Metody podtrzymywania ciąży zagrożonej przedwczesnym porodem

ARTUR DOBRZYŃSKI, ANDRZEJ MAX, PIOTR JURKA

Katedra Chorób Małych Zwierząt z Kliniką, Wydział Medycyny Weterynaryjnej,
Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa

Otrzymano 01.10.2015

Zaakceptowano 03.02.2016

Dobrzyński A., Max A., Jurka P.

Methods of prolonging a pregnancy threatened with preterm labour

Summary

Both prolonged and shortened pregnancies carry the risk of increased mortality of the offspring. The main causes of early delivery are genetic factors, bacterial and viral infections, corpus luteum insufficiency and pathologies of the placenta. Antepartum luteolysis is due to the activity of prostaglandin F2 α . A decrease in the progesterone concentration activates the sensitivity of the uterine muscles to oxytocin. Calcium ions move into the myocytes and bind to calmodulin, starting enzymatic reactions necessary for muscle contraction. Oxytocin promotes prostaglandin F2 α release. Cholesterol and magnesium stimulate the binding of oxytocin to its receptors. A premature delivery is caused by a disorder of the balance between contractility and relaxation of the myometrium, which is regulated by many signalling pathways. Birth in humans can be postponed by the use of many different tocolytic medications, β -adrenergic drugs (ritodrine, hexoprenaline, fenoterol, terbutaline), magnesium salts, prostaglandin synthesis inhibitors (indomethacin, naproxen), pentoxifylline, metoprolol, calcium antagonists – calcium channel blockers (nifedipine), oxytocine antagonists (atosiban), nitric oxide donors (nitroglycerin) as well as progesterone and its synthetic analogs. In dogs and cats, in the presence of endogenous hormone deficiency, progesterone and its derivatives (gestagens) are recommended. In small animals with the risk of premature delivery, terbutaline has successfully been used. Premature delivery is a serious problem in both human and veterinary medicine, and experience from human medicine is being gradually introduced into veterinary practice.

Keywords: pregnancy, premature delivery, pathologies of the bearing, progesterone, terbutaline

Właściwa, gatunkowo swoista długość ciąży warunkuje odpowiedni rozwój płodów, dojrzałość łożyska i fizjologiczny przebieg porodu oraz okresu poporodowego. Odchylenia poza wartości uznane za prawidłowe, zarówno w górę, jak i w dół, stanowią zagrożenie, zwłaszcza dla płodu, zmniejszając szansę jego przeżycia, szczególnie gdy dochodzi do porodu przedwczesnego. Z danych epidemiologicznych wynika, że u ludzi ponad 10% porodów odbywa się przedterminowo, a to oznacza, że rocznie blisko 15 milionów dzieci rodzi się jako wcześniaki, co bezpośrednio skutkuje śmiercią około 1 miliona spośród tych noworodków (3). Długość ciąży jest modulowana przy udziale czynników społecznych i środowiskowych, ale także podlega epigenetycznej regulacji aktywności genów. Stwierdzono na przykład, że zjawisko przedwczesnych porodów jest związane ze zmianami w metylacji DNA i w konsekwencji w ekspresji genów kodujących białka biorące udział w aktywności skurczowej macicy (31). Problemy z нефизjologiczną

długością ciąży występują także u zwierząt, w tym psów i kotów. Uważa się, że u tych gatunków płody uzyskują dojrzałość w wieku 56-58 dni. Zatem za poród przedwczesny należy uznać ten, który rozpoczyna się przed tym terminem. Problemem praktycznym jest ustalenie aktualnego wieku płodów, zwłaszcza u psów, o ile wcześniej (w okresie krycia) nie przeprowadzono żadnych badań, które bezpośrednio lub pośrednio wskazywałyby termin owulacji. Jeżeli jest on znany, to przyjmuje się, że po kolejnych 2 dniach może dojść do zapłodnienia, gdy plemniki zostały zdeponowane wcześniej. O ile krycie/unasiennianie odbywa się później niż 2 dni po owulacji, to z początkiem ciąży można się liczyć od następnego dnia. Jeżeli natomiast termin owulacji nie jest znany, to istnieją możliwości określenia zaawansowania ciąży przy wykorzystaniu diagnostyki obrazowej – na podstawie ultrasonograficznego obrazowania struktur zarodkowo-płodowych pomiarów wewnętrznej średnicy jamy kosmówkowej lub podłużnych i poprzecznych pomiarów płodów (fe-

tometria). Korzystając z tych informacji można także przewidzieć termin porodu, stosując wzory fetometryczne dopasowane do różnych ras i typów budowy (1, 2, 41). Stopień zaawansowania ciąży (wiek płodów) można też określić na podstawie badania radiologicznego, gdyż podczas mineralizacji szkieletu poszczególne jego elementy ujawniają się w rentgenogramie w przewidywalnym terminie (27, 30).

