

Evaluation of the effect of angiotensin converting enzyme2 in corona pandemic affect female infertility: A review article

Mosleh HR, Mehdizadeh M, Moradi F, Moeinzadeh A, Shabani R*

Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

Received: 2020/12/2 | Accepted: 2021/01/25

Abstract:

Background: Recently in 2019, a novel virus from coronavirus family (Sars-CoV-2) was introduced in China. ACE2 is a zinc metalloprotease played role in the angiotensin system. Earliest reports indicate that 2019-nCoV and SARS-CoV tend to cells that express ACE2 on their surface. ACE2 is expressed in the female reproductive system, and therefore can help Sars-CoV-2 to enter this system and cause infertility or other disorders of the female reproductive system.

Materials and Methods: In July 2020, it was researched on the PubMed and Google Scholar databases. Articles were excluded that had an unrelated title or abstract. Finally, the studies that were most relevant to our research subject were selected.

Results: Studies to date up to now have shown an invasion of new coronavirus into female reproductive system.

Conclusion: SARS-CoV-2 has the potential to impair female fertility. With the assist of ACE2, the virus which invades the female genital tissues, can upset the process of steroidogenesis, folliculogenesis and ovulation, and may eventually lead to menstrual irregularities, miscarriages and even infertility. To date, there have been no reports of coronavirus in the female reproductive system, although at present, there is no evidence that the SARS-CoV-2 virus uses ACE2 receptors in the reproductive system or how they moderate oocyte quality, ensuing pregnancy or fetal growth.

Keywords: Covid-19, ACE2, SARS-CoV, Infertility

*Corresponding Author

Email: Shabani.r@iums.ac.ir

Tel: 0098 912 836 2550

Fax: 0098 218 862 2689

Conflict of Interests: *No*

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, April, 2021; Vol. 25, No 1, Pages 807-812

Please cite this article as: Mosleh HR, Mehdizadeh M, Moradi F, Moeinzadeh A, Shabani R. Evaluation of the effect of angiotensin converting enzyme2 in corona pandemic affect female infertility: A review article. *Feyz* 2021; 25(1): 807-12.

بررسی تأثیر آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2) در پاندمی کرونا بر ناباروری زنان: مقاله مروری

حمیدرضا مصلح^۱، مهدی مهدی‌زاده^۲، فاطمه مرادی^۲، آلاء معین‌زاده^۱، روناک شعبانی^{۲*}

خلاصه:

سابقه و هدف: اخیراً در سال ۲۰۱۹، یک نوع ویروس جدید از خانواده کرونا (Sars-CoV-2) در چین شناخته شد. ACE2 یک متالوپروتئاز روی است که در سیستم آنژیوتانسین نقش دارد. گزارش‌های اولیه نشان می‌دهد که nCoV-2019 و SARS-CoV میل به سلول‌هایی دارند که ACE2 را بر روی سطح خارجی خود بیان می‌کنند. ACE2 در بافت‌های دستگاه تناسلی زنان بیان می‌شود و بنابراین می‌تواند به Sars-CoV-2 برای ورود به این دستگاه کمک کند و سبب ناباروری یا دیگر اختلالات دستگاه تولیدمثل زنان گردد.

مواد و روش‌ها: در جولای ۲۰۲۰ به تحقیق در پایگاه‌های اطلاعاتی پاب مد و گوگل اسکولار پرداخته شد. مقالاتی که عنوان و یا چکیده غیرمرتبط داشتند، حذف گردید و در نهایت مطالعاتی که بیشترین ارتباط به موضوع را داشتند، انتخاب شدند.

نتایج: در مطالعات انجام گرفته تا به امروز هجوم کروناویروس جدید به دستگاه تناسلی زنان به اثبات رسیده است.

نتیجه‌گیری: SARS-CoV-2 توانایی ایجاد اختلال در باروری زنان را دارد. این ویروس به کمک ACE2 با هجوم به بافت‌های تناسلی زنانه، می‌تواند در روند استروئیدوژنز و فولیکولوژنز و تخمک‌گذاری اثر گذارد و در نهایت ممکن است منجر به اختلال قاعدگی، سقط جنین و حتی ناباروری شود؛ هرچند که تا به امروز، هیچ گزارشی از حضور ویروس کرونا در سیستم تولیدمثل زن گزارش نشده است و هیچ مطالعه‌ای در دست نیست که ویروس SARS-CoV-2 از گیرنده‌های ACE2 در سیستم تولیدمثل چه استفاده‌ای می‌کند و چه تأثیری در کیفیت تخمک، بارداری متعاقب آن یا رشد جنین دارد.

