(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292147 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.01

(22) Дата подачи заявки
2021.02.09

(51) Int. Cl. *C12Q 1/6883* (2018.01)
A61K 38/24 (2006.01)

(54) БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТОМ РЕЦЕПТОРА ОКСИТОЦИНА

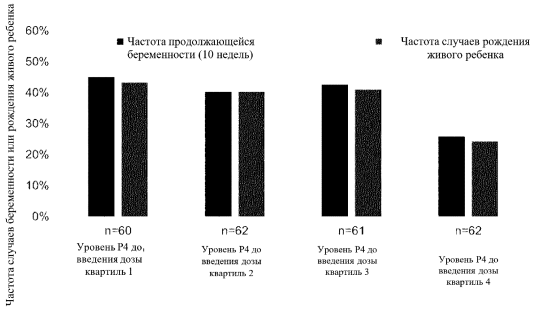
(31) **62/972,396; 63/046,134**
(32) **2020.02.10; 2020.06.30**
(33) **US**
(86) **PCT/EP2021/053055**
(87) **WO 2021/160597 2021.08.19**

(71) Заявитель:
ОБСЕВА С.А. (CH)

(72) Изобретатель:
Поль Оливер, Лумайе Эрнест, Готтеланд Жан-Пьер (CH)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предложены композиции и способы для определения предрасположенности субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего терапию по переносу эмбриона, к получению пользы от введения антагониста рецептора окситоцина, а также для лечения таких пациентов соответствующим образом. Применяя композиции и способы по изобретению, можно отбирать субъектов, проходящих терапию по переносу эмбриона, для лечения антагонистом рецептора окситоцина на основании генной сигнатуры до лечения. В дополнительном или альтернативном варианте после лечения можно проводить наблюдение за субъектом, который проходит терапию по переносу эмбриона и которому вводили антагонист рецептора окситоцина, чтобы определить, восприимчив ли субъект к антагонисту рецептора окситоцина или необходимо ли введение следующей дозы. Типовые антагонисты рецептора окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами по изобретению, включают соединения пирролидин-3-она оксима, такие как, помимо прочего, (3Z,5S)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она О-метилоксим.



202292147 A1

202292147 A1

БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ТЕРАПИИ АНТАГОНИСТОМ РЕЦЕПТОРА ОКСИТОЦИНА

Область техники

Данное изобретение относится к области вспомогательной репродуктивной технологии, и в нем предложены композиции и способы для идентификации субъектов, проходящих процедуры переноса эмбриона, для которых с большой вероятностью будет полезно лечение антагонистом рецептора окситоцина. Изобретение дополнительно относится к способам лечения таких субъектов, соответственно для того, чтобы, например, повысить состояние имплантационной готовности и снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона.

Уровень техники

Несмотря на недавние успехи в области вспомогательной репродуктивной технологии, общая эффективность даже таких усовершенствованных видов лечения, как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) с последующим переносом эмбрионов (ЭКО-ПЭ), остается относительно низкой, что приводит к среднему показателю 30% живорожденных на цикл лечения (Andersen et al., Human Reproduction 24:1267-1287 (2009)). Более того, частота успеха имплантации эмбриона имеет тенденцию к снижению с возрастом. Многие современные стратегии лечения для обеспечения успешной имплантации эмбриона у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, сосредоточены на ингибировании сокращений матки перед переносом эмбриона. Такие способы лечения включают в себя введение агонистов β-адренергических рецепторов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), которые, как было показано, не обеспечивают необходимую клиническую пользу (Bernabeu et al., Human Reproduction 21:364-368 (2006); Moon et al., Fertility and Sterility 82:816-820 (2004); и Tsirigotis et al., Human Reproduction 15:10 (2000)). Остается потребность в процедурах улучшеного лечения и схемах применения, которые можно использовать для стимуляции успешной имплантации эмбриона, например, путем улучшения состояния имплантационной готовности при переносе эмбриона у пациентов, проходящих процедуры вспомогательной репродуктивной технологии.

Краткое изложение изобретения

В настоящем изобретении предложены композиции и способы для идентификации субъектов (например, субъектов-людей женского пола), проходящих процедуры переноса эмбриона, для которых с большой вероятностью будет полезно лечение антагонистом рецептора окситоцина. Введение антагониста рецептора окситоцина может оказывать ряд необходимых лечебных эффектов на субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона. Например, введение антагониста рецептора окситоцина такому субъекту может повышать вероятность успешной имплантации эмбриона у этого субъекта, а также снижать возможность самопроизвольного аборта у субъекта после переноса эмбриона. Эти благоприятные результаты могут помочь пациенту, проходящему терапию по переносу эмбриона, успешно забеременеть и сохранить беременность до рождения после полного периода вынашивания. Композиции и способы по изобретению можно применять для идентификации субъектов, проходящих процедуру переноса эмбриона, которые с большой вероятностью ощутят эти значимые результаты лечения, а также для введения таким субъектам антагониста рецептора окситоцина, соответственно.

В частности, применяя композиции и способы по изобретению, можно оценить предрасположенность субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру

переноса эмбриона, к получению пользы от лечения антагонистом рецептора окситоцина посредством анализа экспрессии у субъекта одного или более генов, описанных в настоящем документе, до или после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина. Определение того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию определенного гена или набора генов и/или сниженную экспрессию другого гена или набора генов, может указывать на то, что субъект с большой вероятностью будет восприимчив к лечению антагонистом рецептора окситоцина.

Примеры благоприятных ответов на лечение антагонистом рецептора окситоцина, которые субъект может демонстрировать, включают снижение сократимости матки и повышение потока крови в эндометрий. Вместе сократимость матки и эндометриальный поток крови являются важными компонентами состояния имплантационной готовности для переносимого эмбриона. Не ограничиваясь механизмом, антагонист рецептора окситоцина, вводимый субъекту с помощью описанных в настоящем документе композиций и способов, может повысить перфузию матки и подавить сокращения матки, которые в ином случае могут привести к выкидышу. Вместе эти эффекты могут служить для того, чтобы создать в эндометрии среду, которая способствует успешной имплантации эмбриона, что в конечном итоге может повысить вероятность достижения и сохранения успешной беременности.

Настоящее изобретение частично основано на открытии того, что антагонисты рецептора окситоцина (например, соединения замещенного пирролидин-3-она оксима, такие как (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она *O*-метилоксим) могут обуславливать эти благоприятные результаты лечения у субъекта (например, субъекта-человека женского пола) путем (i) повышения у субъекта экспрессии одного или более из генов дипептидилпептидазы 4 (DPP4), белка 3, подобного контактин-ассоциированному белку (CNTNAP3), контактина 4 (CNTN4), хемокинового лиганда 12 с мотивом C-X-C (CXCL12) и тенасцина XB (TNXB), например, у субъекта, который демонстрирует низкий уровень экспрессии этих генов, перед лечением антагонистом рецептора окситоцина, и/или (ii) снижение у субъекта экспрессии одного или более из генов катепсина E (CTSE), олфактомедина 4 (OLFM4), кератина 5 (KRT5), кератина 6A (KRT6A) и индоламин-2,3-диоксигеназы 2 (IDO2), например, у субъекта, который демонстрирует высокий уровень экспрессии этих генов, перед лечением антагонистом рецептора окситоцина. Соответственно, применяя описанные в настоящем документе композиции и способы, субъекта, демонстрирующего низкую экспрессию одного или более из DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB и/или повышенную экспрессию одного или более из CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 перед введением антагониста рецептора окситоцина, можно идентифицировать как такого, для которого с большой вероятностью будет полезна такая форма лечения. Таким образом, композиции и способы по изобретению обеспечивают преимущественную терапевтическую платформу, делая возможной оценку предрасположенности субъекта к ответу на лечение антагонистом рецептора окситоцина даже до того, как субъекту вводят такой антагонист. Эта платформа позволяет соответствующим образом отбирать и лечить субъектов, для которых с большой вероятностью будет полезно лечение антагонистом рецептора окситоцина.

Дополнительно, представленное открытие того, что антагонисты рецептора окситоцина (например, соединения замещенного пирролидин-3-она оксима, такие как (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она *O*-метилоксим) могут осуществлять свои благоприятные функции путем повышения экспрессии DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB и/или снижения экспрессии CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2, облегчает мониторинг субъектов после введения антагониста рецептора окситоцина. Например, после введения антагониста рецептора окситоцина субъекту, проходящему процедуру переноса эмбриона, можно оценивать экспрессию DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и/или TNXB

у субъекта. Определение того, что экспрессия одного или более из DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB у субъекта повысилась, может указывать на то, что субъект демонстрирует ответ на антагонист рецептора окситоцина, тогда как противоположный результат может указывать на то, что субъекту необходима следующая доза антагониста рецептора окситоцина. Аналогично, после введения антагониста рецептора окситоцина субъекту, проходящему процедуру переноса эмбриона, можно оценивать экспрессию CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и/или IDO2 у субъекта. Определение того, что экспрессия одного или более из CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 у субъекта снизилась, может указывать на то, что субъект демонстрирует ответ на антагонист рецептора окситоцина, тогда как противоположный результат может указывать на то, что субъекту необходима следующая доза антагониста рецептора окситоцина. Таким образом, композиции и способы по изобретению не только позволяют отбирать субъектов для лечения антагонистом рецептора окситоцина, но также позволяют осуществлять мониторинг субъектов после лечения с целью определения, будет ли для субъекта полезным повторное введение.

Антагонисты рецепторов окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя соединения замещенного пирролидин-3-он оксима, такие как (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим. Дополнительные примеры антагонистов рецепторов окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, а также их производные и варианты. Используя композиции и способы, описанные в настоящем документе, антагонисты рецептора окситоцина, такие как указаны выше, могут вводить субъекту до, одновременно или после переноса эмбриона, чтобы улучшить состояние имплантационной готовности и снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона и выкидышей. Антагонист рецептора окситоцина могут вводить субъекту в виде разовой дозы или в виде нескольких доз, например, доз с различной силой действия или повторных доз с одинаковой силой действия. Например, антагонист рецептора окситоцина можно вводить субъекту, проходящему процедуру переноса эмбриона, в однократной высокой дозе или в многократных дозах с более низкой силой действия, чтобы достичь максимальной плазменной концентрации антагониста рецептора окситоцина на момент переноса эмбриона. В соответствии со способами по изобретению антагонисты рецепторов окситоцина, например, описанные в настоящем документе, могут вводить субъекту до, одновременно или после внутриматочного переноса одного или более эмбрионов, полученных ex vivo, например, с помощью процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Один или более эмбрионов, например, могут быть получены путем оплодотворения яйцеклетки, полученной от субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, или могут быть получены от донора, который не проходит процедуру переноса эмбриона.

В первом аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов дипептидилпептидазы 4 (DPP4), белка 3, подобного контактин-ассоциированному белку (CNTNAP3), контактина 4 (CNTN4), хемокинового лиганда 12 с мотивом C-X-C (CXCL12) и тенасцина XB (TNXB) и, в случае определения того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например

сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) определение того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина. В соответствии с этим аспектом субъект представляет собой субъекта, который по определению демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В другом аспекте в изобретении предложен способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB и, в случае определения того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза,

12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) определение того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина. В соответствии с этим аспектом субъект представляет собой субъекта, который по определению демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В другом аспекте в изобретении предложен способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB и, в случае определения того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) определение того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина. В соответствии с этим аспектом субъект представляет собой субъекта, который по определению демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В другом аспекте в изобретении предложен способ снижения сократимости матки у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB и, в случае определения того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего сниженную экспрессию

одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ снижения сократимости матки у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) определение того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ снижения сократимости матки у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина. В соответствии с этим аспектом субъект представляет собой субъекта, который по определению демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеописанных аспектов изобретения способ дополнительно включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В другом аспекте в изобретении предложен способ определения вероятности того, что для субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, будет полезно введение антагониста рецептора окситоцина, причем способ включает мониторинг у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB перед введением субъекту антагониста рецептора окситоцина. В соответствии с этим аспектом определение того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов, позволяет идентифицировать субъекта как такого, для которого с большой вероятностью будет полезно введение антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления субъект по определению

демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). Способ может дополнительно включать, например, сообщение субъектам, что они были идентифицированы как такие, для которых с большой вероятностью будет полезно введение антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеописанных аспектов изобретения, субъект по определению демонстрирует сниженную экспрессию двух или более (например, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии двух или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). Например, может быть определено, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию трех или более (например, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии трех или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления субъект по определению демонстрирует сниженную экспрессию четырех или более (например, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии четырех или более генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления субъект по определению демонстрирует сниженную экспрессию всех пяти генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии генов (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В некоторых вариантах осуществления субъект по определению демонстрирует сниженную

экспрессию DPP4 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии DPP4 (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления субъект по определению демонстрирует сниженную экспрессию CNTNAP3 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии CNTNAP3 (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления субъект по определению демонстрирует сниженную экспрессию CNTN4 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии CNTN4 (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления субъект по определению демонстрирует сниженную экспрессию CXCL12 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии CXCL12 (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления субъект по определению демонстрирует сниженную экспрессию TNXB в сравнении с эталонным уровнем экспрессии TNXB (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов катепсина E (CTSE), олфактомедина 4 (OLFM4), кератина 5 (KRT5), кератина 6A (KRT6A) и индоламин-2,3-диоксигеназы 2 (IDO2) и, в случае определения того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз,

12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) определение того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина. В соответствии с этим аспектом субъект представляет собой субъекта, который по определению демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В другом аспекте в изобретении предложен способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 и, в случае определения того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) определение того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и
b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина. В соответствии с этим аспектом субъект представляет собой субъекта, который по определению демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В другом аспекте в изобретении предложен способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 и, в случае определения того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),
b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с

эталонным уровнем экспрессии одного или более генов. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) определение того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина. В соответствии с этим аспектом субъект представляет собой субъекта, который по определению демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В другом аспекте в изобретении предложен способ снижения сократимости матки у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 и, в случае определения того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ снижения сократимости матки у субъекта (например, субъекта-человека женского пола),

проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) определение того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

В дополнительном аспекте в изобретении предложен способ снижения сократимости матки у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, путем введения субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина. В соответствии с этим аспектом субъект представляет собой субъекта, который по определению демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В некоторых вариантах осуществления любого из предыдущих аспектов изобретения способ дополнительно включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В другом аспекте в изобретении предложен способ определения вероятности того, что для субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, будет полезно введение антагониста рецептора окситоцина, причем способ включает мониторинг у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 перед введением субъекту антагониста рецептора окситоцина. В соответствии с этим аспектом определение того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов, позволяет идентифицировать субъекта как такого, для которого с большой вероятностью будет полезно введение антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления субъект по определению демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов в сравнении с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около

16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). Способ может дополнительно включать, например, сообщение субъектам, что они были идентифицированы как такие, для которых с большой вероятностью будет полезно введение антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления любого из предыдущих аспектов изобретения, субъект по определению демонстрирует повышенную экспрессию двух или более (например, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии двух или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). Например, может быть определено, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию трех или более (например, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии трех или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления субъект по определению демонстрирует повышенную экспрессию четырех или более (например, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии четырех или более генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления субъект по определению демонстрирует повышенную экспрессию всех пяти генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии генов (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В некоторых вариантах осуществления субъект по определению демонстрирует повышенную экспрессию CTSE в сравнении с эталонным уровнем экспрессии CTSE (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5

раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления субъект по определению демонстрирует повышенную экспрессию OLFM4 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии OLFM4 (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления субъект по определению демонстрирует повышенную экспрессию KRT5 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии KRT5 (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления субъект по определению демонстрирует повышенную экспрессию KRT6A в сравнении с эталонным уровнем экспрессии KRT6A (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления субъект по определению демонстрирует повышенную экспрессию IDO2 в сравнении с эталонным уровнем экспрессии IDO2 (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеописанных аспектов изобретения эталонный уровень экспрессии представляет собой уровень экспрессии одного или более генов, который является (i) характерным для общей популяции, например общей популяции субъектов-людей женского пола, которые проходят терапию имплантации эмбриона, или (ii) таким, который субъект демонстрировал ранее. Эталонный уровень экспрессии любого одного или более из вышеуказанных генов может представлять собой, например, медианный уровень экспрессии одного или более генов в общей популяции субъектов, например популяции субъектов-людей женского пола (например, которые проходят терапию по переносу эмбриона и/или рассматриваются для лечения антагонистом рецептора окситоцина). В некоторых вариантах осуществления эталонный уровень экспрессии одного или более из вышеуказанных генов представляет собой уровень экспрессии гена(ов), который субъект демонстрировал ранее в определенный момент в прошлом, например, за один или более часов, дней, недель, месяцев или лет до текущего измерения уровня экспрессии гена(ов) у субъекта.

Например, в некоторых вариантах осуществления эталонный уровень экспрессии одного или более из вышеуказанных генов представляет собой уровень экспрессии гена(ов), который субъект демонстрировал

ранее за один или более часов (например, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа, 24 часа, 25 часов, 26 часов, 27 часов, 28 часов, 29 часов, 30 часов, 31 час, 32 часа, 33 часа, 34 часа, 35 часов, 36 часов, 37 часов, 38 часов, 39 часов, 40 часов, 41 час, 42 часа, 43 часа, 44 часа, 45 часов, 46 часов, 47 часов, 48 часов, 49 часов, 50 часов, 51 час, 52 часа, 53 часа, 54 часа, 55 часов, 56 часов, 57 часов, 58 часов, 59 часов, 60 часов, 61 час, 62 часа, 63 часа, 64 часа, 65 часов, 66 часов, 67 часов, 68 часов, 69 часов, 70 часов, 71 час, 72 часа или более) до текущего измерения.

В некоторых вариантах осуществления эталонный уровень экспрессии одного или более из вышеуказанных генов представляет собой уровень экспрессии гена(ов), который субъект демонстрировал ранее за один или более дней (например, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 день, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней, 31 день, 32 дня, 33 дня, 34 дня, 35 дней, 36 дней, 37 дней, 38 дней, 39 дней, 40 дней, 41 день, 42 дня, 43 дня, 44 дня, 45 дней, 46 дней, 47 дней, 48 дней, 49 дней, 50 дней, 51 день, 52 дня, 53 дня, 54 дня, 55 дней, 56 дней, 57 дней, 58 дней, 59 дней, 60 дней или более) до текущего измерения.

В некоторых вариантах осуществления эталонный уровень экспрессии одного или более из вышеуказанных генов представляет собой уровень экспрессии гена(ов), который субъект демонстрировал ранее за одну или более недель (например, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или более) до текущего измерения.

В некоторых вариантах осуществления эталонный уровень экспрессии одного или более из вышеуказанных генов представляет собой уровень экспрессии гена(ов), который субъект демонстрировал ранее за один или более месяцев (например, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более) до текущего измерения.

В некоторых вариантах осуществления любых из вышеописанных аспектов или вариантов осуществления изобретения экспрессию одного или более генов у субъекта оценивают в образце ткани эндометрия, полученном от субъекта.

В некоторых вариантах осуществления любых из вышеописанных аспектов или вариантов осуществления изобретения экспрессию одного или более генов у субъекта определяют непосредственно перед введением субъекту антагониста рецептора окситоцина.

В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют за один или более часов, дней, недель или месяцев до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют за один или более часов (например, 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа, 24 часа, 25 часов, 26 часов, 27 часов, 28 часов, 29 часов, 30 часов, 31 час, 32 часа, 33 часа, 34 часа, 35 часов, 36 часов, 37 часов, 38 часов, 39 часов, 40 часов, 41 час, 42 часа, 43 часа, 44 часа, 45 часов, 46 часов, 47 часов, 48 часов, 49 часов, 50 часов, 51 час, 52 часа, 53 часа, 54 часа, 55 часов, 56 часов, 57 часов, 58 часов, 59 часов, 60 часов, 61 час, 62 часа, 63 часа, 64 часа, 65 часов, 66 часов, 67 часов, 68 часов, 69 часов, 70

часов, 71 час, 72 часа или более) до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина. Например, экспрессию одного или более генов у субъекта можно определять за от около 1 часа до около 48 часов до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина, например, за 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа, 24 часа, 25 часов, 26 часов, 27 часов, 28 часов, 29 часов, 30 часов, 31 час, 32 часа, 33 часа, 34 часа, 35 часов, 36 часов, 37 часов, 38 часов, 39 часов, 40 часов, 41 час, 42 часа, 43 часа, 44 часа, 45 часов, 46 часов, 47 часов или 48 часов до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта можно определять за от около 1 часа до около 24 часов до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина, например, за 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа или 24 часа до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют за один или более дней (например, 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 день, 12 дня, 13 дня, 14 дня, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 день, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней, 31 день, 32 дня, 33 дня, 34 дня, 35 дней, 36 дней, 37 дней, 38 дней, 39 дней, 40 дней, 41 день, 42 дня, 43 дня, 44 дня, 45 дней, 46 дней, 47 дней, 48 дней, 49 дней, 50 дней, 51 день, 52 дня, 53 дня, 54 дня, 55 дней, 56 дней, 57 дней, 58 дней, 59 дней, 60 дней или более) до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина. Например, экспрессию одного или более генов у субъекта можно определять за от около 1 дня до около 14 дней до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина, например, за 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней или 14 дней до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта можно определять за от около 1 дня до около 7 дней до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина, например, за 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней или 7 дней до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют за одну или более недель (например, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделю, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель, 40 недель, 41 неделю, 42 недели, 43 недели, 44 недели, 45 недель, 46 недель, 47 недель, 48 недель, 49 недель, 50 недель, 51 неделю, 52 недели или более) до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина. Например, экспрессию одного или более генов у субъекта можно определять за от около 1 недели до около 24 недель до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина, например, за 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели или 24 недели до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта можно определять за от около 1 недели до около 12 недель до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина, например, за 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель или 12 недель до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют за

один или более месяцев (например, 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более) до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина. Например, экспрессию одного или более генов у субъекта можно определять за от около 1 месяца до около 6 месяцев до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина, например, за 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев или 6 месяцев до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина. Например, экспрессию одного или более генов у субъекта можно определять за от около 1 месяца до около 3 месяцев до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина, например, за 1 месяц, 2 месяца или 3 месяца до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение от около 1 дня до около 7 дней от забора одного или более ооцитов, например одного или более зрелых ооцитов, у субъекта. Например, экспрессию одного или более генов у субъекта можно определять в течение около 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов или 168 часов от забора одного или более ооцитов, например одного или более зрелых ооцитов, у субъекта. После забора один или более ооцитов (например один или более зрелых ооцитов) можно оплодотворять ex vivo, например с помощью in vitro оплодотворения (IVF) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ICSI), так, чтобы получить один или более эмбрионов, которые переносят субъекту. Например, в некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 7 дней от забора одного или более ооцитов, например одного или более зрелых ооцитов, у субъекта (например, в течение 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня от забора одного или более ооцитов, например одного или более зрелых ооцитов, у субъекта). В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 6 дней от забора одного или более ооцитов, например одного или более зрелых ооцитов, у субъекта (например, в течение 6 дней, 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня от забора одного или более ооцитов, например одного или более зрелых ооцитов, у субъекта). В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 5 дней от забора одного или более ооцитов, например одного или более зрелых ооцитов, у субъекта (например, в течение 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня от забора одного или более ооцитов, например одного или более зрелых ооцитов, у субъекта). В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 4 дней от забора одного или более ооцитов, например одного или более зрелых ооцитов, у субъекта (например, в течение 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня от забора одного или более ооцитов, например одного или более зрелых ооцитов, у субъекта). В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 3 дней от забора одного или более ооцитов, например одного или более зрелых ооцитов, у субъекта (например, в течение 3 дней, 2 дней или 1 дня от забора одного или более ооцитов, например одного или более зрелых ооцитов, у субъекта). В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 2 дней от забора одного или более ооцитов, например одного или более зрелых ооцитов, у субъекта (например, в течение 2 дней или 1 дня от забора одного или более ооцитов, например одного или более зрелых ооцитов, у субъекта). В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 1 дня от забора одного или более ооцитов, например одного или более зрелых ооцитов, у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение от около 1 дня до около 7 дней от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, например, режима поддержания лютеиновой фазы, который включает периодическое введение субъекту

прогестерона. Например, экспрессию одного или более генов у субъекта можно определять в течение около 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов или 168 часов от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, например, режима поддержания лютеиновой фазы, который включает периодическое введение субъекту прогестерона. Например, в некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 7 дней от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, например, режима поддержания лютеиновой фазы, который включает периодическое введение субъекту прогестерона (например, в течение 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, например, режима поддержания лютеиновой фазы, который включает периодическое введение субъекту прогестерона). В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 6 дней от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, например, режима поддержания лютеиновой фазы, который включает периодическое введение субъекту прогестерона (например, в течение 6 дней, 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, например, режима поддержания лютеиновой фазы, который включает периодическое введение субъекту прогестерона). В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 5 дней от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, например, режима поддержания лютеиновой фазы, который включает периодическое введение субъекту прогестерона (например, в течение 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, например, режима поддержания лютеиновой фазы, который включает периодическое введение субъекту прогестерона). В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 4 дней от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, например, режима поддержания лютеиновой фазы, который включает периодическое введение субъекту прогестерона (например, в течение 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, например, режима поддержания лютеиновой фазы, который включает периодическое введение субъекту прогестерона). В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 3 дней от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, например, режима поддержания лютеиновой фазы, который включает периодическое введение субъекту прогестерона (например, в течение 3 дней, 2 дней или 1 дня от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, например, режима поддержания лютеиновой фазы, который включает периодическое введение субъекту прогестерона). В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 2 дней от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, например, режима поддержания лютеиновой фазы, который включает периодическое введение субъекту прогестерона (например, в течение 2 дней или 1 дня от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, например, режима поддержания лютеиновой фазы, который включает периодическое введение субъекту прогестерона). В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 1 дня от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, например, режима поддержания лютеиновой фазы, который включает периодическое введение субъекту прогестерона.

В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение от около 1 дня до около 7 дней от индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, например, путем введения субъекту хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Например, экспрессию одного или более генов у субъекта можно определять в течение около 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов,

72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов или 168 часов от индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, например, путем введения субъекту ХГЧ. Например, в некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 7 дней от индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, например, путем введения субъекту ХГЧ (например, в течение 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня от индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, например, путем введения субъекту ХГЧ). Например, в некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 6 дней от индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, например, путем введения субъекту ХГЧ (например, в течение 6 дней, 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня от индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, например, путем введения субъекту ХГЧ). Например, в некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 5 дней от индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, например, путем введения субъекту ХГЧ (например, в течение 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня от индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, например, путем введения субъекту ХГЧ). Например, в некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 4 дней от индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, например, путем введения субъекту ХГЧ (например, в течение 4 дней, 3 дней, 2 дней или 1 дня от индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, например, путем введения субъекту ХГЧ). Например, в некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 3 дней от индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, например, путем введения субъекту ХГЧ (например, в течение 3 дней, 2 дней или 1 дня от индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, например, путем введения субъекту ХГЧ). Например, в некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение 2 дней от индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, например, путем введения субъекту ХГЧ (например, в течение 2 дней или 1 дня от индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, например, путем введения субъекту ХГЧ). В некоторых вариантах осуществления экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение от 1 дня от индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, например, путем введения субъекту ХГЧ.

В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) мониторинга у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),
c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) определения того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и
c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Например, способ может дополнительно включать повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина в увеличенной дозировке в сравнении с дозировкой, вводимой в (a), если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта. В соответствии с этим аспектом субъекту ранее вводили антагонист рецептора окситоцина, а после введения антагониста рецептора окситоцина было определено, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В другом аспекте в изобретении предложен способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса

эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,

b) мониторинга у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),

c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,

b) определения того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и

c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Например, способ может дополнительно включать повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина в увеличенной дозировке в сравнении с дозировкой, вводимой в (a), если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

В другом аспекте в изобретении предложен способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта. В соответствии с этим аспектом субъекту ранее вводили антагонист рецептора окситоцина, а после введения антагониста рецептора окситоцина было определено, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В другом аспекте в изобретении предложен способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) мониторинга у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),
c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) определения того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5

раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и

c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Например, способ может дополнительно включать повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина в увеличенной дозировке в сравнении с дозировкой, вводимой в (a), если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

В другом аспекте в изобретении предложен способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта. В соответствии с этим аспектом субъекту ранее вводили антагонист рецептора окситоцина, а после введения антагониста рецептора окситоцина было определено, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В другом аспекте в изобретении предложен способ снижения сократимости матки у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,

b) мониторинга у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),

c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего повышенную экспрессию

одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ снижения сократимости матки у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) определения того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и
c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Например, способ может дополнительно включать повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина в увеличенной дозировке в сравнении с дозировкой, вводимой в (a), если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

В другом аспекте в изобретении предложен способ снижения сократимости матки у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта. В соответствии с этим аспектом субъекту ранее вводили антагонист рецептора окситоцина, а после введения антагониста рецептора окситоцина было определено, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В некоторых вариантах осуществления любого из предыдущих аспектов изобретения, субъект по определению демонстрирует повышенную экспрессию двух или более (например, 2, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии двух или более

генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). Например, может быть определено, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию трех или более (например, 3, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии трех или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления определено, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию четырех или более (например, 4 или всех 5) генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии четырех или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления определено, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию всех пяти генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В некоторых вариантах осуществления определено, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию DPP4 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии DPP4, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления определено, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию CNTNAP3 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии CNTNAP3, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз,

13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления определено, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию CNTN4 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии CNTN4, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления определено, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию CXCL12 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии CXCL12, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления определено, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии TNXB, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, повышенную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например повышенную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например повышенную в от около 2 раз до около 16 раз, или повышенную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) мониторинга у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),
c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,

b) определения того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и

c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Например, способ может дополнительно включать повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина в увеличенной дозировке в сравнении с дозировкой, вводимой в (a), если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

В другом аспекте в изобретении предложен способ лечения субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта. В соответствии с этим аспектом субъекту ранее вводили антагонист рецептора окситоцина, а после введения антагониста рецептора окситоцина было определено, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В другом аспекте в изобретении предложен способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,

b) мониторинга у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например,

сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),

c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,

b) определения того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и

c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Например, способ может дополнительно включать повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина в увеличенной дозировке в сравнении с дозировкой, вводимой в (a), если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

В другом аспекте в изобретении предложен способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта. В соответствии с этим аспектом субъекту ранее вводили антагонист рецептора окситоцина, а после введения антагониста рецептора окситоцина было определено, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около

18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В другом аспекте в изобретении предложен способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) мониторинга у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),
c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) определения того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и
c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Например, способ может дополнительно включать повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина в увеличенной дозировке в сравнении с дозировкой, вводимой в (a), если

в (b) не определяют, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

В другом аспекте в изобретении предложен способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта. В соответствии с этим аспектом субъекту ранее вводили антагонист рецептора окситоцина, а после введения антагониста рецептора окситоцина было определено, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В другом аспекте в изобретении предложен способ снижения сократимости матки у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) мониторинга у субъекта экспрессии одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более),
c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых случаях субъекта идентифицируют, как демонстрирующего сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Таким образом, в другом аспекте в изобретении предложен способ снижения сократимости матки у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) определения того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1

раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более), и

c) переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. Например, способ может дополнительно включать повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина в увеличенной дозировке в сравнении с дозировкой, вводимой в (a), если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

В другом аспекте в изобретении предложен способ снижения сократимости матки у субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, путем переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта. В соответствии с этим аспектом субъекту ранее вводили антагонист рецептора окситоцина, а после введения антагониста рецептора окситоцина было определено, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию одного или более (например, 1, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В некоторых вариантах осуществления любого из предыдущих аспектов изобретения, субъект по определению демонстрирует сниженную экспрессию двух или более (например, 2, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии двух или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). Например, может быть определено, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию трех или более (например, 3, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии трех или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере

в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). Например, может быть определено, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию четырех или более (например, 4 или всех 5) генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии четырех или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления определено, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию всех пяти генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В некоторых вариантах осуществления определено, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию CTSE в сравнении с измерением у субъекта экспрессии CTSE, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления определено, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию OLFM4 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии OLFM4, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления определено, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию KRT5 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии KRT5, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления определено, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию KRT6A в сравнении с измерением у субъекта экспрессии KRT6A, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную

в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более). В некоторых вариантах осуществления определено, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии IDO2, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина (например, сниженную в от около 1,1 раза до около 20 раз, например сниженную в от около 1,5 раза до около 18 раз, например сниженную в от около 2 раз до около 16 раз, или сниженную по меньшей мере в около 1,5 раза, 2 раза, 2,5 раза, 3 раза, 3,5 раза, 4 раза, 4,5 раза, 5 раз, 5,5 раза, 6 раз, 6,5 раза, 7 раз, 7,5 раза, 8 раз, 8,5 раза, 9 раз, 9,5 раза, 10 раз, 10,5 раза, 11 раз, 11,5 раза, 12 раз, 12,5 раза, 13 раз, 13,5 раза, 14 раз, 14,5 раза, 15 раз, 15,5 раза, 16 раз, 16,5 раза, 17 раз, 17,5 раза, 18 раз или более).

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 12 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 12 часов до около 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 10 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 9 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 8 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 7 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 6 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 5 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 4 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 2 часов до около 6 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 3 часов до около 5 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту за около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа или 24 часа или более до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту за около 4 часа до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов изобретения антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде разовой дозы.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего раскрытия антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона (т. е. до переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта) в виде нескольких доз (например, в виде нескольких периодических доз), например, от 1 до 20 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде от 1 до 20 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа, 11 доз за 24 часа, 12 доз за 24 часа, 13 доз за 24 часа, 14 доз за 24 часа, 15 доз за 24 часа, 16 доз за 24 часа, 17 доз за 24 часа, 18 доз за 24 часа, 19 доз за 24 часа, 20 доз за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде более 20 доз за 24 часа.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 10 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде от 1 до 10 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 5 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 20 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 15 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде не более 7 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 1 дозы за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 2 доз за 24 часа, например, 2 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 3 доз за 24 часа, например, 3 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В

некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 4 доз за 24 часа, например, 4 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 5 доз за 24 часа, например, 5 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 6 доз за 24 часа, например, 6 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту до переноса эмбриона в виде 7 доз за 24 часа, например, 7 доз за 24 часа соединения (II) ниже.

Несколько доз могут вводить, например, начиная за от около 1 часа до около 14 дней или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за от около 1 часа до около 7 дней или более до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз могут вводить, начиная за от около 1 дня до около 14 дней до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз могут вводить, начиная за от около 3 дней до около 11 дней до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз могут вводить, начиная за от около 1 дня до около 7 дней до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз могут вводить, начиная за от около 2 дней до около 5 дней до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления несколько доз могут вводить, начиная за от около 3 дней до около 4 дней до переноса эмбриона. Например, несколько доз могут вводить, начиная за 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часа, 84 часа, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часа, 144 часа, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 день, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более до переноса эмбриона субъекту.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 2 дня до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 3 дней до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 4 дней до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 5 дней до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 6 дней до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления несколько доз вводят, начиная за около 7 дней до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления введение нескольких доз прекращают в день переноса эмбриона субъекту. В некоторых вариантах осуществления введение нескольких доз прекращают с конечной дозой антагониста рецептора окситоцина, которую вводят одновременно (например, в пределах 60 минут) с переносом одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов изобретения введение нескольких доз продолжают после переноса эмбриона. Например, антагонист рецептора окситоцина могут вводить субъекту в виде одной или более дополнительных доз одновременно с переносом эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз после переноса эмбриона (например, в виде нескольких периодических доз),

например, в виде одной или более дополнительных доз, вводимых в пределах от около 1 часа до около 1 недели или более (например, в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более) после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 12 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 12 часов до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 10 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 9 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 8 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 7 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 4 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 2 часов до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 3 часов до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз, начиная через около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часа, 84 часа, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часа, 144 часа, 156 часов, 168 часов или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде нескольких дополнительных доз после переноса эмбриона, например, в виде от 1 до 20 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В

некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 20 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа, 11 доз за 24 часа, 12 доз за 24 часа, 13 доз за 24 часа, 14 доз за 24 часа, 15 доз за 24 часа, 16 доз за 24 часа, 17 доз за 24 часа, 18 доз за 24 часа, 19 доз за 24 часа, 20 доз за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде более 20 доз за 24 часа.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 10 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 10 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 5 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 20 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 15 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде не более 7 дополнительных доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 1 дозы за 24 часа, например, 1 дополнительной дозы за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 2 доз за 24 часа, например, 2 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 3 доз за 24 часа, например, 3 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 4 доз за 24 часа, например, 4 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 5 доз за 24 часа, например, 5 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 6 доз за 24 часа, например, 6 дополнительных

доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 7 доз за 24 часа, например, 7 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже.