Przyczyny przedwczesnych porodów

Wymienia się bardzo zróżnicowane przyczyny przedwczesnych porodów u psów: czynniki genetyczne, zakażenia bakteryjne (wśród nich brucelloza, borelioza z Lyme), wirusowe (wśród nich herpeswiroza, parwowiroza), urazy, niedożywienie, zaburzenia hormonalne (nagły spadek stężenia progesteronu, niedoczynność tarczycy), niezakaźne choroby macicy i pochwy, torbiele jajnikowe, leki (glikokortykoidy), chemioterapia, śmierć jednego lub kilku płodów, stres. Wspomniane wyżej okoliczności powodują ciążę wysokiego ryzyka, związaną z podwyższonymi stratami w porównaniu do przeciętnych w całej populacji. Samice, które w przeszłości traciły ciążę, są bardziej narażone na podobne problemy niż inne – bez takiej historii. Dotyczy to między innymi hipoluteinizmu, czyli niewydolności ciałek żółtych. Przypuszcza się, że także narażenie na toksoplazmozę podczas ciąży, grożące przechodzeniem pierwotniaka przez łożyska może prowadzić do zamierania płodów, ronień lub przedwczesnych porodów (5, 6, 10). Poza tym do przyczyn skrócenia ciąży można zaliczyć niektóre formy patologii łożyska (12). Ciążę wysokiego ryzyka powinny być monitorowane przy wykorzystaniu badań laboratoryjnych moczu oraz hematologicznych i biochemicznych krwi (w tym stężenia progesteronu), ultrasonografii w prezentacji B i dopplerowskiej, cytologii pochwy i badań mikrobiologicznych (20).

Zwiastuny porodowe

Do objawów zbliżającego się porodu przedwczesnego zalicza się krwisty wyciek z dróg rodnych, zaniepokojenie, wokalizację, odruchy wymiotne, utratę apetytu, spadek temperatury ciała, zwiększone dążenie do kontaktu z człowiekiem. Symptomatyka jest zatem podobna do zespołu objawów zwiastunowych normalnego porodu. Aby mógł się on odbyć, konieczny jest spadek stężenia krążącego progesteronu (P4) do wartości podstawowych. Dzieje się to w czasie 24-48 godzin przed rozpoczęciem wypierania płodów. Towarzyszy temu obniżenie się temperatury ciała o ok. 0,5-1°C, co jest jednym z objawów zbliżającego się porodu (29). Luteoliza przedporodowa u suk i kotek jest skutkiem działania prostaglandyny F2 α (11). Jej źródłem są tkanki płodowych części łożyska, co wykazano u obu wymienionych gatunków zwierząt (26, 38). Skutkiem spadku stężenia P4 jest zanik bloku progesteronowego wobec macicy, której mięśnie odzyskują wrażliwość na oksytocynę. Oksytocyna – neurohormon wydzie-

