

Czynność skurczowa macicy przed transferem zarodków jako nowy punkt docelowy farmakoterapii w leczeniu niepłodności

Uterine contractile activity at Embryo Transfer – as a new pharmacotherapeutic target in assisted reproduction

Piotr Pierzyński, Monika Zbucka-Krętowska

Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

Streszczenie

Aktywność skurczowa macicy nieciążarnej odgrywa znaczącą rolę w rozrodzie, warunkując transport nasienia w drogach rodnych, jak również transport i pozycjonowanie implantującego się zarodka w jamie macicy. Poza miesiączką, skurcze macicy nieciążarnej są zwykle nieodczuwalne i ich wpływ na powodzenie rozrodu nie jest przedmiotem rutynowej oceny klinicznej. Głównymi czynnikami działającym naskurczowo w macicy są wytwarzane lokalnie w endometrium oksytocyna i prostaglandyny. Synteza oksytocyny i ekspresja jej receptorów zwiększa się ze wzrostem stężeń estradiolu w fazie folikularnej, osiągając swoje maksimum przed owulacją. W cyklach stymulowanych, gdzie obserwuje się suprafizjologiczne stężenia estradiolu czynność skurczowa macicy nasila się. Nadmierna kurczliwość macicy przed transferem zarodków wiąże się ze zmniejszeniem szans na implantację. Nasilone skurcze obserwowane są u około jednej trzeciej kobiet poddawanych stymulacji mnogiego jajczkowania. Ich nieinwazyjna ocena mogłaby pozwolić na wyselekcjonowanie grupy docelowej do farmakoterapii. W tym celu można stosować zapis obrazów ultrasonograficznych macicy oraz analizę zmian kształtu endometrium i przyległych do jamy macicy obszarów mięśniówki, tzw. endometrial interface.

Leczenie nadmiernej czynności skurczowej macicy przed transferem zarodków mogłoby poprawiać szanse na ich implantację. Zastosowanie leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, beta-mimetyków czy spazmolityków nie wiąże się jednak z poprawą odsetka ciąż w leczeniu niepłodności. Potencjalnymi punktami uchwytu nowych, swoiście działających leków mogą być receptory oksytocynowe. Praca omawia znaczenie czynności skurczowej macicy w implantacji zarodków oraz możliwości wykorzystania antagonistów oksytocyny w leczeniu niepłodności.

Słowa kluczowe: **antagonista oksytocyny / skurcze macicy / transfer zarodków / implantacja zarodków /**

Adres do korespondencji:

Piotr Pierzyński, Monika Zbucka-Krętowska
Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
M. Skłodowskiej – Curie 24a, 15-276 Białystok, Polska
Tel 85 7468343, Fax 85 7468818
e-mail: piotr.pierzynski@gmail.com

Otrzymano: 12.12.2013
Zaakceptowano do druku: 02.03.2014

Piotr Pierzyński, Monika Zbucka-Krętowska. Czynność skurczowa macicy przed transferem zarodków jako nowy punkt docelowy farmakoterapii...

Abstract

Uterine contractile activity plays an important role in the reproduction of mammals, influencing sperm transport in the genital tract and positioning of the implanting embryo within the uterine cavity. In humans, apart from the time of menses, the activity of a non-pregnant uterus is usually not perceived, and it is also not a subject of any routine clinical testing. Major contractile factors in non-gravid uteri are oxytocin and prostaglandins, locally produced within the endometrium. Oxytocin synthesis and expression of its receptors is gradually increasing in the follicular phase, following an increase in estrogen levels, and reaches its peak in the periovulatory period. In stimulated cycles, where supraphysiological estradiol concentrations are present, uterine contractile activity can be elevated. Exaggerated uterine contractions before embryo transfer are observed in one third of women undergoing controlled ovarian stimulation. Detection of such patients could enable their qualification for pharmacologic treatment. Evaluation of uterine contractions in such cases should be done non-invasively in order to avoid any endometrial trauma. Ultrasound evaluation of the movements of endometrial interface can be applied.

Pharmacologic treatment of elevated uterine contractility before embryo transfer could improve the success rates of fertility treatments. So far, application of beta mimetics or non-steroid anti-inflammatory drugs has not been associated with any progress. Oxytocin receptor system in the myometrium and the endometrium is a potential target for new class of medications aiming to improve implantation rates. This review summarizes up-to-date knowledge on the significance of uterine contractile activity in embryo implantation and describes the emerging new treatment targets in assisted reproduction.