واژگان کلیدی: کووید-۱۹، آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲، ویروس کرونا، ناباروری

دو ماهنامه علمی-پژوهشی فیض، دوره بیست و پنجم، شماره ۱، فرودین-اردیبهشت ۱۴۰۰، صفحات ۸۱۲-۸۰۷

مقدمه

در حالی که SARS-CoV-2 از نظر ژنتیکی نزدیک به کروناویروس‌های با منشأ خفاش است که عبارتند از: bat-SL-CoV-ZXC-21 و CoV-ZC-45 (تقریباً ۸۸ درصد همسانی توالی ژنوم)، نسبت به SARS-CoV-1 (تقریباً ۷۹ درصد همسانی توالی ژنوم) و MERS-CoV (تقریباً ۵۰ درصد همسانی توالی ژنوم)، مدل‌سازی هومولوژی نشان داده است که SARS-CoV-2 دارای یک سازمان‌بندی اتصال گیرنده مشابه با SARS-CoV-1 است؛ بنابراین، پیشنهاد شده است که COVID-19 شاید پاتوژنز مشابه بیماری SARS-CoV-1 داشته باشد [۴]. گزارش‌های اولیه نشان می‌دهد که nCoV-2019 و SARS-CoV میل به سلول‌هایی دارند که آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲ (ACE2: angiotensin converting enzyme 2) را بر روی سطح خارجی خود بیان می‌کنند، در حالی که عملکرد ACE2 به‌عنوان یک گیرنده میزبان کارآمد برای این ۲ ویروس می‌باشد [۲]. ACE2 یک متالوپروتئاز روی است [۵] که قادر است angiotensin I را برای ساخت angiotensin-(1-9) و همین‌طور angiotensin II را برای ساخت Ang-(1-7) هیدرولیز کند. ACE2 آنزیم کلیدی در محوری است که نقش هم‌افزایی برای تعادل بین سطح angiotensin II و Ang-(1-7) ایفا می‌کند [۶]. گیرنده‌های

اخیراً در سال ۲۰۱۹، یک نوع ویروس جدید از خانواده کرونا (Sars-CoV-2) در چین شناخته شد [۱]. به‌تازگی سازمان بهداشت جهانی (WHO) سطح هشداردهنده بیماری کروناویروس COVID-19 (COVID-19) را به‌عنوان یک بیماری همه‌گیر در سراسر جهان به حداکثر افزایش داده است [۲]. SARS-CoV-2 نوع جدیدی از ویروس کرونا است که برای انسان بیماری‌زا است. سندرم تنفسی حاد شدید (SARS-CoV) Severe acute respiratory syndrome و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) Middle East respiratory syndrome CoV انواع دیگر این خانواده ویروس هستند که به‌ترتیب در سال‌های ۲۰۰۳ و ۲۰۱۳ فراگیر شدند [۳].

۱. کارشناسی ارشد علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲. گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی

تلفن: ۰۹۱۲۸۳۶۲۵۵۰ | دورنویس: ۰۲۱۸۸۶۲۲۶۸۹

پست الکترونیک: Shabani.r@iums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۹/۱۲ | تاریخ پذیرش نهایی: ۱۳۹۹/۱/۶

اعمال نشد، اما نهایت تلاش صورت گرفت که از جدیدترین و نوآورانه‌ترین تحقیقات انجام شده استفاده شود؛ مخصوصاً آن‌هایی که اخیراً در دوران پاندمی کرونا-۲۰۱۹ صورت گرفته‌اند. با جستجو در پایگاه پاب مد تعداد ۹۲ مقاله و جستجو در گوگل اسکولار تعداد ۲۰۴ مقاله یافت شد. مقالاتی که وارد این مطالعه شدند، مقالاتی بودند که در متن اصلی آن‌ها، به بحث در مورد موضوعات موردنظر پرداخته بودند و یافته‌ای مرتبط با هدف این مطالعه مروری داشتند. معیار برای حذف مقالات هم شامل مواردی چون تکراری بودن موضوع موردبحث و غیرمرتبط بودن محتوای آن‌ها با هدف بود. پس از حذف مقالات غیرمرتبط، در نهایت از ۲۷ مقاله، اطلاعات استخراج شد.

