Q.; Zhua, L. Investigating the impact of asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection on female fertility and in vitro fertilization outcomes: A retrospective cohort study. *EclinicalMedicine* 2021, 38, 101013.
30. Kolanska, K.; Hours, A.; Jonquière, L.E.M.; d'Argent, E.M.; Dabi, Y.; Dupont, C.; Touboul, C.; Antoine, J.M.; Chabbert-Buffet, N.; Daraï, E. Mild COVID-19 infection does not alter the ovarian reserve in women treated with ART. *Reprod. Biomed. Online* 2021, 43, 1117–1121.
31. Bentov, Y.; Beharier, O.; Moav-Zafir, A.; Kabessa, M.; Godin, M.; Greenfield, C.S.; Ketzinel-Gilad, M.; Ash Broder, E.; Holzer, H.E.G.; Wolf, D.; et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Hum. Reprod.* 2021, 36, 2506–2513.
32. Martel, R.A.; Shaw, J.; Blakemore, J.K. Trends in FSH levels and cycle completion rates in women undergoing assisted reproductive technology (AST) before and during the COVID-19 pandemic. *Fertil. Steril.* 2021, 116 (Suppl. 1), e33.
33. Ding, T.; Wang, T.; Zhang, J.; Cui, P.; Chen, Z.; Zhou, S.; Yuan, S.; Ma, W.; Zhang, M.; Rong, Y.; et al. Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Front. Med.* 2021, 8, 635255.
34. Barragan, M.; Guillén, J.J.; Martin-Palmino, N.; Rodriguez, A.; Vassena, R. Undetectable viral RNA in oocytes from SARS-CoV-2 positive women. *Hum. Reprod.* 2020, 36, 390–394.
35. Demirel, C.; Tulek, F.; Goksever Celik, H.; Donmez, E.; Tuysuz, G.; Gökcan, B. Failure to Detect Viral RNA in Follicular Fluid Aspirates from a SARS-CoV-2-Positive Woman. *Reprod. Sci.* 2021, 28, 2144–2146.
36. Herrero, Y.; Pascual, N.; Velázquez, C.; Oubina, G.; Hauk, V.; de Zúñiga, I.; Gomez Pena, M.; Martínez, G.; Lavolpe, M.; Veiga, F.; et al. SARS-CoV-2 infection negatively affects ovarian function in ART patients. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2022, 1868, 166295.
37. Wu, Y.-T.; Zhang, J.-Y.; Hou, N.-N.; Liu, A.-X.; Pan, J.-X.; Lu, J.-Y.; Sheng, J.-Z.; Huang, H.-F. Preliminary proteomic analysis on the alterations in follicular fluid proteins from women undergoing natural cycles or controlled ovarian hyperstimulation. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015, 32, 417–427.
38. Suhail, S.; Zajac, J.; Fossum, C.; Lowater, H.; McCracken, C.; Severson, N.; Laatsch, B.; Narkiewicz-Jodko, A.; Johnson, B.; Liebau, J.; et al. Role of Oxidative Stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection: A Review. *Protein J.* 2020, 39, 644–656.
39. Delgado-Roche, L.; Mesta, F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection. *Arch. Med. Res.* 2020, 51, 384–387.
40. Menezo, Y.; Silvestris, E.; Dale, B.; Elder, K. Oxidative stress and alterations in DNA methylation: Two sides of the same coin in reproduction. *Reprod. Biomed. Online* 2016, 33, 668–683.
41. Orvieto, R.; Segev-Zahav, A.; Aizer, A. Does COVID-19 infection influence patients' performance during IVF-ET cycle?: An observational study. *Gynecol. Endocrinol.* 2021, 37, 895–897.
42. Chamani, I.J.; McCulloh, D.H.; Grifo, J.A.; Licciardi, F.L. COVID-19 AND ART OUTCOMES. *Fertil. Steril.* 2020, 114, E556.
43. Veiga, A.; Gianaroli, L.; Ory, S.; Horton, M.; Feinberg, E.; Penzias, A. Assisted reproduction and COVID-19: A joint statement of ASRM, ESHRE and IFFS. *Fertil. Steril.* 2020, 114, P484–P485.
44. Lablanche, O.; Salle, B.; Perie, M.A.; Labrune, E.; Langlois-Jacques, C.; Fraison, E. Psychological effect of COVID-19 pandemic among women undergoing infertility care, a French cohort — PsyCovART Psychological effect of COVID-19: PsyCovART. *J. Gynecol. Obs. Hum. Reprod.* 2022, 51, 102251.
45. Iacobucci, G. COVID-19: Protection from two doses of vaccine wanes within six months, data suggest. *BMJ* 2021, 374, n2113.