Key words: **oxytocin antagonist / uterine contractions / embryo transfer / embryo implantation /**

Wstęp

Czynność skurczowa macicy nieciężarnej odgrywa znaczącą rolę na każdym etapie cyklu miesięczkowego, warunkując prawidłowy przebieg miesiączki, transport nasienia w drogach rodnych jak również transportu i pozycjonowania implantującego się zarodka [1-3]. Nadmierna czynność skurczowa macicy w czasie miesiączki odbierana jest jako bolesna z uwagi na znaczną, lokalną produkcję molekuli stanu zapalnego nasilających skurcze oraz działających bezpośrednio na zakończenia bólowe i nerwy układu wegetatywnego w macicy [4]. Po miesiączce, wzrastające stężenie estradiolu w fazie folikularnej wpływa na zmianę profilu kurczliwości macicy [5]. W okresie okołowoulacyjnym regulacja transportu nasienia w drogach rodnych zachodzi przy udziale skurczów wstępujących, skierowanych od szyjki w kierunku dna macicy, które dodatkowo skierowane są w stronę, gdzie doszło do owulacji [6]. W badaniach *in vivo* nad transportem znakowanych mikrosfer, czas potrzebny do przebycia szyjki i jamy macicy wynosił średnio 2 minuty czyli szybciej od ruchu progresywnego plemników [7].

Po owulacji, zwiększające się stężenia progesteronu działają rozkurczowo na myometrium [1]. Minimum aktywności skurczowej macicy po owulacji pokrywa się z okienkiem implantacyjnym. Po implantacji zarodka, progesteron produkowany przez ciało żółte stymulowane hCG utrzymuje małą aktywność skurczową macicy [8]. W przypadku ciąży, zmniejszające się stężenia progesteronu prowadzą do nasilenia skurczów macicy poprzedzającego miesiączkę [9].

W cyklach ze stymulacją mnogiego jajczkowania w przebiegu leczenia z zapłodnieniem pozaustrojowym i transferem zarodków (IVF-ET) obserwuje się suprafizjologiczne stężenie estradiolu, wpływające na nasilenie czynności skurczowej macicy [10]. Nasilona czynność skurczowa w czasie transferu zarodków może być obecna nawet u 30% pacjentek, u których obserwuje się nawet 3-krotnie mniejsze odsetki ciąży w porównaniu do kobiet bez nadmiernej kurczliwości macicy [11]. Jak dotąd,

czynność skurczowa macicy przed transferem zarodków nie była przedmiotem rutynowej analizy klinicznej, głównie z powodu trudności w jej nieinwazyjnym pomiarze. Takie możliwości stwarza obecnie analiza obrazu USG macicy. Ruchy endometrium i przylegających do jamy macicy warstw myometrium są wykładnikiem czynności skurczowej macicy, a użycie specjalnych systemów analizy obrazu USG pozwala na ich wykrycie [12].

Podawanie leków z grupy antagonistów oksytocyny selektywnie zmniejsza kurczliwość macicy ciężarnej i nieciężarnej [13, 14]. Wstępne, korzystne doniesienia na temat zastosowania leków z tej grupy przed transferem zarodków wskazują na zwiększenie przez nie szans na implantację i sukces leczenia niepłodności [15-19].

Artykuł omawia znaczenie czynności skurczowej macicy nieciężarnej w aspekcie rozrodu w cyklach naturalnych i stymulowanych oraz wskazuje na potencjalne nowe zastosowanie antagonistów oksytocyny jako czynnika mogącego zwiększać skuteczność leczenia IVF-ET.

Mediatory czynności skurczowej w macicy nieciężarnej

Głównymi czynnikami naskurczowymi w macicy nieciężarnej są oksytocyna i prostaglandyny lokalnie wytwarzane w endometrium [20]. Aktywacja receptorów oksytocyny w myometrium skutkuje mobilizacją wapnia wewnątrzkomórkowego prowadzącą do skurczu [21]. Maciczna synteza oksytocyny jest regulowana przez estradiol i progesteron [22]. W modelach zwierzęcych oksytocyna zwiększa sekrecję prostaglandyny PGF_{2a} w komórkach endometrium i doczesnej oraz ekspresję receptora PGF_{2a} w myometrium [23, 24]. Stężenia oksytocyny w osoczu oraz profil ekspresji mRNA oksytocyny w endometrium zwiększają się w fazie folikularnej, osiągając maksimum przed owulacją, zmniejszając się następnie w fazie lutealnej [22, 25]. W cyklach ze stymulacją mnogiego jajczkowania obserwuje się 10-15 krotnie większe od fizjologicznych stężenia estradiolu [26]. Nadmierna ekspozycja na estradiol może wiązać się ze