Когда одну или более дополнительных доз антагониста рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона, введение антагониста рецептора окситоцина могут прекращать, например, в пределах от около 1 часа до около 14 дней или более после переноса эмбриона. Например, введение антагониста рецептора окситоцина могут прекращать в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более после переноса эмбриона.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде дополнительных суточных доз после переноса эмбриона в течение от около 1 дня до около 14 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления дополнительные суточные дозы вводят субъекту в течение от около 3 дней до около 11 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления дополнительные суточные дозы вводят субъекту в течение 7 дней после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту одновременно с переносом эмбриона в виде разовой дозы.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде нескольких доз, начиная во время переноса эмбриона (например, в виде нескольких периодических доз) и продолжая после переноса эмбриона, например, в виде от 1 до 20 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона. Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 10 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 5 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 20 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 15 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более, начиная во время переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту, начиная во время

переноса эмбриона и продолжая после переноса эмбриона, в виде не более 7 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 12 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 12 часов до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 10 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 9 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 8 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 7 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 1 часа до около 4 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 2 часов до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз в пределах от около 3 часов до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более дополнительных доз, начиная через около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часа, 84 часа, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часа, 144 часа, 156 часов, 168 часов или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде нескольких дополнительных доз после переноса эмбриона, например, в виде от 1 до 20 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов

или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 20 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа, 11 доз за 24 часа, 12 доз за 24 часа, 13 доз за 24 часа, 14 доз за 24 часа, 15 доз за 24 часа, 16 доз за 24 часа, 17 доз за 24 часа, 18 доз за 24 часа, 19 доз за 24 часа, 20 доз за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде более 20 доз за 24 часа.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем соединение вводят субъекту в виде от 1 до 10 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 10 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 5 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 20 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 15 дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем соединение вводят субъекту в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более дополнительных доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде не более 7 дополнительных доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 1 дозы за 24 часа, например, 1 дополнительной дозы за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 2 доз за 24 часа, например, 2 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 3 доз за 24 часа, например, 3 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления

антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 4 доз за 24 часа, например, 4 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 5 доз за 24 часа, например, 5 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 6 доз за 24 часа, например, 6 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 7 доз за 24 часа, например, 7 дополнительных доз за 24 часа соединения (II) ниже.

Когда одну или более дополнительных доз антагониста рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона, введение антагониста рецептора окситоцина могут прекращать, например, в пределах от около 1 часа до около 14 дней или более после переноса эмбриона. Например, введение антагониста рецептора окситоцина могут прекращать в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более после переноса эмбриона.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина сначала вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта, а затем антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде дополнительных суточных доз после переноса эмбриона в течение от около 1 дня до около 14 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления дополнительные суточные дозы вводят субъекту в течение от около 3 дней до около 11 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления дополнительные суточные дозы вводят субъекту в течение 7 дней после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в пределах от около 1 часа до около 12 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в пределах от около 12 часов до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 10 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 9 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 8 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 7 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 4 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 2

часов до около 6 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 3 часов до около 5 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту через около 1 час, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часа, 84 часа, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часа, 144 часа, 156 часов, 168 часов или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде разовой дозы.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде нескольких доз после переноса эмбриона, например, в виде нескольких периодических доз. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 20 доз после переноса эмбриона, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 20 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа, 11 доз за 24 часа, 12 доз за 24 часа, 13 доз за 24 часа, 14 доз за 24 часа, 15 доз за 24 часа, 16 доз за 24 часа, 17 доз за 24 часа, 18 доз за 24 часа, 19 доз за 24 часа, 20 доз за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде более 20 доз за 24 часа.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 10 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде от 1 до 10 доз за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа, 2 доз за 24 часа, 3 доз за 24 часа, 4 доз за 24 часа, 5 доз за 24 часа, 6 доз за 24 часа, 7 доз за 24 часа, 8 доз за 24 часа, 9 доз за 24 часа, 10 доз за 24 часа.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 1 до 5 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 20 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде от 10 до 15 доз, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36 часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 доз или более, например, за 12 часов, за 24 часа, за 36

часов, за 48 часов, за 60 часов, за 72 часа, за 84 часа, за 96 часов, за 108 часов, за 120 часов, за 132 часа, за 144 часа, за 156 часов, за 168 часов или более после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде не более 7 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 1 дозы за 24 часа, например, 1 дозы за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 2 доз за 24 часа, например, 2 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 3 доз за 24 часа, например, 3 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 4 доз за 24 часа, например, 4 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 5 доз за 24 часа, например, 5 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 6 доз за 24 часа, например, 6 доз за 24 часа соединения (II) ниже. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса эмбриона в виде 7 доз за 24 часа, например, 7 доз за 24 часа соединения (II) ниже.

Когда антагонист рецептора окситоцина вводят в виде нескольких доз после переноса эмбриона, введение антагониста рецептора окситоцина могут прекращать, например, в пределах от около 1 часа до около 14 дней или более после переноса эмбриона. Например, введение антагониста рецептора окситоцина могут прекращать в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более после переноса эмбриона.

Таким образом, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде суточных доз после переноса эмбриона в течение от около 1 дня до около 14 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления суточные дозы вводят субъекту в течение от около 3 дней до около 11 дней после переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления суточные дозы вводят субъекту в течение 7 дней после переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления введение антагониста рецептора окситоцина субъекту снижает вероятность выкидыша у субъекта. Например, введение антагониста рецептора окситоцина может снижать вероятность выкидыша у субъекта после завершения процесса переноса эмбриона, так что субъект родит живого ребенка (например, живого человеческого ребенка), например, на гестационном сроке по меньшей мере около 24 недели.

В некоторых вариантах осуществления субъекту переносят от 1 до 3 эмбрионов. В некоторых вариантах осуществления субъекту переносят от 1 до 2 эмбрионов. Например, в некоторых вариантах осуществления субъекту переносят 1 эмбрион. В некоторых вариантах осуществления субъекту переносят 2 эмбриона. В некоторых вариантах осуществления субъекту переносят 3 эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления субъект ранее прошел один или более циклов (например, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более циклов) неудачной терапии по переносу эмбриона, например, путем экстракорпорального оплодотворения с переносом эмбрионов (ЭКО-

ПЭ) или внутриплазматической инъекции сперматозоида с переносом эмбрионов (ИКСИ-ПЭ). В некоторых вариантах осуществления субъект ранее не проходил терапию по переносу эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой млекопитающего, а один или более эмбрионов представляют собой эмбрионы млекопитающих. Например, в некоторых вариантах осуществления млекопитающий представляет собой человека, а один или более эмбрионов млекопитающих представляют собой эмбрионы человека.

В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов получают ex vivo путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), например, путем ЭКО одной или более яйцеклеток, полученных от субъекта. В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов получают ex vivo путем внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), например, путем ИКСИ в одну или более яйцеклеток, полученных от субъекта.

В некоторых вариантах осуществления одну или более яйцеклеток получают из одного или более ооцитов (одного, двух, трех, четырех, пяти, шести, семи, восьми, девяти, десяти или более ооцитов), выделенных у субъекта. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов включают в себя от 1 до 4 яйцеклеток (зрелых ооцитов). Например, в некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов включают в себя 1 зрелый ооцит. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов включают в себя 2 зрелых ооцита. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов включают в себя 3 зрелых ооцита. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов включают в себя 4 зрелых ооцита.

В некоторых вариантах осуществления одну или более яйцеклеток выделяют непосредственно у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов или яйцеклеток выделяют у субъекта в течение от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов или яйцеклеток выделяют у субъекта в течение от около 2 дней до около 6 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов или яйцеклеток выделяют у субъекта в течение от около 3 дней до около 5 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов или яйцеклеток выделяют у субъекта за около 3 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов или яйцеклеток выделяют у субъекта за около 4 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более ооцитов или яйцеклеток выделяют у субъекта за около 5 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) вводят субъекту до выделения одного или более ооцитов (например, содержащих один или более зрелых ооцитов) или яйцеклеток у субъекта. В некоторых вариантах осуществления ХГЧ вводят субъекту до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта. Например, ХГЧ могут вводить субъекту в виде разовой дозы. В некоторых вариантах осуществления ХГЧ вводят субъекту в виде нескольких доз. ХГЧ могут вводить субъекту внутривенно, например, путем внутривенной инъекции.

В некоторых вариантах осуществления прогестерон вводят субъекту после выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта. Прогестерон могут вводить интравагинально и могут вводить в дозе от около 300 мг до около 600 мг (например, около 300 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 385 мг, 390 мг, 395 мг, 400 мг, 405 мг,

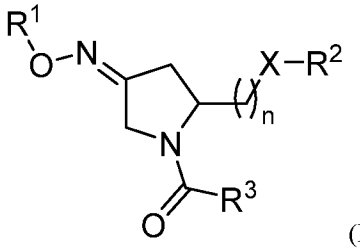
410 мг, 415 мг, 420 мг, 425 мг, 430 мг, 435 мг, 440 мг, 445 мг, 450 мг, 455 мг, 460 мг, 465 мг, 470 мг, 475 мг, 480 мг, 485 мг, 490 мг, 495 мг, 500 мг, 505 мг, 510 мг, 515 мг, 520 мг, 525 мг, 530 мг, 535 мг, 540 мг, 545 мг, 550 мг, 555 мг, 560 мг, 565 мг, 570 мг, 575 мг, 580 мг, 585 мг, 590 мг, 595 мг, 600 мг или более). В некоторых вариантах осуществления 300 мг прогестерона на дозу вводят субъекту после выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта. В некоторых вариантах осуществления 600 мг прогестерона на дозу вводят субъекту после выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта. В некоторых вариантах осуществления прогестерон вводят субъекту ежедневно, предпочтительно начиная в пределах около 24 часов (например, в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 часа, 22 часов, 23 часов или 24 часов) от выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта и продолжая в течение около 6 или более недель (например, от около 6 недель до около 10 недель, например, около 6 недель, около 7 недель, около 8 недель, около 9 недель, около 10 недель или более) после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов являются свежеперенесенными в матку субъекта (т. е. перенесенными в матку субъекта в течение одного и того же менструального цикла, что и выделение одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта). Например, один или более эмбрионов могут переносить в матку субъекта в течение от около 1 дня до около 7 дней (например, от около 3 дней до около 5 дней, например, 3 дней, 4 дней или 5 дней) после выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта при подготовке к ЭКО или ИКСИ.

В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов замораживают и размораживают до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления каждый из одного или более эмбрионов содержит от 6 до 8 бластомеров непосредственно перед переносом одного или более эмбрионов субъекту. Бластомеры могут иметь приблизительно одинаковый размер в соответствии с оценкой с помощью визуальной микроскопии до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов содержат эмбрион, имеющий форму морулы. В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов содержат эмбрион, имеющий форму бластулы (например, бластоцисты млекопитающего).

В некоторых вариантах осуществления любого из вышеописанных аспектов или вариантов осуществления изобретения антагонист рецептора окситоцина представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила,

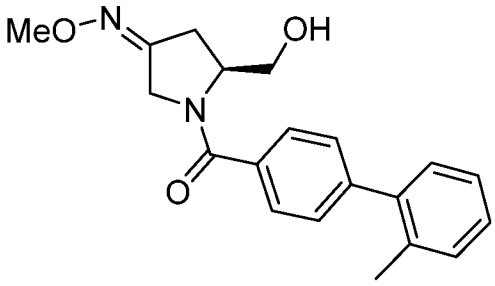
C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)



(**II**).

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II) (т. е. (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим), является по существу чистым. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более). Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и/или хроматографических методов, таких как процедуры высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения, таких как побочный продукт, образованный в процессе синтеза данного соединения, как описано в патенте США № 9670155. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении его (3*E*)-диастереомера (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 15% (3*E*)-диастереомера. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 14%, менее 13%, менее 12%, менее 11%, менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1%, менее 0,1%, менее 0,01%, менее 0,001% или менее (3*E*)-диастереомера. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления соединение находится в кристаллическом состоянии. В некоторых вариантах осуществления соединение демонстрирует характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции при около 7,05° 2θ, около 13,13° 2θ и около 23,34° 2θ. Например, соединение может демонстрировать характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции при около 7,05° 2θ, около 12,25° 2θ, около 13,13° 2θ, около 16,54° 2θ, около 18,00° 2θ, около 21,84° 2θ и около 23,34° 2θ. В некоторых вариантах осуществления соединение демонстрирует характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции, как указано в таблице 1 ниже. Типовые кристаллические формы соединения (II), имеющие эти характеристические свойства порошковой рентгеновской дифракции, которые можно использовать с композициями и способами по настоящему изобретению, описаны в патенте США № 9718772, который включен в настоящий документ посредством ссылки.

Таблица 1. Характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы соединения (**II**)

Пик XRPD (° 2θ)	***d*-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
7,05 ± 0,20	12,520 ± 0,354	45
12,25 ± 0,20	7,218 ± 0,117	36
13,13 ± 0,20	6,739 ± 0,102	55
14,16 ± 0,20	6,250 ± 0,088	8
16,54 ± 0,20	5,356 ± 0,064	38
18,00 ± 0,20	4,923 ± 0,054	36
18,77 ± 0,20	4,723 ± 0,050	34
21,32 ± 0,20	4,165 ± 0,039	5
21,84 ± 0,2	4,066 ± 0,037	36

23,34 ± 0,20	3,808 ± 0,032	100
24,08 ± 0,20	3,693 ± 0,030	14
24,67 ± 0,20	3,605 ± 0,029	1
25,45 ± 0,20	3,497 ± 0,027	27
25,69 ± 0,20	3,465 ± 0,027	8
26,45 ± 0,20	3,367 ± 0,025	10
27,09 ± 0,20	3,289 ± 0,024	2
28,05 ± 0,20	3,179 ± 0,022	14
28,56 ± 0,20	3,123 ± 0,021	3
29,26 ± 0,20	3,050 ± 0,020	16
30,72 ± 0,20	2,908 ± 0,018	2
31,00 ± 0,20	2,882 ± 0,018	3
31,19 ± 0,20	2,865 ± 0,018	5
33,19 ± 0,20	2,697 ± 0,016	2
33,60 ± 0,20	2,665 ± 0,015	6
34,36 ± 0,20	2,608 ± 0,015	4
34,75 ± 0,20	2,580 ± 0,014	2
35,91 ± 0,20	2,499 ± 0,013	2
36,52 ± 0,20	2,458 ± 0,013	3
37,38 ± 0,20	2,404 ± 0,012	2
37,70 ± 0,20	2,384 ± 0,012	1
38,73 ± 0,20	2,323 ± 0,012	3
39,11 ± 0,20	2,301 ± 0,011	2
39,80 ± 0,20	2,263 0,011	4

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту перорально. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту внутривенно. Например, соединение могут вводить субъекту в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в форме таблетки, такой как диспергируемая таблетка. Диспергируемая таблетка может иметь, например, один или более, или все из следующих компонентов:

a. около 1–20% по массе силиката кальция;
b. около 0,1–20% по массе PVP30K;
c. около 0,01–5% по массе полоксамера 188;
d. около 0,5–20% по массе кроскармеллозы натрия;
e. около 1–90% по массе микрокристаллической целлюлозы 112;
f. около 1–90% по массе моногидрата лактозы;
g. около 0,01–0,5% по массе сахарина натрия и
h. около 0,1–10% по массе глицерил дибегената.

Например, диспергируемая таблетка может иметь следующий состав:

a. около 5% по массе силиката кальция;

b. около 1% по массе PVP30K;

c. около 2% по массе полоксамера 188;

d. около 5% по массе кроскармеллозы натрия;

e. около 1,5% по массе микрокристаллической целлюлозы 112;

f. около 47,8% по массе моногидрата лактозы;

g. около 0,2% по массе сахарина натрия и

h. около 4% по массе глицерил дибегената.

Диспергируемые таблетированные составы соединения (II), содержащие один или более вышеописанных эксципиентов, которые можно использовать с композициями и способами по настоящему изобретению, описаны в патенте США № 9962367, который включен в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от 100 мг до 600 мг на дозу. Антагонист рецептора окситоцина можно вводить субъекту в количестве около 100 мг на дозу, 105 мг на дозу, 110 мг на дозу, 115 мг на дозу, 120 мг на дозу, 125 мг на дозу, 130 мг на дозу, 135 мг на дозу, 140 мг на дозу, 145 мг на дозу, 150 мг на дозу, 155 мг на дозу, 160 мг на дозу, 165 мг на дозу, 170 мг на дозу, 175 мг на дозу, 180 мг на дозу, 185 мг на дозу, 190 мг на дозу, 195 мг на дозу, 200 мг на дозу, 205 мг на дозу, 210 мг на дозу, 215 мг на дозу, 220 мг на дозу, 225 мг на дозу, 230 мг на дозу, 235 мг на дозу, 240 мг на дозу, 245 мг на дозу, 250 мг на дозу, 255 мг на дозу, 260 мг на дозу, 265 мг на дозу, 270 мг на дозу, 275 мг на дозу, 280 мг на дозу, 285 мг на дозу, 290 мг на дозу, 295 мг на дозу, 300 мг на дозу, 305 мг на дозу, 310 мг на дозу, 315 мг на дозу, 320 мг на дозу, 325 мг на дозу, 330 мг на дозу, 335 мг на дозу, 340 мг на дозу, 345 мг на дозу, 350 мг на дозу, 355 мг на дозу, 360 мг на дозу, 365 мг на дозу, 370 мг на дозу, 375 мг на дозу, 380 мг на дозу, 385 мг на дозу, 390 мг на дозу, 395 мг на дозу, 400 мг на дозу, 405 мг на дозу, 410 мг на дозу, 415 мг на дозу, 420 мг на дозу, 425 мг на дозу, 430 мг на дозу, 435 мг на дозу, 440 мг на дозу, 445 мг на дозу, 450 мг на дозу, 455 мг на дозу, 460 мг на дозу, 465 мг на дозу, 470 мг на дозу, 475 мг на дозу, 480 мг на дозу, 485 мг на дозу, 490 мг на дозу, 495 мг на дозу, 500 мг на дозу, 505 мг на дозу, 510 мг на дозу, 515 мг на дозу, 520 мг на дозу, 525 мг на дозу, 530 мг на дозу, 535 мг на дозу, 540 мг на дозу, 545 мг на дозу, 550 мг на дозу, 555 мг на дозу, 560 мг на дозу, 565 мг на дозу, 570 мг на дозу, 575 мг на дозу, 580 мг на дозу, 585 мг на дозу, 590 мг на дозу, 595 мг на дозу или 600 мг на дозу (например, когда антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)). Например, антагонист рецептора окситоцина, такой как (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**), можно вводить субъекту в количестве около 100 мг на дозу или около 300 мг на дозу.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в одной или более дозах (например, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более дозах), составляющих в целом от 100 мг до 600 мг. Антагонист рецептора окситоцина можно вводить субъекту в одной или более дозах (например, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более дозах), составляющих в целом около 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг, 305 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 385 мг, 390 мг, 395 мг, 400 мг, 405 мг, 410 мг, 415 мг, 420 мг, 425 мг, 430 мг, 435 мг, 440 мг, 445 мг, 450 мг, 455 мг, 460 мг, 465 мг, 470 мг,

475 мг, 480 мг, 485 мг, 490 мг, 495 мг, 500 мг, 505 мг, 510 мг, 515 мг, 520 мг, 525 мг, 530 мг, 535 мг, 540 мг, 545 мг, 550 мг, 555 мг, 560 мг, 565 мг, 570 мг, 575 мг, 580 мг, 585 мг, 590 мг, 595 мг или 600 мг (например, когда антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3Z,5S)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она О-метилоксим, представленный формулой (II)). Например, антагонист рецептора окситоцина, такой как (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**), можно вводить субъекту в одной или более дозах (например, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более дозах), составляющих в целом около 100 мг или около 300 мг.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в одной дозе (например, в день терапии переноса эмбриона) от 100 мг до 600 мг. Антагонист рецептора окситоцина можно вводить субъекту в одной дозе (например, в день терапии переноса эмбриона) около 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг, 305 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 385 мг, 390 мг, 395 мг, 400 мг, 405 мг, 410 мг, 415 мг, 420 мг, 425 мг, 430 мг, 435 мг, 440 мг, 445 мг, 450 мг, 455 мг, 460 мг, 465 мг, 470 мг, 475 мг, 480 мг, 485 мг, 490 мг, 495 мг, 500 мг, 505 мг, 510 мг, 515 мг, 520 мг, 525 мг, 530 мг, 535 мг, 540 мг, 545 мг, 550 мг, 555 мг, 560 мг, 565 мг, 570 мг, 575 мг, 580 мг, 585 мг, 590 мг, 595 мг или 600 мг (например, когда антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3Z,5S)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она О-метилоксим, представленный формулой (II)). Например, антагонист рецептора окситоцина, такой как (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**), можно вводить субъекту в одной дозе (например, в день терапии переноса эмбриона) около 100 мг или около 300 мг.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от 600 мг до 1200 мг на дозу, например, в количестве от 610 мг до 1190 мг на дозу, от 620 мг до 1180 мг на дозу, от 630 мг до 1170 мг на дозу, от 640 мг до 1160 мг на дозу, от 650 мг до 1150 мг на дозу, от 660 мг до 1140 мг на дозу, от 670 мг до 1130 мг на дозу, от 680 мг до 1120 мг на дозу, от 690 мг до 1110 мг на дозу, от 700 мг до 1100 мг на дозу, от 710 мг до 1090 мг на дозу, от 720 мг до 1080 мг на дозу, от 730 мг до 1070 мг на дозу, от 740 мг до 1060 мг на дозу, от 750 мг до 1050 мг на дозу, от 760 мг до 1040 мг на дозу, от 770 мг до 1030 мг на дозу, от 780 мг до 1020 мг на дозу, от 790 мг до 1010 мг на дозу, от 800 мг до 1000 мг на дозу, от 810 мг до 990 мг на дозу, от 820 мг до 980 мг на дозу, от 830 мг до 970 мг на дозу, от 840 мг до 960 мг на дозу, от 850 мг до 950 мг на дозу, от 860 мг до 940 мг на дозу, от 870 мг до 930 мг на дозу, от 880 мг до 920 мг на дозу или от 890 мг до 910 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 601 мг до около 1199 мг на дозу, например, в количестве около 601 мг, 602 мг, 603 мг, 604 мг, 605 мг, 606 мг, 607 мг, 608 мг, 609 мг, 610 мг, 611 мг, 612 мг, 613 мг, 614 мг, 615 мг, 616 мг, 617 мг, 618 мг, 619 мг, 620 мг, 621 мг, 622 мг, 623 мг, 624 мг, 625 мг, 626 мг, 627 мг, 628 мг, 629 мг, 630 мг, 631 мг, 632 мг, 633 мг, 634 мг, 635 мг, 636 мг, 637 мг, 638 мг, 639 мг, 640 мг, 641 мг, 642 мг, 643 мг, 644 мг, 645 мг, 646 мг, 647 мг, 648 мг, 649 мг, 650 мг, 651 мг, 652 мг, 653 мг, 654 мг, 655 мг, 656 мг, 657 мг, 658 мг, 659 мг,

660 мг, 661 мг, 662 мг, 663 мг, 664 мг, 665 мг, 666 мг, 667 мг, 668 мг, 669 мг, 670 мг, 671 мг, 672 мг, 673 мг, 674 мг, 675 мг, 676 мг, 677 мг, 678 мг, 679 мг, 680 мг, 681 мг, 682 мг, 683 мг, 684 мг, 685 мг, 686 мг, 687 мг, 688 мг, 689 мг, 690 мг, 691 мг, 692 мг, 693 мг, 694 мг, 695 мг, 696 мг, 697 мг, 698 мг, 699 мг, 700 мг, 701 мг, 702 мг, 703 мг, 704 мг, 705 мг, 706 мг, 707 мг, 708 мг, 709 мг, 710 мг, 711 мг, 712 мг, 713 мг, 714 мг, 715 мг, 716 мг, 717 мг, 718 мг, 719 мг, 720 мг, 721 мг, 722 мг, 723 мг, 724 мг, 725 мг, 726 мг, 727 мг, 728 мг, 729 мг, 730 мг, 731 мг, 732 мг, 733 мг, 734 мг, 735 мг, 736 мг, 737 мг, 738 мг, 739 мг, 740 мг, 741 мг, 742 мг, 743 мг, 744 мг, 745 мг, 746 мг, 747 мг, 748 мг, 749 мг, 750 мг, 751 мг, 752 мг, 753 мг, 754 мг, 755 мг, 756 мг, 757 мг, 758 мг, 759 мг, 760 мг, 761 мг, 762 мг, 763 мг, 764 мг, 765 мг, 766 мг, 767 мг, 768 мг, 769 мг, 770 мг, 771 мг, 772 мг, 773 мг, 774 мг, 775 мг, 776 мг, 777 мг, 778 мг, 779 мг, 780 мг, 781 мг, 782 мг, 783 мг, 784 мг, 785 мг, 786 мг, 787 мг, 788 мг, 789 мг, 790 мг, 791 мг, 792 мг, 793 мг, 794 мг, 795 мг, 796 мг, 797 мг, 798 мг, 799 мг, 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг, 1000 мг, 1001 мг, 1002 мг, 1003 мг, 1004 мг, 1005 мг, 1006 мг, 1007 мг, 1008 мг, 1009 мг, 1010 мг, 1011 мг, 1012 мг, 1013 мг, 1014 мг, 1015 мг, 1016 мг, 1017 мг, 1018 мг, 1019 мг, 1020 мг, 1021 мг, 1022 мг, 1023 мг, 1024 мг, 1025 мг, 1026 мг, 1027 мг, 1028 мг, 1029 мг, 1030 мг, 1031 мг, 1032 мг, 1033 мг, 1034 мг, 1035 мг, 1036 мг, 1037 мг, 1038 мг, 1039 мг, 1040 мг, 1041 мг, 1042 мг, 1043 мг, 1044 мг, 1045 мг, 1046 мг, 1047 мг, 1048 мг, 1049 мг, 1050 мг, 1051 мг, 1052 мг, 1053 мг, 1054 мг, 1055 мг, 1056 мг, 1057 мг, 1058 мг, 1059 мг, 1060 мг, 1061 мг, 1062 мг, 1063 мг, 1064 мг, 1065 мг, 1066 мг, 1067 мг, 1068 мг, 1069 мг, 1070 мг, 1071 мг, 1072 мг, 1073 мг, 1074 мг, 1075 мг, 1076 мг, 1077 мг, 1078 мг, 1079 мг, 1080 мг, 1081 мг, 1082 мг, 1083 мг, 1084 мг, 1085 мг, 1086 мг, 1087 мг, 1088 мг, 1089 мг, 1090 мг, 1091 мг, 1092 мг, 1093 мг, 1094 мг, 1095 мг, 1096 мг, 1097 мг, 1098 мг, 1099 мг, 1100 мг, 1101 мг, 1102 мг, 1103 мг, 1104 мг, 1105 мг, 1106 мг, 1107 мг, 1108 мг, 1109 мг, 1110 мг, 1111 мг, 1112 мг, 1113 мг, 1114 мг, 1115 мг, 1116 мг, 1117 мг, 1118 мг, 1119 мг, 1120 мг, 1121 мг, 1122 мг, 1123 мг, 1124 мг, 1125 мг, 1126 мг, 1127 мг, 1128 мг, 1129 мг, 1130 мг, 1131 мг, 1132 мг, 1133 мг, 1134 мг, 1135 мг, 1136 мг, 1137 мг, 1138 мг, 1139 мг, 1140 мг, 1141 мг, 1142 мг, 1143 мг, 1144 мг, 1145 мг, 1146 мг, 1147 мг, 1148 мг, 1149 мг, 1150 мг, 1151 мг, 1152 мг, 1153 мг, 1154 мг, 1155 мг, 1156 мг, 1157 мг, 1158 мг, 1159 мг, 1160 мг, 1161 мг, 1162 мг, 1163 мг, 1164 мг, 1165 мг, 1166 мг, 1167 мг, 1168 мг, 1169 мг, 1170 мг, 1171 мг, 1172 мг, 1173 мг, 1174 мг, 1175 мг, 1176 мг, 1177 мг, 1178 мг, 1179 мг, 1180 мг, 1181 мг, 1182 мг, 1183 мг, 1184 мг, 1185 мг, 1186 мг, 1187 мг, 1188 мг, 1189 мг, 1190 мг, 1191 мг, 1192 мг, 1193 мг, 1194 мг, 1195 мг, 1196 мг, 1197 мг, 1198 мг или 1199 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим,

представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 700 мг до около 1100 мг на дозу, например, в количестве около 700 мг, 701 мг, 702 мг, 703 мг, 704 мг, 705 мг, 706 мг, 707 мг, 708 мг, 709 мг, 710 мг, 711 мг, 712 мг, 713 мг, 714 мг, 715 мг, 716 мг, 717 мг, 718 мг, 719 мг, 720 мг, 721 мг, 722 мг, 723 мг, 724 мг, 725 мг, 726 мг, 727 мг, 728 мг, 729 мг, 730 мг, 731 мг, 732 мг, 733 мг, 734 мг, 735 мг, 736 мг, 737 мг, 738 мг, 739 мг, 740 мг, 741 мг, 742 мг, 743 мг, 744 мг, 745 мг, 746 мг, 747 мг, 748 мг, 749 мг, 750 мг, 751 мг, 752 мг, 753 мг, 754 мг, 755 мг, 756 мг, 757 мг, 758 мг, 759 мг, 760 мг, 761 мг, 762 мг, 763 мг, 764 мг, 765 мг, 766 мг, 767 мг, 768 мг, 769 мг, 770 мг, 771 мг, 772 мг, 773 мг, 774 мг, 775 мг, 776 мг, 777 мг, 778 мг, 779 мг, 780 мг, 781 мг, 782 мг, 783 мг, 784 мг, 785 мг, 786 мг, 787 мг, 788 мг, 789 мг, 790 мг, 791 мг, 792 мг, 793 мг, 794 мг, 795 мг, 796 мг, 797 мг, 798 мг, 799 мг, 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг, 1000 мг, 1001 мг, 1002 мг, 1003 мг, 1004 мг, 1005 мг, 1006 мг, 1007 мг, 1008 мг, 1009 мг, 1010 мг, 1011 мг, 1012 мг, 1013 мг, 1014 мг, 1015 мг, 1016 мг, 1017 мг, 1018 мг, 1019 мг, 1020 мг, 1021 мг, 1022 мг, 1023 мг, 1024 мг, 1025 мг, 1026 мг, 1027 мг, 1028 мг, 1029 мг, 1030 мг, 1031 мг, 1032 мг, 1033 мг, 1034 мг, 1035 мг, 1036 мг, 1037 мг, 1038 мг, 1039 мг, 1040 мг, 1041 мг, 1042 мг, 1043 мг, 1044 мг, 1045 мг, 1046 мг, 1047 мг, 1048 мг, 1049 мг, 1050 мг, 1051 мг, 1052 мг, 1053 мг, 1054 мг, 1055 мг, 1056 мг, 1057 мг, 1058 мг, 1059 мг, 1060 мг, 1061 мг, 1062 мг, 1063 мг, 1064 мг, 1065 мг, 1066 мг, 1067 мг, 1068 мг, 1069 мг, 1070 мг, 1071 мг, 1072 мг, 1073 мг, 1074 мг, 1075 мг, 1076 мг, 1077 мг, 1078 мг, 1079 мг, 1080 мг, 1081 мг, 1082 мг, 1083 мг, 1084 мг, 1085 мг, 1086 мг, 1087 мг, 1088 мг, 1089 мг, 1090 мг, 1091 мг, 1092 мг, 1093 мг, 1094 мг, 1095 мг, 1096 мг, 1097 мг, 1098 мг, 1099 мг или 1100 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 800 мг до около 1000 мг на дозу, например, в количестве около 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг,

873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг или 1000 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 850 мг до около 950 мг на дозу, например, в количестве около 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг или 950 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 860 мг до около 940 мг на дозу, например, в количестве около 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг или 940 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 870 мг до около 930 мг на дозу, например, в количестве около 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг или 930 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 880 мг до около 920 мг на дозу, например, в количестве около 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг или 920 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 890 мг до около 910 мг на дозу, например, в количестве около 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг или 910 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве около 900 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от 600 мг до 1200 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от 610 мг до 1190 мг, от 620 мг до 1180 мг, от 630 мг до 1170 мг, от 640 мг до 1160 мг, от 650 мг до 1150 мг, от 660 мг до 1140 мг, от 670 мг до 1130 мг, от 680 мг до 1120 мг, от 690 мг до 1110 мг, от 700 мг до 1100 мг, от 710 мг до 1090 мг, от 720 мг до 1080 мг, от 730 мг до 1070 мг, от 740 мг до 1060 мг, от 750 мг до 1050 мг, от 760 мг до 1040 мг, от 770 мг до 1030 мг, от 780 мг до 1020 мг, от 790 мг до 1010 мг, от 800 мг до 1000 мг, от 810 мг до 990 мг, от 820 мг до 980 мг, от 830 мг до 970 мг, от 840 мг до 960 мг, от 850 мг до 950 мг, от 860 мг до 940 мг, от 870 мг до 930 мг, от 880 мг до 920 мг или от 890 мг до 910 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 601 мг до около 1199 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 601 мг, 602 мг, 603 мг, 604 мг, 605 мг, 606 мг, 607 мг, 608 мг, 609 мг, 610 мг, 611 мг, 612 мг, 613 мг, 614 мг, 615 мг, 616 мг, 617 мг, 618 мг, 619 мг, 620 мг, 621 мг, 622 мг, 623 мг, 624 мг, 625 мг, 626 мг, 627 мг, 628 мг, 629 мг, 630 мг, 631 мг, 632 мг, 633 мг, 634 мг, 635 мг, 636 мг, 637 мг, 638 мг, 639 мг, 640 мг, 641 мг, 642 мг, 643 мг, 644 мг, 645 мг, 646 мг, 647 мг, 648 мг, 649 мг, 650 мг, 651 мг, 652 мг, 653 мг, 654 мг, 655 мг, 656 мг, 657 мг, 658 мг, 659 мг, 660 мг, 661 мг, 662 мг, 663 мг, 664 мг, 665 мг, 666 мг, 667 мг, 668 мг, 669 мг, 670 мг, 671 мг, 672 мг, 673 мг, 674 мг, 675 мг, 676 мг, 677 мг, 678 мг, 679 мг, 680 мг, 681 мг, 682 мг, 683 мг, 684 мг, 685 мг, 686 мг, 687 мг, 688 мг, 689 мг, 690 мг, 691 мг, 692 мг, 693 мг, 694 мг, 695 мг, 696 мг, 697 мг, 698 мг, 699 мг, 700 мг, 701 мг, 702 мг, 703 мг, 704 мг, 705 мг, 706 мг, 707 мг, 708 мг, 709 мг, 710 мг, 711 мг, 712 мг, 713 мг, 714 мг, 715 мг, 716 мг, 717 мг, 718 мг, 719 мг, 720 мг, 721 мг, 722 мг, 723 мг, 724 мг, 725 мг, 726 мг, 727 мг, 728 мг, 729 мг, 730 мг,

731 мг, 732 мг, 733 мг, 734 мг, 735 мг, 736 мг, 737 мг, 738 мг, 739 мг, 740 мг, 741 мг, 742 мг, 743 мг, 744 мг, 745 мг, 746 мг, 747 мг, 748 мг, 749 мг, 750 мг, 751 мг, 752 мг, 753 мг, 754 мг, 755 мг, 756 мг, 757 мг, 758 мг, 759 мг, 760 мг, 761 мг, 762 мг, 763 мг, 764 мг, 765 мг, 766 мг, 767 мг, 768 мг, 769 мг, 770 мг, 771 мг, 772 мг, 773 мг, 774 мг, 775 мг, 776 мг, 777 мг, 778 мг, 779 мг, 780 мг, 781 мг, 782 мг, 783 мг, 784 мг, 785 мг, 786 мг, 787 мг, 788 мг, 789 мг, 790 мг, 791 мг, 792 мг, 793 мг, 794 мг, 795 мг, 796 мг, 797 мг, 798 мг, 799 мг, 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг, 1000 мг, 1001 мг, 1002 мг, 1003 мг, 1004 мг, 1005 мг, 1006 мг, 1007 мг, 1008 мг, 1009 мг, 1010 мг, 1011 мг, 1012 мг, 1013 мг, 1014 мг, 1015 мг, 1016 мг, 1017 мг, 1018 мг, 1019 мг, 1020 мг, 1021 мг, 1022 мг, 1023 мг, 1024 мг, 1025 мг, 1026 мг, 1027 мг, 1028 мг, 1029 мг, 1030 мг, 1031 мг, 1032 мг, 1033 мг, 1034 мг, 1035 мг, 1036 мг, 1037 мг, 1038 мг, 1039 мг, 1040 мг, 1041 мг, 1042 мг, 1043 мг, 1044 мг, 1045 мг, 1046 мг, 1047 мг, 1048 мг, 1049 мг, 1050 мг, 1051 мг, 1052 мг, 1053 мг, 1054 мг, 1055 мг, 1056 мг, 1057 мг, 1058 мг, 1059 мг, 1060 мг, 1061 мг, 1062 мг, 1063 мг, 1064 мг, 1065 мг, 1066 мг, 1067 мг, 1068 мг, 1069 мг, 1070 мг, 1071 мг, 1072 мг, 1073 мг, 1074 мг, 1075 мг, 1076 мг, 1077 мг, 1078 мг, 1079 мг, 1080 мг, 1081 мг, 1082 мг, 1083 мг, 1084 мг, 1085 мг, 1086 мг, 1087 мг, 1088 мг, 1089 мг, 1090 мг, 1091 мг, 1092 мг, 1093 мг, 1094 мг, 1095 мг, 1096 мг, 1097 мг, 1098 мг, 1099 мг, 1100 мг, 1101 мг, 1102 мг, 1103 мг, 1104 мг, 1105 мг, 1106 мг, 1107 мг, 1108 мг, 1109 мг, 1110 мг, 1111 мг, 1112 мг, 1113 мг, 1114 мг, 1115 мг, 1116 мг, 1117 мг, 1118 мг, 1119 мг, 1120 мг, 1121 мг, 1122 мг, 1123 мг, 1124 мг, 1125 мг, 1126 мг, 1127 мг, 1128 мг, 1129 мг, 1130 мг, 1131 мг, 1132 мг, 1133 мг, 1134 мг, 1135 мг, 1136 мг, 1137 мг, 1138 мг, 1139 мг, 1140 мг, 1141 мг, 1142 мг, 1143 мг, 1144 мг, 1145 мг, 1146 мг, 1147 мг, 1148 мг, 1149 мг, 1150 мг, 1151 мг, 1152 мг, 1153 мг, 1154 мг, 1155 мг, 1156 мг, 1157 мг, 1158 мг, 1159 мг, 1160 мг, 1161 мг, 1162 мг, 1163 мг, 1164 мг, 1165 мг, 1166 мг, 1167 мг, 1168 мг, 1169 мг, 1170 мг, 1171 мг, 1172 мг, 1173 мг, 1174 мг, 1175 мг, 1176 мг, 1177 мг, 1178 мг, 1179 мг, 1180 мг, 1181 мг, 1182 мг, 1183 мг, 1184 мг, 1185 мг, 1186 мг, 1187 мг, 1188 мг, 1189 мг, 1190 мг, 1191 мг, 1192 мг, 1193 мг, 1194 мг, 1195 мг, 1196 мг, 1197 мг, 1198 мг или 1199 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 700 мг до около 1100 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 700 мг, 701 мг, 702 мг, 703 мг,