نتایج

ACE2 اتصال ویروس کرونا را به غشای سلول میزبان تسهیل می‌کند. در نتیجه ویروس ژنوم خود را وارد سلول هدف خواهد کرد. ثابت شده است که ACE2 در ارگان‌های مختلف دستگاه تناسلی زنان بیان می‌شود و بنابراین SARS-CoV-2 می‌تواند به این سلول‌ها وارد شود. در مطالعات انجام گرفته تا به امروز، هجوم کروناویروس جدید به سلول‌های گرانولوزا و بافت تخمدان، سلول‌های اپیتلیال آندومتر، واژن، رحم و جفت به اثبات رسیده‌اند.

بحث

مسیر سلولی اثرگذاری ACE2 در بیماری کرونا:

ویروس‌های کرونا؛ ویروس‌های بزرگ، تک‌رشته‌ای و با پوشش RNA هستند [۱۱]. ژنوم RNA ویروسی، در یک نوکلئوکپسید نگهداری می‌شود که خود توسط یک پوشش ویروسی پوشانده شده است [۱۲]. این پوشش شامل ۳ پروتئین مختلف است: «پروتئین پوششی» و «پروتئین غشایی» که در جمع شدن و همگرایی ویروس نقش دارند و «پروتئین میله‌ای» که دسترسی ویروس به سلول‌های میزبان را تسهیل می‌کند. پروتئین میله‌ای ویروس کرونا شامل ۲ زیرواحد منحصربه‌فرد S1 و S2 است که به پیوستن میزبان ویروسی کمک می‌کنند. نقش دوم S1 در اتصال ویروس به غشای سلول میزبان است. چند گیرنده بر روی غشای سلولی انسان که به زیرواحد S1 متصل می‌شوند، تاکنون شناخته شده‌اند که یکی از آن‌ها ACE2 است. نقش دوم S2 در هم‌آمیخته کردن غشای سلول میزبان و ویروس است و به ژنوم ویروسی SARS-CoV-2 اجازه می‌دهد تا وارد سلول میزبان شود [۱۳]. ACE2 می‌تواند آنژیوتانسین II را برای ساخت ۷-۱-Ang هیدرولیز کند [۶].

ACE2 عملکرد مهمی در پاتوژنز COVID-19 دارند. بنابراین سلول‌هایی که سطح بالایی از ACE2 را بیان می‌کنند، این پتانسیل را دارند که توسط ویروس هدف قرار بگیرند و آسیب ببینند [۷]. همان اندازه که متخصصان تولیدمثل نگران هستند، پزشکان و بیماران هنوز هم بهترین روش‌ها را برای رویارویی با چالش‌های پیش رو بررسی می‌کنند. به تعریف WHO، ناباروری یک بیماری سیستم تولیدمثلی است که باعث ناتوانی می‌شود و بیش از پنجاه میلیون زوج در کل جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۸]. در مواقعی که انسان با شرایط استرس‌زا روبه‌رو باشد، مانند شیوع COVID-19، خطرات تهدیدکننده انسان و اختلالات روان‌شناختی به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابند و باعث عصبانیت یا ترس غیرمنطقی می‌شوند که در نهایت از کیفیت رابطه جنسی کم می‌کند و همین‌طور می‌تواند باعث اختلالاتی در کیفیت اسپرم و تخمک انسان‌ها گردد [۹]. معاینه جسمی برای شروع تحقیقات و برخی روش‌های درمانی ضروری نیست. حداقل ۲ تجزیه و تحلیل مایع منی به درستی جمع‌آوری شده، لازم است. بر اساس تاریخچه و آزمایش‌های دیگر، بررسی پروفایل‌های هورمونی و آزمایش ژنتیکی می‌تواند توصیه شوند [۱]. بارداری سبب سرکوب سیستم ایمنی می‌گردد که منجر به ضعیف‌تر شدن زنان باردار نسبت به عفونت و عوامل بیماری‌زا می‌شود. بنابراین، عفونت COVID-19 ممکن است اثرات خطرناکی بر روی زنان باردار داشته باشد. اگرچه، برای یافتن تأثیر COVID-19 بر روی سرنوشت بارداری، مطالعات بیشتری لازم است [۱۰]. بنابراین، به علت وجود اطلاعات بسیار کم در مطالعات انجام شده بر روی رابطه بیماری کروناویروس با تولیدمثل انسان و حیوانات و بررسی آخرین ویژگی‌های پاتوفیزیولوژیک COVID-19-2019 nCoV، آگاهی از تأثیر پاندمی COVID-19 بر باروری زنان بسیار بااهمیت است [۲].