lany przez neurony podwzgórza – jest doprowadzana wzdłuż aksonów komórek nerwowych do tylnego płata przysadki, skąd jest następnie uwalniana podczas porodu i wiążąc się ze swoistymi receptorami w macicy, powoduje jej skurcze. Najwyższe stężenie oksytocyny we krwi występuje w fazie wypierania płodów (25). Pierwiastkiem pośredniczącym w przenoszeniu bodźców hormonalnych, warunkujących czynność skurczową mięśni macicy jest wapń, uznawany za kluczowy czynnik regulacyjny aktywności *myometrium*. Jony wapnia przemieszczają się do wnętrza miocytów i łączą się z kalmoduliną, uruchamiając reakcje enzymatyczne niezbędne dla skurczu mięśnia (32). Ściana macicy, a zwłaszcza jej błona mięśniowa, jest wyposażona w receptory dla oksytocyny (OTR), które u ludzi zostały zidentyfikowane jako białko składające się z 389 aminokwasów o masie cząsteczkowej ponad 40 kDa, z heptahelikalną domeną transmembranową (7TM), co czyni je typowymi dla rodziny receptorów sprzężonych z białkami G – GPCRs; G protein coupled receptors (17, 23). Poznano także w pewnym stopniu strukturę OTR u niektórych gatunków zwierząt, jak: świnia, szczur, krowa, owca, mysz, małpa rezus, pies (17, 24, 29). Rozmieszczenie i ekspresja tych receptorów podlegają regulacji przy udziale hormonów steroidowych i samej oksytocyny. Podczas ciąży stężenie OTR w macicy człowieka stopniowo wzrasta, od niskiego w 13.-17. tygodniu do dwunastokrotnie wyższego w 37.-41. tygodniu. U kobiet, u których poród nie rozpoczął się w terminie ani też w odpowiedzi na egzogenną oksytocynę, stężenie OTR w 43.-46. tygodniu ciąży okazało się istotnie niższe niż podczas spontanicznego porodu (16). Wykazano także, że poziom mRNA receptora oksytocynowego w ludzkim *myometrium* wzrasta – 100-krotnie w 32. tygodniu ciąży i 300-krotnie podczas porodu w porównaniu do występującego w macicy nieciężarnej (22). Wzrost ekspresji mRNA OTR podczas zaawansowanej ciąży i porodu stwierdzono także w macicy psa domowego (47). W macicy oraz łożysku u psów ekspresja OTR jest niezmienna od okresu przedimplantacyjnego do środkowej części ciąży, istotny zaś wzrost ekspresji występuje w czasie przedporodowej luteolizy. Jest on także obserwowany po podaniu antygestagenu. Oprócz wyraźnej ekspresji OTR w błonie mięśniowej macicy była ona widoczna także w komórkach powierzchniowego nabłonka *endometrium*, podścieliska i śródbłonka naczyń oraz w mniejszym nasileniu w nabłonku gruczołów macicy. W części łożyskowej stwierdzono receptory oksytocynowe w komórkach doczesnej oraz pericytach kapilarnych. Lokalizacja OTR w doczesnej w sąsiedztwie receptorów progesteronowych sugeruje zaangażowanie tych pierwszych w kaskadę sygnalizacyjną prowadzącą do przedporodowego uwalniania prostaglandyn z części płodowej łożyska (19). Na rolę oksytocyny w lokalnym wydzielaniu prostaglandyn wskazują też badania *in vitro* przeprowadzone na tkankach kocich (39). W biopsjach z macicy krów

wykazano, że w terminie macicznego rozpoznawania ciąży (uwarunkowanego wydzielaniem przez zarodek interferonu tau) dochodzi do zablokowania ekspresji OTR w odróżnieniu od zwierząt niebędących w ciąży, u których w tym czasie jest obserwowany wzrost (34). Z kolei u świń we wczesnej ciąży (14.-16. dzień) nie wykazano OTR w *endometrium*, podczas gdy w *myometrium* były one jeszcze obecne w stężeniu podobnym do adekwatnego dnia cyklu rujowego (14).