704 мг, 705 мг, 706 мг, 707 мг, 708 мг, 709 мг, 710 мг, 711 мг, 712 мг, 713 мг, 714 мг, 715 мг, 716 мг, 717 мг, 718 мг, 719 мг, 720 мг, 721 мг, 722 мг, 723 мг, 724 мг, 725 мг, 726 мг, 727 мг, 728 мг, 729 мг, 730 мг, 731 мг, 732 мг, 733 мг, 734 мг, 735 мг, 736 мг, 737 мг, 738 мг, 739 мг, 740 мг, 741 мг, 742 мг, 743 мг, 744 мг, 745 мг, 746 мг, 747 мг, 748 мг, 749 мг, 750 мг, 751 мг, 752 мг, 753 мг, 754 мг, 755 мг, 756 мг, 757 мг, 758 мг, 759 мг, 760 мг, 761 мг, 762 мг, 763 мг, 764 мг, 765 мг, 766 мг, 767 мг, 768 мг, 769 мг, 770 мг, 771 мг, 772 мг, 773 мг, 774 мг, 775 мг, 776 мг, 777 мг, 778 мг, 779 мг, 780 мг, 781 мг, 782 мг, 783 мг, 784 мг, 785 мг, 786 мг, 787 мг, 788 мг, 789 мг, 790 мг, 791 мг, 792 мг, 793 мг, 794 мг, 795 мг, 796 мг, 797 мг, 798 мг, 799 мг, 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг, 1000 мг, 1001 мг, 1002 мг, 1003 мг, 1004 мг, 1005 мг, 1006 мг, 1007 мг, 1008 мг, 1009 мг, 1010 мг, 1011 мг, 1012 мг, 1013 мг, 1014 мг, 1015 мг, 1016 мг, 1017 мг, 1018 мг, 1019 мг, 1020 мг, 1021 мг, 1022 мг, 1023 мг, 1024 мг, 1025 мг, 1026 мг, 1027 мг, 1028 мг, 1029 мг, 1030 мг, 1031 мг, 1032 мг, 1033 мг, 1034 мг, 1035 мг, 1036 мг, 1037 мг, 1038 мг, 1039 мг, 1040 мг, 1041 мг, 1042 мг, 1043 мг, 1044 мг, 1045 мг, 1046 мг, 1047 мг, 1048 мг, 1049 мг, 1050 мг, 1051 мг, 1052 мг, 1053 мг, 1054 мг, 1055 мг, 1056 мг, 1057 мг, 1058 мг, 1059 мг, 1060 мг, 1061 мг, 1062 мг, 1063 мг, 1064 мг, 1065 мг, 1066 мг, 1067 мг, 1068 мг, 1069 мг, 1070 мг, 1071 мг, 1072 мг, 1073 мг, 1074 мг, 1075 мг, 1076 мг, 1077 мг, 1078 мг, 1079 мг, 1080 мг, 1081 мг, 1082 мг, 1083 мг, 1084 мг, 1085 мг, 1086 мг, 1087 мг, 1088 мг, 1089 мг, 1090 мг, 1091 мг, 1092 мг, 1093 мг, 1094 мг, 1095 мг, 1096 мг, 1097 мг, 1098 мг, 1099 мг или 1100 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 800 мг до около 1000 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг,

888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг или 1000 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 850 мг до около 950 мг, например, в количестве около 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг или 950 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 860 мг до около 940 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг или 940 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 870 мг до около 930 мг, например, в количестве около 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг или 930 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-

метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 880 мг до около 920 мг, например, в количестве около 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг или 920 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 890 мг до около 910 мг, например, в количестве около 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг или 910 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 900 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от 600 мг до 1200 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от 1610 мг до 1190 мг, от 620 мг до 1180 мг, от 630 мг до 1170 мг, от 640 мг до 1160 мг, от 650 мг до 1150 мг, от 660 мг до 1140 мг, от 670 мг до 1130 мг, от 680 мг до 1120 мг, от 690 мг до 1110 мг, от 700 мг до 1100 мг, от 710 мг до 1090 мг, от 720 мг до 1080 мг, от 730 мг до 1070 мг, от 740 мг до 1060 мг, от 750 мг до 1050 мг, от 760 мг до 1040 мг, от 770 мг до 1030 мг, от 780 мг до 1020 мг, от 790 мг до 1010 мг, от 800 мг до 1000 мг, от 810 мг до 990 мг, от 820 мг до 980 мг, от 830 мг до 970 мг, от 840 мг до 960 мг, от 850 мг до 950 мг, от 860 мг до 940 мг, от 870 мг до 930 мг, от 880 мг до 920 мг или от 890 мг до 910 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 601 мг до около 1199 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 601 мг, 602 мг, 603 мг, 604 мг, 605 мг, 606 мг, 607 мг, 608 мг, 609 мг, 610 мг, 611 мг, 612 мг, 613 мг, 614 мг, 615 мг, 616 мг, 617 мг, 618 мг, 619 мг, 620 мг, 621 мг, 622 мг, 623 мг, 624 мг, 625 мг, 626 мг, 627 мг, 628 мг, 629 мг, 630 мг, 631 мг, 632 мг, 633 мг, 634 мг, 635 мг, 636 мг, 637 мг, 638 мг, 639 мг, 640 мг, 641 мг, 642 мг, 643 мг, 644 мг, 645 мг, 646 мг, 647 мг, 648 мг, 649 мг, 650 мг, 651 мг, 652 мг, 653 мг, 654 мг, 655 мг, 656 мг, 657 мг, 658 мг, 659 мг, 660 мг, 661 мг, 662 мг, 663 мг, 664 мг, 665 мг, 666 мг, 667 мг, 668 мг, 669 мг, 670 мг, 671 мг, 672 мг, 673 мг, 674 мг, 675 мг, 676 мг, 677 мг, 678 мг, 679 мг, 680 мг, 681 мг, 682 мг, 683 мг, 684 мг, 685 мг, 686 мг, 687 мг, 688 мг, 689 мг, 690 мг, 691 мг, 692 мг, 693 мг, 694 мг, 695 мг, 696 мг, 697 мг, 698 мг, 699 мг, 700 мг, 701 мг, 702 мг, 703 мг, 704 мг, 705 мг, 706 мг, 707 мг, 708 мг, 709 мг, 710 мг, 711 мг, 712 мг,

713 мг, 714 мг, 715 мг, 716 мг, 717 мг, 718 мг, 719 мг, 720 мг, 721 мг, 722 мг, 723 мг, 724 мг, 725 мг, 726 мг, 727 мг, 728 мг, 729 мг, 730 мг, 731 мг, 732 мг, 733 мг, 734 мг, 735 мг, 736 мг, 737 мг, 738 мг, 739 мг, 740 мг, 741 мг, 742 мг, 743 мг, 744 мг, 745 мг, 746 мг, 747 мг, 748 мг, 749 мг, 750 мг, 751 мг, 752 мг, 753 мг, 754 мг, 755 мг, 756 мг, 757 мг, 758 мг, 759 мг, 760 мг, 761 мг, 762 мг, 763 мг, 764 мг, 765 мг, 766 мг, 767 мг, 768 мг, 769 мг, 770 мг, 771 мг, 772 мг, 773 мг, 774 мг, 775 мг, 776 мг, 777 мг, 778 мг, 779 мг, 780 мг, 781 мг, 782 мг, 783 мг, 784 мг, 785 мг, 786 мг, 787 мг, 788 мг, 789 мг, 790 мг, 791 мг, 792 мг, 793 мг, 794 мг, 795 мг, 796 мг, 797 мг, 798 мг, 799 мг, 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг, 1000 мг, 1001 мг, 1002 мг, 1003 мг, 1004 мг, 1005 мг, 1006 мг, 1007 мг, 1008 мг, 1009 мг, 1010 мг, 1011 мг, 1012 мг, 1013 мг, 1014 мг, 1015 мг, 1016 мг, 1017 мг, 1018 мг, 1019 мг, 1020 мг, 1021 мг, 1022 мг, 1023 мг, 1024 мг, 1025 мг, 1026 мг, 1027 мг, 1028 мг, 1029 мг, 1030 мг, 1031 мг, 1032 мг, 1033 мг, 1034 мг, 1035 мг, 1036 мг, 1037 мг, 1038 мг, 1039 мг, 1040 мг, 1041 мг, 1042 мг, 1043 мг, 1044 мг, 1045 мг, 1046 мг, 1047 мг, 1048 мг, 1049 мг, 1050 мг, 1051 мг, 1052 мг, 1053 мг, 1054 мг, 1055 мг, 1056 мг, 1057 мг, 1058 мг, 1059 мг, 1060 мг, 1061 мг, 1062 мг, 1063 мг, 1064 мг, 1065 мг, 1066 мг, 1067 мг, 1068 мг, 1069 мг, 1070 мг, 1071 мг, 1072 мг, 1073 мг, 1074 мг, 1075 мг, 1076 мг, 1077 мг, 1078 мг, 1079 мг, 1080 мг, 1081 мг, 1082 мг, 1083 мг, 1084 мг, 1085 мг, 1086 мг, 1087 мг, 1088 мг, 1089 мг, 1090 мг, 1091 мг, 1092 мг, 1093 мг, 1094 мг, 1095 мг, 1096 мг, 1097 мг, 1098 мг, 1099 мг, 1100 мг, 1101 мг, 1102 мг, 1103 мг, 1104 мг, 1105 мг, 1106 мг, 1107 мг, 1108 мг, 1109 мг, 1110 мг, 1111 мг, 1112 мг, 1113 мг, 1114 мг, 1115 мг, 1116 мг, 1117 мг, 1118 мг, 1119 мг, 1120 мг, 1121 мг, 1122 мг, 1123 мг, 1124 мг, 1125 мг, 1126 мг, 1127 мг, 1128 мг, 1129 мг, 1130 мг, 1131 мг, 1132 мг, 1133 мг, 1134 мг, 1135 мг, 1136 мг, 1137 мг, 1138 мг, 1139 мг, 1140 мг, 1141 мг, 1142 мг, 1143 мг, 1144 мг, 1145 мг, 1146 мг, 1147 мг, 1148 мг, 1149 мг, 1150 мг, 1151 мг, 1152 мг, 1153 мг, 1154 мг, 1155 мг, 1156 мг, 1157 мг, 1158 мг, 1159 мг, 1160 мг, 1161 мг, 1162 мг, 1163 мг, 1164 мг, 1165 мг, 1166 мг, 1167 мг, 1168 мг, 1169 мг, 1170 мг, 1171 мг, 1172 мг, 1173 мг, 1174 мг, 1175 мг, 1176 мг, 1177 мг, 1178 мг, 1179 мг, 1180 мг, 1181 мг, 1182 мг, 1183 мг, 1184 мг, 1185 мг, 1186 мг, 1187 мг, 1188 мг, 1189 мг, 1190 мг, 1191 мг, 1192 мг, 1193 мг, 1194 мг, 1195 мг, 1196 мг, 1197 мг, 1198 мг или 1199 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 700 мг до около 1100 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около

700 мг, 701 мг, 702 мг, 703 мг, 704 мг, 705 мг, 706 мг, 707 мг, 708 мг, 709 мг, 710 мг, 711 мг, 712 мг, 713 мг, 714 мг, 715 мг, 716 мг, 717 мг, 718 мг, 719 мг, 720 мг, 721 мг, 722 мг, 723 мг, 724 мг, 725 мг, 726 мг, 727 мг, 728 мг, 729 мг, 730 мг, 731 мг, 732 мг, 733 мг, 734 мг, 735 мг, 736 мг, 737 мг, 738 мг, 739 мг, 740 мг, 741 мг, 742 мг, 743 мг, 744 мг, 745 мг, 746 мг, 747 мг, 748 мг, 749 мг, 750 мг, 751 мг, 752 мг, 753 мг, 754 мг, 755 мг, 756 мг, 757 мг, 758 мг, 759 мг, 760 мг, 761 мг, 762 мг, 763 мг, 764 мг, 765 мг, 766 мг, 767 мг, 768 мг, 769 мг, 770 мг, 771 мг, 772 мг, 773 мг, 774 мг, 775 мг, 776 мг, 777 мг, 778 мг, 779 мг, 780 мг, 781 мг, 782 мг, 783 мг, 784 мг, 785 мг, 786 мг, 787 мг, 788 мг, 789 мг, 790 мг, 791 мг, 792 мг, 793 мг, 794 мг, 795 мг, 796 мг, 797 мг, 798 мг, 799 мг, 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг, 1000 мг, 1001 мг, 1002 мг, 1003 мг, 1004 мг, 1005 мг, 1006 мг, 1007 мг, 1008 мг, 1009 мг, 1010 мг, 1011 мг, 1012 мг, 1013 мг, 1014 мг, 1015 мг, 1016 мг, 1017 мг, 1018 мг, 1019 мг, 1020 мг, 1021 мг, 1022 мг, 1023 мг, 1024 мг, 1025 мг, 1026 мг, 1027 мг, 1028 мг, 1029 мг, 1030 мг, 1031 мг, 1032 мг, 1033 мг, 1034 мг, 1035 мг, 1036 мг, 1037 мг, 1038 мг, 1039 мг, 1040 мг, 1041 мг, 1042 мг, 1043 мг, 1044 мг, 1045 мг, 1046 мг, 1047 мг, 1048 мг, 1049 мг, 1050 мг, 1051 мг, 1052 мг, 1053 мг, 1054 мг, 1055 мг, 1056 мг, 1057 мг, 1058 мг, 1059 мг, 1060 мг, 1061 мг, 1062 мг, 1063 мг, 1064 мг, 1065 мг, 1066 мг, 1067 мг, 1068 мг, 1069 мг, 1070 мг, 1071 мг, 1072 мг, 1073 мг, 1074 мг, 1075 мг, 1076 мг, 1077 мг, 1078 мг, 1079 мг, 1080 мг, 1081 мг, 1082 мг, 1083 мг, 1084 мг, 1085 мг, 1086 мг, 1087 мг, 1088 мг, 1089 мг, 1090 мг, 1091 мг, 1092 мг, 1093 мг, 1094 мг, 1095 мг, 1096 мг, 1097 мг, 1098 мг, 1099 мг или 1100 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 800 мг до около 1000 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг,

898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг или 1000 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 850 мг до около 950 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг или 950 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 860 мг до около 940 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг или 940 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 870 мг до около 930 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг или 930 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой

(3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 880 мг до около 920 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг или 920 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 890 мг до около 910 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг или 910 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 900 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от 1500 мг до 2100 мг на дозу, например, в количестве от 1510 мг до 2090 мг на дозу, от 1520 мг до 2080 мг на дозу, от 1530 мг до 2070 мг на дозу, от 1540 мг до 2060 мг на дозу, от 1550 мг до 2050 мг на дозу, от 1560 мг до 2040 мг на дозу, от 1570 мг до 2030 мг на дозу, от 1580 мг до 2020 мг на дозу, от 1590 мг до 2010 мг на дозу, от 1600 мг до 2000 мг на дозу, от 1610 мг до 1990 мг на дозу, от 1620 мг до 1980 мг на дозу, от 1630 мг до 1970 мг на дозу, от 1640 мг до 1960 мг на дозу, от 1650 мг до 1950 мг на дозу, от 1660 мг до 1940 мг на дозу, от 1670 мг до 1930 мг на дозу, от 1680 мг до 1920 мг на дозу, от 1690 мг до 1910 мг на дозу, от 1700 мг до 1900 мг на дозу, от 1710 мг до 1890 мг на дозу, от 1720 мг до 1880 мг на дозу, от 1730 мг до 1870 мг на дозу, от 1740 мг до 1860 мг на дозу, от 1750 мг до 1850 мг на дозу, от 1760 мг до 1840 мг на дозу, от 1770 мг до 1830 мг на дозу, от 1780 мг до 1820 мг на дозу или от 1790 мг до 1810 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1,501 мг до около 2099 мг на дозу, например, в количестве около 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг, 1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг,

1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг, 2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг, 2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг или 2099 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-

ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, например, в количестве около 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг или 2000 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, например, в количестве около 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг,

1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг или 1900 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1750 мг до около 1850 мг на дозу, например, в количестве около 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг или 1850 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1760 мг до около 1840 мг на дозу, например, в количестве около 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг или 1840 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1770 мг до около 1830 мг на дозу, например, в количестве около 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797

мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг или 1830 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1780 мг до около 1820 мг на дозу, например, в количестве около 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг или 1820 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1790 мг до около 1810 мг на дозу, например, в количестве около 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг или 1810 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве около 1800 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от 1500 мг до 2100 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от 1510 мг до 2090 мг, от 1520 мг до 2080 мг, от 1530 мг до 2070 мг, от 1540 мг до 2060 мг, от 1550 мг до 2050 мг, от 1560 мг до 2040 мг, от 1570 мг до 2030 мг, от 1580 мг до 2020 мг, от 1590 мг до 2010 мг, от 1600 мг до 2000 мг, от 1610 мг до 1990 мг, от 1620 мг до 1980 мг, от 1630 мг до 1970 мг, от 1640 мг до 1960 мг, от 1650 мг до 1950 мг, от 1660 мг до 1940 мг, от 1670 мг до 1930 мг, от 1680 мг до 1920 мг, от 1690 мг до 1910 мг, от 1700 мг до 1900 мг, от 1710 мг до 1890 мг, от 1720 мг до 1880 мг, от 1730 мг до 1870 мг, от 1740 мг до 1860 мг, от 1750 мг до 1850 мг, от 1760 мг до 1840 мг, от 1770 мг до 1830 мг, от 1780 мг до 1820 мг или от 1790 мг до 1810 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1501 мг до около 2099 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг,

1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг, 1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг, 2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг,

2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг или 2099 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1600 мг до около 2000 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг или 2000 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-

ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1700 мг до около 1900 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1,705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг или 1900 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1750 мг до около 1850 мг, например, в количестве около 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг или 1850 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1760 мг до около 1840 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788

мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг или 1840 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1770 мг до около 1830 мг, например, в количестве около 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1,773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг или 1830 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1780 мг до около 1820 мг, например, в количестве около 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг или 1820 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1790 мг до около 1810 мг, например, в количестве около 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг или 1810 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 1800 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от 1500 мг до 2100 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от 1510 мг до 2090 мг, от 1520 мг до 2080 мг, от 1530 мг до 2070 мг, от 1540 мг до 2060 мг, от 1550 мг до 2050 мг, от 1560 мг до 2040 мг, от 1570 мг до 2030 мг, от 1580 мг до 2020 мг, от 1590 мг до 2010 мг, от 1600 мг до 2000 мг, от 1610 мг до 1990 мг, от 1620 мг до 1980 мг, от 1630 мг до 1970 мг, от 1640 мг до 1960 мг, от 1650 мг до 1950 мг, от 1660

мг до 1940 мг, от 1670 мг до 1930 мг, от 1680 мг до 1920 мг, от 1690 мг до 1910 мг, от 1700 мг до 1900 мг, от 1710 мг до 1890 мг, от 1720 мг до 1880 мг, от 1730 мг до 1870 мг, от 1740 мг до 1860 мг, от 1750 мг до 1850 мг, от 1760 мг до 1840 мг, от 1770 мг до 1830 мг, от 1780 мг до 1820 мг или от 1790 мг до 1810 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1501 мг до около 2099 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг, 1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг, 1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг,

1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг, 2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг, 2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг или 2099 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1600 мг до около 2000 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887

мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг или 2000 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1700 мг до около 1900 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг или 1900 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1750 мг до около 1850 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837

мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг или 1850 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1,760 мг до около 1,840 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг или 1840 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1770 мг до около 1830 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг или 1830 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

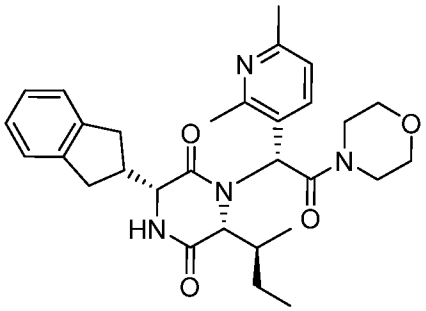
Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1780 мг до около 1820 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг или 1820 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1790 мг до около 1810 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг или 1810 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде

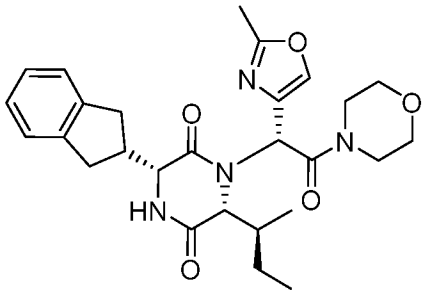
разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1800 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой эпельсибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286 или 8815856, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой эпельсибан ((3R,6R)-3-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-1-[(1R)-1-(2,6-диметил-3-пиридинил)-2-(4-морфолинил)-2-оксоэтил]-6-[(1S)-1-метилпропил]-2,5-пиперазиндион), представленный формулой (**III**) ниже.



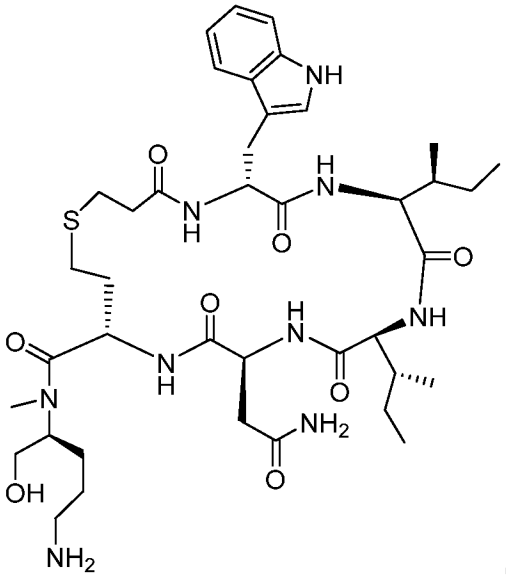
(**III**)

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой ретосибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179 или 9452169, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой ретосибан ((3R,6R)-3-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-1-[(1R)-1-(2-метил-1,3-оксазол-4-ил)-2-(4-морфолинил)-2-оксоэтил]-6-[(1S)-1-метилпропил]-2,5-пиперазиндион), представленный формулой (**III**) ниже.



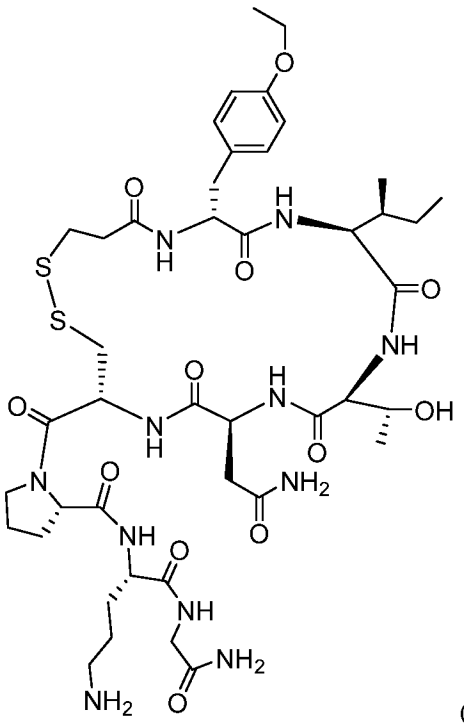
(**IV**)

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой барусибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 6143722; 7091314; 7816489 или 9579305, или WO 2017/060339, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет барусибан, представленное формулой (**V**) ниже.



(**V**)

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой атозибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 4504469 или 4402942, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет атосибан, представленное формулой (**VI**) ниже.



(**VI**)

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту перорально.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту парентерально.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту внутривенно.

Введение антагониста рецептора окситоцина может индуцировать снижение сократимости матки. В

некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует снижение частоты сокращений матки после введения антагониста рецептора окситоцина, например, снижение на от около 1% до около 20% (например, снижение на около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20% или более) относительно измерения частоты сокращений матки у субъекта, зарегистрированной до введения антагониста рецептора окситоцина.

В некоторых вариантах осуществления по любому из описанных выше аспектов настоящего изобретения субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке прогестерона (P4) менее чем около 320 нМ до переноса одного или более эмбрионов субъекту. Например, субъект может демонстрировать концентрацию в сыворотке P4 от около 200 нМ до около 300 нМ (например, концентрацию в сыворотке P4 около 200 нМ, 205 нМ, 210 нМ, 215 нМ, 220 нМ, 225 нМ, 230 нМ, 235 нМ, 240 нМ, 245 нМ, 250 нМ, 255 нМ, 260 нМ, 265 нМ, 270 нМ, 275 нМ, 280 нМ, 285 нМ, 290 нМ, 295 нМ или 300 нМ) до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем около 320 нМ, например, в пределах 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту (например, в пределах 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 часа, 22 часов, 23 часов или 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту).

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 от около 200 нМ до около 300 нМ, например, в пределах 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту (например, в пределах 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 часа, 22 часов, 23 часов или 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту).

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее), например, в течение от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) за около 1 день до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) за 2 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) за 3 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) за 4 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или

более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) за 5 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) за 6 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) за 7 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, 1,54 нг/мл или менее) в пределах около 48 часов от введения ХГЧ субъекту (например, с целью индукции окончательного созревание фолликулов), например, в пределах около 47 часов, 46 часов, 45 часов, 44 часов, 43 часов, 42 часов, 41 часа, 40 часов, 39 часов, 38 часов, 37 часов, 36 часов, 35 часов, 34 часов, 33 часов, 32 часов, 31 часа, 30 часов, 29 часов, 28 часов, 27 часов, 26 часов, 25 часов, 24 часов, 23 часов, 22 часов, 21 часа, 20 часов, 19 часов, 18 часов, 17 часов, 16 часов, 15 часов, 14 часов, 13 часов, 12 часов, 11 часов, 10 часов, 9 часов, 8 часов, 7 часов, 6 часов, 5 часов, 4 часов, 3 часов, 2 часов, 1 часа или менее до введения ХГЧ субъекту.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл, например, в течение от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл за около 1 день до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл за около 2 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл за 3 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл за 4 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл за 5 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл за 6 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл за 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в пределах около 24 часов до или непосредственно до выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ.

В некоторых вариантах осуществления субъект был определен как демонстрирующий концентрацию в сыворотке P4 менее чем 1,5 нг/мл в пределах около 48 часов от введения ХГЧ субъекту (например, с целью индукции окончательного созревание фолликулов), например, в пределах около 47 часов, 46 часов, 45 часов, 44 часов, 43 часов, 42 часов, 41 часа, 40 часов, 39 часов, 38 часов, 37 часов, 36 часов, 35 часов, 34 часов, 33 часов, 32 часов, 31 часа, 30 часов, 29 часов, 28 часов, 27 часов, 26 часов, 25 часов, 24 часов, 23 часов, 22 часов, 21 часа, 20 часов, 19 часов, 18 часов, 17 часов, 16 часов, 15 часов, 14 часов, 13 часов, 12 часов, 11 часов, 10 часов, 9 часов, 8 часов, 7 часов, 6 часов, 5 часов, 4 часов, 3 часов, 2 часов, 1 часа или менее до введения ХГЧ субъекту.

В некоторых вариантах осуществления концентрацию в сыворотке P4 оценивают непосредственно после выделения образца (например, образца сыворотки крови) у субъекта. В некоторых вариантах осуществления образец (например, образец сыворотки крови) отбирают у субъекта и хранят или консервируют до выполнения анализа на прогестерон. В некоторых вариантах осуществления (i) образец отбирают у субъекта и (ii) определяют концентрацию прогестерона в образце непосредственно перед выделением одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, например, субъекта, проходящего ЭКО-ПЭ или ИКСИ-ПЭ. Например, в некоторых вариантах осуществления образец отбирают у субъекта и оценивают концентрацию в сыворотке P4 в течение от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у субъекта и оценивают концентрацию в сыворотке P4 за около 3 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у субъекта и оценивают концентрацию в сыворотке P4 за около 4 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у субъекта и оценивают концентрацию в сыворотке P4 за около 5 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления образец отбирают у субъекта и оценивают концентрацию в сыворотке P4 в пределах около 48 часов от введения ХГЧ субъекту, например, при подготовке к извлечению ооцитов или яйцеклеток, например, в пределах около 47 часов, 46 часов, 45 часов, 44 часов, 43 часов, 42 часов, 41 часа, 40 часов, 39 часов, 38 часов, 37 часов, 36 часов, 35 часов, 34 часов, 33 часов, 32 часов, 31 часа, 30 часов, 29 часов, 28 часов, 27 часов, 26 часов, 25 часов, 24 часов, 23 часов, 22 часов, 21 часа, 20 часов, 19 часов, 18 часов, 17 часов, 16 часов, 15 часов, 14 часов, 13 часов, 12 часов, 11 часов, 10 часов, 9 часов, 8 часов, 7 часов, 6 часов, 5 часов, 4 часов, 3 часов, 2 часов, 1 часа или менее до введения ХГЧ субъекту.

В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует повышение экспрессии

простагландина E2 (PGE2) в эндометрии и/или миометрии после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина, например, согласно оценке масс-спектрометрическими и/или спектроскопическими методами, описанными в настоящем документе или известными в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует повышение экспрессии простагландина F2α (PGF2α) в эндометрии и/или миометрии после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина, например, согласно оценке масс-спектрометрическими и/или спектроскопическими методами, описанными в настоящем документе или известными в данной области техники. IB некоторых вариантах осуществления субъект демонстрирует сигнализации PGF2α в эндометрии и/или миометрии после введения антагониста рецептора окситоцина, например, согласно оценке путем выявления повышения концентрации фосфатидилинозит-4,5-бифосфата (PIP_2) и/или снижения концентрации одного или более вторичных мессенджеров, вовлеченных в передачу сигнала PGF2α, таких как диацилглицерин (DAG), инозит-1,4,5-трифосфат (IP_3) и/или внутриклеточный кальций (Ca^{2+}), высвобождаемый из хранилищ Ca^{2+}, таких как саркоплазматический ретикулум. Например, субъект может демонстрировать временное увеличение эндометриальной и/или миометриальной экспрессии PGF2α с последующим снижением передачи сигналов PGF2α в этих тканях, о чем свидетельствует, например, снижение уровня [DAG], [IP_3] и/или [Ca^{2+}] в эндометрии и/или миометрии.

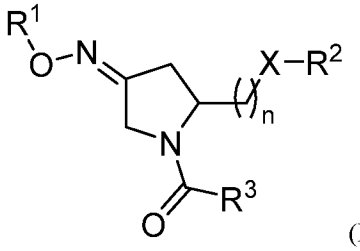
В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется беременность в течение по меньшей мере около 14 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в течение около 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется беременность в течение по меньшей мере около 6 недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, в течение около 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель или более. В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется беременность в течение по меньшей мере около 10 недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, например, в течение около 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления беременность оценивают с помощью анализа крови на беременность, например, путем обнаружения присутствия и/или количества ХГЧ в образце крови, выделенном у субъекта. В некоторых вариантах осуществления беременность оценивают путем обнаружения внутриутробного сердцебиения эмбриона, например, через около 6 недель или более (например, через около 6 недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, например, в течение около 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30

недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель или более) после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта.

В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется беременность и наблюдается рождение живого ребенка после введения антагониста рецептора окситоцина субъекту. Например, в некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется беременность после введения антагониста рецептора окситоцина субъекту и наблюдается рождение живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере около 24 недели, например, на гестационном сроке около 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель или более.

В другом аспекте в изобретении предложен набор, включающий в себя листок-вкладыш и антагонист рецептора окситоцина, такой как соединение, представленное формулой (I)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

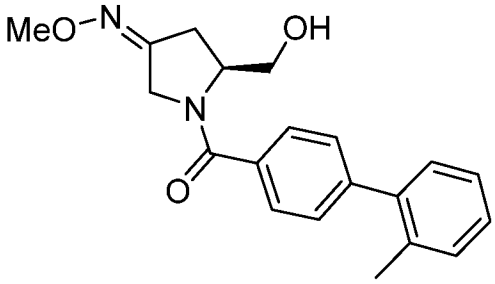
R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо;

причем листок-вкладыш инструктирует пользователя набора осуществлять способ по любому из вышеуказанных аспектов и вариантов осуществления изобретения. В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой соединение, представленное формулой (**II**)



(**II**).

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II) (т. е. (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим), является по существу чистым. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более). Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения, таких как побочный продукт, образованный в процессе синтеза данного соединения, как описано в патенте США № 9670155. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении его (3*E*)-диастереомера (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 15% (3*E*)-диастереомера. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 14%, менее 13%, менее 12%, менее 11%, менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1%, менее 0,1%, менее 0,01%, менее 0,001% или менее (3*E*)-диастереомера. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), составлено для перорального введения субъекту и может иметь, например, форму таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой

суспензии. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), составлено в виде таблетки, такой как диспергируемая таблетка. Соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), может быть составлено в виде единичной лекарственной формы, содержащей от около 25 мг до около 250 мг соединения, например, единичной лекарственной формы, содержащей около 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг или более соединения. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), составлено в виде единичной лекарственной формы, содержащей от около 25 мг до около 75 мг соединения, например, единичной лекарственной формы, содержащей около 50 мг соединения. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), составлено в виде единичной лекарственной формы, содержащей от около 175 мг до около 225 мг соединения, например, единичной лекарственной формы, содержащей около 200 мг соединения.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 700 мг до около 1100 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 750 мг до около 1050 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 800 мг до около 1100 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 850 мг до около 950 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве около 900 мг.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 1600 мг до около 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 1650 мг до около 1950 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 1700 мг до около 1900 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 1750 мг до около 1850 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве около 1800 мг.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой эпельсибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286 или 8815856, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой ретосибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль,

производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179 или 9452169, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой барусибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 6143722; 7091314; 7816489 или 9579305, или WO 2017/060339, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой атозибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 4504469 или 4402942, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В другом аспекте в изобретении предложен набор, содержащий один или более зондов для выявления экспрессии одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2. Набор может дополнительно содержать вкладыш в упаковку с инструкциями для пользователя набора по осуществлению способа по любому из предыдущих аспектов или вариантов осуществления изобретения.

В некоторых вариантах осуществления один или более зондов содержат один или более олигонуклеотидов, которые гибридизируются с нуклеиновой кислотой, кодирующей один или более из DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2. Олигонуклеотид(ы) может (могут) иметь последовательность нуклеиновой кислоты, которая является, например, по меньшей мере на 85% комплементарной (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или 100% комплементарной) последовательности нуклеиновой кислоты DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и/или IDO2.