Piotr Pierzyński, Monika Zbucka-Krętowska. *Czynność skurczowa macicy przed transferem zarodków jako nowy punkt docelowy farmakoterapii...*

zwiększoną stymulacją syntezy oksytocyny i ekspresji jej receptorów [27]. W końcowej fazie stymulacji jajczkowania może to przypominać sytuację endokrynologiczną w III trymestrze ciąży, gdzie dochodzi do ponad 300-krotnego zwiększenia się poziomu receptorów oksytocynowych w myometrium, dodatkową tego konsekwencją będzie zwiększenie endometrialnej syntezy oksytocyny i jej receptorów oraz pośrednio, zwiększenie wytwarzania PGF_{2a} [28, 29]. Ekspresja prostaglandyny PGF_{2a} prowadzi do zmniejszenia ukrwienia endometrium, co niekorzystnie wpływa na przeżywalność implantujących się zarodków [30].

Czynność skurczowa macicy w cyklach naturalnych i stymulowanych

W cyklach naturalnych, po okresie nasilonej aktywności skurczowej skierowanej od dna macicy w kierunku szyjki, występującej w czasie miesiączki, w fazie folikularnej następuje odwrócenie kierunku skurczów [6]. Skierowane od szyjki w kierunku dna macicy skurcze pełnią rolę wspomagającą transport nasienia. Aktywność skurczowa macicy w tym czasie zwiększa się pod wpływem zwiększających się stężeń estradiolu, przy dodatkowym udziale prostaglandyn i oksytocyny [31].

W badaniach Kunz i wsp., którzy podawali naszyjkowo znakowane izotopowo mikrosfery o rozmiarach plemników, przejście próbek z kanału szyjki do części bańkowej jajowodu zajmowało około 2 minut [7]. Transport wewnątrz macicy skierowany był w stronę owulującego jajnika [2]. Dane na temat wpływu skurczów macicy podczas orgazmu na transport nasienia nie potwierdziły tezy, iż stanowi to element promujący zajście w ciążę [32]. Po owulacji, w wyniku zmniejszenia się stężenia estradiolu i zwiększenia stężeń progesteronu dochodzi do zmniejszenia się intensywności i zmiany charakteru skurczów macicy, co prawdopodobnie promuje implantację blastocysty w dnie macicy [33]. Minimum aktywności skurczowej zbiega się z okienkiem implantacyjnym [34].

W cyklach stymulowanych obserwuje się znaczne nasilenie się czynności skurczowej w trakcie stymulacji jajczkowania, korelujące ze stężeniami estradiolu [8]. Zabieg pobrania komórek jajowych dodatkowo je nasila poprzez wydzielanie mediatorów stanu zapalnego [35]. Aktywność skurczowa macicy pozostaje nasiloną przez około 3 dni po pobraniu komórek jajowych, stopniowo zmniejszając swoją intensywność wraz z czasem ekspozycji na wsparcie lutealne [8].

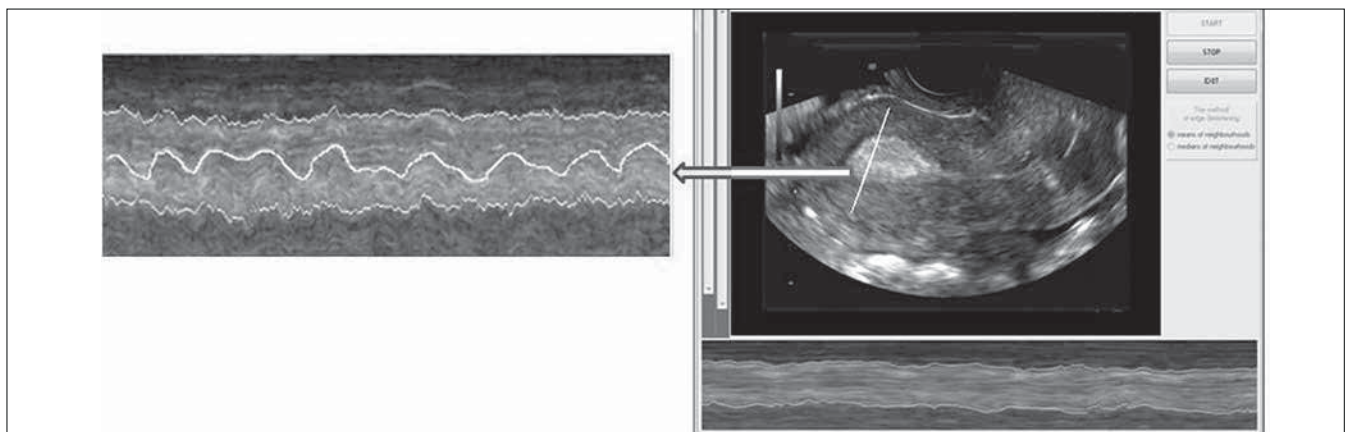
Czynność skurczowa macicy w cyklach stymulowanych jest najmniejsza po około 5-6 dniach od pobrania komórek jajowych – w czasie transferu blastocysty, co prawdopodobnie jest jednym z elementów warunkujących większą skuteczność transferu blastocyst [36].