Cholesterol oraz dwuwartościowe kationy, takie jak Mn^{++} , Mg^{++} stymulują wiązanie oksytocyny do jej receptorów (17). Nie biorą w tym natomiast udziału jony wapniowe, które są z kolei niezbędne do stymulacji skurczu komórki mięśniowej, czyli już po związaniu oksytocyny z OTR. O ile czynność skurczowa mięśni macicy jest niezbędna podczas porodu i okresu poporodowego, to stan zwiotczenia (relaksacji) *myometrium* umożliwia utrzymanie ciąży. Wydaje się, że mechanizmy tego zjawiska są specyficzne dla mięśni gładkich macicy, różniąc je pod tym względem od innych mięśni gładkich, przynajmniej u ludzi (9). Do przedwczesnego porodu dochodzi więc w wyniku niewłaściwego uaktywnienia czynności skurczowej, jak również wskutek niedostatecznego działania czynników relaksacyjnych. Jednym z nich jest tlenek azotu, którego działanie zwiotczające mięśnie macicy jest niezależne od ogólnego wzrostu poziomu cyklicznego guanozynomonofosforanu – cGMP (9). Działanie tlenu azotu, który częściowo jest generowany w samej macicy, polega na bezpośredniej lub pośredniej modyfikacji jednego lub więcej białek regulujących wiotkość narządu (9). Wykazano, że potranslacyjna modyfikacja (S-nitrozylacja) pewnych białek jest związana z relaksacją macicy, a spektrogramy białek pozyskanych z mięśni macicy podczas porodu terminowego i przedwczesnego różnią się (46). W mechanizmie tym odgrywają rolę kanały potasowe, które aktywowane lub blokowane przez różne czynniki wpływają na miocyty, wprowadzając je w stan relaksacji lub jej braku (skurczu). Aktywacja kanałów potasowych powoduje hiperpolaryzację błon komórkowych miocytów, co prowadzi do powstrzymania przenikania jonów Ca do wnętrza komórki, obniżając wewnątrzkomórkową zawartość wapnia, powodując brak stymulacji wapniowej i relaksację mięśnia. Na przykład spadek pH aktywuje kanały TREK-1, sprzyjając wiotkości macicy podczas ciąży. Dysfunkcja kanałów potasowych lub ich obniżona ekspresja mogłyby prowadzić do przedwczesnego porodu (8, 9). Względna równowaga między kurczliwością i relaksacją jest regulowana na wielu ścieżkach sygnalizacyjnych. Wzrost wewnątrzkomórkowego stężenia cyklicznego adenozylationomonofosforanu (cAMP) sprzyja relaksacji mięśni macicy przez oddziaływanie na wewnątrzkomórkowe mechanizmy, takie jak: kanały wapniowe, kanały potasowe czy kinaza lekkiego łańcucha miozyny (54).

Farmakoterapia

Postępowanie farmakologiczne mające na celu czasowe zablokowanie porodu i tym samym przedłużenie ciąży zmierza do powstrzymania/odwrócenia tych procesów na tyle wcześnie, by nie doszło do przedwczesnej akcji porodowej. Nazywa się to porodem odroczonym. Nawet niewielkie przesunięcie terminu porodu daje szansę na wdrożenie leczenia matki (iniekcje glikokortykoidów), które sprzyja dojrzewaniu płuc płodów i zmniejsza ryzyko zaburzeń oddechowych u noworodków. W celu odroczenia porodu u ludzi stosowano różne leki tokolityczne, czyli hamujące aktywność skurczową macicy, samodzielnie lub w połączeniach z innymi preparatami, a w szczególności takie, jak: leki β -adrenergiczne (rytodyna, heksoprenalina, fenoterol, terbutalina), sole magnezu, inhibitory syntezy prostaglandyn (indometacyna, naproksen), pentoksyfilina, metoprolol, antagoniści wapnia – blokery kanałów wapniowych (nifedypina), antagoniści oksytocyny (atozyban), donory tlenu azotu (nitrogliceryna), a także progesteron i jego syntetyczne analogi (21, 44, 48). Za leki pierwszego wyboru uważane są nifedypina i atozyban (21, 45, 51). W szczególności dokonano syntezy różnych związków chemicznych będących antagonistami receptorów oksytocynowych i wazopresynowych ze znaczną wybiórczością wobec tych pierwszych. Jednym z nich jest właśnie atozyban – nonapeptyd do stosowania dożylnego opracowany w latach osiemdziesiątych XX w. Konkuruje on z oksytocyną w połączeniach z receptorami oksytocynowymi w *myometrium*, blokując je. U kobiet zagrożonych przedwczesnym porodem wykazano klinicznie jego skuteczność porównywalną z nifedypiną i lekami β -adrenergicznymi, co wyrażało się utrzymaniem działania tokolitycznego przez co najmniej 7 dni u ok. 70-90% pacjentek. Jednocześnie atozyban cechował się mniejszymi skutkami ubocznymi (15). Według jeszcze innych obserwacji, lek ten wykazał lepsze działanie tokolityczne od rytodryny (37). Innym iniekcyjnym preparatem tokolitycznym, o jeszcze silniejszym i dłuższym działaniu jest wybiórczy antagonist oksytocyny baruzyban (33, 43). Droga iniekcyjna jest jednak dość kłopotliwa, istnieją zatem poszukiwania innych form leków. Przykładem tego jest 2,5-diketopiperazyna w formie doustnej – retozyban, będący antagonistą receptora oksytocynowego o działaniu przeciwdziałającym kurczliwości macicy, jako potencjalny kandydat leku zapobiegającego przedwczesnemu porodowi (4).