Например, набор может содержать олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновой кислоты, которая является по меньшей мере на 85% комплементарной (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или 100% комплементарной) последовательности нуклеиновой кислоты DPP4. В некоторых вариантах осуществления набор содержит олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновой кислоты, которая является по меньшей мере на 85% комплементарной (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или 100% комплементарной) последовательности нуклеиновой кислоты CNTNAP3. В некоторых вариантах осуществления набор содержит олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновой кислоты, которая является по меньшей мере на 85% комплементарной (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или 100% комплементарной) последовательности нуклеиновой кислоты CNTN4. В некоторых вариантах осуществления набор содержит олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновой кислоты, которая является по меньшей мере на 85% комплементарной (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или 100% комплементарной) последовательности нуклеиновой кислоты CXCL12. В некоторых вариантах осуществления набор содержит олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновой кислоты, которая является по меньшей мере на 85% комплементарной (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или 100% комплементарной) последовательности нуклеиновой кислоты TNXB. В некоторых вариантах осуществления набор содержит

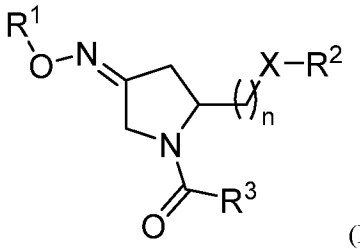
олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновой кислоты, которая является по меньшей мере на 85% комплементарной (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или 100% комплементарной) последовательности нуклеиновой кислоты CTSE. В некоторых вариантах осуществления набор содержит олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновой кислоты, которая является по меньшей мере на 85% комплементарной (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или 100% комплементарной) последовательности нуклеиновой кислоты OLFM4. В некоторых вариантах осуществления набор содержит олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновой кислоты, которая является по меньшей мере на 85% комплементарной (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или 100% комплементарной) последовательности нуклеиновой кислоты KRT5. В некоторых вариантах осуществления набор содержит олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновой кислоты, которая является по меньшей мере на 85% комплементарной (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или 100% комплементарной) последовательности нуклеиновой кислоты KRT6A. В некоторых вариантах осуществления набор содержит олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновой кислоты, которая является по меньшей мере на 85% комплементарной (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или 100% комплементарной) последовательности нуклеиновой кислоты IDO2.

В некоторых вариантах осуществления один или более зондов (например, олигонуклеотидов) способны выявлять экспрессию одного или более генов с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), помимо других описанных в настоящем документе методов выявления нуклеиновых кислот.

В некоторых вариантах осуществления один или более зондов содержат одно или более антител или их антигенсвязывающих фрагментов, которые специфически связывают один или более из белков DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2.

Например, набор может содержать антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают белок DPP4. В некоторых вариантах осуществления набор содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают белок CNTNAP3. В некоторых вариантах осуществления набор содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают белок CNTN4. В некоторых вариантах осуществления набор содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают белок CXCL12. В некоторых вариантах осуществления набор содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают белок TNXB. В некоторых вариантах осуществления набор содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают белок CTSE. В некоторых вариантах осуществления набор содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают белок OLFM4. В некоторых вариантах осуществления набор содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают белок KRT5. В некоторых вариантах осуществления набор содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают белок KRT6A. В некоторых вариантах осуществления набор содержит антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые специфически связывают белок IDO2.

В некоторых вариантах осуществления предыдущего аспекта антагонист рецептора окситоцина представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

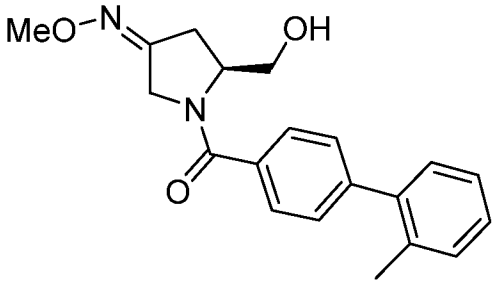
R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой соединение, представленное формулой (**II**)



(**II**).

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II) (т. е. (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим), является по существу чистым. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более). Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по

существу чистым в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения, таких как побочный продукт, образованный в процессе синтеза данного соединения, как описано в патенте США № 9670155. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении его (3*E*)-диастереомера (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 15% (3*E*)-диастереомера. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 14%, менее 13%, менее 12%, менее 11%, менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1%, менее 0,1%, менее 0,01%, менее 0,001% или менее (3*E*)-диастереомера. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)) составлено для перорального введения субъекту и может иметь, например, форму таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)) составлено в виде таблетки, такой как диспергируемая таблетка. Соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)) может быть составлено в виде единичной лекарственной формы, содержащей от около 25 мг до около 250 мг соединения, например, единичной лекарственной формы, содержащей около 25 мг, 30 мг, 35 мг, 40 мг, 45 мг, 50 мг, 55 мг, 60 мг, 65 мг, 70 мг, 75 мг, 80 мг, 85 мг, 90 мг, 95 мг, 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг или более соединения. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)) составлено в виде единичной лекарственной формы, содержащей от около 25 мг до около 75 мг соединения, например, единичной лекарственной формы, содержащей около 50 мг соединения. В

некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)) составлено в виде единичной лекарственной формы, содержащей от около 175 мг до около 225 мг соединения, например, единичной лекарственной формы, содержащей около 200 мг соединения.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 700 мг до около 1100 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 750 мг до около 1050 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 800 мг до около 1100 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 850 мг до около 950 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве около 900 мг.

В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 1 600 мг до около 2000 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 1 650 мг до около 1950 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 1 700 мг до около 1900 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве от около 1750 мг до около 1850 мг. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, представленное формулой (I) (например, соединение, представленное формулой (II)), в количестве около 1800 мг.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой эпельсибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286 или 8815856, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой ретосибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179 или 9452169, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой барусибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 6143722; 7091314; 7816489 или 9579305, или WO 2017/060339, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина представляет собой атозибан или его соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 4504469 или

4402942, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения субъект представляет собой субъекта-человека женского пола, такого как субъект-человек женского пола в возрасте до 44 лет, например, субъект-человек женского пола в возрасте от 18 до 44 лет, например, субъект-человек женского пола в возрасте 18 лет, 19 лет, 20 лет, 21 года, 22 лет, 23 лет, 24 лет, 25 лет, 26 лет, 27 лет, 28 лет, 29 лет, 30 лет, 31 года, 32 лет, 33 лет, 34 лет, 35 лет, 36 лет, 37 лет, 38 лет, 39 лет, 40 лет, 41 года, 42 лет, 43 лет или 44 лет. В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения субъект представляет собой субъекта-человека женского пола в возрасте до 42 лет, такого как субъект-человек женского пола в возрасте от 18 до 42 лет, например, субъект-человек женского пола в возрасте 18 лет, 19 лет, 20 лет, 21 года, 22 лет, 23 лет, 24 лет, 25 лет, 26 лет, 27 лет, 28 лет, 29 лет, 30 лет, 31 года, 32 лет, 33 лет, 34 лет, 35 лет, 36 лет, 37 лет, 38 лет, 39 лет, 40 лет, 41 года или 42 лет. В некоторых вариантах осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения субъект представляет собой субъекта-человека женского пола в возрасте до 36 лет, такого как субъект-человек женского пола в возрасте от 18 до 36 лет, например, субъект-человек женского пола в возрасте 18 лет, 19 лет, 20 лет, 21 года, 22 лет, 23 лет, 24 лет, 25 лет, 26 лет, 27 лет, 28 лет, 29 лет, 30 лет, 31 года, 32 лет, 33 лет, 34 лет, 35 лет или 36 лет.

Определения

Используемый в настоящем документе термин «около» относится к значению, которое не более чем на 10% больше или меньше описываемого значения. Например, фраза «около 50 мг» относится к значению от 45 мг до 55 мг включительно.

В контексте настоящего документа термин «аффинность» относится к силе взаимодействия связывания между двумя молекулами, такими как лиганд и рецептор. В контексте настоящего документа подразумевается, что термин «K_i» относится к константе ингибирования антагониста в отношении конкретной представляющей интерес молекулы и может быть выражен как молярная концентрация (М). Значения K_i для взаимодействий антагонист – мишень можно определить, например, используя методы, общепринятые в данной области техники. Методы, которые можно использовать для определения K_i антагониста молекулярной мишени, включают эксперименты по конкурентному связыванию, такие как конкурентные анализы связывания радиолиганда, например, описанные в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. В контексте настоящего документа подразумевается, что термин «K_d» относится к константе диссоциации, которую можно получить, например, из соотношения константы скорости диссоциации двух молекул (k_d) и константы скорости ассоциации двух молекул (k_a), и выражена как молярная концентрация (М). Значения K_d для взаимодействий рецептор – лиганд можно определить, например, используя методы, общепринятые в данной области техники. Методы, которые можно использовать для определения K_d взаимодействия рецептор – лиганд, включают поверхностный плазмонный резонанс, например, посредством использования биосенсорной системы, такой как система BIACORE®.

В контексте настоящего документа термин «вспомогательная репродуктивная технология» или «ВРТ» относится к репродуктивному лечению, при котором одну или более женских гамет (яйцеклеток) и мужских гамет (спермий) подвергают манипуляциям ex vivo, чтобы обеспечить оплодотворение яйцеклетки и образование зиготы или эмбриона. Затем зиготу или эмбрион переносят в матку субъекта женского пола, например, используя композиции и способы, описанные в настоящем документе. Примеры процедур

вспомогательной репродуктивной технологии включают в себя методики экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), описанные в настоящем документе и известные в данной области.

В данном документе термины «польза» и «ответ» в контексте субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, используются взаимозаменяемо и относятся к любому клиническому улучшению состояния субъекта или его способности успешно перенести имплантацию и развитие эмбриона. Примеры «пользы» («ответов») в этом контексте, например в контексте субъекта, который проходит лечение антагонистом рецептора окситоцина до, одновременно и/или после переноса одного или более эмбрионов субъекту, включают, без ограничения, повышение эндометриальной перфузии у субъекта, снижение сократимости матки у субъекта, повышение состояния имплантационной готовности для перенесенного эмбриона, снижение вероятности неудачной имплантации эмбриона, предотвращение самопроизвольного аборта и достижение и сохранение успешной беременности, например, до родов после полного срока вынашивания, у субъекта после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Субъект может быть определен как такой, который получит пользу, например, от лечения антагонистом рецептора окситоцина, как описано в настоящем документе, путем наблюдения улучшенного состояния имплантационной готовности у субъекта (например, как оценено путем обнаружения снижения передачи сигналов простагландина F2α (PGF2α), как описано в настоящем документе, и/или путем оценки способности субъекта сохранять беременность в течение по меньшей мере 14 дней, 6 недель, 10 недель или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, и/или путем обнаружения способности субъекта родить живого ребенка через по меньшей мере 24 недели после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Дополнительно или альтернативно, субъект может быть определен как такой, который получит пользу от лечения антагонистом рецептора окситоцина, как описано в настоящем документе, путем мониторинга субъекта на предмет выкидыша после переноса одного или более эмбрионов субъекту и путем наблюдения за тем, чтобы у субъекта не случился выкидыш.

Как используется в настоящем документе, термин «одновременно с» в контексте введения терапевтического агента, такого как антагонист рецептора окситоцина, описанный в настоящем документе, при терапии по переносу эмбриона описывает процесс, в ходе которого терапевтический агент вводят субъекту по существу в то же время, когда переносят один или более эмбрионов в матку субъекта. Например, считается, что терапевтический агент вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов, если терапевтический агент вводят субъекту в пределах 1 часа или менее (например, 60 минут, 55 минут, 50 минут, 45 минут, 40 минут, 35 минут, 30 минут, 25 минут, 20 минут, 15 минут, 10 минут, 5 минут или менее) от переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

В контексте настоящего документе термин «контролируемая гиперстимуляция яичников» относится к процедуре, в ходе которой овуляцию индуцируют у субъекта, такого как субъект-человек, до извлечения ооцитов или яйцеклеток для применения при образовании эмбриона, например, путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Процедуры контролируемой гиперстимуляции яичников могут включать введение хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и/или антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) субъекту так, чтобы способствовать «созреванию фолликулов», что относится к развитию ооцита в «зрелый ооцит», как определено в настоящем документе. «Конечное созревание фолликулов» относится к последнему введению субъекту агента, который способствует созреванию фолликулов, перед забором ооцитов. Способы контролируемой гиперстимуляции яичников известны в данной области техники и описаны, например, в

патентах США №№ 7405197 и 7815912, описание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки, так как они относятся к способам индукции созревания фолликулов и овуляции в сочетании со вспомогательной репродуктивной технологией.

В контексте настоящего документа термин «кристаллический» или «кристаллическая форма» означает имеющий такое физическое состояние, которое представляет собой регулярный трехмерный массив атомов, ионов, молекул или молекулярных агрегатов. Кристаллические формы обладают решетчатыми массивами структурных блоков, называемых асимметричными единицами, которые расположены в соответствии с четко определенными симметриями в элементарные ячейки, которые повторяются в трех измерениях. В противоположность этому термин «аморфный» или «аморфная форма» относится к неорганизованной (неупорядоченной) структуре. Физическое состояние терапевтического соединения можно определить с помощью типовых методик, таких как рентгеновская дифракция, микроскопия в поляризованном свете, термогравиметрический анализ и/или дифференциальная сканирующая калориметрия.

Как используется в настоящем документе, термин «полученный от» в контексте клетки, полученной от субъекта, относится к клетке, такой как яйцеклетка млекопитающего, которую либо выделяют у субъекта, либо получают в результате размножения, деления, созревания или обработки (например, размножения, деления, созревания или обработки ex vivo) одной или более клеток, выделенных у субъекта. Например, яйцеклетка является «полученной от» субъекта или ооцита, как описано в настоящем документе, если яйцеклетка была непосредственно выделена у субъекта или получена в результате созревания ооцита, выделенного у субъекта, такого как ооцит, выделенный у субъекта в течение от около 1 дня до около 7 дней до прохождения субъектом процедуры по переносу эмбриона (например, ооцит, выделенный у субъекта в течение от около 3 дней до около 5 дней до прохождения субъектом процедуры по переносу эмбриона).

В контексте настоящего документа термин «диспергируемая таблетка» относится к таблетке, которая способна быстро распадаться в воде и которую глотает субъект, или которая предназначена для быстрого распада в воде с последующим проглатыванием субъектом, таким как субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, как описано в настоящем документе.

В контексте настоящего документа термин «доза» относится к количеству терапевтического агента, такого как антагонист рецептора окситоцина, описанный в настоящем документе, которое вводят субъекту в конкретный момент времени для лечения нарушения или состояния, например, для улучшения состояния имплантационной готовности и способствования успешной имплантации эмбриона в контексте вспомогательной репродуктивной технологии. Терапевтический агент, описанный в настоящем документе, можно вводить в виде разовой дозы или нескольких доз. В каждом случае терапевтический агент можно вводить с использованием одной или нескольких стандартных дозированных форм терапевтического агента. Например, разовую дозу терапевтического агента 100 мг можно вводить, используя, например, две стандартные дозированные формы терапевтического агента по 50 мг. Аналогично, разовую дозу терапевтического агента 300 мг можно вводить, используя, например, шесть стандартных дозированных форм терапевтического агента по 50 мг или две стандартные дозированные формы терапевтического агента по 50 мг и одну стандартную дозированную форму терапевтического агента 200 мг, среди прочих комбинаций. Аналогично, разовую дозу терапевтического агента 900 мг можно вводить, используя, например, шесть стандартных дозированных форм терапевтического агента по 50 мг и три стандартные дозированные формы терапевтического агента по 200 мг или десять стандартных дозированных форм терапевтического агента по 50 мг и две стандартные дозированные формы терапевтического агента по 200 мг, среди прочих комбинаций.

В контексте настоящего документа термин «эмбрион» относится к многоклеточному постзиготическому производному оплодотворенной яйцеклетки. Эмбрион может содержать два или более бластомеров. Например, эмбрионы для применения с композициями и способами по изобретению включают в себя эмбрионы, которые содержат от 6 до 8 бластомеров. Эмбрионы могут быть получены ex vivo, например, путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) яйцеклетки, такой как яйцеклетка, выделенная у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, или у донора, или яйцеклетка, полученная путем созревания ооцита, выделенного у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, или у донора. Эмбрионы могут быть получены ex vivo, например, путем внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) в яйцеклетку, такую как яйцеклетка, выделенная у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, или у донора, или яйцеклетка, полученная путем созревания ооцита, выделенного у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, или у донора. Эмбрион может иметь множество многоклеточных форм, возникающих в результате оплодотворения яйцеклетки и митоза последующей зиготы. Например, эмбрион может иметь форму морулы, которая обычно образуется в течение от около 3 дней до около 4 дней после оплодотворения яйцеклетки и содержит две или более клеток (например, от 2 до 16 клеток, например, от 6 до 8 клеток), упакованных смежно в сферическую структуру. Эмбрион может иметь форму бластулы (например, бластоцисты млекопитающего), которая обычно образуется в течение от около 5 дней до около 7 дней после оплодотворения яйцеклетки и характеризуется сферической морфологией, содержащей внешнюю выстилку клеток (например, трофобласт или трофэктодерму млекопитающего), которая окружает внутреннюю клеточную массу и заполненную текучей средой полость (например, бластоцель млекопитающего). Бластоциста может содержать, например, от около 20 до около 300 клеток (например, около 20 клеток, 25 клеток, 30 клеток, 35 клеток, 40 клеток, 45 клеток, 50 клеток, 55 клеток, 60 клеток, 65 клеток, 70 клеток, 75 клеток, 80 клеток, 85 клеток, 90 клеток, 95 клеток, 100 клеток, 105 клеток, 110 клеток, 115 клеток, 120 клеток, 125 клеток, 130 клеток, 135 клеток, 140 клеток, 145 клеток, 150 клеток, 155 клеток, 160 клеток, 165 клеток, 170 клеток, 175 клеток, 180 клеток, 185 клеток, 190 клеток, 195 клеток, 200 клеток, 205 клеток, 210 клеток, 215 клеток, 220 клеток, 225 клеток, 230 клеток, 235 клеток, 240 клеток, 255 клеток, 265 клеток, 270 клеток, 275 клеток, 280 клеток, 285 клеток, 290 клеток, 295 клеток или 300 клеток) или более.

В контексте настоящего документа термины «терапия по переносу эмбриона» и «процедура по переносу эмбриона» используются взаимозаменяемо и относятся к процедуре, в которой один или более эмбрионов переносят в матку субъекта, например, субъекта-млекопитающего (например, субъекта-человека), чтобы способствовать имплантации одного или более эмбрионов в эндометрий субъекта, тем самым обеспечивая беременность. Эмбрион может быть получен ex vivo, например, путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), необязательно используя одну или более яйцеклеток, полученных от субъекта (например, одну или более яйцеклеток, полученных в результате созревания одного или более ооцитов, выделенных у субъекта), или используя одну или более яйцеклеток, полученных от донора (например, одну или более яйцеклеток, полученных в результате созревания одного или более ооцитов, выделенных у донора). Эмбрион может быть свежеперенесенным субъекту, например, путем осуществления внутриутробного переноса эмбриона, используя один или более эмбрионов, полученных путем оплодотворения в пределах от около 1 дня до около 7 дней, например, от около 3 дней до около 5 дней, после извлечения ооцитов у субъекта или донора. Перенос эмбриона считается «свежим», когда гиперстимуляцию яичников и извлечение яйцеклетки/ооцита у субъекта выполняют в течение одного и того же менструального цикла, что и перенос эмбриона субъекту. Альтернативно, эмбрион

может быть криоконсервирован для долгосрочного хранения и впоследствии разморожен перед переносом эмбриона. Этот процесс называется в настоящем документе пересаживанием криоконсервированных эмбрионов (frozen embryo transfer — FET).

В контексте настоящего документа субъекта считают «проходящим» процедуру переноса эмбриона, если субъект на данный момент готовится, находится в процессе прохождения или недавно прошел перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта с целью обеспечения беременности. Например, субъекта считают «проходящим» процедуру переноса эмбриона, если субъект (i) на данный момент готовится к переносу эмбриона, например, принимая лекарственные препараты, которые стимулируют созревание фолликулов и/или стимулируют способность эндометрия к приживлению перенесенного эмбриона, (ii) находится в процессе физического переноса одного или более эмбрионов или (iii) прошел процедуру переноса эмбриона и все еще находится в состоянии клинической беременности. Примеры субъектов, которые «готовятся к переносу эмбриона», включают субъектов, которые принимают или недавно принимали один или более терапевтических агентов, разработанных для стимуляции созревания фолликулов, таких как хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). Дополнительные примеры субъектов, которые «готовятся к переносу эмбриона», включают субъектов, которые находятся в процессе забора ооцитов, а также субъектов, которые находятся в процессе поддержания лютеиновой фазы после забора ооцитов, например, с целью улучшения состояния эндометрия, чтобы повысить вероятности успешной имплантации эмбриона.

В контексте настоящего документа термин «поддержание лютеиновой фазы» относится к введению прогестина или прогестерона субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона, с целью повышения качества эндометрия, например, перед переносом одного или более эмбрионов в матку субъекта. Типовые варианты поддержания лютеиновой фазы, применимые в сочетании с композициями и способами по изобретению, включают периодическое введение прогестерона (например, интравагинально), начиная с 24–28 часов после забора ооцитов.

В контексте настоящего документа термин «эндогенный» описывает молекулу (например, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая встречается в естественных условиях в конкретном организме (например, у человека) или в конкретном месте в организме (например, орган, ткань или клетка, такая как клетка человека).

В контексте настоящего документа термин «состояние имплантационной готовности» относится к способности матки обеспечивать оптимальные условия, чтобы способствовать надлежащей имплантации и развитию эмбриона, например, эмбриона, полученного ex vivo путем экстракорпорального оплодотворения яйцеклетки или внутриплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (например, яйцеклетку, полученную непосредственно от субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, или в результате созревания одного или более ооцитов, полученных от субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, или яйцеклетку, полученную непосредственно от донора, не проходящего процедуру переноса эмбриона, или в результате созревания одного или более ооцитов, полученных от донора, не проходящего процедуру переноса эмбриона). Типовые факторы, которые оказывают влияние на уровень состояния имплантационной готовности, включают перфузию матки и сократимость матки. Не ограничиваясь механизмом, повышенный маточный поток крови может повышать способность эндометрия к успешному приживлению перенесенного эмбриона приводящим к имплантации образом. Другим фактором, который оказывает влияние на уровень состояния имплантационной готовности, является сократимость матки. Сокращения матки, возникающие во время переноса эмбриона, могут приводить к выкидышу перенесенного эмбриона. Таким образом, состояние имплантационной готовности можно обеспечить, когда сократимость матки субъекта является низкой.

Состояние имплантационной готовности можно улучшить (например, повысить), используя композиции и способы, описанные в настоящем документе, например, путем введения антагониста рецептора окситоцина субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона, до, одновременно с или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Улучшенное состояние имплантационной готовности может клинически проявляться одним или более способами. Например, субъект, демонстрирующий улучшенное состояние имплантационной готовности (например, в ответ на лечение антагонистом рецептора окситоцина до, одновременно с и/или после переноса одного или более эмбрионов субъекту), может демонстрировать снижение передачи сигналов простагландина F2α (PGF2α) в ткани эндометрия и/или миометрия субъекта. Например, субъект может быть определен как демонстрирующий улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на введение антагониста рецептора окситоцина, если субъект демонстрирует пониженную концентрацию одного или более вторичных мессенджеров, участвующих в передаче сигналов PGF2α, таких как диацилглицерин (DAG), инозитол-1,4,5-трифосфат (IP_3) и/или внутриклеточный кальций (Ca^{2+}), высвобождаемый из запасов Ca^{2+}, например, саркоплазматических сетей. Например, субъект может быть определен как демонстрирующий улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом рецептора окситоцина, как описано в настоящем документе, путем обнаружения снижения концентрации одного или более из вышеуказанных вторичных мессенджеров в образце ткани, образце клеток или образце крови, выделенных из эндометрия и/или миометрия субъекта, на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500% или более относительно измерения концентрации вторичного мессенджера до введения антагониста рецептора окситоцина. Улучшенное состояние имплантационной готовности у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, также может наблюдаться путем оценки способности субъекта сохранять беременность в течение определенного периода времени после переноса эмбриона в матку субъекта. Например, у субъекта, демонстрирующего улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на терапию антагонистом рецептора окситоцина, может сохраняться беременность в течение по меньшей мере 14 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту, как оценено, например, с помощью анализа крови на беременность, например, путем обнаружения присутствия и/или количества хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в образце крови, выделенном у субъекта, используя тесты на ХГЧ, известные в данной области и/или описанные в настоящем документе. У субъекта, демонстрирующего улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на терапию антагонистом рецептора окситоцина, может сохраняться беременность в течение по меньшей мере 6 недель, например, в течение 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель или 40 недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта, как оценено, например, путем обнаружения внутриутробного сердцебиения эмбриона. Субъект, демонстрирующий улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на терапию антагонистом рецептора окситоцина, может родить живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере 24 недели, например, на гестационном сроке 24 недели, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 неделя, 32 недели, 33 недели, 34 недели, 35 недель, 36 недель, 37 недель, 38 недель, 39 недель или 40 недель.

В контексте настоящего документа термин «экзогенный» описывает молекулу (например, полипептид, нуклеиновую кислоту или кофактор), которая не встречается в естественных условиях в

конкретном организме (например, у человека) или в конкретном месте в организме (например, орган, ткань или клетка, такая как клетка человека). Экзогенные материалы включают материалы, которые поступают из внешнего источника в организм или извлекаются из культурального вещества.

В контексте настоящего документа термин «гестационный срок» описывает, сколько длится конкретная беременность, и его измеряют от первого дня последней менструации беременного субъекта женского пола до текущей даты. В контексте настоящего документа, термин «роды» (что также можно называть рождением) относится к выталкиванию плода и выбросу плаценты из матки беременного субъекта женского пола. В случае нормальной беременности роды могут наступить на сроке вынашивания около 40 недель. В контексте настоящего документа, термин «преждевременные роды» относится к состоянию, при котором роды начинаются более чем за три недели до окончания срока вынашивания, который обычно составляет около 40 недель. Иными словами, преждевременные роды наступают на любом этапе до, например, 38 недели беременности. При отсутствии лечения преждевременные роды обычно приводят к началу родов или физиологическим изменениям, связанным с родами, у беременного субъекта женского пола. Преждевременные роды могут быть или не быть связаны с вагинальным кровотечением или разрывом оболочек матки. Преждевременные роды также могут называться ранними родами. Избежание преждевременных родов у субъекта продлит срок беременности и может, таким образом, предотвратить преждевременное родоразрешение, снижая тем самым риск неонатальной смертности и заболеваемости.

В контексте настоящего документа термин «антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона» или «антагонист ГнРГ» относится к соединению, способному ингибировать рецептор гонадотропин-рилизинг-гормона, например, с ингибированием высвобождения одного или более гонадотропинов (например, фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона). Антагонисты ГнРГ включают в себя производные 2-фенилэтилпиримидин-2,4(1H,3H)-диона, например, описанные в патентах США №№ 7056927; 7176211 и 7419983; описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Примеры антагонистов ГнРГ включают в себя элаголикс, релуголикс, ASP-1707 и SKI2670, среди прочего.

В контексте настоящего документа термин «IC_{50}» относится к концентрации вещества (антагониста), которое снижает эффективность эталонного агониста или конститутивную активность биологической мишени на 50%, например, как измерено в анализе конкурентного связывания лигандов или функциональном клеточном анализе, таком как анализ мобилизации Ca^{2+}. Примеры анализов мобилизации Ca^{2+}, которые могут использоваться для определения IC_{50} антагониста рецептора окситоцина, включают в себя анализы флуоресцентного изображения, например, описанные в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В контексте настоящего документа термин «экстракорпоральное оплодотворение» (ЭКО) относится к процессу, при котором яйцеклетку, такую как яйцеклетка человека, приводят в контакт ex vivo с одним или более спермиев, чтобы способствовать оплодотворению яйцеклетки и образованию зиготы. Яйцеклетка может быть получена от субъекта, например, субъекта-человека, проходящего терапию по переносу эмбриона. Например, яйцеклетку могут получить в результате созревания одного или более ооцитов, выделенных у субъекта, например, в течение от около 1 дня до около 7 дней до переноса эмбриона субъекту (например, от около 3 дней до около 5 дней до переноса эмбриона субъекту). Яйцеклетку также можно получать непосредственно от субъекта, например, с помощью трансвагинальных процедур извлечения яйцеклетки, известных в данной области техники. В альтернативном варианте яйцеклетку можно получать или выделять от донора.

В контексте настоящего изобретения термин «внутриплазматическая инъекция сперматозоида» (ИКСИ) относится к процессу, при котором спермий инъецируют непосредственно в яйцеклетку, такую как яйцеклетка человека, чтобы способствовать оплодотворению яйцеклетки и образованию зиготы. Спермий могут инъецировать в яйцеклетку, например, путем прокола оволеммы микроинъектором, чтобы доставить спермий непосредственно в цитоплазму яйцеклетки. Процедуры ИКСИ, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем изобретении, известны в данной области и описаны, например, в WO 2013/158658, WO 2008/051620 и WO 2000/009674, среди прочего, описания которых включены в настоящий документ посредством ссылки, так как они относятся к композициям и способам для выполнения внутриплазматической инъекции сперматозоида.

В контексте настоящего изобретения термин «выкидыш» относится к естественному спонтанному прерыванию беременности на той стадии, когда эмбрион или плод не способен выжить независимо от матери. Например, у субъектов-людей эмбрион или плод может быть неспособен выжить независимо от матери на гестационном сроке менее чем около 20 недель (например, на гестационном сроке менее чем около 1 неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель или 20 недель).

В контексте настоящего документа термин «пероральная биодоступность» относится к фракции соединения, вводимого субъекту, такому как млекопитающее (например, человек), которая попадает в системный кровоток субъекта и которая не изолируется в нецелевом органе и не выделяется без и всасывания в желудочно-кишечном тракте. Термин относится к концентрации в плазме крови, которая интегрируется со временем и обычно выражена как процент от вводимой перорально дозы.

В контексте настоящего документа, термины «яйцеклетка» и «зрелый ооцит» относятся к зрелой гаплоидной женской половой клетке или гамете. В контексте вспомогательной репродуктивной технологии, как описано в настоящем документе, яйцеклетки можно получать ex vivo в результате созревания одного или более ооцитов, выделенных у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона. Яйцеклетки также могут быть выделены непосредственно у субъекта, например, с помощью трансвагинальных способов извлечения яйцеклетки, описанных в настоящем документе или известных в данной области.

В контексте настоящего документа термин «антагонист рецептора окситоцина», «антагонист OTR», «антагонист окситоцина» и т. п. используются взаимозаменяемо и относятся к соединению, способному ингибировать рецептор окситоцина, например так, чтобы ингибировать активность одной или более нисходящих сигнальных молекул в каскаде передачи сигнала окситоцина. Антагонисты рецепторов окситоцина для применения с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают производные пирролидин-3-она оксима, такие как описаны в патенте США № 7115754, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Например, антагонисты рецептора окситоцина включают в себя (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, как описано, например, в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Дополнительные примеры антагонистов рецептора окситоцина включают в себя атозибан, ретосибан, барусибан и эпельсибан, а также их производные, среди прочего. Например, антагонисты рецептора окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя эпельсибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286 или 8815856, описание каждого из

которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Дополнительные антагонисты рецептора окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя ретосибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179 или 9452169, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Антагонисты рецептора окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, дополнительно включают в себя барусибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 6143722; 7091314; 7816489 или 9579305, или WO 2017/060339, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Антагонисты рецептора окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, дополнительно включают в себя атозибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 4504469 или 4402942, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В контексте настоящего документа термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси, содержащей терапевтическое соединение, такое как антагонист рецептора окситоцина, описанный в настоящем документе, которое вводится субъекту, такому как млекопитающее, например, человек, для предотвращения, лечения или контроля конкретного заболевания или состояния, которое поражает или может поражать млекопитающее, с целью снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона.

В контексте настоящего документа термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые подходят для контакта с тканями субъекта, такого как млекопитающее (например, человек), без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и других проблемных осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

В контексте настоящего документа термин «зонд» относится к агенту, такому как олигонуклеотид, антитело или другая молекула, способная специфически связываться с представляющим интерес аналитом и выявлять его присутствие. Например, зонды для применения при выявлении прогестерона, включают моноклональные антитела, описанные в настоящем документе и известные в данной области техники, такие как получаемые и выпускаемые под номером доступа ATCC HB 8886, как описано в патенте США № 4720455, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Типовые зонды, которые можно использовать для выявления экспрессии DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и/или IDO2, включают олигонуклеотиды, способные гибридизироваться с нуклеиновой кислотой, кодирующей один или более из этих белков (например, олигонуклеотиды, способные стимулировать полимеразную цепную реакцию (ПЦР), как описано в настоящем документе), а также антитела, которые специфически связываются с одним или более из этих белков. В контексте настоящего документа термин «антитело» относится к молекуле иммуноглобулина, которая специфически связывается с конкретным антигеном или является иммунологически реактивной с ним, и включает поликлональные, моноклональные, генетически сконструированные и иным образом модифицированные формы антител, включая, но не ограничиваясь этим, химерные антитела, гуманизированные антитела,

гетероконъюгированные антитела (например, би-, три- и четырехспецифические антитела, диатела, триатела и тетратела) и антигенсвязывающие фрагменты антител, включая, например, фрагменты Fab', $F(ab')_2$, Fab, Fv, rIgG и scFv. В некоторых вариантах осуществления две или более частей молекулы иммуноглобулина ковалентно связаны друг с другом, например, через амидную связь, тиоэфирную связь, углерод-углеродную связь, дисульфидный мостик или с помощью линкера, такого как линкер, описанный в настоящем документе известный в данной области техники. Антитела также могут включать антителоподобные белковые каркасы, такие как десятый домен фибронектина III типа (^{10}Fn3), который содержит структурные петли BC, DE и FG, сходные по структуре и доступности для растворитель с определяющими комплементарность областями антитела (CDR). Третичная структура домена ^{10}Fn3 напоминает структуру вариабельной области тяжелой цепи IgG, а специалист в данной области сможет, например, привить CDR эталонного антитела на фибронектиновый каркас путем замены остатков петель BC, DE и FG ^{10}Fn3 остатками из областей CDR-H1, CDR-H2 или CDR-H3, соответственно, эталонного антитела.

В контексте настоящего документа термин «отжиг» относится к образованию стабильной двойной спирали нуклеиновых кислот посредством гибридизации, опосредованной внутрицепочечным водородным связыванием, например, в соответствии с Уотсон — Криковским спариванием оснований. Нуклеиновые кислоты спирали могут, например, быть по меньшей мере на 50% комплементарными друг другу (например, на около 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59%, 60%, 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9% или 100% комплементарными друг другу). «Стабильной двойной спиралью», образуемой после отжига одной нуклеиновой кислоты с другой, является структура двойной спирали, которая не подвергается денатурации при жесткой промывке. Типовые условия жесткой промывки известны в данной области и включают температуры на около 5° С меньше температуры плавления отдельной цепи двойной спирали и низкие концентрации одновалентных солей, такие как низкие концентрации одновалентных солей (например, концентрации NaCl) менее 0,2 М (например, 0,2 М, 0,19 М, 0,18 М, 0,17 М, 0,16 М, 0,15 М, 0,14 М, 0,13 М, 0,12 М, 0,11 М, 0,1 М, 0,09 М, 0,08 М, 0,07 М, 0,06 М, 0,05 М, 0,04 М, 0,03 М, 0,02 М, 0,01 М или менее).

«Процент (%) комплементарности последовательности» по отношению к эталонной полинуклеотидной последовательности определяется как процент нуклеиновых кислот в последовательности-кандидате, которые комплементарны нуклеиновым кислотам в эталонной полинуклеотидной последовательности, после выравнивания последовательностей и введения, при необходимости, гэпов, чтобы достичь максимального процента комплементарности последовательностей. Заданный нуклеотид считается «комплементарным» эталонному нуклеотиду, как описано в настоящем документе, если два нуклеотида образуют канонические пары оснований Уотсона — Крика. Во избежание сомнений, пары оснований Уотсона — Крика в контексте настоящего описания включают пары оснований аденин – тимин, аденин – урацил и цитозин – гуанин. Правильная пара оснований Уотсона — Крика в этом контексте называется «совпадением», в то время как каждый неспаренный нуклеотид и каждый неправильно спаренный нуклеотид называется «несовпадением». Выравнивание с целью определения процента комплементарности последовательностей нуклеиновых кислот можно обеспечить различными способами, которые находятся в пределах компетентности специалиста в данной области, например, используя общедоступное компьютерное программное обеспечение, такое как BLAST, BLAST-2 или программное обеспечение Megalign. Специалисты в данной области могут определить подходящие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимальной

комплементарности по всей длине сравниваемых последовательностей. В качестве иллюстрации, процент комплементарности последовательности заданной последовательности нуклеиновой кислоты А с заданной последовательностью нуклеиновой кислоты В (что в альтернативном варианте можно сформулировать как заданная последовательность нуклеиновой кислоты А, которая имеет определенный процент комплементарности с заданной последовательностью нуклеиновой кислоты В) рассчитывают следующим образом:

100 умножить на (дробь X/Y)

где X — число комплементарных пар оснований в выравнивании (например, выполняемом компьютерным программным обеспечением, таким как BLAST) в выравнивании этой программой А и В, и где Y — общее число нуклеиновых кислот в В. Следует понимать, что, когда длина последовательности нуклеиновой кислоты А не равна длине последовательности нуклеиновой кислоты В, процент комплементарности последовательности А с В не будет равен проценту комплементарности последовательности В с А. В контексте настоящего документа запрашиваемая последовательность нуклеиновой кислоты считается «полностью комплементарной» эталонной последовательности нуклеиновой кислоты, если запрашиваемая последовательность нуклеиновой кислоты имеет 100% комплементарность последовательности с эталонной последовательностью нуклеиновой кислоты.