Ocena czynności skurczowej macicy

Pomiar czynności skurczowej macicy nieciążarnej można prowadzić metodami bezpośrednimi lub pośrednimi [34]. Metody bezpośrednie takie jak ocena ciśnienia wewnątrzmacicznego czy pomiary elektromiograficzne są badaniami inwazyjnymi [9, 37]. Zastosowanie tych metod wymaga wprowadzenia cewnika/sondy do jamy macicy, co może podrażniać szyjkę macicy, uszkadzać endometrium i zwiększać lokalne stężenia oksytocyny, stymulując skurcze macicy [27]. Pomiary ciśnienia wewnątrzmacicznego pozwalają na ocenę amplitudy i częstości występowania skurczów [33]. Zastosowanie wielosensorowych cewników do oceny ciśnienia wewnątrzmacicznego w połączeniu z zaawansowaną analizą uzyskiwanych sygnałów pozwala również na określenie kierunku rozchodzenia się fali skurczowej [3]. Pomiary elektromiograficzne bardziej ukierunkowane są na wykrywanie skurczów i ewentualnie drogi ich progresji [38].

Ocena pośrednia czynności skurczowej macicy odbywa się w sposób nieinwazyjny. Wśród pomiarów pośrednich, obiecujące wydaje się zastosowanie oceny impedancji elektrycznej do pomiarów czynności skurczowej oraz analiza obrazów ultrasonograficznych [12, 39]. W warunkach klinicznych analiza nagrań obrazu USG przezpochwowego jest rozwiązaniem możliwym do szerokiego zastosowania [40]. Danymi wejściowymi do takiej analizy są kilkuminutowe sekwencje filmowe z aparatu USG obrazujące strzałkowy przekrój trzonu macicy. Kilkukrotne przyspieszenie nagranych obrazów oraz analiza wychyleń punktów leżących na linii prostopadłej do osi długiej macicy pozwalają na oszacowanie częstości skurczów macicy (Rycina 1), [41].

W badaniach Fanchin i wsp. stosujących taką metodę oceny czynności skurczowej macicy wykazano, że kobiety z nasiloną czynnością skurczową macicy miały ponad 3 krotnie mniejsze szanse na sukces leczenia *in vitro* od kobiet, u których czynność skurczowa macicy była znacznie mniejsza [11]. Daje to podstawy do prowadzenia badań oceniających wpływ zmniejszenia nadmiernej czynności skurczowej macicy przed transferem zarodków na szanse na implantację [27].



Rycina 1. Zasada nieinwazyjnej oceny czynności skurczowej macicy w analizie obrazu USG.

Panel prawy – program komputerowy analizujący ruchy endometrium na zapisie filmu z badania USG przekroju strzałkowego macicy.
Panel lewy – zapis w sekwencji typu M-mode z zaznaczonymi odchyleniami odpowiadającymi skurczom macicy.

Piotr Pierzyński, Monika Zbucka-Krętowska. Czynność skurczowa macicy przed transferem zarodków jako nowy punkt docelowy farmakoterapii...