Rezultaty i wnioski

Wyniki leczenia zależą od różnych czynników i okoliczności towarzyszących. Na przykład, u kobiet zagrożonych przedwczesnym porodem podjęto próbę dopochwowego zastosowania progesteronu w dawce dziennej 200 mg, co jednak nie przyniosło spodziewanego efektu (7, 28, 52). Wykazano natomiast, że

podawanie progesteronu może być skuteczne w przypadku kobiet ze skróconą szyjką macicy (35, 40). Z kolei według innych badań klinicznych prewencyjne podawanie progesteronu skutkowało zmniejszoną śmiertelnością okołonatalną w ciążach pojedynczych, z gorszym zaś skutkiem przy ciążach mnogich (42). Jak widać, problem jest bardzo złożony i wymaga dalszych, szeroko zakrojonych obserwacji.

U suk niezbędne dla utrzymania ciąży stężenie P4 w osoczu krwi wynosi > 2 ng/ml, ale często przekracza 20 ng/ml. Jeżeli zawiera się w granicach 5-10 ng/ml, wskazane staje się jego monitorowanie z uwagi na możliwość gwałtownego spadku. Przy obniżeniu się stężenia krążącego progesteronu do wartości 2-5 ng/ml poleca się jego podaż egzogenną. Można podawać olejowe roztwory progesteronu w dawce 2-3 mg/kg co 24-48 godzin, aby utrzymać stężenie w surowicy 10 ng/ml. Suplementację należy przerwać 2-3 dni przed porodem, by umożliwić jego normalny przebieg (50). U psów i kotów stosuje się progesteron i jego pochodne (gestageny) w celu zapobiegania poronieniu, zwłaszcza w tych przypadkach, kiedy niedobór endogennego hormonu jest uważany za główną przyczynę potencjalnej utraty ciąży. Egzogenne gestageny hamują motorykę macicy przez zmniejszenie wrażliwości receptorów oksytocynowych w *myometrium* i sprzyjają zamknięciu szyjki macicy, co ma przeciwdziałać jej opróżnianiu, brak jest jednak sprawdzonych programów takiego postępowania u psów. Opisano utrzymanie ciąży u suki, której stężenie P4 w 42. dniu spadło do 8,3 nmol/l (2,61 ng/ml). Podawano jej doustnie octan medroksyprogesteronu w dawce 0,1 mg/kg raz dziennie do 58. dnia ciąży. Trudny poród rozwiązano w 59. dniu cięciem cesarskim i pozyskano 4 żywe szczenięta oraz 1 martwe (18). Przy użyciu progestagenów leczono też skutecznie suki, u których okresy pomiędzy rujami były skrócone poniżej 4 miesięcy, co jest związane z niepłodnością. Stosowano mianowicie doustnie octan megestrolu w dawce 2 mg/kg oraz octan chlormadinonu w dawce 0,5 mg/kg, co skutkowało przesunięciem rui i uzyskaniem ciąży (49). Wydaje się, że te preparaty mogłyby być wykorzystane także do wydłużenia ciąży.

W przypadku ryzyka przedwczesnego porodu mają zastosowanie leki tokolityczne. U psów i kotów może być użyta terbutalina w dawce 0,01 mg/kg. Częstotliwość iniekcji zwiększa się w zależności od skuteczności, do maksymalnie 4 razy na dobę, z jednoczesną kontrolą ubocznych skutków sercowo-naczyniowych; możliwe są: arytmia, obrzęk płuc i hipokaliemia (50). W drugiej połowie ciąży można monitorować czynność skurczową macicy za pomocą tokodynamometrii, zwłaszcza w przypadku ryzyka przedwczesnego porodu, np. informacji w wywiadzie o niedonoszonej ciąży w przeszłości. Pojawienie się nadmiernej aktywności będzie sygnałem zagrożenia. Postępowano w ten sposób u 5 suk z historią przedwczesnych porodów. Na podstawie wyników badań

tokodynamometrycznych ustalono początek leczenia i częstotliwość podań terbutaliny, którą zastosowano w dawce doustnej 0,03-0,04 mg/kg w odstępach 8-12-godzinnych. Leczenie przerwano w 63. dniu ciąży, co obliczono na podstawie badań hormonalnych przeprowadzonych w okresie okołoolulatoryjnym. Wszystkie suki donosiły ciążę o liczbie szceniąt od 3. do 9.