«Процент (%) идентичности последовательности» по отношению к эталонной полинуклеотидной или полипептидной последовательности определяется как процент нуклеиновых кислот или аминокислот в последовательности-кандидате, которые идентичны нуклеиновым кислотам или аминокислотам в эталонной полинуклеотидной или полипептидной последовательности, после выравнивания последовательностей и введения, при необходимости, гэпов для достижения максимального процента идентичности последовательностей. Выравнивание с целью определения процента идентичности последовательностей нуклеиновых кислот или аминокислот можно обеспечить различными способами, которые находятся в пределах компетентности специалиста в данной области, например, используя общедоступное компьютерное программное обеспечение, такое как BLAST, BLAST-2 или программное обеспечение Megalign. Специалисты в данной области могут определить подходящие параметры для выравнивания последовательностей, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей. Например, значения процента идентичности последовательностей можно получить, используя компьютерную программу сравнения последовательностей BLAST. В качестве иллюстрации, процент идентичности последовательности заданной последовательности нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательности А относительно, с или в сравнении с заданной последовательностью нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательностью В (что в альтернативном варианте можно сформулировать как заданная последовательность нуклеиновой кислоты или аминокислотная последовательность А, которая имеет определенный процент идентичности последовательности относительно, с или в сравнении с заданной последовательностью нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательностью В) рассчитывают следующим образом:

100 умножить на (дробь X/Y)

где X представляет собой число нуклеотидов или аминокислот, оцененных как идентичные совпадения программой выравнивания последовательностей (например, BLAST) при выравнивании этой программой А и В, и где Y — общее количество нуклеиновых кислот в В. Если длина нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательности А не равна длине нуклеиновой кислоты или аминокислотной

последовательности B, процент идентичности последовательностей A и B не будет равен проценту идентичности последовательностей B и A.

В контексте настоящего документа термин «передача сигналов простагландина F2α» или «передача сигналов PGF2α» относится к эндогенному каскаду передачи сигналов, посредством которого PGF2α стимулирует внутриклеточную активность рецептора PGF2α, чтобы воздействовать на один или более биологических ответов. Передача сигналов PGF2α включает PGF2α-опосредованную стимуляцию рецептора PGF2α (FP), сопряженного с белком G рецептора, что приводит к активации белка G_q и, в свою очередь, фосфолипазы C (PLC), фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и регулируемых внеклеточными сигналами киназ (ERK) 1 и 2. Передачу сигналов PGF2α можно определить путем выявления повышения концентрации фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата (PIP_2) и/или снижения концентрации одного или более вторичных мессенджеров, участвующих в передаче сигнала PGF2α, таких как диацилглицерин (DAG), инозит-1,4,5-трифосфат (IP_3) и/или внутриклеточный кальций (Ca^{2+}), высвобождаемый из хранилищ Ca^{2+}, таких как саркоплазматический ретикулум. Каскад передачи сигналов PGF2α подробно описан, например, у Xu et al., Reproduction 149:139-146 (2015), описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, так как оно относится к белкам и мессенджерам, участвующим в передаче сигналов PGF2α.

В настоящем документе в контексте одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и/или IDO2 термины «эталонный уровень» и «эталонный уровень экспрессии» используются взаимозаменяемо и относятся к уровню экспрессии одного или более геном, который является (i) характерным для общей популяции, такой как общая популяция субъектов-людей женского пола, которые проходят терапию по переносу эмбриона, или (ii) таким, который ранее наблюдался у представляющего интерес субъекта. Эталонный уровень экспрессии одного или более из вышеуказанных генов может представлять собой, например, медианный уровень экспрессии одного или более генов в общей популяции субъектов, например популяции субъектов-людей женского пола (например, которые проходят терапию по переносу эмбриона и/или рассматриваются для лечения антагонистом рецептора окситоцина). В другом примере эталонный уровень экспрессии одного или более из вышеуказанных генов может представлять собой уровень экспрессии гена(ов), который субъект демонстрировал ранее в определенный момент в прошлом, например, за один или более часов, дней, недель, месяцев или лет до текущего измерения уровня экспрессии гена(ов) у субъекта.

В контексте настоящего документа термины «эталонный уровень прогестерона» и «эталонный уровень P4» относятся к концентрациям прогестерона, присутствующим у субъекта-млекопитающего (например, субъекта-человека, проходящего процедуру по переносу эмбриона) или в образце, выделенном у него (например, образце сыворотки), значения ниже которых указывают на то, что субъект может получить пользу от лечения антагонистом рецептора окситоцина до, одновременно с или после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта. Эталонные уровни P4, как описано в настоящем документе, могут иметь разные значения в зависимости от момента времени, в который оценивают уровень прогестерона в сыворотке у пациента. Например, эталонный уровень P4 около 320 нМ можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, при сравнении с концентрацией P4, присутствующей в сыворотке субъекта-человека в день проведения процедуры по переносу эмбриона. В другом примере эталонный уровень P4 около 1,5 нг/мл можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, при сравнении с концентрацией P4, присутствующей в сыворотке субъекта-человека в день извлечения ооцита или яйцеклетки у субъекта.

В контексте настоящего документа термин «образец» относится к образцу (например, крови, компоненту крови (например, сыворотке или плазме), моче, слюне, амниотической жидкости, спинномозговой жидкости, ткани (например, плацентарной или дермальной), жидкости поджелудочной железы, образцу ворсин хориона и/или клетки), выделенному у субъекта.

В контексте настоящего документа фразы «специфически связывает» и «связывает» относятся к реакции связывания, которая является определяющей для присутствия определенного белка в гетерогенной популяции белков и других биологических молекул, которые распознаются, к примеру, лигандом с особенностью. Лиганд (например, белок, пептид или малая молекула), который специфически связывается с белком, будет связываться с белком, например, с K_D менее 100 нМ. Например, лиганд, который специфически связывается с белком, может связываться с белком с K_D не более 100 нМ (например, от 1 пМ до 100 нМ). Лиганд, который не проявляет специфического связывания с белком или его доменом, может демонстрировать K_D более 100 нМ (например, более 200 нМ, 300 нМ, 400 нМ, 500 нМ, 600 нМ, 700 нМ, 800 нМ, 900 нМ, 1 мкМ, 100 мкМ, 500 мкМ или 1 мМ) для этого конкретного белка или его домена. Для определения аффинности лиганда к конкретному белку можно использовать различные форматы анализа. Например, твердофазные иммуноферментные анализы обычно используются для идентификации лигандов, которые специфически связываются с целевым белком. Описания форматов и условий анализов, которые можно использовать для определения специфического связывания белков см., например, в Harlow & Lane, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, New York (1988) и Harlow & Lane, Using Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press, New York (1999).

В контексте настоящего документа термины «субъект» и «пациент» являются взаимозаменяемыми и относятся к организму, который получает лечение по поводу конкретного заболевания или состояния, описанного в настоящем документе. Примеры субъектов и пациентов включают млекопитающих, таких как люди, таких как проходящие терапию по переносу эмбриона и собирающиеся принимать лекарственные препараты для улучшения состояния имплантационной готовности, снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона или иного повышения вероятности достижения и сохранения беременности.

В контексте настоящего документа термин «по существу чистый» относится к соединению, имеющему чистоту по меньшей мере 85%, как оценено, например, с помощью методов ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и/или высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), описанных в настоящем документе или известных в данной области.

В контексте настоящего документа термин «t_{max}» относится ко времени после введения соединения субъекту, когда соединение демонстрирует максимальную концентрацию в крови (например, сыворотке или плазме) субъекта.

Соединение, форма соли, кристаллический полиморф, терапевтический агент или другая композиция, описанные в настоящем документе, могут упоминаться как такие, которые характеризуются графическими данными, «по существу как показано на» фигуре. Такие данные могут включать в себя, помимо прочего, порошковые рентгеновские дифрактограммы, спектры ЯМР, кривые дифференциальной сканирующей калориметрии и кривые термогравиметрического анализа, среди прочего. Как известно в данной области, такие графические данные могут обеспечить дополнительную техническую информацию для дополнительного определения соединения, формы соли, кристаллического полиморфа, терапевтического агента или другой композиции. Как будет понятно специалисту в данной области, такие графические изображения данных могут подвергаться небольшим вариациям, например, относительных интенсивностей пиков и положений пиков из-за таких факторов, как вариации реакции прибора и вариации концентрации и

чистоты образца. Тем не менее, специалист в данной области техники легко сможет сравнить графические данные на фигурах в настоящем документе с графическими данными, полученными для соединения, формы соли, кристаллического полиморфа, терапевтического агента или другой композиции, и подтвердить, характеризуют ли два набора графических данных один и тот же материал или два разных материала. Например, кристаллическая форма (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима, упоминаемая в настоящем документе как характеризующаяся графическими данными, «по существу как изображено на» фигуре, таким образом, будет пониматься как включающая в себя любую кристаллическую форму (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима, характеризующуюся графическими данными, необязательно имеющими одну или более небольших вариаций, например, одну или более вариаций, описанных выше или известных специалисту в данной области.

Используемые в настоящем документе термины «лечить» или «лечение» в контексте субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, относятся к лечению, например, путем введения антагониста рецептора окситоцина с целью улучшения состояния имплантационной готовности, тем самым снижая вероятность неудачной имплантации эмбриона и способствуя беременности у субъекта. Лица, нуждающиеся в лечении, включают в себя, например, субъектов-млекопитающих женского пола, таких как субъекты-люди женского пола, которые проходят терапию по переносу эмбриона, такие как субъекты, проходящие извлечение ооцита или яйцеклетки с последующим экстракорпоральным оплодотворением или внутриплазматической инъекцией сперматозоида и последующим переносом эмбриона. Лица, нуждающиеся в лечении, включают в себя, например, субъектов-млекопитающих женского пола, таких как субъекты-люди женского пола, которые проходят терапию по переносу эмбриона, например, используя эмбрионы, полученные ex vivo путем экстракорпорального оплодотворения или внутриплазматической инъекции сперматозоида в одну или более яйцеклеток, полученных от донора (например, выделенных непосредственно у донора с помощью трансвагинального извлечения яйцеклетки или полученных в результате созревания одного или более ооцитов, полученных непосредственно от донора). Субъект может проходить перенос свежего эмбриона или перенос замороженного эмбриона, и ему могут переносить, например, один, два, три или более эмбрионов в соответствии со способами, описанными в настоящем документе. Субъект может быть таким, который ранее проходил терапию по переносу эмбриона, как успешно, так и неуспешно, включая субъектов, которые ранее проходили один или более циклов (например, один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более циклов) неудачной терапии по переносу эмбриона.

Можно считать, что субъекта лечили, например, путем введения антагониста рецептора окситоцина в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, если субъект демонстрирует один или более благоприятных результатов после введения антагониста рецептора окситоцина. Типовые благоприятные результаты, которые свидетельствуют о лечении, включают повышение эндометриальной перфузии у субъекта, снижение сократимости матки у субъекта, повышение состояния имплантационной готовности для перенесенного эмбриона, снижение вероятности неудачной имплантации эмбриона, предотвращение самопроизвольного аборта и достижение и сохранение успешной беременности, например, до родов после полного срока вынашивания, у субъекта после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

В качестве примера, состояние имплантационной готовности может наблюдаться в различных клинических проявлениях, включая снижение передачи сигналов простагландина F2α (PGF2α) после введения антагониста рецептора окситоцина, успешную имплантацию эмбриона в эндометрий субъекта, а также способность субъекта забеременеть и сохранять беременность после переноса эмбриона, например, в течение

около 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 3 недель, 4 недель, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 недели, 22 недель, 23 недель, 24 недель, 25 недель, 26 недель, 27 недель, 28 недель, 29 недель, 30 недель, 31 недели, 32 недель, 33 недель, 34 недель, 35 недель, 36 недель или более после переноса одного или более эмбрионов субъекту и/или после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта. Беременность могут оценивать с помощью способов, описанных в настоящем документе или известных в данной области, например, путем обнаружения и/или количественного определения хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в образце крови, выделенном у субъекта, и/или путем обнаружения внутриутробного сердцебиения эмбриона.

В контексте настоящего документа термин «стандартная дозированная форма» относится к отдельной, дискретной композиции, содержащей терапевтический агент, такой как рецептор антагонист рецептора окситоцина, описанный в настоящем документе, составленный таким способом, который подходит для введения субъекту, такому как субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, как описано в настоящем документе. Стандартные дозированные формы включают в себя твердые и жидкие составы, такие как таблетки (например, диспергируемые таблетки), капсулы, желатиновые капсулы, порошки, жидкие растворы или жидкие суспензии. Субъекту могут вводить разовую дозу терапевтического агента путем введения одной или более стандартных дозированных форм. Например, разовую дозу терапевтического агента 100 мг можно вводить, используя две стандартные дозированные формы терапевтического агента по 50 мг.

В контексте настоящего документа термин «сократимость матки» относится к измерению частоты и/или амплитуды сокращений матки, которые субъект демонстрирует в определенное время. сократимость матки можно измерять, например, путем оценки числа сокращений матки, которые субъект демонстрирует в течение определенного периода времени; и это является частотой сокращений матки у субъекта. Другим показателем сократимости матки является работы, выполняемая одним или более сокращениями матки, которые демонстрирует субъект. Способы измерения сократимости матки описаны, например, в патенте США № 9670155, описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки.

В контексте настоящего документа термин «ацил» относится к химическому фрагменту —C(O)R, в котором R представляет собой C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «ациламино» относится к химическому фрагменту —NRC(O)R’, в котором каждый из R и R’ независимо представляет собой водород, C_1–C_6-алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «ацилокси» относится к химическому фрагменту —OC(O)R, в котором R представляет собой C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «алкокси» относится к химическому фрагменту —O—R, в котором R представляет собой C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил. Примеры алкокси групп включают в себя метокси, этокси, фенокси и т. п.

В контексте настоящего документа термин «алкоксикарбонил» относится к химическому фрагменту —C(O)OR, в котором R представляет собой C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «амино» относится к химическому фрагменту —NRR’, в котором каждый из R и R’ независимо представляет собой водород, C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил, C_1–C_6 алкилгетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил, или R и R’ вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут необязательно образовывать 3–8-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В контексте настоящего документа термин «аминокарбонил» относится к химическому фрагменту —C(O)NRR’, в котором каждый из R и R’ независимо представляет собой водород, C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «арил» относится к ненасыщенной ароматической карбоциклической группе из 6–14 атомов углерода, имеющей одно кольцо (например, необязательно замещенный фенил) или несколько конденсированных колец (например, необязательно замещенный нафтил). Примеры арильных групп включают в себя фенил, нафтил, фенантренил и т. п. В контексте настоящего документа термин «арил» включает в себя заместители замещенного арила, такие как арильный фрагмент, содержащий заместитель C_1–C_6 алкила, C_2–C_6 алкенила, C_2–C_6 алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1–C_6 алкиларила, C_1–C_6 алкилгетероарила, C_1–C_6 алкилциклоалкила, C_1–C_6-алкилгетероциклоалкила, амино, аммония, ацила, ацилокси, ациламино, аминокарбонила, алкоксикарбонила, уреидо, карбамата, арила, гетероарила, сульфинила, сульфонила, алкокси, сульфанила, галогена, карбокси, тригалогенметила, циано, гидрокси, меркапто или нитро и т.п. Примеры замещенных арильных групп включают в себя заместители бифенила и замещенного бифенила.

В контексте настоящего документа термин «C_1–C_6 алкил» относится к необязательно разветвленному алкильному фрагменту, имеющему 1–6 атомов углерода, такому как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, гексил и т. п.

В контексте настоящего документа термин «C_2–C_6 алкенил» относится к необязательно разветвленному алкенильному фрагменту, имеющему 2–6 атомов углерода, такому как винил, аллил, 1-пропенил, изопропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 2-метилаллил и т. п.

В контексте настоящего документа термин «C_2–C_6 алкинил» относится к необязательно разветвленному алкинильному фрагменту, имеющему 2–6 атомов углерода, такому как этинил, 2-пропинил и т. п.

В контексте настоящего документа термин «карбокси» относится к химическому фрагменту —C(O)OH, а также к его ионизированной форме —C(O)O и его солям.

В контексте настоящего документа термин «циклоалкил» относится к моноциклической циклоалкильной группе, имеющей, например, 3–8 атомов углерода, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т. п.

В контексте настоящего документа термин «галоген» относится к атому фтора, атому хлора, атому брома или атому йода.

В контексте настоящего документа термин «гетероарил» относится к моноциклической гетероароматической или бициклической или трициклической слитой кольцевой гетероароматической группе. Примеры гетероарильных групп включают в себя необязательно замещенный пиридил, пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, бензофурил, [2,3-дигидро]бензофурил, изобензофурил, бензотиенил, бензотриазолил, изобензотиенил, индолил, изоиндолил, 3H-индолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-a]пиридил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолизинил, хиназолинил, фталазинил, хиноксалинил,

циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,4-b]пиридил, пиридо[3,2-b]пиридил, пиридо[4,3-b]пиридил, хинолил, изохинолил, тетразолил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолил, пуринил, птеридинил, карбазолил, ксантенил, бензохинолил и т. п.

В контексте настоящего документа термин «гетероциклоалкил» относится к 3–8-членной гетероциклоалкильной группе, имеющей один или более гетероатомов, таких как атом азота, атом кислорода, атом серы и т. п., и необязательно имеющей одну или более оксо групп. Примеры заместителей гетероциклоалкила включают в себя пирролидинил, пиперидинил, оксопиперидинил, морфолинил, пиперазинил, 1-метилпиперазинил, оксопиперазинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, оксазепанил, тиазепанил, диоксотиазепанил, азоканил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил и т. п.

В контексте настоящего документа термин «сульфанил» относится к химическому фрагменту —S—R, в котором R представляет собой C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил. Примеры сульфанильных групп включают в себя метилсульфанил, этилсульфанил и т. п.

В контексте настоящего документа термин «сульфинил» относится к химическому фрагменту —S(O)—R, в котором R представляет собой водород, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 алкил, замещенный одним или более галогенами, такими как заместитель —SO—CF_3, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «сульфонил» относится к химическому фрагменту —SO_2—R, в котором R представляет собой водород, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 алкил, замещенный одним или более галогенами, такими как заместитель —SO_2—CF_3, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «сульфониламино» относится к химическому фрагменту —NRSO_2—R’, в котором каждый из R и R’ независимо представляет собой водород, C_1–C_6 алкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «сульфонилокси» относится к химическому фрагменту —OSO_2—R, в котором R представляет собой водород, C_1–C_6 алкил, C_1–C_6 алкил, замещенный одним или более галогенами, такими как заместитель —OSO_2—CF_3, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил или C_1–C_6 алкилгетероарил.

В контексте настоящего документа термин «уреидо» относится к химическому фрагменту —NRC(O)NR’R”, в котором каждый из R, R и R” независимо представляет собой водород, C_1–C_6 алкил, C_2–C_6 алкенил, C_2–C_6 алкинил, C_3–C_8 циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1–C_6 алкиларил, C_1–C_6 алкилгетероарил, C_2–C_6 алкениларил, C_2–C_6 алкенилгетероарил, C_2–C_6 алкиниларил, C_2–C_6 алкинилгетероарил, C_1–C_6 алкилциклоалкил или C_1–C_6 алкилгетероциклоалкил, или R’ и R” вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут необязательно образовывать 3–8-членное гетероциклоалкильное кольцо.

Если иное не ограничено определением отдельного заместителя, указанные выше химические фрагменты, такие как «алкильные», «алкенильные», «алкинильные», «арильные» и «гетероарильные» группы, могут быть необязательно замещены, например, 1–5 заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_1–C_6 алкила, C_2–C_6 алкенила, C_2–C_6 алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1–C_6 алкиларила, C_1–C_6 алкилгетероарила, C_1–C_6 алкилциклоалкила, C_1–C_6-алкилгетероциклоалкила, амино, аммония, ацила, ацилокси, ациламино, аминокарбонила, алкоксикарбонила, уреидо, карбамата, арила, гетероарила, сульфинила, сульфонила, алкокси, сульфанила, галогена, карбокси, тригалогенметила, циано, гидрокси, меркапто или нитро и т.п. Замена может включать ситуации, когда соседние заместители подверглись замыканию цикла, например, замыканию цикла вицинальных функциональных заместителей для

образования, например, лактамов, лактонов, циклических ангидридов, ацеталей, гемиацеталей, тиоацеталей, аминалей и гемиаминалей, образованных замыканием цикла, например, для получения защитной группы.

Краткое описание графических материалов

Файл заявки содержит по меньшей мере один графический материал, выполненный в цвете. Копии этого патента или патентной заявки с цветными графическими материалами будут предоставлены Ведомством по запросу и при уплате необходимой пошлины.

На Фиг. 1 представлен график, демонстрирующий рассчитанные концентрации в плазме соединения (II) после введения 100 мг (третья кривая сверху), 300 мг (вторая кривая сверху) и 900 мг (первая кривая сверху) этого соединения субъекту-человеку через три дня после извлечения ооцитов у субъекта при подготовке к терапии по переносу эмбриона. Эти фармакокинетические профили представлены в сравнении с рассчитанной концентрацией в плазме атозибана (первая кривая снизу) у субъекта-человека после введения атозибана через три дня после извлечения ооцитов при подготовке к терапии по переносу эмбриона. Указанные дозы соединения (II) вводили перорально субъекту-человеку. Атозибан вводили субъекту-человеку внутривенно в виде болюсной инфузии 6,75 мг с последующей инфузией 18 мг/час в течение 0–1 часа и последующей инфузией 6 мг/час в течение 1–3 часов.

На Фиг. 2 приведено увеличенное изображение рассчитанных фармакокинетических профилей, показанных на Фиг. 1. В целях ясности ось x ограничена значениями от 2,9 дня до 3,5 дня после забора ооцитов.

На Фиг. 3 представлена диаграмма, показывающая количество субъектов-людей, которые продемонстрировали (закрашенные круги) и не продемонстрировали (пустые круги) рождение живого ребенка в конце беременности после лечения с помощью плацебо (левая колонка) или 100 мг, 300 мг или 900 мг соединения (**II**) (первая, вторая и третья колонки справа, соответственно) за около 4 часа до переноса эмбриона, как описано в примере 1 ниже. Количество субъектов, которые продемонстрировали и не продемонстрировали рождение живого ребенка, наносили на график в зависимости от концентрации прогестерона в сыворотке до лечения у каждого субъекта в день переноса эмбриона, оно показано на оси y в единицах нМ. Горизонтальные линии через каждую колонку обозначают первый (25-й процентиль), второй (медиана) и третий (75-й процентиль) квартили концентраций прогестерона в сыворотке до введения дозы в день переноса эмбриона среди всех субъектов.

На Фиг. 4 приведен график, демонстрирующий процент субъектов-людей, которые имели положительный результат теста на беременность через 10 недель после забора ооцитов (черные столбцы), и субъектов, которые родили живого ребенка при сроке вынашивания по меньшей мере 24 недели (серые столбцы), в исследовании, описанном в примере 1. Доли субъектов, которые продемонстрировали эти характеристики, изображены на графике в виде функции квартиля сывороточной концентрации прогестерона до лечения, измеренной в день переноса эмбриона, что показано на оси x.

На Фиг. 5 приведен график, демонстрирующий процент субъектов-людей, которые имели положительный результат теста на беременность через 10 недель после забора ооцитов (черные столбцы), и субъектов, которые родили живого ребенка при сроке вынашивания по меньшей мере 24 недели (серые столбцы), в исследовании, описанном в примере 1. Доли, изображенные на графике на Фиг. 5, не включают данные по субъектам, которые демонстрировали сывороточную концентрацию прогестерона до лечения в день переноса эмбриона в верхнем квартиле этой метрики.

На Фиг. 6 приведен график, демонстрирующий среднее плазменное процентное содержание соединения (II) после введения субъектам-людям, которые прошли гормональное лечение, имитирующее лечение пациентов, проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона в исследовании, описанном в примере 4. Точки данных обозначают среднюю концентрацию соединения (II) в плазме после однократного перорального введения соединения (II) в дозе 1800 мг (вверху) и 900 мг (внизу).

На Фиг. 7 приведен график, демонстрирующий эффект соединения (II) на сократимость матки у субъектов-людей, которые прошли гормональное лечение, имитирующее такое лечение у пациентов, проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона в исследовании, описанном в примере 4. Значения по оси y представляют количество сокращений матки (СМ) в минуту. Значения вдоль оси x представляют время после введения разовой перорально дозы 1800 мг соединения (II) (снизу), разовой перорально дозы 900 мг соединения (II) (средняя) или разовой перорально дозы плацебо (сверху).

На Фиг. 8 приведен график, демонстрирующий эффект соединения (II) на эндометриальный кровоток у субъектов-людей, которые прошли гормональное лечение, имитирующее такое лечение у пациентов, проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона в исследовании, описанном в примере 4. Значения по оси y представляют индекс эндометриального кровотока (FI) — параметра, который пропорционален объемному количеству крови, циркулирующему через эндометрий за данный период времени. Значения вдоль оси x представляют время после введения разовой перорально дозы 1800 мг соединения (II) (средняя), разовой перорально дозы 900 мг соединения (II) (сверху) или разовой перорально дозы плацебо (снизу). § обозначает p-значение менее чем 0,10.

На Фиг. 9 приведен другой график, демонстрирующий эффект соединения (II) на эндометриальный кровоток у субъектов-людей, которые прошли гормональное лечение, имитирующее такое лечение у пациентов, проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона в исследовании, описанном в примере 4. Значения по оси y представляют индекс эндометриальной васкуляризации (VI) — параметра, который пропорционален общему количеству кровеносных сосудов в эндометрии субъекта. Значения вдоль оси x представляют время после введения разовой перорально дозы 1800 мг соединения (II), разовой перорально дозы 900 мг соединения (II) или разовой перорально дозы плацебо. § обозначает p-значение менее чем 0,10.

На Фиг. 10 показан дополнительный график, демонстрирующий эффект соединения (II) на эндометриальный кровоток у субъектов-людей, которые прошли гормональное лечение, имитирующее такое лечение у пациентов, проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона в исследовании, описанном в примере 4. Значения вдоль оси y представляют индекс васкулярного кровотока (vascularity flow index — VFI) — параметра, который пропорционален общему количеству крови, циркулирующей через заданный объем эндометрия субъекта. Значения вдоль оси x представляют время после введения разовой перорально дозы 1800 мг соединения (II), разовой перорально дозы 900 мг соединения (II) или разовой перорально дозы плацебо. § обозначает p-значение менее чем 0,10.

На Фиг. 11 приведен график, демонстрирующий эффект соединения (II) на эндометриальную экспрессию различных генов у субъектов-людей, которые прошли гормональное лечение, имитирующее такое лечение у пациентов, проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона в исследовании, описанном в примере 4. Анализ методом РНК-секвенирования использовали для сравнения экспрессии до лечения с экспрессией различных генов после лечения. Каждый ген представлен одной точкой на графике. Значения вдоль оси x представляют логарифм кратного изменения для каждого гена. Значения вдоль оси y представляют обратное значение частоты ложных открытий (false discovery rate — FDR). Гены, которые были

определены как демонстрирующие по существу низкую FDR и по существу высокое кратное изменение (либо в положительном, либо в отрицательном направлении), показаны в прямоугольнике в верхней части Фиг. 11.

На Фиг. 12 показана тепловая карта, демонстрирующая эффект соединения (II) на эндометриальную экспрессию различных генов у субъектов-людей, которые прошли гормональное лечение, имитирующее такое лечение у пациентов, проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона в исследовании, описанном в примере 4. Анализ методом РНК-секвенирования использовали для сравнения экспрессии до лечения с экспрессией после лечения различных генов. Каждая колонка на тепловой карте представляет уникальный профиль экспрессии генов определенного субъекта в исследовании после введения соединения (II) или плацебо. Повышение экспрессии генов в сравнении с исходным уровнем указано зеленым цветом, а снижение экспрессии генов в сравнении с исходным уровнем указано красным цветом. Интенсивность каждого цвета соответствует величине изменения экспрессии генов.

На Фиг. 13А–13С показаны графики, демонстрирующие взаимосвязь между воздействием in vivo соединения (II) и вероятностью того, что субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, продемонстрирует благоприятный ответ на этот антагонист рецептора окситоцина. На Фиг. 13А показан график, демонстрирующий взаимосвязь между восприимчивостью к соединению (II) субъектов-людей, проходящих терапию по переносу эмбриона, в виде функции смоделированной Cmax соединения (II), которая выражена в единицах нг/мл. На Фиг. 13В показан график, демонстрирующий взаимосвязь между восприимчивостью к соединению (II) субъектов-людей, проходящих терапию по переносу эмбриона, в виде функции смоделированного воздействия соединения (II), которое выражено в единицах площади под кривой (AUC) нг/мл*ч. Данные, показанные на Фиг. 13А и Фиг. 13В, были получены в ходе клинического исследования на людях с участием пациентов, проходящих терапию по переносу эмбриона, которым вводили соединение (II) в соответствии с протоколом, описанным в примере 1 ниже. На Фиг. 13А и Фиг. 13В восприимчивость представляет собой бинарную переменную, имеющую значение 0 или 1. Ответ 1 представляет положительный тест на беременность через 14 дней после имплантации эмбриона. Ответ 0 представляет отрицательный тест на беременность. Каждая точка представляет восприимчивость одного пациента. Точки рассеяны вокруг значений 0 и 1 оси y ради наглядности. Кривые на Фиг. 13А и Фиг. 13В представляют собой кривые регрессии сглаживания локально оцененной диаграммы рассеяния (locally estimated scatterplot smoothing — LOESS), демонстрирующие корреляцию между воздействием соединения (II) и восприимчивостью пациента. На Фиг. 13С показана корреляция между значениями смоделированного воздействия соединения (II) (используемыми в качестве входных переменных на Фиг. 13А и 13В) и наблюдаемого воздействия соединения (II). Линия, показанная на Фиг. 13С, представляет собой линию регрессии LOESS, указывающую на высокую степень корреляции между значениями смоделированного воздействия соединения (II) и значениями наблюдаемого воздействия соединения (II).

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предложены композиции и способы, которые можно применять для определения, существует ли вероятность того, что для субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуры переноса эмбриона, будет полезно введение антагониста рецептора окситоцина. Применяя композиции и способы, описанные в настоящем документе, можно оценить предрасположенность субъекта (например, субъекта-человека женского пола), проходящего процедуру переноса эмбриона, к получению пользы от лечения антагонистом рецептора окситоцина посредством анализа экспрессии у субъекта одного или более генов до или после введения субъекту антагониста рецептора

окситоцина. Определение того, что субъект демонстрирует повышенную экспрессию определенного гена или набора генов и/или сниженную экспрессию другого гена или набора генов, может указывать на то, что субъект с большой вероятностью будет восприимчив к лечению антагонистом рецептора окситоцина.

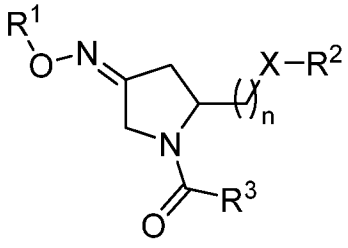
Типовые ответы на лечение антагонистом рецептора окситоцина включают снижение сократимости матки и увеличение потока крови в эндометрий. Вместе эти фенотипы оказывают влияние на состояние имплантационной готовности в отношении перенесенного эмбриона. Не ограничиваясь теорией, антагонист рецептора окситоцина, вводимый субъекту с использованием описанных в настоящем документе композиций и способов, может повышать перфузию матки и подавлять сокращения матки, которые в ином случае могут привести к выкидышу эмбриона, в конечном итоге служа для создания среды в эндометрии, которая способствует успешной имплантации эмбриона и достижению и сохранению здоровой беременности.

Композиции и способы по изобретению основаны на открытии того, что антагонисты рецептора окситоцина (например, соединения замещенного пирролидин-3-она оксима, такие как (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она *O*-метилоксим) могут обуславливать эти ответы у субъекта (например, субъекта-человека женского пола) путем (i) повышения у субъекта экспрессии одного или более из генов дипептидилпептидазы 4 (DPP4), белка 3, подобного контактин-ассоциированному белку (CNTNAP3), контактина 4 (CNTN4), хемокинового лиганда 12 с мотивом C-X-C (CXCL12) и тенасцина XB (TNXB), и/или (ii) снижение у субъекта экспрессии одного или более из генов катепсина E (CTSE), олфактомедина 4 (OLFM4), кератина 5 (KRT5), кератина 6A (KRT6A) и индоламин-2,3-диоксигеназы 2 (IDO2). Таким образом, применяя описанные в настоящем документе композиции и способы, субъекта, демонстрирующего низкую экспрессию одного или более из DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB и/или повышенную экспрессию одного или более из CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 перед введением антагониста рецептора окситоцина, можно идентифицировать как такого, для которого с большой вероятностью будет полезна такая форма лечения. Таким образом, композиции и способы по изобретению позволяют идентифицировать и соответствующим образом лечить субъектов, которые имеют исключительно высокую вероятность ответа на лечение антагонистом рецептора окситоцина.

Кроме того, применяя композиции и способы по изобретению за субъектом, который проходит терапию по переносу эмбриона и которого лечили антагонистом рецептора окситоцина (например, соединением замещенного пирролидин-3-она оксима, таким как (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она *O*-метилоксим), можно следить после лечения, чтобы оценить восприимчивость субъекта и определить, будут ли для субъекта полезны одна или более дополнительных доз антагониста. Например, после введения антагониста рецептора окситоцина субъекту, проходящему процедуру переноса эмбриона, можно оценивать экспрессию DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и/или TNXB у субъекта. Определение того, что экспрессия одного или более из DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB у субъекта повысилась, может указывать на то, что субъект демонстрирует ответ на антагонист рецептора окситоцина, тогда как определение того, что экспрессия одного или более из DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB у субъекта снизилась или осталась без изменений, может указывать на то, что субъекту необходима следующая доза антагониста рецептора окситоцина. Аналогично, после введения антагониста рецептора окситоцина субъекту, проходящему процедуру переноса эмбриона, можно оценивать экспрессию CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и/или IDO2 у субъекта. Определение того, что экспрессия одного или более из CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 у субъекта снизилась, может указывать на то, что субъект демонстрирует ответ на антагонист рецептора окситоцина, тогда как определение того, что экспрессия одного

или более из CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 у субъекта повысилась или осталась без изменений, может указывать на то, что субъекту необходима следующая доза антагониста рецептора окситоцина.

Используя способы, описанные в настоящем документе, антагонист рецептора окситоцина можно вводить субъекту до, во время и/или после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта, чтобы способствовать успешной имплантации эмбриона и сохранению беременности. Антагонист рецептора окситоцина можно вводить в виде разовой дозы или в виде нескольких доз, например, доз с различной силой действия или повторных доз с одинаковой силой действия. Например, антагонист рецептора окситоцина можно вводить в виде разовой высокой дозы или в виде нескольких доз с более низкой силой действия, чтобы достичь максимальной концентрации в плазме антагониста рецептора окситоцина. Антагонисты рецептора окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают соединения пирролидин-3-она оксима, представленные формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

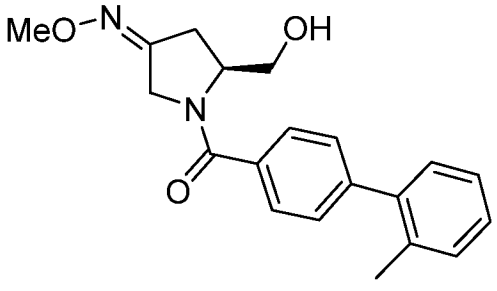
R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо. Соединения такого рода описаны, например, в патенте США № 7115754, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Например, антагонисты рецептора окситоцина, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**) ниже.



(**II**)

Используя способы, описанные в настоящем документе, можно вводить антагонист рецептора окситоцина, такой как соединение (I) или соединение (II), субъекту, такому как субъект-млекопитающее (например, субъект-человек женского пола), чтобы способствовать улучшению состояния имплантационной готовности, снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или предотвратить выкидыш у субъекта после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта. В соответствии со способами, описанными в настоящем документе, соединение формулы (I), такое как соединение (II), могут вводить субъекту до, одновременно с и/или после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта, чтобы достичь концентрации в сыворотке соединения, например, от около 1 мкМ до около 20 мкМ.