مواد و روش‌ها

برای یافتن مقالات و مطالعات انجام شده بر روی بیماری ویروس کرونا و تأثیر آن بر باروری، به هدف نوشتن این مطالعه مروری، در جولای ۲۰۲۰ به تحقیق در پایگاه‌های اطلاعاتی پاب مد و گوگل اسکولار پرداختیم. کلمات کلیدی که برای جستجو استفاده شدند، عبارتند از: (COVID-19) و (Sars-CoV-2) و (reproductive) و (Infertility یا fertility) و (ACE2) که به صورت انواع مختلفی از ترکیب این کلمات با یکدیگر جستجو انجام شد. مقالاتی که عنوان و یا چکیده غیرمرتبط داشتند، حذف شدند و در نهایت، مطالعاتی که بیشترین ارتباط را به موضوع داشتند، انتخاب گردیدند. هرچند که محدودیت‌های زمانی هنگام جستجو

ویروسی جفت را نشان می‌دهد [۱۹]. بررسی‌های Pereira و همکاران در سال ۲۰۰۹ و همین‌طور Barreta و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان داده است که ACE2 در سلول‌های گرانولوزای تخمدان گاو و موش بیان شده است که توسط گنادوتروپین‌ها کنترل می‌شود و در پیشرفت فولیکول نقش دارد [۲۰، ۲۱]. مطالعات Gonçaves و همکاران عملکرد اصلی سیستم رنین - آنژیوتانسین تخمدان (OVRAS) را در فیزیولوژی و اختلالات تخمدان گزارش کرده‌اند. به نظر می‌رسد OVRAS در پاتوفیزیولوژی سندروم افزایش تحریک تخمدانی (OHSS: ovarian hyperstimulation syndrome) نقش دارد. OVRAS فعال، با افزایش فعالیت ACE2، به نظر می‌رسد که نئوواسکولاریزاسیون را ترغیب می‌کند و نفوذپذیری مویرگی را افزایش می‌دهد که این‌ها از پیامدهای OHSS می‌باشند [۲۲]. طبق تحقیقات انجام‌شده، SARS-CoV-2 می‌تواند باعث اختلال در باروری زنان شود. SARS-CoV-2 می‌تواند به سلول‌های گرانولوزا و بافت تخمدان حمله کند و باعث کاهش کیفیت تخمک‌ها و عملکرد تخمدان‌ها و منجر به ناباروری یا سقط جنین شود. علاوه بر آن SARS-CoV-2 ممکن است به سلول‌های اپیتلیال آندومتر آسیب بزند و منجر به لانه‌گزینی زودرس جنین شود. اگرچه، هنوز هم گزارش نشده است که چگونه SARS-CoV-2 می‌تواند بر لوله فالوپ تأثیر بگذارد، بنابراین باید این موضوع در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرد [۹]. در مطالعه دیگری که توسط یان‌چینگ و همکاران در سال ۲۰۲۰ صورت گرفت، تأثیر بالقوه ACE2 / COVID-19 را در سیستم تولیدمثل زن ارزیابی کردند. ACE2 به‌طور گسترده‌ای در تخمدان، واژن، رحم و جفت بیان می‌شود. آنژیوتانسین ۱-۷ و ACE2 و Ang II، رشد فولیکول و تخمک‌گذاری، همین‌طور دژنراسیون کیسه زرده و آنژیوژنز را کنترل می‌کنند. علاوه بر این بر تغییرات معمول در بافت آندومتر و رشد جنین تأثیر می‌گذارند. با در نظر گرفتن همه این کارکردها، ACE2 / nCoV-2019 ممکن است به سیستم تولیدمثل زن آسیب برساند و منجر به اختلال قاعدگی، ناباروری و حتی سقط جنین شود [۶]. مطالعات اخیر Anifandis و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان می‌دهد که SARS-CoV-2 می‌تواند عملکرد تخمک را از طریق روش‌هایی که استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد، مختل کند [۲۳]. استرس اکسیداتیو باعث بی‌ثباتی کروموزومی و مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده می‌شود که مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده به‌عنوان مکانیسم اصلی در تخریب تخمک‌ها شناخته می‌شود [۲۴]. سندروم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز در زنانی، که در سن باروری هستند می‌باشد و مبتلایان معمولاً به دلیل اختلال در تخمک‌گذاری، نابارور هستند [۲۵]. گزارش شده است که الگوی بیان