Farmakologia nadmiernej czynności skurczowej macicy w rozrodzie wspomaganym

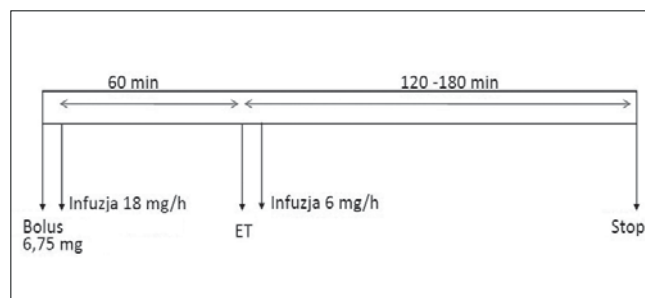
Pomimo wstępnych, obiecujących wyników, leczenie tokolityczne u kobiet przechodzących procedurę transferu zarodków prowadzone przy wykorzystaniu beta mimetyków czy niesteroidowych leków przeciwzapalnych nie przyniosło poprawy szans na ciążę [42-44]. Antagoniści oksytocyny są nową klasą leków pierwotnie zarejestrowaną do leczenia zagrażającego porodu przedwczesnego. Wysoka swoistość przekładająca się na korzystny profil bezpieczeństwa pozwala na rozpatrywanie tej klasy leków jako alternatywy do wymienionych powyżej w zastosowaniu u pacjentek poddawanych transferowi zarodków [27]. Dodatkowym mechanizmem działania antagonistów oksytocyny, mogącym promować implantację zarodków jest fakt zmniejszenia przez nich wewnątrzmacicznej produkcji prostaglandyny $PGF_{2\alpha}$, co może antagonizować mediowany przez tę substancję efekt zmniejszenia perfuzji macicy i na modelach zwierzęcych prowadzi do zmniejszenia odsetków implantacji zarodków [45]. Jak wykazano, selektywne zablokowanie receptorów oksytocynowych hamuje skurcze macicy oraz zmniejsza uwalnianie $PGF_{2\alpha}$ w myometrium [45]. Antagonizm receptorów oksytocyny mógłby poprawiać receptywność macicy na drodze zmniejszenia czynności skurczowej macicy oraz zahamowania osi $PGF_{2\alpha}$ / oksytocyna w macicy.

W chwili obecnej, atosiban jest jedynym antagonistą receptorów oksytocynowych, i wazopresynowych typu V_{1A} , zarejestrowanym w Unii Europejskiej do leczenia tokolitycznego w zagrażającym porodzie przedwczesnym. Lek ten charakteryzuje się wysoką swoistością działania oraz małym ryzykiem działań niepożądanych [14]. Półokres trwania atosibanu w osoczu wynosi 7-14 minut, a stabilne stężenia osoczowe osiągane są po około 60 minutach od rozpoczęcia podawania [14, 46]. Zgodnie z profilem działania należałoby oczekiwać, że zastosowanie atosibanu u pacjentek przed i w czasie transferu zarodków powinno zmniejszyć czynność skurczową macicy, co mogłoby skutkować zwiększeniem szans na implantację [27, 46].

Pierwsze zastosowanie kliniczne atosibanu podjęto u 42 letniej pacjentki z wywiadem 7 zakończonych niepowodzeniem – klinicznie łatwych - transferów zarodków, w trakcie których przetransferowano łącznie 12 zarodków dobrej jakości [27]. Badanie poprzedzono oceną embriotoksyczności tego leku, która potwierdziła brak wpływu toksycznego przy stężeniach do 50 razy większych od stężeń terapeutycznych [47]. Zastosowany schemat dawkowania leku przedstawiono na Rycinie 2. Użycie atosibanu wiązało się ze znaczącą redukcją ilości skurczów – 11 vs. 4 skurcze na 4 minuty zapisu. Leczenie niepłodności w opisywanym cyklu zakończyło się urodzeniem dwóch zdrowych dzieci [27].

Hipoteza na temat korzystnego działania atosibanu na implantację zarodków znalazła również potwierdzenie w pracy Liang i wsp, którzy oceniali zastosowanie tego leku u kobiet z nawracającymi niepowodzeniami leczenia niepłodności [18]. W badaniach Blockeel i wsp. nad czynnością skurczową macicy u dawczyń komórek jajowych wykazano, że atosiban znacząco zmniejszał czynność skurczową macicy u kobiet po pobraniu komórek jajowych [48].

W badaniu randomizowanym z grupą kontrolną grupy Moraloglu i wsp. przeprowadzonym na 160 pacjentkach zastosowanie atosibanu wiązało się ze znacząco lepszymi od placebo od-



Rycina 2. Schemat podawania atosibanu w czasie transferu zarodków odpowiadający zaleceniom rejestracyjnym do leczenia porodu przedwczesnego, użyty w czasie pierwszorazowego użycia leku w nowym wskazaniu [27].

setkami implantacji zarodków (46.7% vs. 28.9%) [19]. Wyniki te korzystnie świadczą na rzecz możliwości poprawy wyników przy dodatkowym podawaniu tego leku bezpośrednio przed, w czasie i po transferze zarodków.