Дополнительные антагонисты рецептора окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, а также их производные, среди прочего. Например, антагонисты рецептора окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя эпельсибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286 или 8815856, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Дополнительные антагонисты рецептора окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя ретосибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179 или 9452169, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Антагонисты рецептора окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, дополнительно включают в себя барусибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 6143722; 7091314; 7816489 или 9579305, или WO 2017/060339, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Антагонисты рецептора окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, дополнительно включают в себя атозибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 4504469 или 4402942, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Используя способы, описанные в настоящем документе, можно вводить один из указанных выше антагонистов рецептора окситоцина субъекту, такому как субъект-млекопитающее (например, субъект-человек женского пола), чтобы снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона. В соответствии со способами, описанными в настоящем документе, один из указанных выше антагонистов рецептора окситоцина можно вводить субъекту

до, одновременно с и/или после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта, чтобы способствовать улучшению состояния имплантационной готовности, снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или предотвратить выкидыш у субъекта после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

Субъект может быть таким, который ранее прошел одну или более успешных или неуспешных процедур по имплантации эмбриона. Альтернативно, субъект может быть таким, который ранее не проходил цикл по переносу эмбриона. В соответствии со способами, описанными в настоящем документе, один или более эмбрионов, которые в конечном итоге переносят субъекту, могут быть получены, например, путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) в яйцеклетку, выделенную или полученную от субъекта или донора. В случаях, когда яйцеклетку выделяют или получают от субъекта, яйцеклетку могут выделять у субъекта непосредственно или могут получать ex vivo путем индуцирования созревания одного или более ооцитов, выделенных у субъекта. Яйцеклетки или ооциты могут выделять у субъекта, например, в течение от около 1 дня до около 7 дней до переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления яйцеклетки или ооциты выделяют у субъекта в течение от около 2 дней до около 5 дней до переноса эмбриона (например, за 2 дня, 3 дня, 4 дня или 5 дней до переноса эмбриона). После оплодотворения яйцеклетки путем приведения в контакт с одним или более спермиями впоследствии образованная зигота может созревать ex vivo с целью получения эмбриона, такого как морула или бластула (например, бластоциста млекопитающего), который затем могут переносить в матку субъекта для имплантации в эндометрий. Переносы эмбрионов, которые могут быть выполнены с использованием способов, описанных в настоящем документе, включают в себя переносы свежих эмбрионов, при которых яйцеклетку или ооцит, используемые для получения эмбриона, извлекают у субъекта и последующий эмбрион переносят субъекту в течение одного и того же менструального цикла. Эмбрион могут альтернативно получать и криоконсервировать для долгосрочного хранения перед переносом субъекту.

В следующих разделах дается описание различных антагонистов рецептора окситоцина, пригодных в сочетании с композициями и способами, предложенными в изобретении, а также описание процедур отбора пациентов и схем введения, которыми можно руководствоваться при введении антагонистов рецепторов окситоцина субъекту, чтобы улучшить состояние имплантационной готовности при переносе эмбриона, снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или предотвратить выкидыш у субъекта, проходящего процедуры вспомогательной репродуктивной технологии.

(3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим (соединение II)

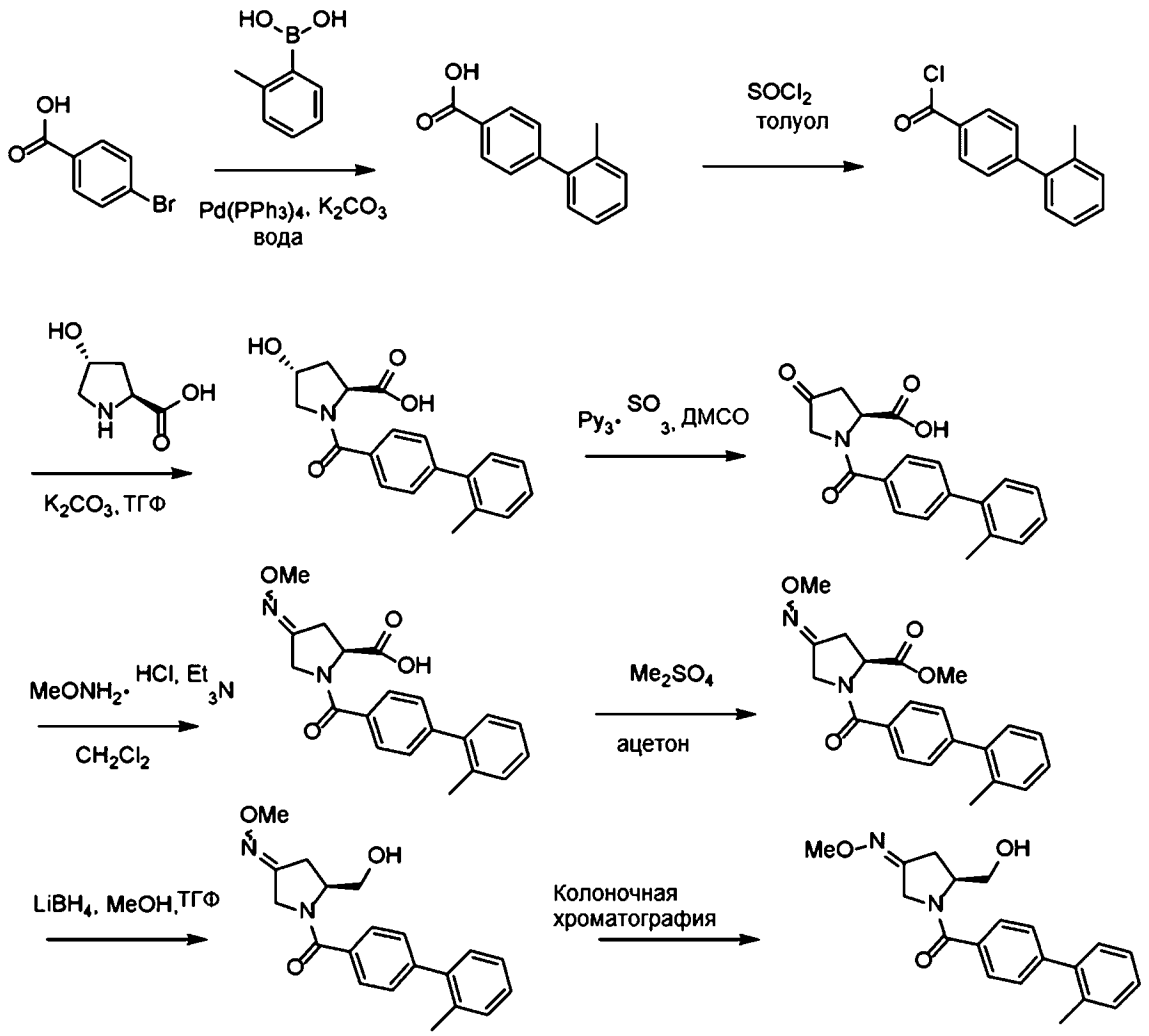
Соединения формулы (I), такие как (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленные формулой (II), выше, являются непептидными антагонистами рецептора окситоцина, которые можно использовать для улучшения состояния имплантационной готовности, стимуляции успешной имплантации эмбриона и снижения вероятности выкидыша у субъектов, которые проходят или прошли терапию по переносу эмбриона. Соединение (II), в частности, является активным при пероральном введении антагонистом рецептора окситоцина, способным ингибировать рецептор окситоцина человека с K_i 52 нМ и подавлять мобилизацию Ca^{2+} в культивируемых клетках HEK293EBNA с IC_{50} 81 нМ. Кроме того, соединение (II) избирательно ингибирует рецептор окситоцина по сравнению с рецептором вазопрессина VIa, поскольку соединение (II) ингибирует рецептор вазопрессина VIa с K_i 120 нМ. Соединение (II) дополнительно демонстрирует множество благоприятных

фармакокинетических свойств, поскольку это соединение демонстрирует пероральную биодоступность 42–100% с периодом полувыведения из сыворотки 11–12 часов и t_{max} около 1–4 часа. Указанные выше биохимические свойства соединения (II), а также способы синтеза и очистки этого соединения подробно описаны, например, в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Синтез соединения (II)

Пример процедуры синтеза соединения (II) показан на схеме 1 ниже.

Схема 1. Пример синтеза соединения (II)



Чистота соединения (II)

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II) (т. е. (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим), является по существу чистым. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более). Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут

оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении диастереомеров данного соединения и других побочных продуктов, которые могут быть образованы в процессе синтеза данного соединения, таких как побочный продукт, образованный в процессе синтеза данного соединения, как описано в патенте США № 9670155. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), является по существу чистым в отношении его (3*E*)-диастереомера (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение, представленное формулой (II), имеет чистоту по меньшей мере 85%, например, чистоту от 85% до 99,9% или более (например, чистоту 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9% или более) в отношении (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 15% (3*E*)-диастереомера. Например, соединение (II) могут вводить в форме композиции (например, таблетки, такой как диспергируемая таблетка, капсула, желатиновая капсула, порошок, жидкий раствор или жидкая суспензия), которая содержит менее 14%, менее 13%, менее 12%, менее 11%, менее 10%, менее 9%, менее 8%, менее 7%, менее 6%, менее 5%, менее 4%, менее 3%, менее 2%, менее 1%, менее 0,1%, менее 0,01%, менее 0,001% или менее (3*E*)-диастереомера. Чистоту соединения, представленного формулой (II), могут оценивать, например, с помощью методов ЯМР и/или хроматографических методов, таких как процедуры ВЭЖХ, которые известны в данной области и описаны в настоящем документе, такие как методы, которые описаны в патенте США № 9670155.

Терапевтическая активность

Настоящее изобретение частично основано на обнаружении того, что соединения формулы (I), такие как соединение (II), способны обеспечивать успешную имплантацию в эндометрий перенесенного эмбриона у субъектов-людей женского пола и продлевать продолжительность беременности по сравнению с субъектами, не получавшими лечение этим соединением. В частности, было обнаружено, что соединение (II) снижает риск неудачной имплантации эмбриона в клинических исследованиях, проводимых с участием субъектов-людей, которые ранее прошли гиперстимуляцию яичников и забор ооцитов. Было обнаружено, что соединения формулы (I), такие как соединение (II), повышают частоту успешной имплантации эмбриона

согласно оценке ряда показателей. Было обнаружено, что эти проявления включают в себя повышение частоты положительных тестов на беременность через 14 дней, 6 недель и 10 недель после переноса эмбриона и/или извлечения ооцитов, а также повышение частоты рождения живых детей на гестационном сроке по меньшей мере 24 недели.

Антагонисты рецепторов окситоцина, такие как соединения формулы (I) и (II), и другие антагонисты рецепторов окситоцина, описанные в настоящем документе, являются особенно эффективными у субъектов, которые не демонстрируют повышенные сывороточные концентрации прогестерона (P4). Например, как подробно описано в примере 1 ниже, было обнаружено, что соединение (II) улучшает частоту успешной имплантации эмбриона (например, как оценено с помощью указанных выше показателей) дозозависимым образом. Было обнаружено, что такой дозозависимый ответ был особенно сильным у субъектов, которые демонстрировали концентрацию в сыворотке P4 до лечения менее чем 320 нМ, например, от около 200 нМ до около 300 нМ или менее. Указанные выше концентрации P4 измеряли в день переноса одного или более эмбрионов субъекту. Эти повышенные уровни P4 свидетельствуют о повышенной концентрации P4 в пределах около 48 часов от окончательного созревание фолликулов (например, с помощью введения ХГЧ) и/или в день извлечения ооцита или яйцеклетки у субъекта, например, концентрации P4 от 1,0 нг/мл до 2,0 нг/мл (например, концентрации P4 1,0 нг/мл, 1,1 нг/мл, 1,2 нг/мл, 1,3 нг/мл, 1,4 нг/мл, 1,5 нг/мл, 1,6 нг/мл, 1,7 нг/мл, 1,8 нг/мл, 1,9 нг/мл или 2,0 нг/мл, и в частности, 1,5 нг/мл). Таким образом, было обнаружено, что склонность субъекта получить пользу от лечения антагонистом рецептора окситоцина, таким как соединение формулы (I) или (II), или другим антагонистом рецептора окситоцина, описанным в настоящем документе, таким как эпельсибан, ретосибан, барусибан или атозибан, или их соль, производное, вариант, кристаллическая форма или состав, можно определить на основе уровня в сыворотке P4 до лечения у субъекта.

Используя композиции и способы, описанные в настоящем документе, специалист в данной области сможет оценить вероятность получения субъектом пользы (например, улучшения (т. е. повышения) состояния имплантационной готовности) от лечения антагонистом рецептора окситоцина путем определения концентрации в сыворотке P4 у субъекта до лечения антагонистом окситоцина. Если субъект демонстрирует концентрацию в сыворотке P4 ниже эталонного уровня, например, концентрацию в сыворотке P4 ниже 320 нМ в день переноса эмбриона (например, вплоть до 24 часов до запланированного переноса эмбриона, например, непосредственно перед запланированным переносом эмбриона) или концентрацию в сыворотке P4 менее 1,5 нг/мл в пределах около 48 часов от окончательного созревание фолликулов (например, с помощью введения ХГЧ) и/или в день извлечения ооцита или яйцеклетки (например, от 1 до 7 дней до переноса эмбриона для пациента, проходящего процедуру ЭКО-ПЭ, например, от 3 до 5 дней до переноса эмбриона для пациента, проходящего процедуру ЭКО-ПЭ), субъекту могут вводить антагонист рецептора окситоцина, например, до, одновременно с и/или после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Если субъект демонстрирует концентрацию в сыворотке P4 выше эталонного уровня, например, концентрацию в сыворотке P4 выше 320 нМ в день переноса эмбриона (например, вплоть до 24 часов до запланированного переноса эмбриона, например, непосредственно перед запланированным переносом эмбриона) или концентрацию в сыворотке P4 более 1,5 нг/мл в день извлечения ооцита или яйцеклетки (например, от 1 до 7 дней до переноса эмбриона для пациента, проходящего процедуру ЭКО-ПЭ, например, от 3 до 5 дней до переноса эмбриона для пациента, проходящего процедуру ЭКО-ПЭ), врач-специалист в данной области может определить, что субъекту не будут вводить антагонист рецептора окситоцина и/или что извлечение ооцита или яйцеклетки либо перенос эмбриона для субъекта переназначат на такое время, когда концентрация в сыворотке P4 у субъекта снизится ниже эталонного уровня P4.

Кроме того, не ограничиваясь конкретным механизмом, было обнаружено, что антагонисты рецептора окситоцина, такие как соединения формулы (I) и (II), и другие антагонисты рецептора окситоцина, описанные в настоящем документе, могут способствовать временной сверхэкспрессии простагландина F2α (PGF2α) и простагландина E2 (PGE2) и впоследствии ингибировать распространение передачи сигналов PGF2α. Ослабление передачи сигналов PGF2α может происходить, например, путем десенсибилизации рецептора PGF2α в ответ на первоначальную вспышку секреции PGF2α. Такой паттерн (i) временно повышенной экспрессии PGF2α с последующим (ii) уменьшением передачи сигналов PGF2α, индуцированным антагонистами рецептора окситоцина, такими как соединения формулы (I) и (II), а также другими антагонистами рецептора окситоцина, описанными в настоящем документе, может в свою очередь улучшать состояние имплантационной готовности к одному или более экзогенным эмбрионам, тем самым способствуя имплантации в эндометрий и снижению вероятности неудачной имплантации эмбриона. Следует отметить, что P4 является отрицательным регулятором экспрессии PGF2α, что может объяснять, почему антагонисты рецептора окситоцина, такие как соединения формулы (I) и (II), среди других антагонистов рецептора окситоцина, описанных в настоящем документе, могут иметь особенно устойчивый терапевтический эффект на субъектов, которые не демонстрируют повышенные концентрации в сыворотке P4 до лечения. Такие субъекты включают в себя субъектов, которые не демонстрируют концентрации в сыворотке P4 до лечения 320 нМ или выше в день переноса эмбриона и/или концентрации в сыворотке P4 до лечения 1,5 нг/мл или выше в день извлечения ооцита или яйцеклетки, как описано в примерах 1 и 2 ниже.

Вышеуказанные открытия образуют важную основу для схем введения антагонистов рецепторов окситоцина, описанных в настоящем документе. Для оптимального улучшения состояния имплантационной готовности к одному или более перенесенным эмбрионам соединения формул (I) и (II), а также дополнительные антагонисты рецептора окситоцина, описанные в настоящем документе и известные в данной области, такие как эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, или их соль, производное, вариант, кристаллическая форма или состав, могут вводить субъекту с целью насыщения рецептора окситоцина и достижения полного (т. е. 100%) ингибирования рецептора в момент имплантации эмбриона. Этого можно достичь, например, путем введения соединений формул (I) и (II) или другого антагониста рецептора окситоцина, описанного в настоящем документе или известного в данной области, такого как эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, или их соль, производное, вариант, кристаллическая форма или состав, субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона, так чтобы была достигнута максимальная концентрация в плазме соединения на момент переноса эмбриона.

Например, соединения формул (I) или (II) могут вводить субъекту в течение от около 1 часа до около 24 часов до переноса эмбриона, например, от около 1 часа до около 8 часов до переноса эмбриона, чтобы достичь максимальной концентрации в плазме соединения на момент переноса эмбриона. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят за около 4 часа до переноса эмбриона, поскольку было обнаружено, что пероральное введение различных доз соединения (II) приводит к пиковой концентрации в плазме соединения через от около 1 час до около 4 часов после введения соединения. Соединения формулы (I) или (II) могут вводить до, во время и/или после переноса эмбриона, чтобы улучшить состояние имплантационной готовности и способствовать успешной имплантации эмбриона, например, как описано ниже.

В следующих разделах более подробно описываются дополнительные антагонисты рецептора окситоцина, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами по изобретению, а также схемы дозирования для введения антагонистов рецептора окситоцина субъектам, проходящим терапию по

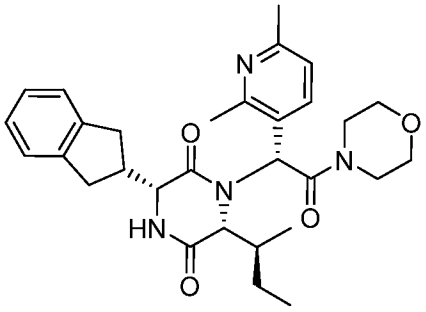
переносу эмбриона, и способы оценки того, сможет ли субъект получить пользу от лечения антагонистами окситоцина, на основе уровня(-ей) прогестерона до лечения у субъекта.

Дополнительные антагонисты рецепторов окситоцина

В дополнение к соединениям формулы (I) и (II) антагонисты рецептора окситоцина, которые могут использоваться в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, а также их соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы. В следующих разделах дается описание этих агентов, а также способов синтеза для получения этих антагонистов рецептора окситоцина.

Эпельсибан

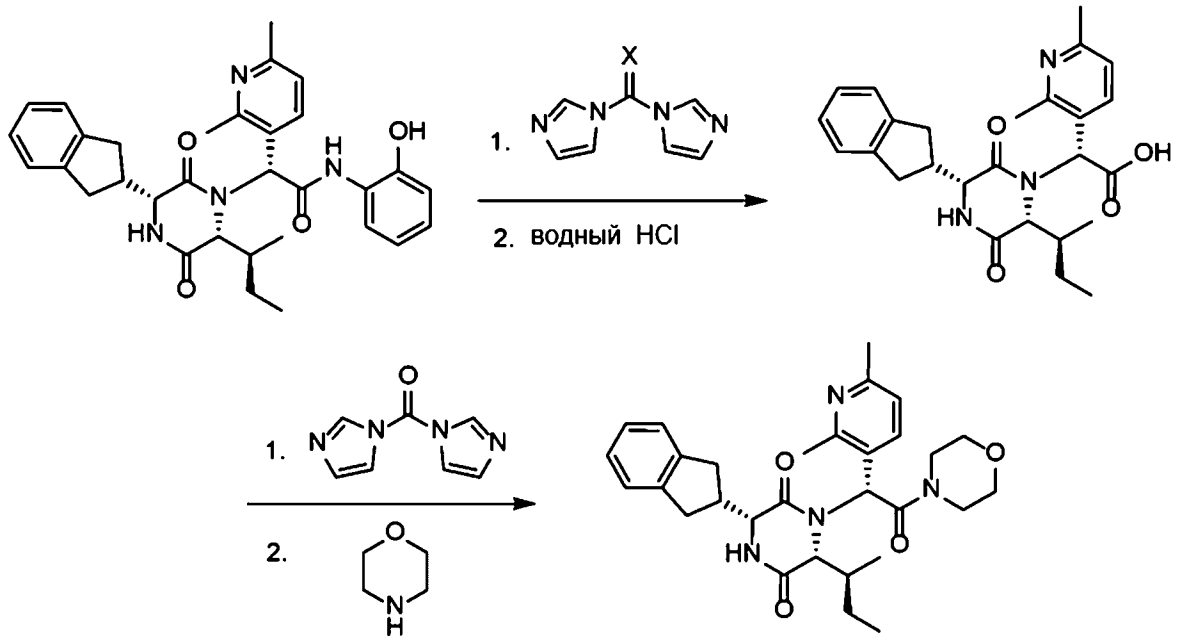
Антагонисты рецептора окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя эпельсибан ((3R,6R)-3-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-1-[(1R)-1-(2,6-диметил-3-пиридинил)-2-(4-морфолинил)-2-оксоэтил]-6-[(1S)-1-метилпропил]-2,5-пиперазиндион), а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 7550462; 7919492; 8202864; 8742099; 9408851; 8716286 или 8815856, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Эпельсибан графически показан в структурной формуле (III) ниже.



(III)

Примеры способов для получения эпельсибана описаны, например, в патенте США № 8742099 и изображены на схеме 2 ниже.

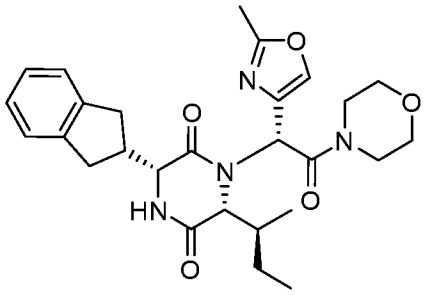
Схема 2. Примеры способов синтеза эпельсибана



где X представляет собой кислород или серу. Следует понимать, что указанное выше соединение можно синтезировать с помощью альтернативных способов, например, путем замены одного из образующих амидную связь агентов, показанных на указанной выше схеме, другим образующим амидную связь агентом, описанным в настоящем документе или известным в данной области.

Ретосибан

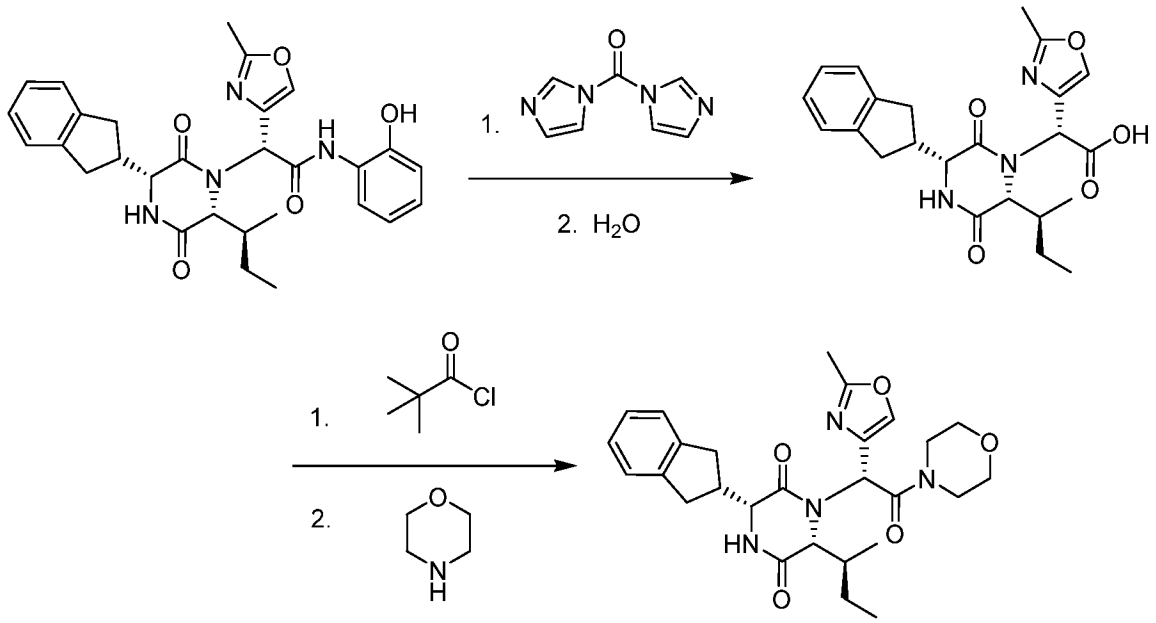
Антагонисты рецептора окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя ретосибан ((3R,6R)-3-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-1-[(1R)-1-(2-метил-1,3-оксазол-4-ил)-2-(4-морфолинил)-2-оксоэтил]-6-[(1S)-1-метилпропил]-2,5-пиперазиндион), а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 7514437; 8367673; 8541579; 8071594; 8357685; 8937179 или 9452169, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Ретосибан графически показан в структурной формуле (IV) ниже.



(IV)

Примеры способов для получения ретосибана описаны, например, в патенте США № 8937139 и изображены на схеме 3 ниже.

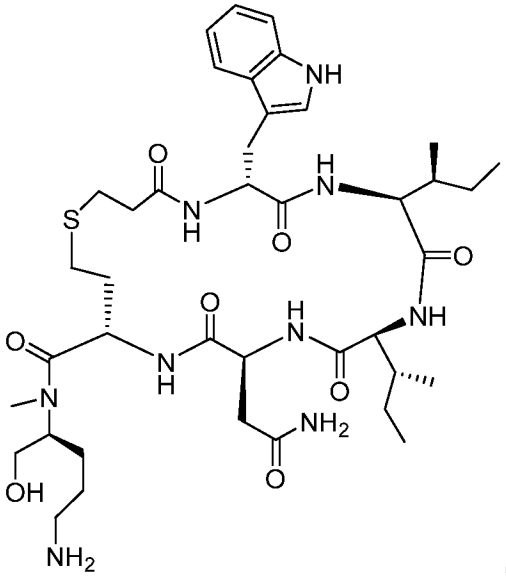
Схема 3. Примеры способов синтеза ретосибана



Следует понимать, что указанное выше соединение можно синтезировать с помощью альтернативных способов, например, путем замены одного из образующих амидную связь агентов, показанных на указанной выше схеме, другим образующим амидную связь агентом, описанным в настоящем документе или известным в данной области.

Барусибан

Антагонисты рецептора окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя барусибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 6143722; 7091314; 7816489 или 9579305, или WO 2017/060339, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Барусибан графически показан в структурной формуле (V) ниже.



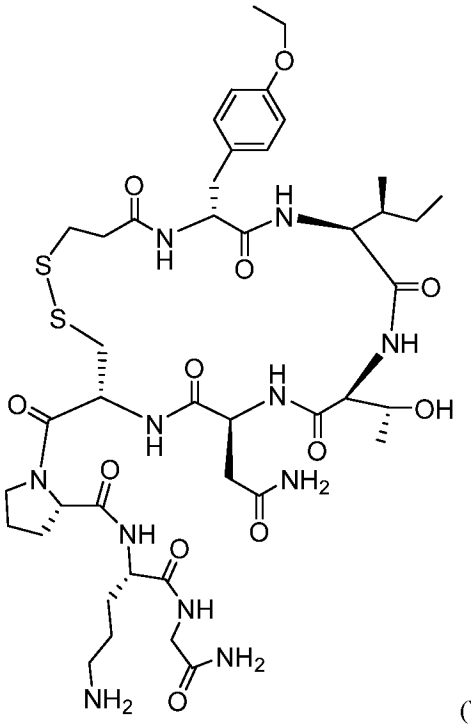
(V)

Примеры способов для получения барусибана описаны, например, в WO 2017/060339 и могут включать в себя твердофазный пептидный синтез, а также циклизацию в жидкой фазе, например, путем тиоэтерификации. Следует понимать, что указанное выше соединение можно синтезировать с помощью

альтернативных способов, например, путем замены одного из образующих амидную связь агентов, представленных в WO 2017/060339, другим образующим амидную связь агентом, описанным в настоящем документе или известным в данной области.

Атозибан

Антагонисты рецептора окситоцина, применимые в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя атозибан, а также его соли, производные, варианты, кристаллические формы и составы, например, соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, описанные в патентах США №№ 4504469 или 4402942, описание каждого из которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Атозибан графически показан в структурной формуле (VI) ниже.



(VI)

Примеры способов для получения атозибана описаны, например, в патенте США № 4504469 и 4402942 и могут включать в себя твердофазный пептидный синтез, а также циклизацию в жидкой фазе, например, путем образования дисульфидной связи. Следует понимать, что указанное выше соединение можно синтезировать с помощью альтернативных способов, например, путем замены одного из образующих амидную связь агентов, представленных в патенте США № 4504469 или 4402942, другим образующим амидную связь агентом, описанным в настоящем документе или известным в данной области.

Биомаркеры для определения восприимчивости к введению антагониста рецептора окситоцина

Применяя композиции и способы по изобретению, перед введением антагониста рецептора окситоцина субъекта, демонстрирующего (i) снижение экспрессии одного или более DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с контрольным уровнем экспрессии одного или более генов и/или (ii) повышение экспрессии одного или более CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2в сравнении с контрольным уровнем экспрессии одного или более генов, можно идентифицировать, как такого, для которого с большой вероятностью будет полезна эта форма лечения. Кроме того, после введения антагониста рецептора окситоцина субъекту, проходящему процедуру переноса эмбриона, можно оценивать экспрессию DPP4,

CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и/или TNXB у субъекта. Определение того, что экспрессия одного или более из DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB у субъекта повысилась, может указывать на то, что субъект демонстрирует ответ на антагонист рецептора окситоцина, тогда как противоположный результат может указывать на то, что субъекту необходима следующая доза антагониста рецептора окситоцина. Аналогично, после введения антагониста рецептора окситоцина субъекту, проходящему процедуру переноса эмбриона, можно оценивать экспрессию CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и/или IDO2 у субъекта. Определение того, что экспрессия одного или более из CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 у субъекта снизилась, может указывать на то, что субъект демонстрирует ответ на антагонист рецептора окситоцина, тогда как противоположный результат может указывать на то, что субъекту необходима следующая доза антагониста рецептора окситоцина.

В соответствии с композициями и способами, описанными в настоящем документе, экспрессию одного или более из DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 можно оценить путем выявления нуклеиновой кислоты, соответствующей одному или более вышеуказанным генам (например, транскрипта рибонуклеиновой кислоты (РНК), кодирующего один из вышеуказанных генов), и/или путем выявления одного или более из вышеуказанных белков. Способы, которые можно применять для выявления экспрессии DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в форме нуклеиновой кислоты или в форме белка, известных в данной области. Типовые процедуры описаны ниже.

DPP4

Применяя композиции и способы по изобретению, можно использовать зонд (например, олигонуклеотид или антитело, помимо других зондов, описанных в настоящем документе) для выявления экспрессии DPP4. Типовая последовательность нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующая DPP4, приведена в последовательности Европейского архива нуклеотидов (ENA) X60708.1, которая воспроизведена как SEQ ID NO: 1 ниже. Зонд по изобретению может, например, представлять собой олигонуклеотид, который можно использовать для выявления присутствия мРНК, кодирующей DPP4, или фрагмента такой мРНК, например, с помощью анализа РНК-секвенирования, ПЦР-анализа или другого анализа для выявления РНК, известного в данной области или описанного в настоящем документе. Типовые зонды, применимые в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК DPP4, включают олигонуклеотиды, которые гибридизируются с мРНК, кодирующей DPP4, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, или ее фрагментом. Примеры зондов, применимых в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК DPP4, включают олигонуклеотиды, которые являются по меньшей мере на 85% комплементарными (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарными) с последовательностью нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующей DPP4, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 1, или ее фрагментом.

CGCGCGTCTCCGCCGCCCGCGTGACTTCTGCCTGCGCTCCTTCTCTGAACGCTCACTTCC
GAGGAGACGCCGACGATGAAGACACCGTGGAAGATTCTTCTGGGACTGCTGGGTGCTGCT
GCGCTTGTCACCATCATCACCGTGCCCGTGGTTCTGCTGAACAAAGGCACAGATGATGCT
ACAGCTGACAGTCGCAAAACTTACACTCTAACTGATTACTTAAAAAATACTTATAGACTG
AAGTTATACTCCTTAAGATGGATTTCAGATCATGAATATCTCTACAAACAAGAAAATAAT

ATCTTGGTATTCAATGCTGAATATGGAAACAGCTCAGTTTTCTTGGAGAACAGTACATTT
GATGAGTTTGGACATTCTATCAATGATTATTCAATATCTCCTGATGGGCAGTTTATTCTC
TTAGAATACAACTACGTGAAGCAATGGAGGCATTCCTACACAGCTTCATATGACATTTAT
GATTTAAATAAAAGGCAGCTGATTACAGAAGAGAGGATTCCAAACAACACACAGTGGGTC
ACATGGTCACCAGTGGGTCATAAATTGGCATATGTTTGGAACAATGACATTTATGTTAAA
ATTGAACCAAATTTACCAAGTTACAGAATCACATGGACGGGGAAAGAAGATATAATATAT
AATGGAATAACTGACTGGGTTTATGAAGAGGAAGTCTTCAGTGCCTACTCTGCTCTGTGG
TGGTCTCCAAACGGCACTTTTTTAGCATATGCCCAATTTAACGACACAGAAGTCCCACTT
ATTGAATACTCCTTCTACTCTGATGAGTCACTGCAGTACCCAAAGACTGTACGGGTTCCA
TATCCAAAGGCAGGAGCTGTGAATCCAACTGTAAAGTTCTTTGTTGTAAATACAGACTCT
CTCAGCTCAGTCACCAATGCAACTTCCATACAAATCACTGCTCCTGCTTCTATGTTGATA
GGGGATCACTACTTGTGTGATGTGACATGGGCAACACAAGAAAGAATTTCTTTGCAGTGG
CTCAGGAGGATTCAGAACTATTCGGTCATGGATATTTGTGACTATGATGAATCCAGTGGA
AGATGGAACTGCTTAGTGGCACGGCAACACATTGAAATGAGTACTACTGGCTGGGTTGGA
AGATTTAGGCCTTCAGAACCTCATTTTACCCTTGATGGTAATAGCTTCTACAAGATCATC
AGCAATGAAGAAGGTTACAGACACATTTGCTATTTCCAAATAGATAAAAAAGACTGCACA
TTTATTACAAAAGGCACCTGGGAAGTCATCGGGATAGAAGCTCTAACCAGTGATTATCTA
TACTACATTAGTAATGAATATAAAGGAATGCCAGGAGGAAGGAATCTTTATAAAATCCAA
CTTATTGACTATACAAAAGTGACATGCCTCAGTTGTGAGCTGAATCCGGAAAGGTGTCAG
TACTATTCTGTGTCATTCAGTAAAGAGGCGAAGTATTATCAGCTGAGATGTTCCGGTCCT
GGTCTGCCCCTCTATACTCTACACAGCAGCGTGAATGATAAAGGGCTGAGAGTCCTGGAA
GACAATTCAGCTTTGGATAAAATGCTGCAGAATGTCCAGATGCCCTCCAAAAAACTGGAC
TTCATTATTTTGAATGAAACAAAATTTTGGTATCAGATGATCTTGCCTCCTCATTTTGAT
AAATCCAAGAAATATCCTCTACTATTAGATGTGTATGCAGGCCCATGTAGTCAAAAAGCA
GACACTGTCTTCAGACTGAACTGGGCCACTTACCTTGCAAGCACAGAAAACATTATAGTA
GCTAGCTTTGATGGCAGAGGAAGTGGTTACCAAGGAGATAAGATCATGCATGCAATCAAC
AGAAGACTGGGAACATTTGAAGTTGAAGATCAAATTGAAGCAGCCAGACAATTTTCAAAA
ATGGGATTTGTGGACAACAAACGAATTGCAATTTGGGGCTGGTCATATGGAGGGTACGTA
ACCTCAATGGTCCTGGGATCGGGAAGTGGCGTGTTCAAGTGTGGAATAGCCGTGGCGCCT
GTATCCCGGTGGGAGTACTATGACTCAGTGTACACAGAACGTTACATGGGTCTCCCAACT
CCAGAAGACAACCTTGACCATTACAGAAATTCAACAGTCATGAGCAGAGCTGAAAATTTT
AAACAAGTTGAGTACCTCCTTATTCATGGAACAGCAGATGATAACGTTCACTTTCAGCAG
TCAGCTCAGATCTCCAAAGCCCTGGTCGATGTTGGAGTGGATTTCCAGGCAATGTGGTAT
ACTGATGAAGACCATGGAATAGCTAGCAGCACAGCACACCAACATATATATACCCACATG
AGCCACTTCATAAAACAATGTTTCTCTTTACCTTAGCACCTCAAAATACCATGCCATTTA
AAGCTTATTAAAACTCATTTTTGTTTTCATTATCTCAAAACTGCACTGTCAAGATGATGA
TGATCTTTAAAATACACACTCAAATCAAGAAACTTAAGGTTACCTTTGTTCCCAAATTTC
ATACCTATCATCTTAAGTAGGGACTTCTGTCTTCACAACAGATTATTACCTTACAGAAGT
TTGAATTATCCGGTCGGGTTTTATTGTTTAAAATCATTTCTGCATCAGCTGCTGAAACAA
CAAATAGGAATTGTTTTTATGGAGGCTTTGCATAGATTCCCTGAGCAGGATTTTAATCTT
TTTCTAACTGGACTGGTTCAAATGTTGTTCTCTTCTTTAAAGGGATGGCAAGATGTGGGC
AGTGATGTCACTAGGGCAGGGACAGGATAAGAGGGATTAGGGAGAGAAGATAGCAGGGCA

TGGCTGGGAACCCAAGTCCAAGCATACCAACACGAGCAGGCTACTGTCAGCTCCCCTCGG
AGAAGAGCTGTTCACCACGAGACTGGCACAGTTTTCTGAGAAAGACTATTCAAACAGTCT
CAGGAAATCAAATATCGAAAGCACTGACTTCTAAGTAAACCACAGCAGTTGAAAGACTCC
AAAGAAATGTAAGGGAAACTGCCAGCAACGCAGCCCCCAGGTGCCAGTTATGGCTATAGG
TGCTACAAAAACACAGCAAGGGTGATGGGAAAGCATTGTAAATGTGCTTTTAAAAAAAAA
TACTGATGTTCCTAGTGAAAGAGGCAGCTTGAAACTGAGATGTGAACACATCAGCTTGCC
CTGTTAAAAGATGAAAATATTTGTATCACAAATCTTAACTTGAAGGAGTCCTTGCATCAA
TTTTTCTTATTTCATTTCTTTGAGTGTCTTAATTAAAAGAATATTTTAACTTCCTTGGAC
TCATTTTAAAAAATGGAACATAAAATACAATGTTATGTATTATTATTCCCATTCTACATA
CTATGGAATTTCTCCCAGTCATTTAATAAATGTGCCTTCATTTTTTC

(SEQ ID NO: 1)

CNTNAP3

Применяя композиции и способы по изобретению, можно использовать зонд (например, олигонуклеотид или антитело, помимо других зондов, описанных в настоящем документе) для выявления экспрессии CNTNAP3. Типовая последовательность нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующая CNTNAP3, приведена в последовательности ENA AF333769.2, которая воспроизведена как SEQ ID NO: 2 ниже. Зонд по изобретению может, например, представлять собой олигонуклеотид, который можно использовать для выявления присутствия мРНК, кодирующей CNTNAP3, или фрагмента такой мРНК, например, с помощью анализа РНК-секвенирования, ПЦР-анализа или другого анализа для выявления РНК, известного в данной области или описанного в настоящем документе. Типовые зонды, применимые в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК CNTNAP3, включают олигонуклеотиды, которые гибридизируются с мРНК, кодирующей CNTNAP3, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2, или ее фрагментом. Примеры зондов, применимых в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК CNTNAP3, включают олигонуклеотиды, которые являются по меньшей мере на 85% комплементарными (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарными) с последовательностью нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующей CNTNAP3, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 2, или ее фрагментом.