ANG II از طریق گیرنده‌های آنژیوتانسین نوع ۱ (AT1) نتایج آسیب‌زایی را در ریه‌ها، کلیه‌ها، قلب و مغز اعمال می‌کند و از طریق محور ANG 1-7-Mas بر روی توازن و عملکرد صحیح بافت‌های حیاتی اثر می‌گذارد. ACE2 به‌طور گسترده‌ای در ارگان‌های مختلفی مانند: ریه، روده، کبد، قلب، کلیه، بیضه و تخمدان‌ها بیان می‌شود [۱۴]. گزارش شده است که بیان ACE2 دارای عواقبی است که آپوپتوز را به‌طور غیرمستقیم از طریق ایجاد TNF- α و افزایش بیان سروتونین تسهیل می‌کند و با گیرنده لوکوسیت شبه‌ایمونوگلوبولین مرتبط با التهاب عضو ۳ خانواده B (L1LRB3: Leucocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 3) همکاری می‌کند. این نتایج، مکانیسم بالقوه آسیب‌رساندن در بیماران آلوده به SARS-CoV-2 را نشان می‌دهند [۱۵]. SARS-CoV-2 با قدرت بیشتری نسبت به SARS-CoV-1 به لیگاند ACE2 متصل می‌شود، بنابراین قدرت بیماری‌زایی و قابلیت انتقال SARS-CoV-2 را از یک شخص به شخص دیگر افزایش می‌دهد [۱۴]. تشخیص گیرنده‌های ACE2 اولین مرحله از عفونت ویروسی است، بنابراین ACE2 می‌تواند عامل اصلی بیماری‌زایی، تروپسم سلول میزبان و بافت، و به دنبال آن‌ها تکثیر ویروس درون سلول میزبان باشد [۱۶]. بنابراین گیرنده‌های ACE2 عملکرد مهمی در پاتوژنز COVID-19 دارند. به همین خاطر، سلول‌هایی که سطح بالایی از ACE2 را بیان می‌کنند، می‌توانند توسط ویروس مورد هدف قرار بگیرند و آسیب ببینند [۷]. تأثیر ویروس کرونا بر ناباروری زنان به واسطه ACE2:

ویروس کرونا از طریق گیرنده سلولی مشابه ACE2 وارد سلول‌های میزبان هدف می‌شود. از نظر تنوری، بافت‌هایی که بیان بالایی از ACE2 دارند، از جنبه عفونت توسط ویروس ضعیف‌ترین هستند [۹]. بیان وابسته به گنادوتروپین ACE2 در تخمدان‌های زنان گزارش شده است [۱۳]. در مطالعه Jiewen fu و همکاران، پروفایل بیان mRNA برای ژن ACE2 در انسان از داده‌های توالی RNA بررسی شد. میزان رهاسازی ACE2 به واحد RPKM در ریه ۰/۳۴۵ و در تخمدان ۰/۱۹۴ بود [۱۷]. در سیستم رنین - آنژیوتانسین (RAS)، ACE2 نقش آنژیومی دارد. حال RAS به‌عنوان داشتن یک عملکرد مهم در فیزیولوژی ارگان‌های مختلف، شامل بیضه‌ها و تخمدان‌ها توضیح داده می‌شود [۲]. تا به حال، آسیب سیستم تناسلی زنان توسط COVID-19 تأیید نشده است. اما RAS که در مراحل تولیدمثل زن به‌عنوان مثال استروئیدوژنز، فولیکولوژنز، بلوغ تخمک و حتی تخمک‌گذاری نقش دارد، ممکن است تأثیرگذار باشد [۱۸]. علاوه بر این‌ها، با توجه به نتایج مطالعه Zeng و همکاران در سال ۲۰۲۰ بیان ACE2 در جفت بیشتر از ریه است و این احتمال عفونت