Zagadnienie przedwczesnych porodów i zapobiegania im jest przedmiotem dużego zainteresowania położników i neonatologów oraz przesłanką do poszukiwań i wdrożeń w przemyśle farmaceutycznym. Korzystając z tych doświadczeń próbuje się wprowadzać porównywalne procedury także w weterynarii, jednak na razie na niewielką skalę, pomimo że zagrożenie przedwczesnym porodem, zwłaszcza u małych zwierząt, stanowi realny problem.

Piśmiennictwo

1. Aissi A., Slimani C.: Ultrasonographic appearance of the gestational structures throughout pregnancy in bitches. *Am. J. Anim. Vet. Sci.* 2008, 3, 32-35.
2. Beccaglia M., Luvoni G. C.: Prediction of parturition in dogs and cats: accuracy at different gestational ages. *Reprod. Domest. Anim.* 2012, 47 Suppl. 6, 194-196.
3. Blencowe H., Cousens S., Chou D., Oestergaard M., Say L., Moller A. B., Kinney M., Lawn J.: Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod. Health* 2013, 10, 2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
4. Borthwick A. D., Liddle J.: The design of orally bioavailable 2, 5-diketopiperazine oxytocin antagonists: from concept to clinical candidate for premature labor. *Med. Res. Rev.* 2011, 31, 576-604.
5. Bresciani K. D., Costa A. J., Toniolo G. H., Luvizzoto M. C., Kanamura C. T., Moraes F. R., Perri S. H., Gennari S. M.: Transplacental transmission of *Toxoplasma gondii* in reinfected pregnant female canines. *Parasitol. Res.* 2009, 104, 1213-1217.
6. Bresciani K. D., Costa A. J., Toniolo G. H., Sabatini G. A., Moraes F. R., Paulillo A. C., Ferraudo A. S.: Experimental toxoplasmosis in pregnant bitches. *Vet. Parasitol.* 1999, 86, 143-145.
7. Brizot M. L., Hernandez W., Liao A. W., Bittar R. E., Francisco R. P., Krebs V. L., Zugaib M.: Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015, doi: 10.1016/j.ajog.2015.02.021.
8. Buxton I. L.: Regulation of uterine function: a biochemical conundrum in the regulation of smooth muscle relaxation. *Mol. Pharmacol.* 2004, 65, 1051-1059.
9. Buxton I. L., Heyman N., Wu Y. Y., Barnett S., Ulrich C.: A role of stretch-activated potassium currents in the regulation of uterine smooth muscle contraction. *Acta Pharmacol. Sin.* 2011, 758-764.
10. Chamberlain D. M., Docton F. L., Cole C. R.: Toxoplasmosis, II. Intra-uterine infection in dogs, premature birth and presence of organisms in milk. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1953, 82, 198-200.
11. Concannon P. W., McCann J. P., Temple M.: Biology and endocrinology of ovulation, pregnancy and parturition in the dog. *J. Reprod. Fertil. Suppl.* 1989, 39, 3-25.
12. Cushing T. L., Lopate C., Schlafer D. H.: Benign placental mass with fetal growth retardation in a bull mastiff. *J. Comp. Pathol.* 2011, 145, 352-354.
13. Davidson A. P.: Tocodynamometry detects preterm labor in the bitch prior to luteolysis. *Proc. 7th Intern. Symp. Canine and Feline Reprod. - ISCFR, Whistler, Canada* 2012, s. 12-14.
14. Franczak A., Ciereszko R., Kotwica G.: Oxytocin (OT) action in uterine tissues of cyclic and early pregnant gilts: OT receptors concentration, prostaglandin F(2)alpha secretion, and phosphoinositide hydrolysis. *Anim. Reprod. Sci.* 2005, 88, 325-339.
15. French/Australian Atosiban Investigators Group: Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001, 98, 177-185.
16. Fuchs A. R., Fuchs F., Husslein P., Soloff M. S.: Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984, 150, 734-741.
17. Gimpl G., Fahrenholz F.: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol. Rev.* 2001, 81, 629-683.
18. Görlinger S., Galac S., Kooistra H. S., Okkens A. C.: Hypoluteoidism in a bitch. *Theriogenology* 2005, 64, 213-219.