GGCACGAGGCCGCGCAGGGGACGGGAGTGAGAGCGGGAGTGAGAGCAGGAACGACGCAGA
GCGGCCGTCGCCGTGCCCGGGTCTCAGGGCGCCTGGCTGAAGTGAGCATGGCTTCAGTGG
CCTGGGCCGTCCTCAAGGTGCTGCTGCTTCTCCCCACTCAGACTTGGAGACCCGTAGGAG
CAGGAAATCCACCTGACTGTGATTCCCCACTGGCCTCTGCCTTGCCTAGGTCATCCTTCA
GCAGCTCCTCAGAGCTGTCCAGCAGCCACGGCCCGGGGTTTTCAAGGCTTAATCGAAGAG
ATGGAGCTGGTGGCTGGACCCCACTTGTGTCAAATAAATACCAATGGCTGCAAATTGACC
TTGGAGAGAGAATAGAGGTCACTGCTGTCGCCACCCAAGGAGGATATGGGAGCTCTGACT
GGGTGACCAGCTACCTCCTGATGTTCAGTGATGGTGGGAGAAACTGGAAGCAGTATCGCC
GAGAAGAAAGCATCTGGGGTTTTCCAGGAAACACAAACGCAGACAGTGTGGTGCACTACA
GACTCCAGCCTCCCTTTGAAGCCAGGTTCCTGCGCTTTCTCCCTTTAGCCTGGAACCCTA
GGGGCAGGATTGGGATGCGGATCGAAGTGTACGGATGTGCATATAAATCTGAGGTGGTTT

ATTTTGATGGACAAAGTGCTCTGCTGTATAGACTTGATAAAAAACCTTTAAAACCAATAA
GAGACGTTATTTCTTTGAAATTTAAAGCCATGCAGAGCAATGGAATTCTACTTCACAGAG
AAGGACAACATGGAAATCACATTACTCTGGAATTAATTAAAGGAAAGCTTGTCTTTTTTC
TTAATTCAGGCAATGCTAAGCTGCCTTCCACTATTGCTCCTGTGACCCTCACCCTGGGCA
GCCTGCTGGACGACCAGCACTGGCATTCCGTCCTCATCGAGCTCCTCGACACGCAGGTCA
ACTTCACCGTGGACAAACACACTCATCATTTCCAAGCAAAGGGAGATTCCAGTTACTTGG
ATCTTAATTTTGAGATCAGCTTTGGGGGAATTCCGACACCCGGAAGATCGCGGGCATTCA
GACGTAAAAGCTTTCATGGGTGTTTAGAAAATCTTTATTATAATGGAGTGGATGTTACCG
AATTAGCCAAGAAACACAAACCACAGATCCTCATGATGGGAAATGTGTCCTTCTCATGTC
CACAGCCACAGACTGTCCCTGTGACTTTTCTGAGCTCCAGGAGTTATCTGGCTCTGCCAG
GCAACTCTGGGGAGGACAAAGTGTCTGTCACTTTTCAATTTCGAACGTGGAACAGAGCAG
GACATTTGCTTTTCGGCGAACTTCGACGTGGTTCAGGGAGTTTCGTCCTCTTTCTTAAGG
ATGGCAAGCTCAAACTGAGTCTCTTCCAGCCGGGACAGTCACCAAGGAATGTCACAGCAG
GTGCTGGATTAAACGATGGGCAGTGGCACTCTGTGTCCTTCTCTGCCAAGTGGAGCCATA
TGAATGTGGTGGTGGACGATGACACAGCTGTTCAGCCCCTGGTGGCTGTGCTCATTGATT
CAGGTGACACCTATTATTTTGGAGGCTGCCTGGACAACAGCTCTGGCTCTGGATGTAAAA
GCCCCCTGGGAGGGTTTCAGGGCTGCCTAAGGCTCATCACCATTGGTGACAAAGCGGTGG
ATCCCATCTTAGTACAGCAGGGGGCGCTGGGGAGTTTCAGGGACCTCCAGATAGACTCCT
GCGGCATCACAGACAGGTGCTTGCCCAGCTACTGTGAGCATGGGGGCGAGTGTTCCCAGT
CGTGGGACACCTTCTCCTGTGACTGTCTAGGCACAGGCTATACGGGCGAGACCTGCCATT
CCTCTCTCTACGAGCAGTCTTGTGAAGCCCACAAGCACCGAGGGAACCCGTCTGGGCTTT
ACTATATTGATGCAGATGGAAGTGGCCCCCTGGGACCATTTCTTGTGTACTGCAATATGA
CAGCAGACGCCGCGTGGACGGTGGTGCAGCACGGTGGCCCCGACGCGGTGACCCTCCGAG
GTGCCCCCAGCGGGCACCCGCGCTCGGCTGTGTCCTTCGCGTACGCAGCGGGCGCGGGGC
AGCTGCGGTCCGCGGTGAACCTGGCGGAGCGCTGCGAGCAGCGGCTGGCTCTGCGCTGCG
GGACGGCGCGGCGCCCGGACTCACGAGATGGAACCCCACTGAGCTGGTGGGTTGGAAGAA
CCAATGAAACACACACTTACTGGGGAGGTTCTCTGCCTGATGCTCAAAAGTGTACTTGTG
GATTAGAGGGGAACTGCATTGATTCTCAGTATTACTGCAACTGTGATGCTGGCCGGAATG
AATGGACTAGTGACACAATAGTCCTTTCCCAAAAGGAGCACCTGCCAGTCACTCAGATTG
TGATGACAGACACAGGCCAACCACATTCCGAAGCAGATTATACACTGGGGCCACTGCTCT
GCCGCGGAGATCAGTCATTTTGGAATTCAGCTTCCTTCAACACTGAGACTTCATACCTTC
ATTTCCCTGCTTTCCACGGAGAACTCACTGCTGACGTGTGCTTCTTTTTTAAGACCACAG
TTTCCTCTGGGGTGTTTATGGAGAACCTGGGGATCACAGATTTCATCAGGATTGAGCTGC
GTGCTCCCACAGAAGTGACCTTTTCCTTCGATGTGGGGAATGGACCTTGTGAGGTCACGG
TGCAGTCACCCACTCCCTTTAATGACAATCAGTGGCACCACGTGAGGGCAGAGAGAAATG
TTAAAGGAGCGTCTCTTCAAGTTGATCAGCTTCCTCAGAAGATGCAGCCTGCCCCTGCTG
ATGGGCACGTTCGTTTACAGCTCAACAGCCAGCTCTTCATTGGTGGAACGGCCACCAGAC
AGAGAGGCTTTCTAGGATGCATTCGGTCTCTGCAGTTGAACGGGGTGGCCCTGGATCTGG
AAGAAAGAGCCACAGTGACGCCAGGAGTGGAGCCAGGGTGTGCAGGACACTGCAGCACCT
ATGGACACTTGTGTCGCAATGGAGGGAGATGCAGAGAGAAACGCAGGGGGGTCACCTGTG
ACTGTGCCTTCTCAGCCTATGATGGGCCGTTCTGCTCCAATGAGATTTCCGCATATTTTG
CAACTGGCTCCTCAATGACATACCATTTTCAAGAACATTACACTTTAAGTGAAAACTCCA

GCTCTCTCGTTTCTTCATTACACAGAGATGTAACATTGACCAGAGAAATGATCACACTGA
GCTTCCGAACCACACGAACTCCGAGCTTATTGCTGTATGTGAGCTCTTTCTATGAGGAAT
ACCTTTCAGTTATCCTCGCCAACAATGGAAGTTTGCAGATTAGGTACAAGCTAGATAGAC
ATCAAAATCCTGATGCATTTACCTTTGATTTTAAAAACATGGCTGATGGGCAACTTCACC
AAGTGAAGATTAACAGAGAAGAAGCTGTGGTCATGGTAGAGGTTAACCAGAGCACAAAGA
AACAAGTCATCTTGTCCTCAGGGACAGAATTCAACGCCGTCAAATCTCTCATATTGGGAA
AGGTTTTAGAGGCTGCCGGCGCGGACCCGGACACAAGGCGGGCGGCGACTAGTGGCTTCA
CTGGCTGCCTCTCGGCGGTGCGCTTCGGCCGCGCTGCTCCCCTGAAGGCGGCGCTGCGCC
CCAGCGGCCCCTCCCGGGTCACCGTCCGCGGCCACGTGGCCCCTATGGCCCGCTGCGCAG
CGGGGGCGGCGTCCGGCTCCCCGGCGCGGGAACTGGCTCCCCGACTCGCGGGGGGCGCAG
GTCGTTCTGGACCAGCGGATGAGGGAGAGCCCTTGGTTAATGCAGACAGAAGAGACTCTG
CTGTCATCGGAGGTGTGATAGCAGTGGTGATATTTATTTTGCTTTGCATCACTGCCATAG
CCATACGCATCTATCAACAGAGAAAGTTACGCAAAGAAAATGAGTCAAAAGTCTCAAAAA
AAGAAGAGTGCTAGGACAGCTCTAAACAGTGAGCTCGATGTGCAAAACGCAGTCCATGAA
AACCAGAAAGAGCGAGTCTTCTGATTGGCAGCTGTGGCTGTCTCTATCATCGTGACTGTG
GACTTCCCTGCTGTTGCCATCAGGGTGCACACAAGCAGGTGCAGTGCTGTCACCTGGCTG
AAGACCTGCAGCCTCGGAGCCTCTGGGAGGTCCCTTTCTCCCTCGGTGAAACACAGTCCT
CCACATCAATTTCCAAACAATGAATTAGGTATGGCCATTCATCACTGTTCAGTAGTTTCC
CCGTCCAAAGGCTCTCTTCCAAAACTGCAGTTTGATCTGTGTTAATAATTGTGGGGTTTT
AGATGAGAAAATGGCTATAAAGCTGTGGCCCTACTTTATTTTTTAAAAATGACAGAACTT
TTGTTCAGATGTAAAAGACAAAATTGCACTTTAATGTTTTTTGTTACTTGAAAACATATC
TGGGATCCCTTTTTTTGGTCCTCTGCTGATATTTATAAAACAAGAAATGCTTCTTGGACT
ACCTTCACTGGCATTTCCATAGTCCTGGAATCCAGAGCCAAGTGGCCTATCTAAAATTCA
CAGCCCTTTTATTCTCCTGTGTGATGGTTAATACAACACAGTTGAAGCCTGGAAACACTA
CCATTATTTTTGGTGTATTGCTTTTTCTAATTGACTGTTTTTAATGATTTTGATACATTT
TAATGTTGAAATTAATATTGAATGTTAGCTATGAAATTTTAGTATTGAATTTTATAATGG
AACAGAACATTGGTAGGTAACAAGATGCAAGAGGATGTCAATACAAGATTGTCTGCCTGT
TTTTCTTTGTAATTTGTAATTACAGTTTTTGTAACTTGTGATTATGTTTTTAACTAAATT
TACCACCAGATACAAACAATACTTCTTACACAGAGTTATCCTTTATTTATATCATTAAGA
CGTGAATGAAACATCATCCTAACTTACTTCCCCAAGATATTGAGAGGTCATATCTGTTTT
TCTTTATCATTCATTTCTTTTTCTAAAAGTTGTTACTGATATGCTTTTGATTTCCTATGA
CTCTATTATGTTGTACAGAACATCTTTTCAATTTATTAAAAAAATAGCTTAACTGAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAA

(SEQ ID NO: 2)

CNTN4

Применяя композиции и способы по изобретению, можно использовать зонд (например, олигонуклеотид или антитело, помимо других зондов, описанных в настоящем документе) для выявления экспрессии CNTN4. Типовая последовательность нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующая CNTN4, приведена в последовательности ENA AF464063.1, которая воспроизведена как SEQ ID NO: 3, ниже. Зонд по изобретению может, например, представлять собой олигонуклеотид, который можно использовать для

выявления присутствия мРНК, кодирующей CNTN4, или фрагмента такой мРНК, например, с помощью анализа РНК-секвенирования, ПЦР-анализа или другого анализа для выявления РНК, известного в данной области или описанного в настоящем документе. Типовые зонды, применимые в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК CNTN4, включают олигонуклеотиды, которые гибридизируются с мРНК, кодирующей CNTN4, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 3, или ее фрагментом. Примеры зондов, применимых в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК CNTN4, включают олигонуклеотиды, которые являются по меньшей мере на 85% комплементарными (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарными) с последовательностью нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующей CNTN4, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 3, или ее фрагментом.

GAGGATCTTCAGCCAAGATGGTTTTTCTTCCTTCAGTGAGATCTTTTGTCTATTTGGCAA
TGGAAGAAGATTAGTATTAGAGGATACGTGTTGGAAATGTGGTTTTTCAGGAGACCGATG
TCCAGTGTTTTTTTTTTTACAATCATTTCCAACCATTTCAGAGCTGGGTCTGCCCCATCA
AAGAGCAAGCTCTGGACTGCAGATCCTCATTACGTTTTCAACCCTGTCCAGTACATCATA
ACTGTTTAAGATAGACTGACTGCAAGCCCTAAATTTAAAAGACTGTTAACAAAACGCCAA
ATAAGATGGGTGGAGAAGGATGTAGACAAGAATGTTACAAGGGAAACAAAAACGATTTTT
GCATTTGAGTGAAACTACTGTGATTTCTGAAGACCACCTTCCTTCTTTCCCAGACGGTCC
CTGAGGAATTACAGAATGGTCGTGGCTTTGGTTATGTGGTGGCCTTCCGGCCCTACGGTA
AAATGATCTGGATGCTGACAGTGCTGGCCTCAGCTGACGCCTCTAGATACGTGTTCAGGA
ATGAGAGCGTGCACCCCTTCTCTCCCTTTGAGGTTAAAGTAGGTGTCTTCAACAACAAAG
GAGAAGGCCCTTTCAGTCCCACCACGGTGGTGTATTCTGCAGAAGAAGAACCCACCAAAC
CACCAGCCAGTATCTTTGCCAGAAGTCTTTCTGCCACAGATATTGAAGTTTTCTGGGCCT
CCCCACTGGAGAAGAATAGAGGACGAATACAAGGTTATGAGGTTAAATATTGGAGACATG
AAGACAAAGAAGAAAATGCTAGAAAAATACGAACAGTTGGAAATCAGACATCAACAAAAA
TCACGAACTTAAAAGGCAGTGTGCTGTATCACTTAGCTGTCAAGGCATATAATTCTGCTG
GGACAGGCCCCTCTAGTGCAACAGTCAATGTGACAACCCGAAAGCCACCACCAAGTCAAC
CCCCCGGAAACATCATATGGAATTCATCAGACTCCAAAATTATCCTGAATTGGGATCAAG
TGAAGGCCCTGGATAATGAGTCGGAAGTAAAAGGATACAAAGTCTTGTACAGATGGAACA
GACAAAGCAGCACATCTGTCATTGAAACAAATAAAACATCGGTGGAGCTTTCTTTGCCTT
TCGATGAAGATTATATAATAGAAATTAAGCCATTCAGCGACGGAGGAGATGGCAGCAGCA
GTGAACAAATTCGAATTCCAAAGATATCAAATGCCTACGCGAGAGGATCTGGGGCTTCCA
CTTCGAATGCATGTACGCTGTCAGCCATCAGTACAATAATGATTTCCCTCACAGCTAGGT
CCAGTTTATGACAAAAGTTATCTGAAGGACTTGCTGTTTATAATATAAGCAACATTTAGC
TAGTTGTTTTGAAGACACCCAGTACTAAGTAATATTGTTGTTCAAGTACATCTTATTACT
GGAATAAAAATGTTTTTTGCTTCTTTACGAATGGCATTATACAGTACTTCCTCAAAGCAA
ATCTAGCTTTGTCTGAAGTTTCTTTGGAAACTCTGCAATGCACTGAAGACATCTGTAATA
TGATGTTACCAAAGCAGTTTACATATGTCCTTATATGCATATTTTTTATTATATATTTAG
TGTTTTATAGAATTTTTTAAAGTTAACATATAATGTAGATATTAATTTTTTCCTCGGCTG
TAAAATGCTATGGGCAACACAATCATGCAATTATAATTTGAAAATATTTCCTTTAAAGAC
AGAGTTTGAAACTCATCTTGGTAAATAAATTGCAAATTACTCGTACAGTTTTACAAGGAT

CTCATGGCAGAACAGCGGAAGACTTGGTCCGTAACTCAAGGCTGTTGTATGCAAACTACT
CTTCTAGTGGTTAATGCACTTGACATGTACAGTATGTTTCCCATGCCGTTGTGATTTTGA
CATGTACAGTATGTTTTCATGCCGTTGTGAATTTTGTTGTTCAACCCAACTTGAGATGGT
TTCAGGAATGGCTGCAATCTCAAAAGCTCAATGTACTGCCCAAGAGGCACCTTGTGCAAT
ATTCCCATCCCTGAATTTAGCATTGTACAGGAAGATTTTCTTTTCACTCAACTGAGTTAG
CATTGTCTTTGTGGTAGCATTATCTTAGACATTAAATTTGAAGTAACATATATCCTGTAG
TAACATAGACCCAAAGTTACTATAGTCAACCAAGTCTTTCAAAGGATAAAAGATCATTTT
ATTATCTTTAACTGTATCTATTTTGAATGTAAATTTAAAAAAAGTAATTCTCTGTCAATG
GATTCGTAATTTCTTTACAAAATTTCTTATATATAATATGTGTATCTCTGTAATAATAGA
GCCCTTCTTTTGAATCAAAATTACATATGGACTTTGGAAGATTGCTCCTATTTCAACAAA
TAGTTGCTGCAAGAATTTTTAATATGACTCTATAAAAGCTCTTTAGTACAATTGTATGGT
TTCTTGATGATTCTGTTTTGCAATAGGTAGCCTAGTTGCTTTATATGCTTTACCTTCTAG
GTCTTAAAATCACACATTGGAAAATGACAATATCAACAAAACTGTATTCTTATGAAAAGA
ACTATTTGTTACAATGAGAAAGGTTTTGTGAGTAAACCCTACTGGACAGTGACATAAAAG
GCAATGGAATTTTCTATAAACATTTTCTCATGTAAACATGCTGCCACCTTTTCTTCTTTC
TCAGAGAACTCAAATTTGCTATAGTTTGTCATTTTTGCTTACAAATAATATAACTTTTCA
ACCTTCTAGTTATATTTATCCAATAAAGTCATAATCGGGATTCCATTTGTGTAAAAACTA
GGGTGGTAACCGGAAAAAAATATTGTCAGTATTTCAAGCTGTGTTCCTTTCTTAGTTTGA
TATGGTTACTTCTATGTTGAAATAAAATTTAAAATCACATGCAAAAAAAAAATCAGCAAA
ATAATAAAATGAACGAAAAAAAATGACACCCAGGGAGTTCCCAACCCCAGTGTAAATGAT
ATTTACCAGTGATCTAGCATATGTAATCTTTTTTAAAGGTATTGTTAATAAATATTCTGT
CATT

(SEQ ID NO: 3)

CXCL12

Применяя композиции и способы по изобретению, можно использовать зонд (например, олигонуклеотид или антитело, помимо других зондов, описанных в настоящем документе) для выявления экспрессии CXCL12. Типовая последовательность нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующая CXCL12, приведена в последовательности ENA L36033.1, которая воспроизведена как SEQ ID NO: 4, ниже. Зонд по изобретению может, например, представлять собой олигонуклеотид, который можно использовать для выявления присутствия мРНК, кодирующей CXCL12, или фрагмента такой мРНК, например, с помощью анализа РНК-секвенирования, ПЦР-анализа или другого анализа для выявления РНК, известного в данной области или описанного в настоящем документе. Типовые зонды, применимые в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК CXCL12, включают олигонуклеотиды, которые гибридизируются с мРНК, кодирующей CXCL12, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 4, или ее фрагментом. Примеры зондов, применимых в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК CXCL12, включают олигонуклеотиды, которые являются по меньшей мере на 85% комплементарными (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарными) с последовательностью нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующей CXCL12, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 4, или ее фрагментом.

TCTCCGTCAGCCGCATTGCCCGCTCGGCGTCCGGCCCCCGACCCGTGCTCGTCCGCCCGC
CCGCCCGCCCGCCCGCGCCATGAACGCCAAGGTCGTGGTCGTGCTGGTCCTCGTGCTGAC
CGCGCTCTGCCTCAGCGACGGGAAGCCCGTCAGCCTGAGCTACAGATGCCCATGCCGATT
CTTCGAAAGCCATGTTGCCAGAGCCAACGTCAAGCATCTCAAAATTCTCAACACTCCAAA
CTGTGCCCTTCAGATTGTAGCCCGGCTGAAGAACAACAACAGACAAGTGTGCATTGACCC
GAAGCTAAAGTGGATTCAGGAGTACCTGGAGAAAGCTTTAAACAAGAGGTTCAAGATGTG
AGAGGGTCAGACGCCTGAGGAACCCTTACAGTAGGAGCCCAGCTCTGAAACCAGTGTTAG
GGAAGGGCCTGCCACAGCCTCCCCTGCCAGGGCAGGGCCCCAGGCATTGCCAAGGGCTTT
GTTTTGCACACTTTGCCATATTTTCACCATTTGATTATGTAGCAAAATACATGACATTTA
TTTTTCATTTAGTTTGATTATTCAGTGTCACTGGCGACACGTAGCAGCTTAGACTAAGGC
CATTATTGTACTTGCCTTATTAGAGTGTCTTTCCACGGAGCCACTCCTCTGACTCAGGGC
TCCTGGGTTTTGTATTCTCTGAGCTGTGCAGGTGGGGAGACTGGGCTGAGGGAGCCTGGC
CCCATGGTCAGCCCTAGGGTGGAGAGCCACCAAGAGGGACGCCTGGGGGTGCCAGGACCA
GTCAACCTGGGCAAAGCCTAGTGAAGGCTTCTCTCTGTGGGATGGGATGGTGGAGGGCCA
CATGGGAGGCTCACCCCCTTCTCCATCCACATGGGAGCCGGGTCTGCCTCTTCTGGGAGG
GCAGCAGGGCTACCCTGAGCTGAGGCAGCAGTGTGAGGCCAGGGCAGAGTGAGACCCAGC
CCTCATCCCGAGCACCTCCACATCCTCCACGTTCTGCTCATCATTCTCTGTCTCATCCAT
CATCATGTGTGTCCACGACTGTCTCCATGGCCCCGCAAAAGGACTCTCAGGACCAAAGCT
TTCATGTAAACTGTGCACCAAGCAGGAAATGAAAATGTCTTGTGTTACCTGAAAACACTG
TGCACATCTGTGTCTTGTGTGGAATATTGTCCATTGTCCAATCCTATGTTTTTGTTCAAA
GCCAGCGTCCTCCTCTGTGACCAATGTCTTGATGCATGCACTGTTCCCCCTGTGCAGCCG
CTGAGCGAGGAGATGCTCCTTGGGCCCTTTGAGTGCAGTCCTGATCAGAGCCGTGGTCCT
TTGGGGTGAACTACCTTGGTTCCCCCACTGATCACAAAAACATGGTGGGTCCATGGGCAG
AGCCCAAGGGAATTCGGTGTGCACCAGGGTTGACCCCAGAGGATTGCTGCCCCATCAGTG
CTCCCTCACATGTCAGTACCTTCAAACTAGGGCCAAGCCCAGCACTGCTTGAGGAAAACA
AGCATTCACAACTTGTTTTTGGTTTTTAAAACCCAGTCCACAAAATAACCAATCCTGGAC
ATGAAGATTCTTTCCCAATTCACATCTAACCTCATCTTCTTCACCATTTGGCAATGCCAT
CATCTCCTGCCTTCCTCCTGGGCCCTCTCTGCTCTGCGTGTCACCTGTGCTTCGGGCCCT
TCCCACAGGACATTTCTCTAAGAGAACAATGTGCTATGTGAAGAGTAAGTCAACCTGCCT
GACATTTGGAGTGTTCCCCTCCCACTGAGGGCAGTCGATAGAGCTGTATTAAGCCACTTA
AAATGTTCACTTTTGACAAAGGCAAGCACTTGTGGGTTTTTGTTTTGTTTTTCATTCAGT
CTTACGAATACTTTTGCCCTTTGATTAAAGACTCCAGTTAAAAAAAATTTTAATGAAGAA
AGTGGAAAACAAGGAAGTCAAAGCAAGGAAACTATGTAACATGTAGGAAGTAGGAAGTAA
ATTATAGTGATGTAATCTTGAATTGTAACTGTTCGTGAATTTAATAATCTGTAGGGTAAT
TAGTAACATGTGTTAAGTATTTTCATAAGTATTTCAAATTGGAGCTTCATGGCAGAAGGC
AAACCCATCAACAAAAATTGTCCCTTAAACAAAAATTAAAATCCTCAATCCAGCTATGTT
ATATTGAAAAAATAGAGCCTGAGGGATCTTTACTAGTTATAAAGATACAGAACTCTTTCA
AAACCTTTTGAAATTAACCTCTCACTATACCAGTATAATTGAGTTTTCAGTGGGGCAGTC
ATTATCCAGGTAATCCAAGATATTTTAAAATCTGTCACGTAGAACTTGGATGTACCTGCC
CCCAATCCATGAACCAAGACCATTGAATTCTTGGTTGAGGAAACAAACATGACCCTAAAT
CTTGACTACAGTCAGGAAAGGAATCATTTCTATTTCTCCTCCATGGGAGAAAATAGATAA

GAGTAGAAACTGCAGGGAAAATTATTTGCATAACAATTCCTCTACTAACAATCAGCTCCT
TCCTGGAGACTGCCCAGCTAAAGCAATATGCATTTAAATACAGTCTTCCATTTGCAAGGG
AAAAGTCTCTTGTAATCCGAATCTCTTTTTGCTTTCGAACTGCTAGTCAAGTGCGTCCAC
GAGCTGTTTACTAGGGATCCCTCATCTGTCCCTCCGGGACCTGGTGCTGCCTCTACCTGA
CACTCCCTTGGGCTCCCTGTAACCTCTTCAGAGGCCCTCGCTGCCAGCTCTGTATCAGGA
CCCAGAGGAAGGGGCCAGAGGCTCGTTGACTGGCTGTGTGTTGGGATTGAGTCTGTGCCA
CGTGTATGTGCTGTGGTGTGTCCCCCTCTGTCCAGGCACTGAGATACCAGCGAGGAGGCT
CCAGAGGGCACTCTGCTTGTTATTAGAGATTACCTCCTGAGAAAAAAGCTTCCGCTTGGA
GCAGAGGGGCTGAATAGCAGAAGGTTGCACCTCCCCCAACCTTAGATGTTCTAAGTCTTT
CCATTGGATCTCATTGGACCCTTCCATGGTGTGATCGTCTGACTGGTGTTATCACCGTGG
GCTCCCTGACTGGGAGTTGATCGCCTTTCCCAGGTGCTACACCCTTTTCCAGCTGGATGA
GAATTTGAGTGCTCTGATCCCTCTACAGAGCTTCCCTGACTCATTCTGAAGGAGCCCCAT
TCCTGGGAAATATTCCCTAGAAACTTCCAAATCCCCTAAGCAGACCACTGATAAAACCAT
GTAGAAAATTTGTTATTTTGCAACCTCGCTGGACTCTCAGTCTCTGAGCAGTGAATGATT
CAGTGTTAAATGTGATGAATACTGTATTTTGTATTGTTTCAAGTGCATCTCCCAGATAAT
GTGAAAATGGTCCAGGAGAAGGCCAATTCCTATACGCAGCGTGCTTTAAAAAATAAATAA
GAAACAACTCTTTGAGAAACAACAATTTCTACTTTGAAGTCATACCAATGAAAAAATGTA
TATGCACTTATAATTTTCCTAATAAAGTTCTGTACTCAAATGTA

(SEQ ID NO: 4)

TNXB

Применяя композиции и способы по изобретению, можно использовать зонд (например, олигонуклеотид или антитело, помимо других зондов, описанных в настоящем документе) для выявления экспрессии TNXB. Типовая последовательность нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующая TNXB, приведена в последовательности ENA U24488.1, которая воспроизведена как SEQ ID NO: 5, ниже. Зонд по изобретению может, например, представлять собой олигонуклеотид, который можно использовать для выявления присутствия мРНК, кодирующей TNXB, или фрагмента такой мРНК, например, с помощью анализа РНК-секвенирования, ПЦР-анализа или другого анализа для выявления РНК, известного в данной области или описанного в настоящем документе. Типовые зонды, применимые в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК TNXB, включают олигонуклеотиды, которые гибридизируются с мРНК, кодирующей TNXB, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 5, или ее фрагментом. Примеры зондов, применимых в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК TNXB, включают олигонуклеотиды, которые являются по меньшей мере на 85% комплементарными (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарными) с последовательностью нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующей TNXB, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 5, или ее фрагментом.

CCTTGTGCATTTGGTCTGAAGACAAAGATGACTGCAGGAGTGGGCAGGCCGGAGTGGGGG
TGACCTGGCCTGTGCCAGGAAGGAGGAGGAGTCTGCAGCCCTGTGCGGTTCAACATCCAT
CAAGGAGTCCAGAGCAGGAGCCAGGCCAGGCGGGAGGGAAAGGCCCTGGGAGGGGCTCTC
TAATCTCCCAGCCCCGACTCTGCCCCGTCACTGCCGCTGCTCCTCATTACTCGCTGGGGC

TGCTGTCGCCTCCCCGAAGGGTGGCCTTGTCCAGATAGTGGCAAACCTCCCTGCCGTGGA
TGAGTCAGGAGCATTTTCTTAAGAGGAACATCACTGGAAAACAAAATGAGCGGGGACACA
GAAACCAACAGCAGTGGCTGCATTTGTGGTACAGGCTCCTCTTCCAGAGCTCGCTGATGC
CCACCTCAGACAGGCCTGACCACGGCACGGCTGGTGGGATTTGCCAGTCACCTCAACCAG
CCAGTTCCACCCTCAGCTTCTCTCAGAAGGGAGCACCACACTCCTCAAGCTCAGTGAATG
TATCCCGGCATGGGTGGGGCCAGAGCCTGTGATATCTCGAGGTGGGCTCGGCAGGACACC
GGGGTGTGGAAGGGGGAAGCGAGCACCTGACTCAGACAGCGCGGGAGCTCGCAGGAGTCA
CGAGGCCACAGCGACTTCATTGTCTGACTGGGCCTGGACCTATAAACTTCCCACCTCAGC
CTTGGGCCAAGCCTGGAAGATAAAAATGGAGCACCCCATGGCGCCCCTCACTCAGATTCT
CCCCTGGGCTTCTCCCACGCAGCCCCAGAAGAGGACACACCAGCCCCAGAGTTAGCCCCA
GAGGCCCCTGAGCCTCCTGAAGAGCCCCGCCTAGGAGTGCTGACCGTGACCGACACAACC
CCAGACTCCATGCGCCTCTCGTGGAGCGTGGCCCAGGGCCCCTTTGATTCCTTCGTGGTC
CAGTATGAGGACACGAACGGGCAGCCCCAGGCCTTGCTCGTGGACGGCGACCAGAGCAAG
ATCCTCATCTCAGGCCTGGAGCCCAGCACCCCCTACAGGTTCCTCCTCTATGGCCTCCAT
GAAGGGAAGCGCCTGGGGCCCCTCTCAGCTGAGGGCACCACAGGGCTGGCTCCTGCTGGT
CAGACCTCAGAGGAGTCAAGGCCCCGCCTGTCCCAGCTGTCTGTGACTGACGTGACCACC
AGTTCACTGAGGCTCAACTGGGAGGCCCCACCGGGGGCCTTCGACTCCTTCCTGCTCCGC
TTTGGGGTTCCATCACCAAGCACTCTGGAGCCGCATCCGCGTCCACTGCTGCAGCGCGAG
CTGATGGTGCCGGGGACGCGGCACTCGGCCGTGCTCCGGGACCTGCGTTCCGGGACTCTG
TACAGCCTGACACTGTATGGGCTGCGAGGACCCCACAAGGCCGACAGCATCCAGGGAACC
GCCCGCACCCTCAGCCCAGTTCTGGAGAGCCCCCGTGACCTCCAATTCAGTGAAATCAGG
GAGACCTCAGCCAAGGTCAACTGGATGCCCCCACCATCCCGGGCGGACAGCTTCAAAGTC
TCCTACCAGCTGGCGGACGGAGGGGAGCCTCAGAGTGTGCAGGTGGATGGCCAGGCCCGG
ACCCAGAAACTCCAGGGGCTGATCCCAGGCGCTCGCTATGAGGTGACCGTGGTCTCGGTC
CGAGGCTTTGAGGAGAGTGAGCCTCTCACAGGCTTCCTCACCACGGTTCCTGACGGTCCC
ACACAGTTGCGTGCACTGAACTTGACCGAGGGATTCGCCGTGCTGCACTGGAAGCCCCCC
CAGAATCCTGTGGACACCTATGACGTCCAGGTCACAGCCCCTGGGGCCCCGCCTCTGCAG
GCGGAGACCCCAGGCAGCGCGGTGGACTACCCCCTGCATGACCTTGTCCTCCACACCAAC
TACACCGCCACAGTGCGTGGCCTGCGGGGCCCCAACCTCACTTCCCCAGCCAGCATCACC
TTCACCACAGGGCTAGAGGCCCCTCGGGACTTGGAGGCCAAGGAAGTGACCCCCCGCACC
GCCCTGCTCACTTGGACTGAGCCCCCAGTCCGGCCCGCAGGCTACCTGCTCAGCTTCCAC
ACCCCTGGTGGACAGAACCAGGAGATCCTGCTCCCAGGAGGGATCACATCTCACCAGCTC
CTTGGCCTCTTTGGGTCCACCTCCTACAATGCACGGCTCCAGGCCATGTGGGGCCAGAGC
CTCCTGCCGCCCGTGTCCACCTCTTTCACCACGGGTGGGCTGCGGATCCCCTTCCCCAGG
GACTGCGGGGAGGAGATGCAGAACGGAGCCGGTGCCTCCAGGACCAGCACCATCTTCCTC
AACGGCAACCGCGAGCGGCCCCTGAACGTGTTTTGCGACATGGAGACTGATGGGGGCGGC
TGGCTGGTGTTCCAGCGCCGCATGGATGGACAGACAGACTTCTGGAGGGACTGGGAGGAC
TATGCCCATGGTTTTGGGAACATCTCTGGAGAGTTCTGGCTGGGCAATGAGGCCCTGCAC
AGCCTGACACAGGCAGGTGACTACTCCATCCGCGTGGACCTGCGGGCTGGGGACGAGGCT
GTGTTCGCCCAGTACGACTCCTTCCACGTAGACTCGGCTGCGGAGTACTACCGCCTCCAC
TTGGAGGGCTACCACGGCACCGCAGGGGACTCCATGAGCTACCACAGCGGCAGTGTCTTC
TCTGCCCGTGATCGGGACCCCAACAGCTTGCTCATCTCCTGCGCTGTCTCCTACCGAGGG

GCCTGGTGGTACAGGAACTGCCACTACGCCAACCTCAACGGGCTCTACGGGAGCACAGTG
GACCATCAGGGAGTGAGCTGGTACCACTGGAAGGGCTTCGAGTTCTCGGTGCCCTTCACG
GAAATGAAGCTGAGACCAAGAAACTTTCGCTCCCCAGCGGGGGGAGGCTGAGCTGCTGCC
CACCTCTCTCGCACCCCAGTATGACTGCCGAGCACTGAGGGGTCGCCCCGAGAGAAGAGC
CAGGGTCCTTCACCACCCAGCCGCTGGAGGAAGCCTTCTCTGCCAGCGATCTCGCAGCAC
TGTGTTTACAGGGGGGAGGGGAGGGGTTCGTACAGGAGCAATAAAGGAGAAACTGAGGTA
CCCGAAAA

(SEQ ID NO: 5)

CTSE

Применяя композиции и способы по изобретению, можно использовать зонд (например, олигонуклеотид или антитело, помимо других зондов, описанных в настоящем документе) для выявления экспрессии CTSE. Типовая последовательность нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующая CTSE, приведена в последовательности ENA J05036.1, которая воспроизведена как SEQ ID NO: 6, ниже. Зонд по изобретению может, например, представлять собой олигонуклеотид, который можно использовать для выявления присутствия мРНК, кодирующей CTSE, или фрагмента такой мРНК, например, с помощью анализа РНК-секвенирования, ПЦР-анализа или другого анализа для выявления РНК, известного в данной области или описанного в настоящем документе. Типовые зонды, применимые в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК CTSE, включают олигонуклеотиды, которые гибридизируются с мРНК, кодирующей CTSE, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 6, или ее фрагментом. Примеры зондов, применимых в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК CTSE, включают олигонуклеотиды, которые являются по меньшей мере на 85% комплементарными (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарными) с последовательностью нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующей CTSE, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 6, или ее фрагментом.