ویروس به کمک ACE2 با هجوم به بافت‌های تناسلی زنانه، می‌تواند در روند استروئیدوژنز، فولیکولوژنز، بلوغ تخمک و حتی تخمک‌گذاری اثر گذارد و به دنبال آن باعث کاهش کیفیت تخمک‌ها و عملکرد تخمدان‌ها شود و در نهایت ممکن است حتی منجر به اختلال قاعدگی، لانه‌گزینی زودرس جنین، سقط جنین و حتی ناباروری شود. در نهایت لازم به ذکر است که در حال حاضر، هیچ مدرکی در دست نیست که ویروس SARS-CoV-2 از گیرنده‌های ACE2 در سیستم تولیدمثل به چه صورت استفاده می‌کند یا چه تأثیری در کیفیت تخمک، بارداری متعاقب آن یا رشد جنین دارد؛ اما شواهد بر اساس مطالعات گذشته روی سایر ویروس‌های این خانواده و تطبیق آن‌ها با دانش امروزی از کروناویروس جدید، نمی‌توانند این فرضیه را رد کنند که SARS-CoV-2 ممکن است سیستم تناسلی زنانه را تحت تأثیر قرار دهد. مطالعات بیشتر و همین‌طور روی بیمارهای بیشتری پیشنهاد می‌شود تا دانش در مورد تأثیر COVID-19 بر باروری انسان افزایش دهد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از حمایت‌های معنوی دانشگاه علوم پزشکی ایران تشکر می‌نمایم.

References:

- [1] Witherspoon L, Fitzpatrick R, Patel P, Flannigan R, Roberts MT, Krakowsky Y, et al. Clinical pearls to managing men's health conditions during the COVID-19 pandemic. *Can Urol Assoc J* 2020; 14(5): E161-6.
- [2] Cavalcante MB, Sarno M, da Silva AC, Araujo Júnior E, Barini R. Is there any possible link between COVID-19 and human infertility?. *J Maternal Fetal Neonatal Med* 2020: 1-2.
- [3] Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* 2020; 92(6): 568-76.
- [4] Qiao J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? *Lancet* 2020; 395(10226): 760-2.
- [5] Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000; 87(5): e1-9.
- [6] Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod* 2020; 26(6): 367-73.
- [7] Abobaker A, Raba AA. Does COVID-19 affect male fertility? *World J Urol* 2020; 1-2.

اجزای مولکولی و هورمونی در آندومتر بیماران PCOS با زنان سالم تفاوت دارد [۲۶]. در مطالعه Qin و همکاران که بیان محور Mas -Ang (1-7)-ACE2 را در آندومتر بیماران مبتلا به PCOS بررسی کردند، بیان mRNA مربوط به ACE2 در گروه بیماران PCOS بیشتر از گروه کنترل بوده است. افزایش بیان mRNA مربوط به ACE2 در آندومتر PCOS ممکن است بر رشد و تکامل آندومتر تأثیر بگذارد و در روند پاتولوژیک PCOS نقش داشته باشد [۲۷].