19. Gram A., Boos A., Kowalewski M. P.: Uterine and placental expression of canine oxytocin receptor during pregnancy and normal and induced parturition. *Reprod. Domest. Anim.* 2014, 49 Suppl. 2, 41-49.
20. Johnson C. A.: High-risk pregnancy and hypoluteoidism in the bitch. *Theriogenology* 2008, 70, 1424-1430.
21. Kimber-Trojnar Ż., Leszczyńska-Gorzelak B., Marciniak B., Bartosiewicz J., Oleszczuk J.: Leczenie tokolityczne w zagrażającym porodzie przedwczesnym. *Ginek. Pol.* 2010, 81, 120-124.
22. Kimura T., Takemura M., Nomura S., Nobunaga T., Kubota Y., Inoue T., Hashimoto K., Kumazawa I., Ito Y., Ohashi K., Koyama M., Azuma C., Kitamura Y., Saji F.: Expression of oxytocin receptor in human pregnant myometrium. *Endocrinol.* 1996, 137, 780-785.
23. Kimura T., Tanizawa O., Mori K., Brownstein M. J., Okayama H.: Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature* 1992, 356, 526-529.
24. Kis A., Bence M., Lakatos G., Pergel E., Turcsán B., Pluijmakers J., Vas J., Elek Z., Bröder I., Földi L., Sasvári-Székely M., Miklósi A., Rónai Z., Kubinyi E.: Oxytocin receptor gene polymorphisms are associated with human directed social behavior in dogs (*Canis familiaris*). *PLoS One.* 2014, 15, 9, doi: 10.1371/journal.pone.0083993.
25. Klarenbeek M., Okkens A. C., Kooistra H. S., Mol J. A., Bevers M. M., Taverne M. A.: Plasma oxytocin concentrations during late pregnancy and parturition in the dog. *Theriogenology* 2007, 68, 1169-1176.
26. Kowalewski M. P., Beceriklisoy H. B., Pfarrer C., Aslan S., Kindahl H., Küçükaslan I., Hoffmann B.: Canine placenta: a source of prepartal prostaglandins during normal and antiprogesterone-induced parturition. *Reproduction* 2010, 139, 655-664.
27. Lopate C.: Estimation of gestational age and assessment of canine fetal maturation using radiology and ultrasonography: a review. *Theriogenology* 2008, 70, 397-402.
28. Martínez de Tejada B., Karolinski A., Ocampo M. C., Laterra C., Hösl I., Fernández D., Surbek D., Huespe M., Drack G., Bunader A., Rouillier S., López de Degani G., Seidenstein E., Prentl E., Antón J., Krähenmann F., Nowacki D., Poncelas M., Nassif J. C., Papera R., Tuma C., Espoile R., Tiberio O., Breccia G., Messina A., Peker B., Schinner E., Mol B. W., Kanterewicz L., Wainer V., Boulvain M., Othenin-Girard V., Bertolino M. V., Irion O.: 4P trial group: Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. *B.J.O.G.* 2015, 122, 80-91.
29. Marx P., Arany A., Rónai Z., Antal P., Sasvári-Székely M.: Genetic variability of the oxytocine receptor: an in silico study [in Hungarian]. *Neuropsychopharmacol. Hung.* 2011, 13(3), 139-144.
30. Michel E., Spörri M., Ohlerth S., Reichler I. M.: Prediction of parturition date in the bitch and queen. *Reprod. Domest. Anim.* 2011, 46, 926-932.
31. Mitsuya K., Singh N., Sooranna S. R., Johnson M. R., Myatt L.: Epigenetics of human myometrium: DNA methylation of genes encoding contraction-associated proteins in term and preterm labor. *Biol. Reprod.* 2014, 90, 98, doi: 10.1095/biolreprod.113.113209.
32. Otaibi M. A.: The physiological mechanism of uterine contraction with emphasis on calcium ion. *Calcium Signaling* 2014, 1, 70-75.
33. Reinheimer T. M.: Barusiban suppresses oxytocin-induced preterm labour in non-human primates. *B.M.C. Pregnancy Childbirth* 2007, 7 Suppl., 1:S15.
34. Robinson R. S., Mann G. E., Lamm G. E., Wathes D. C.: Expression of oxytocin, oestrogen and progesterone receptors in uterine biopsy samples throughout the oestrous cycle and early pregnancy in cows. *Reproduction* 2001, 122, 965-979.
35. Romero R.: Vaginal progesterone to reduce the rate of preterm birth and neonatal morbidity: a solution at last. *Womens Health (Lond. Engl.)* 2011, 7, 501-504.