W prospektywnym badaniu kohortowym Lan i wsp. przeprowadzonym na grupie 71 niepłodnych pacjentek z niepowodzeniami leczenia niepłodności (z wywiadem średnio 4,8 przebytych transferów zarodków) atosiban zmniejszał częstotliwość skurczów macicy [17]. Redukcja skurczów była proporcjonalna do nasilenia podstawowej czynności skurczowej. Podawanie atosibanu wiązało się z poprawą szans na dodatni test ciążowy i ciążę kliniczną niezależnie od nasilenia podstawowej czynności skurczowej. Odsetki ciąż w badanej grupie osiągnęły 43,7%. Fakt zwiększenia się odsetków ciąż również w grupie pacjentek z miernie nasiloną czynnością skurczową może wskazywać na dodatkowy, poza redukowaniem czynności skurczowej mechanizm promujący implantację zarodków [17].

Perspektywy na przyszłość

Nasilenie czynności skurczowej macicy przed transferem zarodków może stanowić niezależny czynnik predykcyjny powodzenia leczenia niepłodności, obok innych czynników takich jak jakość zarodków [49]. Włączenie oceny czynności skurczowej może pozwolić na wyselekcjonowanie grupy pacjentek, u których leczenie zmniejszające skurcze macicy byłoby najbardziej skuteczne. Skuteczność klinicznego użycia antagonistów oksytocyny w nowym wskazaniu wymaga dalszego potwierdzenia efektów ich działania w badaniach randomizowanych oceniających również odsetki ciąż klinicznych i żywych urodzeń. Zastosowanie atosibanu przed transferem zarodków jest obecnie typowym użyciem pozarejestracyjnym (tzw. *off label application*). W obecnym stanie wiedzy powinno być ono prowadzone w warunkach badania klinicznego, po uzyskaniu zgody lokalnej Komisji Bioetycznej. Atosiban jest lekiem, który w związku ze stosunkowo krótkim czasem działania musi być podawany w ciągłej infuzji dożylniej, co może stwarzać problemy logistyczne. Jego następcą, barusiban jest selektywnym antagonistą oksytocyny o przedłużonym działaniu (okres półtrwania po podaniu podskórnym to około 7 godzin) [50]. W chwili obecnej lek ten jest oceniany w badaniu klinicznym II fazy [51]. Powodzenie drugiej fazy badań klinicznych może oznaczać, że w ciągu najbliższych kilku lat lek ten ma szansę na rejestrację we wskazaniu leczenia wspomagającego implantację podczas transferu zarodków.

Rejestracja użycia antagonistów oksytocyny w nowym wskazaniu będzie wymagała dalszego potwierdzenia efektów

Piotr Pierzyński, Monika Zbucka-Krętowska. *Czynność skurczowa macicy przed transferem zarodków jako nowy punkt docelowy farmakoterapii...*

ich działania w szeroko zakrojonych badaniach klinicznych. Dotychczas zgromadzone dane w tym temacie wskazują, iż może być ono obiecującą drogą do dodatkowego zwiększenia skuteczności leczenia niepłodności.

Oświadczenie autorów

1. Piotr Pierzyński – autor koncepcji i założeń pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Monika Zbucka-Krętowska – zebranie i analiza materiału, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa.

Źródło finansowania: Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów: Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo

1. Bulletti C, de Ziegler D. Uterine contractility and embryo implantation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006, 18 (4), 473-484.
2. Kunz G, Leyendecker G. Uterine peristaltic activity during the menstrual cycle: characterization, regulation, function and dysfunction. *Reprod Biomed Online*. 2002, 4 Suppl 3, 5-9.
3. Oczeretko E, Swiatecka J, Kitlas A, [et al.]. Visualization of synchronization of the uterine contraction signals: running cross-correlation and wavelet running cross-correlation methods. *Med Eng Phys*. 2006, 28 (1), 75-81.
4. Mrugacz G, Grygoruk C, Sleszynski P, [et al.]. Etiopathogenesis of dysmenorrhea. *Med Wieku Rozwoj*. 2013, 17 (1), 85-89. Polish.
5. de Ziegler D, Bulletti C, Fanchin R, [et al.]. Contractility of the nonpregnant uterus: the follicular phase. *Ann NY Acad Sci*. 2001, 943, 172-184.
6. Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Oxytocin—a stimulator of directed sperm transport in humans. *Reprod Biomed Online*. 2007, 14 (1), 32-39.
7. Kunz G, Beil D, Deiniger H, [et al.]. The uterine peristaltic pump. Normal and impeded sperm transport within the female genital tract. *Adv Exptl Med Biol*. 1997, 424, 267-277.
8. Fanchin R, Ayoubi JM, Righini C, [et al.]. Uterine contractility decreases at the time of blastocyst transfers. *Hum Reprod*. 2001, 16 (6), 1115-1119.
9. Bulletti C, Ziegler DE, Setti PL, [et al.]. The patterns of uterine contractility in normal menstruating women: from physiology to pathology. *Ann NY Acad Sci*. 2004, 1034, 64-83.
10. Fanchin R, Ayoubi JM, Olivennes F, [et al.]. Hormonal influence on the uterine contractility during ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2000, 15, Suppl 1, 90-100.
11. Fanchin R, Righini C, Olivennes F, [et al.]. Uterine contractions at the time of embryo transfer alter pregnancy rates after in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1998, 13 (7), 1968-1974.
12. Lesny P, Killick SR. The junctional zone of the uterus and its contractions. *BJOG*. 2004, 111 (11), 1182-1189.
13. Akerlund M. Targeting the oxytocin receptor to relax the myometrium. *Exp Opin Ther Targets*. 2006, 10 (3), 423-427.
14. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, [et al.]. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol*. 2000, 182 (5), 1173-1183.
15. Chou PY, Wu MH, Pan HA, [et al.]. Use of an oxytocin antagonist in in vitro fertilization-embryo transfer for women with repeated implantation failure: a retrospective study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2011, 50 (2), 136-140.
16. Kalmantis K, Loutradis D, Lymeropoulos E, [et al.]. Three Dimensional Power Doppler evaluation of human endometrium after administration of oxytocin receptor antagonist (OTRa) in an IVF program. *Arch Gynecol Obstet*. 2012, 285 (1), 265-270.
17. Lan VT, Khang VN, Nhu GH, Tuong HM. Atosiban improves implantation and pregnancy rates in patients with repeated implantation failure. *Reprod Biomed Online*. 2012, 25 (3), 254-260.
18. Liang YL, Kuo TC, Hung KH, [et al.]. Oxytocin antagonist for repeated implantation failure and delay of delivery. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009, 48 (3), 314-316.
19. Moraloglu O, Tonguc E, Var T, [et al.]. Treatment with oxytocin antagonists before embryo transfer may increase implantation rates after IVF. *Reprod Biomed Online*. 2010, 21 (3), 338-343.
20. Akerlund M. Involvement of oxytocin and vasopressin in the pathophysiology of preterm labor and primary dysmenorrhea. *Prog Brain Res*. 2002, 139, 359-365.
21. Mackenzie LW, Word RA, Casey ML, Stull JT. Myosin light chain phosphorylation in human myometrial smooth muscle cells. *Am J Physiol*. 1990, 258 (1 Pt 1), C92-98.
22. Chibbar R, Wong S, Miller FD, Mitchell BF. Estrogen stimulates oxytocin gene expression in human chorio-decidua. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995, 80 (2), 567-572.
23. Uzumcu M, Carnahan KG, Braileanu GT, Mirando MA. Oxytocin-stimulated phosphoinositide hydrolysis and prostaglandin F2alpha secretion by luminal epithelial, glandular epithelial and stromal cells from pig endometrium. II. Responses of cyclic, pregnant and pseudopregnant pigs on days 12 and 16 post oestrus. *Reprod Fert Dev*. 2000, 12 (3-4), 157-164.
24. Liang Z, Sooranna SR, Engineer N, [et al.]. Prostaglandin F2-alpha receptor regulation in human uterine myocytes. *Mol Hum Reprod*. 2008, 14 (4), 215-223.
25. Salonia A, Nappi RE, Pontillo M, [et al.]. Menstrual cycle-related changes in plasma oxytocin are relevant to normal sexual function in healthy women. *Horm Behav*. 2005, 47 (2), 164-169.
26. Fritz M, Speroff L. Induction of Ovulation. In: *Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 8th Edition. Eds. Fritz M, Speroff L, Wolters Kluwer Health / Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
27. Pierzynski P, Reinheimer TM, Kuczynski W. Oxytocin antagonists may improve infertility treatment. *Fertil Steril*. 2007, 88 (1), 213 e19-22.