نتیجه‌گیری

تا به امروز، هیچ گزارشی از حضور ویروس در سیستم تولیدمثل زنان، مایع آمیوتیک یا مایعات صفاتی و ترشحات واژن گزارش نشده است؛ اما طبق تحقیقات انجام شده، SARS-CoV-2 توانایی ایجاد اختلال در باروری زنان را دارد. این ویروس به کمک ACE2 با هجوم به بافت‌های تناسلی زنانه، می‌تواند در روند استروئیدوژنز، فولیکولوژنز، بلوغ تخمک و حتی تخمک‌گذاری اثر گذارد. با وجود این‌که هیچ مطالعه‌ای ثابت نکرده است که آیا گامت‌های زن می‌توانند به‌طور مستقیم تحت تأثیر عفونت با SARS-CoV-2 یا سایر ویروس‌های خانواده کرونا قرار گیرند یا خیر؟ این

- [8] Geber S, Prates N, Sampaio M, Valle M, Meseguer M. COVID-19 should be a novel indication for fertility preservation. *JBRA assisted reproduction*. Brazil; 2020.
- [9] Li R, Yin T, Fang F, Li Q, Chen J, Wang Y, et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2020; 41(1): 89-95.
- [10] Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99(4): 439-42.
- [11] Ortega JT, Serrano ML, Pujol FH, Rangel HR. Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: An in silico analysis. *EXCLI J* 2020; 19: 410.
- [12] Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol* 2016; 3: 237-61.
- [13] Segars J, Katler Q, McQueen DB, Kotlyar A, Glenn T, Knight Z, et al. Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known? *Fertil Steril* 2020; 113(6): 1140-9.
- [14] Younis JS, Abassi Z, Skorecki K. Is there an impact of the COVID-19 pandemic on male fertility? The ACE2 connection. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 318(6): E878-80.

- [15] Shen Q, Xiao X, Aierken A, Liao M, Hua J. The ACE2 expression in Sertoli cells and Germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med* 2020; 24(16): 9472-9477.
- [16] Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020; 46(4): 586-90.
- [17] Fu J, Zhou B, Zhang L, Balaji KS, Wei C, Liu X, et al. Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Mol Biol Rep* 2020; 47(6): 4383-92.
- [18] Reis FM, Bouissou DR, Pereira VM, Camargos AF, dos Reis AM, Santos RA. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 176-81.
- [19] Zeng L, Xia S, Yuan W. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China [published online ahead of print March 26, 2020]. *JAMA Pediatr*.
- [20] Pereira VM, Reis FM, Santos RAS, Cassali GD, Santos SHS, Honorato-Sampaio K, et al. Gonadotropin Stimulation Increases the Expression of Angiotensin-(1-7) and Mas Receptor in the Rat Ovary. *Reprod Sci* 2009; 16(12): 1165-74.
- [21] Barreta MH, Gasperin BG, Ferreira R, Rovani M, Pereira GR, Bohrer RC, et al. The components of the angiotensin-(1-7) system are differentially expressed during follicular wave in cattle. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst*. 2015;16(2):275-83.
- [22] Gonçalves PB, Ferreira R, Gasperin B, Oliveira JF. Role of angiotensin in ovarian follicular development and ovulation in mammals: a review of recent advances. *Reproduction* 2012; 143(1): 11-20.
- [23] Anifandis G, Messini CI, Daponte A, Messinis IE. COVID-19 and fertility: a virtual reality. *Reprod Biomed Online* 2020; 41(2): 157-9.
- [24] Asadi E, Shabani R, Ghafari S, Golalipour MJ. Preventing effect of vitamin E on oocytes apoptosis in morphinetreated mice. *Int J Morphol* 2013; 31(2): 533-8.
- [25] Amjadi F, Mehdizadeh M, Ashrafi M, Nasrabadi D, Taleahmad S, Mirzaei M, et al. Distinct changes in the proteome profile of endometrial tissues in polycystic ovary syndrome compared with healthy fertile women. *Reprod Biomed Online* 2018; 37(2): 184-200.
- [26] Mehdinejadani S, Amidi F, Mehdizadeh M, Barati M, Safdarian L, Aflatoonian R, et al. The effects of letrozole and clomiphene citrate on ligands expression of Wnt3, Wnt7a, and Wnt8b in proliferative endometrium of women with Polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34(9): 775-80.
- [27] Qin S, Zhou Y, Liu Y, Shen H, Li X, Yan X, et al. [Expression and significance of ACE2-Ang-(1-7)-Mas axis in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013; 93(25): 1989-92.