36. Saleh S. S., Al-Ramahi M. Q., Al Kazaleh F. A.: Atosiban and nifedipine in the suppression of pre-term labour: a comparative study. *J. Obstet. Gynaecol.* 2013, 33, 43-45.
37. Shim J. Y., Park Y. W., Yoon B. H., Cho Y. K., Yang J. H., Lee Y., Kim A.: Multicentre, parallel group, randomised, single-blind study of the safety and efficacy of atosiban versus ritodrine in the treatment of acute preterm labour in Korean women. *B.J.O.G.* 2006, 113, 1228-1234.
38. Siemieniuch M. J., Jursza E., Szóstek A. Z., Zschockelt L., Boos A., Kowalewski M. P.: Placental origin of prostaglandin F2α in the domestic cat. *Mediators Inflamm.* 2014, doi: 10.1155/2014/364787.
39. Siemieniuch M. J., Młynarczyk J. J., Skarzynski D. J., Okuda K.: Possible involvement of oxytocin and its receptor in the local regulation of prostaglandin secretion in the cat endometrium. *Anim. Reprod. Sci.* 2011, 123(1-2), 89-97.
40. Slager J., Lynne S.: Treatment options and recommendations to reduce preterm births in women with short cervix. *J. Midwifery Womens Health.* 2012, 57 Suppl. 1:S12-8, doi: 10.1111/j.1542-2011.2012.00210.x.
41. Socha P., Janowski T.: Predicting the parturition date in yorkshire terrier and golden retriever bitches using ultrasonographic fetometry. *Bull. Vet. Inst. Pulawy* 2011, 55, 71-75.
42. Sotiriadis A., Papatheodorou S., Makrýdimas G.: Perinatal outcome in women treated with progesterone for the prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012, 40, 257-266.
43. Thornton S., Goodwin T. M., Greisen G., Hedegaard M., Arce J. C.: The effect of barusiban, a selective oxytocin antagonist, in threatened preterm labor at late gestational age: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009, 200, doi: 10.1016/j.ajog.2009.01.015.
44. Tita A. T., Rouse D. J.: Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009, 200, 219-224.
45. Tsatsaris V., Carbonne B., Cabrol D.: Atosiban for preterm labour. *Drugs* 2004, 64, 375-382.
46. Ulrich C., Quilici D. R., Schlauch K. A., Buxton I. L.: The human uterine smooth muscle S-nitrosoproteome fingerprint in pregnancy, labor, and preterm labor. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2013, 15, 305, 803-816.
47. Veiga G. A., Milazzotto M. P., Nichi C. F., Silva L. C., Angrimanu D. S., Vannucchi C. I.: Gene expression of estrogen and oxytocin receptors in the uterus of pregnant and parturient bitches. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2015, 48, 339-343.
48. Vogel J. P., Nardin J. M., Dowswell T., West H. M., Oladapo O. T.: Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, doi: 10.1002/14651858.CD006169.
49. Wanke M. M., Loza M. E., Rebuerto M.: Progesterone treatment for infertility in bitches with short interestrus interval. *Theriogenology* 2006, 66, 1579-1582.
50. Wiebe V. J., Howard J. P.: Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Top. Companion Anim. Med.* 2009, 24, 71-99.
51. Wielgoś M., Bomba-Opoń D. A.: Tokoliza w porodzie przedwczesnym – aktualne wytyczne. *Ginek. Pol.* 2014, 85, 332-334.
52. Wood S., Ross S., Tang S., Miller L., Sauve R., Brant R.: Vaginal progesterone to prevent preterm birth in multiple pregnancy: a randomized controlled trial. *J. Perinat. Med.* 2012, 40, 593-599.
53. Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group: Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. B.J.O.G.* 2001, 108, 133-142.
54. Yuan W., López Bernal A.: Cyclic A.M.P. signalling pathways in the regulation of uterine relaxation. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007, 7, Suppl. 1, S10.

Adres autora: lek. wet. Artur Dobrzyński, ul. Nowoursynowska 159 C, 02-667 Warszawa; e-mail: artur_dobrzynski@sggw.pl