28. Kimura T, Takemura M, Nomura S, [et al.]. Expression of oxytocin receptor in human pregnant myometrium. *Endocrinology*. 1996, 137 (2), 780-785.
29. Richter ON, Kubler K, Schmolling J, [et al.]. Oxytocin receptor gene expression of estrogen-stimulated human myometrium in extracorporeally perfused non-pregnant uteri. *Mol Hum Reprod*. 2004, 10 (5), 339-346.
30. Lemaster JW, Seals RC, Hopkins FM, Schrick FN. Effects of administration of oxytocin on embryonic survival in progesterone supplemented cattle. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 1999, 57 (4), 259-268.
31. Zingg HH, Rozen F, Chu K, [et al.]. Oxytocin and oxytocin receptor gene expression in the uterus. *Recent Progr Horm Res*. 1995, 50, 255-273.
32. Levin RJ. Can the controversy about the putative role of the human female orgasm in sperm transport be settled with our current physiological knowledge of coitus? *J Sex Med*. 2011, 8 (6), 1566-1578.
33. Bulletti C, de Ziegler D, Polli V, [et al.]. Uterine contractility during the menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2000, 15, Suppl 1, 81-89.
34. Fanchin R, Ayoubi JM. Uterine dynamics: impact on the human reproduction process. *Reproductive Biomedicine Online*. 2009;18 Suppl 2:57-62.
35. Ayoubi JM, Epiney M, Brioschi PA, [et al.]. Comparison of changes in uterine contraction frequency after ovulation in the menstrual cycle and in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2003, 79 (5), 1101-1105.
36. Fanchin R, Righini C, de Ziegler D, [et al.]. Effects of vaginal progesterone administration on uterine contractility at the time of embryo transfer. *Fertil Steril*. 2001, 75 (6), 1136-1140.
37. Shafik A. Electrohysterogram: study of the electromechanical activity of the uterus in humans. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol*. 1997, 73 (1), 85-89.
38. Bulletti C, Prefetto RA, Bazzocchi G, [et al.]. Electromechanical activities of human uteri during extra-corporeal perfusion with ovarian steroids. *Hum Reprod*. 1993, 8 (10), 1558-1563.
39. Jokhi RP, Brown BH, Anumba DO. The role of cervical Electrical Impedance Spectroscopy in the prediction of the course and outcome of induced labour. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2009, 9, 40.
40. Pierzynski P. Oxytocin and vasopressin V(1A) receptors as new therapeutic targets in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2011, 22 (1), 9-16.
41. Milewski R, Pierzynski P, Milewska AJ, [et al.]. Concept of system allowing non invasive detection of uterine contractions in women undergoing In Vitro Fertilisation-Embryo Transfer treatment. *Studies in Logic, Grammar and Rhetoric*. 2012, 29 (42), 99-106.
42. Bernabeu R, Roca M, Torres A, Ten J. Indomethacin effect on implantation rates in oocyte recipients. *Hum Reprod*. 2006, 21 (2), 364-369.
43. Moon HS, Park SH, Lee JO, [et al.]. Treatment with piroxicam before embryo transfer increases the pregnancy rate after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2004, 82 (4), 816-820.
44. Tsigotis M, Pelekanos M, Gilhespie S, [et al.]. Ritodrine use during the peri-implantation period reduces uterine contractility and improves implantation and pregnancy rates post-IVF. *Hum Reprod*. 2000, 15 (Abstract Book 1), 0-024.
45. Serradell-Le Gal C, Valette G, Foulon L, [et al.]. SSR126768A (4-chloro-3-[(3R)-(+)-5-chloro-1-(2,4-dimethoxybenzyl)-3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl]-N-ethyl-N-(3-pyridylmethyl)-benzamide, hydrochloride): a new selective and orally active oxytocin receptor antagonist for the prevention of preterm labor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004, 309 (1), 414-424.
46. Kuc P, Laudanski P, Pierzynski P, Laudanski T. The effect of combined tocolysis on in vitro uterine contractility in preterm labour. *Adv Med Sci*. 2011, 56 (1), 88-94.
47. Pierzynski P, Gajda B, Smorag Z. Effect of atosiban on rabbit embryo development and human sperm motility. *Fertil Steril*. 2007, 87 (5), 1147-1152.
48. Blockeel C, Pierson R, Popovic-Todorovic B, [et al.]. Effects of barusiban and atosiban on frequency of uterine contractions in the luteal phase after stimulation: a randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod*. 2009, 24 (Suppl. 1), i26.
49. Milewski R, Jamiołkowski J, Milewska AJ, [et al.]. Prognosis of the IVF ICSI/ET procedure efficiency with the use of artificial neural networks among patients of the Department of Reproduction and Gynecological Endocrinology. *Ginekol Pol*. 2009, 80, 900-906.
50. Pierzynski P, Lemancewicz A, Reinheimer T, [et al.]. Inhibitory effect of barusiban and atosiban on oxytocin-induced contractions of myometrium from preterm and term pregnant women. *J Soc Gynecol Investig*. 2004, 11 (6), 384-387.
51. Badanie Kliniczne Wieloośrodkowe typu RCT nr NCT01723982. Barusiban Subcutaneously for Reducing Implantation Failure Due to Uterine Contractions. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01723982?term=barusiban&rank=1>