GGAGAGAAGAAAGGAGGGGGCAAGGGAGAAGCTGCTGGTCGGACTCACAATGAAAACGCT
CCTTCTTTTGCTGCTGGTGCTCCTGGAGCTGGGAGAGGCCCAAGGATCCCTTCACAGGGT
GCCCCTCAGGAGGCATCCGTCCCTCAAGAAGAAGCTGCGGGCACGGAGCCAGCTCTCTGA
GTTCTGGAAATCCCATAATTTGGACATGATCCAGTTCACCGAGTCCTGCTCAATGGACCA
GAGTGCCAAGGAACCCCTCATCAACTACTTGGATATGGAATACTTCGGCACTATCTCCAT
TGGCTCCCCACCACAGAACTTCACTGTCATCTTCGACACTGGCTCCTCCAACCTCTGGGT
CCCCTCTGTGTACTGCACTAGCCCAGCCTGCAAGACGCACAGCAGGTTCCAGCCTTCCCA
GTCCAGCACATACAGCCAGCCAGGTCAATCTTTCTCCATTCAGTATGGAACCGGGAGCTT
GTCCGGGATCATTGGAGCCGACCAAGTCTCTGTGGAAGGACTAACCGTGGTTGGCCAGCA
GTTTGGAGAAAGTGTCACAGAGCCAGGCCAGACCTTTGTGGATGCAGAGTTTGATGGAAT
TCTGGGCCTGGGATACCCCTCCTTGGCTGTGGGAGGAGTGACTCCAGTATTTGACAACAT
GATGGCTCAGAACCTGGTGGACTTGCCGATGTTTTCTGTCTACATGAGCAGTAACCCAGA
AGGTGGTGCGGGGAGCGAGCTGATTTTTGGAGGCTACGACCACTCCCATTTCTCTGGGAG
CCTGAATTGGGTCCCAGTCACCAAGCAAGCTTACTGGCAGATTGCACTGGATAACATCCA
GGTGGGAGGCACTGTTATGTTCTGCTCCGAGGGCTGCCAGGCCATTGTGGACACAGGGAC

TTCCCTCATCACTGGCCCTTCCGACAAGATTAAGCAGCTGCAAAACGCCATTGGGGCAGC
CCCCGTGGATGGAGAATATGCTGTGGAGTGTGCCAACCTTAACGTCATGCCGGATGTCAC
CTTCACCATTAACGGAGTCCCCTATACCCTCAGCCCAACTGCCTACACCCTACTGGACTT
CGTGGATGGAATGCAGTTCTGCAGCAGTGGCTTTCAAGGACTTGACATCCACCCTCCAGC
TGGGCCCCTCTGGATCCTGGGGGATGTCTTCATTCGACAGTTTTACTCAGTCTTTGACCG
TGGGAATAACCGTGTGGGACTGGCCCCAGCAGTCCCCTAAGGAGGGGCCTTGTGTCTGTG
CCTGCCTGTCTGACAGACCTTGAATATGTTAGGCTGGGGCATTCTTTACACCTACAAAAA
GTTATTTTCCAGAGAATGTAGCTGTTTCCAGGGTTGCAACTTGAATTAAGACCAAACAGA
ACATGAGAATACACACACACACACACATATACACACACACACACTTCACACATACACACC
ACTCCCACCACCGTCATGATGGAGGAATTACGTTATACATTCATATTTTGTATTGATTTT
TGATTATGAAAATCAAAAATTTTCACATTTGATTATGAAAATCTCCAAACATATGCACAA
GCAGAGATCATGGTATAATAAATCCCTTTGCAACTCCACTCAGCCCTGACAACCCATCCA
CACACGGCCAGGCCTGTTTATCTACACTGCTGCCCACTCCTCTCTCCAGCTCCACATGCT
GTACCTGGATCATTCTGAAGCAAATTCCGAGCATTACATCATTTTGTCCATAAATATTTC
TAACATCCTTAAATATACAATCGGAATTCAAGCATCTCCCATTGTCCCACAAATGTTTGG
CTGTTTTTGTAGTTGGATTGTTTGTATTAGGATTCAAGCAAGGCCCATATATTGCATTTA
TTTGAAATGTCTGTAAGTCTCTTTCCATCTACAGAGTTTAGCACATTTGAACGTTGCTGG
TTGAAATCCCGAGGTGTCATTTGACATGGTTCTCTGAACTTATCTTTCCTATAAAATGGT
AGTTAGATCTGGAGGTCTGATTTTGTGGCAAAAATACTTCCTAGGTGGTGCTGGGTACTT
CTTGTTGCATCCTGTCAGGAGGCAGATAATGCTGGTGCCTCTCTATTGGTAATGTTAAGA
CTGCTGGGTGGGTTTGGAGTTCTTGGCTTTAATCATTCATTACAAAGTTCAGCATTTT

(SEQ ID NO: 6)

OLFM4

Применяя композиции и способы по изобретению, можно использовать зонд (например, олигонуклеотид или антитело, помимо других зондов, описанных в настоящем документе) для выявления экспрессии OLFM4. Типовая последовательность нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующая OLFM4, приведена в последовательности ENA AY358567.1, которая воспроизведена как SEQ ID NO: 7, ниже. Зонд по изобретению может, например, представлять собой олигонуклеотид, который можно использовать для выявления присутствия мРНК, кодирующей OLFM4, или фрагмента такой мРНК, например, с помощью анализа РНК-секвенирования, ПЦР-анализа или другого анализа для выявления РНК, известного в данной области или описанного в настоящем документе. Типовые зонды, применимые в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК OLFM4, включают олигонуклеотиды, которые гибридизируются с мРНК, кодирующей OLFM4, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 7, или ее фрагментом. Примеры зондов, применимых в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК OLFM4, включают олигонуклеотиды, которые являются по меньшей мере на 85% комплементарными (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарными) с последовательностью нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующей OLFM4, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 7, или ее фрагментом.

CTAAGAGGACAAGATGAGGCCCGGCCTCTCATTTCTCCTAGCCCTTCTGTTCTTCCTTGG
CCAAGCTGCAGGGGATTTGGGGGATGTGGGACCTCCAATTCCCAGCCCCGGCTTCAGCTC
TTTCCCAGGTGTTGACTCCAGCTCCAGCTTCAGCTCCAGCTCCAGGTCGGGCTCCAGCTC
CAGCCGCAGCTTAGGCAGCGGAGGTTCTGTGTCCCAGTTGTTTTCCAATTTCACCGGCTC
CGTGGATGACCGTGGGACCTGCCAGTGCTCTGTTTCCCTGCCAGACACCACCTTTCCCGT
GGACAGAGTGGAACGCTTGGAATTCACAGCTCATGTTCTTTCTCAGAAGTTTGAGAAAGA
ACTTTCTAAAGTGAGGGAATATGTCCAATTAATTAGTGTGTATGAAAAGAAACTGTTAAA
CCTAACTGTCCGAATTGACATCATGGAGAAGGATACCATTTCTTACACTGAACTGGACTT
CGAGCTGATCAAGGTAGAAGTGAAGGAGATGGAAAAACTGGTCATACAGCTGAAGGAGAG
TTTTGGTGGAAGCTCAGAAATTGTTGACCAGCTGGAGGTGGAGATAAGAAATATGACTCT
CTTGGTAGAGAAGCTTGAGACACTAGACAAAAACAATGTCCTTGCCATTCGCCGAGAAAT
CGTGGCTCTGAAGACCAAGCTGAAAGAGTGTGAGGCCTCTAAAGATCAAAACACCCCTGT
CGTCCACCCTCCTCCCACTCCAGGGAGCTGTGGTCATGGTGGTGTGGTGAACATCAGCAA
ACCGTCTGTGGTTCAGCTCAACTGGAGAGGGTTTTCTTATCTATATGGTGCTTGGGGTAG
GGATTACTCTCCCCAGCATCCAAACAAAGGACTGTATTGGGTGGCGCCATTGAATACAGA
TGGGAGACTGTTGGAGTATTATAGACTGTACAACACACTGGATGATTTGCTATTGTATAT
AAATGCTCGAGAGTTGCGGATCACCTATGGCCAAGGTAGTGGTACAGCAGTTTACAACAA
CAACATGTACGTCAACATGTACAACACCGGGAATATTGCCAGAGTTAACCTGACCACCAA
CACGATTGCTGTGACTCAAACTCTCCCTAATGCTGCCTATAATAACCGCTTTTCATATGC
TAATGTTGCTTGGCAAGATATTGACTTTGCTGTGGATGAGAATGGATTGTGGGTTATTTA
TTCAACTGAAGCCAGCACTGGTAACATGGTGATTAGTAAACTCAATGACACCACACTTCA
GGTGCTAAACACTTGGTATACCAAGCAGTATAAACCATCTGCTTCTAACGCCTTCATGGT
ATGTGGGGTTCTGTATGCCACCCGTACTATGAACACCAGAACAGAAGAGATTTTTTACTA
TTATGACACAAACACAGGGAAAGAGGGCAAACTAGACATTGTAATGCATAAGATGCAGGA
AAAAGTGCAGAGCATTAACTATAACCCTTTTGACCAGAAACTTTATGTCTATAACGATGG
TTACCTTCTGAATTATGATCTTTCTGTCTTGCAGAAGCCCCAGTAAGCTGTTTAGGAGTT
AGGGTGAAAGAGAAAATGTTTGTTGAAAAAATAGTCTTCTCCACTTACTTAGATATCTGC
AGGGGTGTCTAAAAGTGTGTTCATTTTGCAGCAATGTTTAGGTGCATAGTTCTACCACAC
TAGAGATCTAGGACATTTGTCTTGATTTGGTGAGTTCTCTTGGGAATCATCTGCCTCTTC
AGGCGCATTTTGCAATAAAGTCTGTCTAGGGTGGGATTGTCAGAGGTCTAGGGGCACTGT
GGGCCTAGTGAAGCCTACTGTGAGGAGGCTTCACTAGAAGCCTTAAATTAGGAATTAAGG
AACTTAAAACTCAGTATGGCGTCTAGGGATTCTTTGTACAGGAAATATTGCCCAATGACT
AGTCCTCATCCATGTAGCACCACTAATTCTTCCATGCCTGGAAGAAACCTGGGGACTTAG
TTAGGTAGATTAATATCTGGAGCTCCTCGAGGGACCAAATCTCCAACTTTTTTTCCCCT
CACTAGCACCTGGAATGATGCTTTGTATGTGGCAGATAAGTAAATTTGGCATGCTTATAT
ATTCTACATCTGTAAAGTGCTGAGTTTTATGGAGAGAGGCCTTTTTATGCATTAAATTGT
ACATGGCAAATAAATCCCAGAAGGATCTGTAGATGAGGCACCTGCTTTTTCTTTTCTCTC
ATTGTCCACCTTACTAAAAGTCAGTAGAATCTTCTACCTCATAACTTCCTTCCAAAGGCA
GCTCAGAAGATTAGAACCAGACTTACTAACCAATTCCACCCCCCACCAACCCCCTTCTAC
TGCCTACTTTAAAAAAATTAATAGTTTTCTATGGAACTGATCTAAGATTAGAAAAATTAA
TTTTCTTTAATTTCATTATGGACTTTTATTTACATGACTCTAAGACTATAAGAAAATCTG
ATGGCAGTGACAAAGTGCTAGCATTTATTGTTATCTAATAAAGACCTTGGAGCATATGTG

CAACTTATGAGTGTATCAGTTGTTGCATGTAATTTTTGCCTTTGTTTAAGCCTGGAACTT
GTAAGAAAATGAAAATTTAATTTTTTTTTCTAGGACGAGCTATAGAAAAGCTATTGAGAG
TATCTAGTTAATCAGTGCAGTAGTTGGAAACCTTGCTGGTGTATGTGATGTGCTTCTGTG
CTTTTGAATGACTTTATCATCTAGTCTTTGTCTATTTTTCCTTTGATGTTCAAGTCCTAG
TCTATAGGATTGGCAGTTTAAATGCTTTACTCCCCCTTTTAAAATAAATGATTAAAATGT
GCTTTGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

(SEQ ID NO: 7)

KRT5

Применяя композиции и способы по изобретению, можно использовать зонд (например, олигонуклеотид или антитело, помимо других зондов, описанных в настоящем документе) для выявления экспрессии KRT5. Типовая последовательность нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующая KRT5, приведена в последовательности ENA M21389.1, которая воспроизведена как SEQ ID NO: 8, ниже. Зонд по изобретению может, например, представлять собой олигонуклеотид, который можно использовать для выявления присутствия мРНК, кодирующей KRT5, или фрагмента такой мРНК, например, с помощью анализа РНК-секвенирования, ПЦР-анализа или другого анализа для выявления РНК, известного в данной области или описанного в настоящем документе. Типовые зонды, применимые в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК KRT5, включают олигонуклеотиды, которые гибридизируются с мРНК, кодирующей KRT5, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8, или ее фрагментом. Примеры зондов, применимых в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК KRT5, включают олигонуклеотиды, которые являются по меньшей мере на 85% комплементарными (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарными) с последовательностью нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующей KRT5, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 8, или ее фрагментом.

GCATCCTTTTTGGGCTGCTCACAGCCCCCAGCCTCTATGGTGAAGACATACTTGCTAGCA
GCGTCACCAACTTGCTGCCAAGAGATCAGTGCTGCAAGGCAAGGTTATTTCTAACTGAGC
AGAGCCTGCCAGGAAGAAAGCGTTTGCACCCCACACCACTGTGCAGGTGTGACCGGTGAG
CTCACAGCTGCCCCCCAGGCATGCCCAGCCCACTTAATCATTCACAGCTCGACAGCTCTC
TCGCCCAGCCCAGTTCTGGAAGGGATAAAAAGGGGGCATCACCGTTCCTGGGTAACAGAG
CCACCTTCTGCGTCCTGCTGAGCTCTGTTCTCTCCAGCACCTCCCAACCCACTAGTGCCT
GGTTCTCTTGCTCCACCAGGAACAAGCCACCATGTCTCGCCAGTCAAGTGTGTCCTTCCG
GAGCGGGGGCAGTCGTAGCTTCAGCACCGCCTCTGCCATCACCCCGTCTGTCTCCCGCAC
CAGCTTCACCTCCGTGTCCCGGTCCGGGGGTGGCGGTGGTGGTGGCTTCGGCAGGGTCAG
CCTTGCGGGTGCTTGTGGAGTGGGTGGCTATGGCAGCCGGAGCCTCTACAACCTGGGGGG
CTCCAAGAGGATATCCATCAGCACTAGAGGAGGCAGCTTCAGGAACCGGTTTGGTGCTGG
TGCTGGAGGCGGCTATGGCTTTGGAGGTGGTGCCGGTAGTGGATTTGGTTTCGGCGGTGG
AGCTGGTGGTGGCTTTGGGCTCGGTGGCGGAGCTGGCTTTGGAGGTGGCTTCGGTGGCCC
TGGCTTTCCTGTCTGCCCTCCTGGAGGTATCCAAGAGGTCACTGTCAACCAGAGTCTCCT
GACTCCCCTCAACCTGCAAATCGACCCCAGCATCCAGAGGGTGAGGACCGAGGAGCGCGA
GCAGATCAAGACCCTCAACAATAAGTTTGCCTCCTTCATCGACAAGGTGCGGTTCCTGGA

GCAGCAGAACAAGGTTCTGGACACCAAGTGGACCCTGCTGCAGGAGCAGGGCACCAAGAC
TGTGAGGCAGAACCTGGAGCCGTTGTTCGAGCAGTACATCAACAACCTCAGGAGGCAGCT
GGACAGCATCGTGGGGGAACGGGGCCGCCTGGACTCAGAGCTGAGAAACATGCAGGACCT
GGTGGAAGACTTCAAGAACAAGTATGAGGATGAAATCAACAAGCGTACCACTGCTGAGAA
TGAGTTTGTGATGCTGAAGAAGGATGTAGATGCTGCCTACATGAACAAGGTGGAGCTGGA
GGCCAAGGTTGATGCACTGATGGATGAGATTAACTTCATGAAGATGTTCTTTGATGCGGA
GCTGTCCCAGATGCAGACGCATGTCTCTGACACCTCAGTGGTCCTCTCCATGGACAACAA
CCGCAACCTGGACCTGGATAGCATCATCGCTGAGGTCAAGGCCCAGTATGAGGAGATTGC
CAACCGCAGCCGGACAGAAGCCGAGTCCTGGTATCAGACCAAGTATGAGGAGCTGCAGCA
GACAGCTGGCCGGCATGGCGATGACCTCCGCAACACCAAGCATGAGATCACAGAGATGAA
CCGGATGATCCAGAGGCTGAGAGCCGAGATTGACAATGTCAAGAAACAGTGCGCCAATCT
GCAGAACGCCATTGCGGATGCCGAGCAGCGTGGGGAGCTGGCCCTCAAGGATGCCAGGAA
CAAGCTGGCCGAGCTGGAGGAGGCCCTGCAGAAGGCCAAGCAGGACATGGCCCGGCTGCT
GCGTGAGTACCAGGAGCTCATGAACACCAAGCTGGCCCTGGACGTGGAGATCGCCACTTA
CCGCAAGCTGCTGGAGGGCGAGGAATGCAGACTCAGTGGAGAAGGAGTTGGACCAGTCAA
CATCTCTGTTGTCACAAGCAGTGTTTCCTCTGGATATGGCAGTGGCAGTGGCTATGGCGG
TGGCCTCGGTGGAGGTCTTGGCGGCGGCCTCGGTGGAGGTCTTGCCGGAGGTAGCAGTGG
AAGCTACTACTCCAGCAGCAGTGGGGGTGTCGGCCTAGGTGGTGGGCTCAGTGTGGGGGG
CTCTGGCTTCAGTGCAAGCAGTGGCCGAGGGCTGGGGGTGGGCTTTGGCAGTGGCGGGGG
TAGCAGCTCCAGCGTCAAATTTGTCTCCACCACCTCCTCCTCCCGGAAGAGCTTCAAGAG
CTAAGAACCTGCTGCAAGTCACTGCCTTCCAAGTGCAGCAACCCAGCCCATGGAGATTGC
CTCTTCTAGGCAGTTGCTCAAGCCATGTTTTATCCTTTTCTGGAGAGTAGTCTAGACCAA
GCCAATTGCAGAACCACATTCTTTGGTTCCCAGGAGAGCCCCATTCCCAGCCCCTGGTCT
CCCGTGCCGCAGTTCTATATTCTGCTTCAAATCAGCCTTCAGGTTTCCCACAGCATGGCC
CCTGCTGACACGAGAACCCAAAGTTTTCCCAAATCTAAATCATCAAAACAGAATCCCCAC
CCCAATCCCAAATTTTGTTTTGGTTCTAACTACCTCCAGAATGTGTTCAATAAAATGCTT
TTATAATAT

(SEQ ID NO: 8)

KRT6A

Применяя композиции и способы по изобретению, можно использовать зонд (например, олигонуклеотид или антитело, помимо других зондов, описанных в настоящем документе) для выявления экспрессии KRT6A. Типовая последовательность нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующая KRT6A, приведена в последовательности ENA BT006899.1, которая воспроизведена как SEQ ID NO: 9, ниже. Зонд по изобретению может, например, представлять собой олигонуклеотид, который можно использовать для выявления присутствия мРНК, кодирующей KRT6A, или фрагмента такой мРНК, например, с помощью анализа РНК-секвенирования, ПЦР-анализа или другого анализа для выявления РНК, известного в данной области или описанного в настоящем документе. Типовые зонды, применимые в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК KRT6A, включают олигонуклеотиды, которые гибридизируются с мРНК, кодирующей KRT6A, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 9, или ее фрагментом. Примеры зондов, применимых в сочетании с композициями и

способами по изобретению для выявления мРНК KRT6A, включают олигонуклеотиды, которые являются по меньшей мере на 85% комплементарными (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарными) с последовательностью нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующей KRT6A, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 9, или ее фрагментом.

ATGGCCAGCACATCCACCACCATCAGGAGCCACAGCAGCAGCCGCCGGGGTTTCAGTGCC
AACTCAGCCAGGCTCCCTGGGGTCAGCCGCTCTGGCTTCAGCAGCGTCTCCGTGTCCCGC
TCCAGGGGCAGTGGTGGCCTGGGTGGTGCATGTGGAGGAGCTGGCTTTGGCAGCCGCAGT
CTGTATGGCCTGGGGGGCTCCAAGAGGATCTCCATTGGAGGGGGCAGCTGTGCCATCAGT
GGCGGCTATGGCAGCAGAGCCGGAGGCAGCTATGGCTTTGGTGGCGCCGGGAGTGGATTT
GGTTTCGGTGGTGGAGCCGGCATTGGCTTTGGTCTGGGTGGTGGAGCCGGCCTTGCTGGT
GGCTTTGGGGGCCCTGGCTTCCCTGTGTGCCCCCCTGGAGGCATCCAAGAGGTCACCGTC
AACCAGAGTCTCCTGACTCCCCTCAACCTGCAAATCGATCCCACCATCCAGCGGGTGCGG
GCTGAGGAGCGTGAACAGATCAAGACCCTCAACAACAAGTTTGCCTCCTTCATCGACAAG
GTGCGGTTCCTGGAGCAGCAGAACAAGGTTCTGGAAACAAAGTGGACCCTGCTGCAGGAG
CAGGGCACCAAGACTGTGAGGCAGAACCTGGAGCCGTTGTTCGAGCAGTACATCAACAAC
CTCAGGAGGCAGCTGGACAGCATTGTCGGGGAACGGGGCCGCCTGGACTCAGAGCTCAGA
GGCATGCAGGACCTGGTGGAGGACTTCAAGAACAAATATGAGGATGAAATCAACAAGCGC
ACAGCAGCAGAGAATGAATTTGTGACTCTGAAGAAGGATGTGGATGCTGCCTACATGAAC
AAGGTTGAACTGCAAGCCAAGGCAGACACTCTCACAGACGAGATCAACTTCCTGAGAGCC
TTGTATGATGCAGAGCTGTCCCAGATGCAGACCCACATCTCAGACACATCTGTGGTGCTG
TCCATGGACAACAACCGCAACCTGGACCTGGACAGCATCATCGCTGAGGTCAAGGCCCAA
TATGAGGAGATTGCTCAGAGAAGCCGGGCTGAGGCTGAGTCCTGGTACCAGACCAAGTAC
GAGGAGCTGCAGGTCACAGCAGGCAGACATGGGGACGACCTGCGCAACACCAAGCAGGAG
ATTGCTGAGATCAACCGCATGATCCAGAGGCTGAGATCTGAGATCGACCACGTCAAGAAG
CAGTGCGCCAACCTGCAGGCCGCCATTGCTGATGCTGAGCAGCGTGGGGAGATGGCCCTC
AAGGATGCCAAGAACAAGCTGGAAGGGCTGGAGGATGCCCTGCAGAAGGCCAAGCAGGAC
CTGGCCCGGCTGCTGAAGGAGTACCAGGAGCTGATGAATGTCAAGCTGGCCCTGGACGTG
GAGATCGCCACCTACCGCAAGCTGCTGGAGGGTGAGGAGTGCAGGCTGAATGGCGAAGGC
GTTGGACAAGTCAACATCTCTGTGGTGCAGTCCACCGTCTCCAGTGGCTATGGCGGTGCC
AGTGGTGTCGGCAGTGGCTTAGGCCTGGGTGGAGGAAGCAGCTACTCCTATGGCAGTGGT
CTTGGCGTTGGAGGTGGCTTCAGTTCCAGCAGTGGCAGAGCCATTGGGGGTGGCCTCAGC
TCTGTTGGAGGCGGCAGTTCCACCATCAAGTACACCACCACCTCCTCCTCCAGCAGGAAG
AGCTATAAGCACTAG

(SEQ ID NO: 9)

IDO2

Применяя композиции и способы по изобретению, можно использовать зонд (например, олигонуклеотид или антитело, помимо других зондов, описанных в настоящем документе) для выявления экспрессии IDO2. Типовая последовательность нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующая IDO2, приведена в

последовательности ENA EF052681.1, которая воспроизведена как SEQ ID NO: 10, ниже. Зонд по изобретению может, например, представлять собой олигонуклеотид, который можно использовать для выявления присутствия мРНК, кодирующей IDO2, или фрагмента такой мРНК, например, с помощью анализа РНК-секвенирования, ПЦР-анализа или другого анализа для выявления РНК, известного в данной области или описанного в настоящем документе. Типовые зонды, применимые в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК IDO2, включают олигонуклеотиды, которые гибридизируются с мРНК, кодирующей IDO2, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 10, или ее фрагментом. Примеры зондов, применимых в сочетании с композициями и способами по изобретению для выявления мРНК IDO2, включают олигонуклеотиды, которые являются по меньшей мере на 85% комплементарными (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарными) с последовательностью нуклеиновой кислоты мРНК, кодирующей IDO2, например мРНК, имеющей последовательность нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 10, или ее фрагментом.

ATGGAGCCCCACAGACCGAATGTGAAGACAGCAGTGCCATTGTCTTTGGAAAGCTATCAC
ATATCTGAAGAGTATGGCTTTCTTCTTCCAGATTCTCTGAAAGAACTTCCAGATCATTAT
AGGCCTTGGATGGAAATTGCCAACAAACTTCCTCAATTGATTGATGCTCACCAGCTTCAA
GCTCATGTGGACAAGATGCCCCTGCTGAGCTGCCAGTTCCTGAAGGGTCACCGGGAGCAG
CGCCTGGCCCACCTGGTCCTGAGCTTCCTCACCATGGGTTATGTCTGGCAGGAAGGAGAG
GCGCAGCCTGCAGAGGTCCTGCCAAGGAATCTTGCCCTTCCATTTGTCGAAGTCTCCAGG
AACTTGGGGCTCCCTCCTATCCTGGTCCACTCAGACTTGGTGCTGACGAACTGGACCAAA
AAAGATCCAGACGGATTCCTGGAAATTGGGAACCTGGAGACCATCATCTCATTTCCTGGG
GGAGAGAGCCTGCATGGTTTTATACTGGTGACTGCTTTGGTAGAGAAAGAAGCAGTGCCT
GGGATAAAGGCTCTTGTTCAGGCCACGAATGCTATCTTGCAGCCCAACCAGGAGGCCCTG
CTCCAAGCCCTGCAGCGACTGAGACTGTCTATTCAGGACATCACCAAAACCTTAGGACAG
ATGCATGATTATGTAGATCCAGACATATTTTATGCAGGCATCCGGATCTTTCTCTCTGGA
TGGAAAGACAACCCAGCAATGCCTGCAGGGCTGATGTATGAAGGAGTTTCCCAAGAGCCC
CTGAAATACTCCGGCGGGAGTGCAGCTCAGAGCACAGTGCTTCATGCCTTTGATGAGTTC
TTAGGCATTCGTCATAGCAAGGAAAGTGGTGACTTTCTGTACAGAATGAGGGATTACATG
CCTCCTTCCCATAAGGCCTTCATAGAAGACATCCACTCAGCACCTTCCCTGAGGGACTAC
ATCCTGTCCTCTGGACAGGACCACTTGCTGACAGCTTATAACCAGTGTGTGCAGGCCCTG
GCAGAGCTGCGGAGCTATCACATCACCATGGTCACCAAATACCTCATCACAGCTGCAGCC
AAGGCAAAGCATGGGAAGCCAAACCATCTCCCAGGGCCTCCTCAGGCTTTAAAAGACAGG
GGCACAGGTGGAACCGCAGTTATGAGCTTTCTTAAGAGTGTCAGGGATAAGACCTTGGAG
TCAATCCTTCACCCACGTGGTTAGGAG

(SEQ ID NO: 10)

Выявление нуклеиновых кислот

В некоторых вариантах осуществления любых аспектов и вариантов осуществления изобретения уровень экспрессии представляющего интерес гена измеряют, оценивая экспрессию РНК (например, мРНК). Методы выявления экспрессии РНК-транскрипта на основании нуклеиновых кислот включают технологии

визуализации (например, нозерн-блоттинг или Саузерн-блоттинг). Например, нозерн-блот-анализ является традиционной методикой, хорошо известной в данной области и описанной, например, в Molecular Cloning, a Laboratory Manual, second edition, 1989, Sambrook, Fritch, Maniatis, Cold Spring Harbor Press, 10 Skyline Drive, Plainview, NY 11803-2500. Типичные протоколы для оценки статуса генов и генных продуктов можно найти, например, в Ausubel et al., eds., 1995, Current Protocols In Molecular Biology, разделы 2 (нозерн-блоттинг), 4 (Саузерн-блоттинг), 15 (иммуноблоттинг) и 18 (ПЦР-анализ).

Методы выявления РНК, которые можно использовать в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, дополнительно включают микроматричные эксперименты по секвенированию (например, методы секвенирования по Сэнгеру и секвенирования следующего поколения, также известные как высокопроизводительное секвенирование и глубокое секвенирование). Типовые технологии секвенирования следующего поколения включают, без ограничения, секвенирование Illumina, секвенирование Ion Torrent, секвенирование 454, секвенирование SOLiD и платформы секвенирования nanopore. Также можно использовать методы секвенирования, известные в данной области техники. Например, экспрессию трансгена на уровне мРНК можно определять, используя РНК-секвенирование (например, как описано в Mortazavi et al., Nat. Methods 5:621-628 (2008), содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки). РНК-секвенирование является эффективной технологией для мониторинга экспрессии путем прямого секвенирования молекул РНК в образце. Вкратце, эта методология может включать фрагментацию РНК до средней длины 200 нуклеотидов, преобразование в кДНК путем случайного примирования и синтез двухцепочечной кДНК (например, с использованием набора для синтеза двухцепочечной кДНК Just cDNA DoubleStranded от Agilent Technology®). Затем кДНК преобразуют в молекулярную библиотеку для секвенирования путем добавления адаптеров последовательности для каждой библиотеки (например, от Illumina®/Solexa), а полученные 50–100-нуклеотидные считывания картируют на геном.

Уровни экспрессии РНК также можно определять, используя микроматричные платформы (например, матрицы однонуклеотидных полиморфизмов), поскольку микроматричная технология обеспечивает высокое разрешение. Подробную информацию по различным микроматричным методам можно найти в литературе. Смотрите, например, патент США № 6232068 и Pollack et al., Nat. Genet. 23:41-46 (1999), содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Используя микроматрицы нуклеиновых кислот, проводят обратную транскрипцию и мечение образцов мРНК для создания кДНК. Затем зонды можно гибридизировать с одной или более комплементарными нуклеиновыми кислотами, упорядоченными и иммобилизованными на твердой подложке. Матрица может быть сконфигурирована, например так, чтобы были известными последовательность и позиция каждого члена матрицы. Гибридизация меченного зонда с конкретным членом матрицы указывает на то, что образец, из которого получен зонд, экспрессирует этот ген. Уровень экспрессии можно количественно оценить в соответствии с интенсивностью сигнала, регистрируемого от гибридизированных комплексов зонд – образец. Типичный микроматричный эксперимент может включать следующие этапы: 1) подготовка флуоресцентно меченной мишени из РНК, выделенной из образца, 2) гибридизация меченной мишени с микроматрицей, 3) промывка, окрашивание и сканирование матрицы, 4) анализ отсканированного изображения и 5) создание профилей генной экспрессии. Одним из примеров микроматричного процессора является система Affymetrix GENECHIP®, которая коммерчески доступна и содержит матрицы, полученные путем прямого синтеза олигонуклеотидов на стеклянной поверхности. Как известно специалисту в данной области, можно использовать другие системы.

Для измерения уровня экспрессии конкретного РНК-транскрипта можно использовать анализы на основе амплификации. В таких анализах последовательность нуклеиновой кислоты транскрипта действует в качестве матрицы в реакции амплификации (например, ПЦР, такой как кПЦР). В случае количественной амплификации количество продукта амплификации пропорционально количеству матрицы в исходном образце. Сравнение с соответствующим контролем обеспечивает показатель уровня экспрессии представляющего интерес транскрипта, соответствующего конкретному используемому зонду, в соответствии с принципами, описанными в настоящем документе. Методы кПЦР в реальном времени с использованием зондов TaqMan хорошо известны в данной области. Подробные протоколы кПЦР в реальном времени приведены, например, в Gibson et al., Genome Res. 6:995-1001 (1996) и в Heid et al., Genome Res. 6:986-994 (1996), содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Как описано в настоящем документе, уровни экспрессии РНК-транскрипта можно определить, например, с помощью технологии ОТ-ПЦР. Зонды, используемые для ПЦР, можно метить выявляемым маркером, таким как, например, радиоактивный изотоп, флуоресцентное соединение, биолюминесцентное соединение, хемилюминесцентное соединение, металлический хелатор или фермент.

Нуклеотидные зонды, которые можно использовать в сочетании с любыми одним или более вышеописанными методами выявления включают, например, олигонуклеотиды, способные гибридизироваться с нуклеиновой кислотой, кодирующей представляющий интерес ген или его РНК-транскрипт. Например, олигонуклеотид может быть по меньшей мере на 85% комплементарным части представляющего интерес гена или части РНК-транскрипта, соответствующей представляющему интерес гену (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% комплементарным части представляющего интерес гена или части РНК-транскрипта, соответствующей представляющему интерес гену). В некоторых вариантах осуществления олигонуклеотид является по меньшей мере на 85% идентичным части антисмысловой цепи РНК, соответствующей представляющему интерес гену (например, на 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичным части антисмысловой цепи РНК, соответствующей представляющему интерес гену).

Выявление белка

В некоторых вариантах осуществления любых аспектов и вариантов осуществления изобретения экспрессию представляющего интерес гена, такого как один или более из DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2, можно оценивать путем выявления белка, кодируемого геном. Уровни белка можно оценивать, используя стандартные методики выявления, известные в данной области. Анализы белковой экспрессии, подходящие для применения с описанными в настоящем документе композициями и способами, включают протеомные подходы, иммуногистохимический и/или вестерн-блот-анализ, иммунопреципитацию, анализы молекулярного связывания, ELISA, ферментный иммунофильтрационный анализ (ELIFA), масс-спектрометрию, масс-спектрометрический иммуноанализ и биохимические анализы ферментативной активности. В частности, протеомные методы можно использовать для создания крупномасштабных мультиплексных наборов данных по белковой экспрессии. В протеомных методах может использоваться масс-спектрометрия для выявления и количественного определения полипептидов (например, белков) и/или пептидные микроматрицы с использованием реагентов для захвата (например, антител), специфических к панели белков-мишеней, для идентификации и измерения уровней экспрессии белков, экспрессируемых в образце (например, образце одиночных клеток или многоклеточной популяции).

Типовые пептидные микроматрицы содержат множество связанных с субстратом полипептидов, при этом связывание олигонуклеотида, пептида или белка с каждым из множества связанных полипептидов выявляют отдельно. В альтернативном варианте пептидная микроматрица может содержать множество связывающих молекул, включая, но не ограничиваясь этим, моноклональные антитела, поликлональные антитела, связывающие молекулы на основе фагового дисплея, дрожжевые двугибридные связывающие молекулы, аптамеры, которые могут специфически выявлять связывание конкретных олигонуклеотидов, пептидов или белков. Примеры пептидных матриц можно найти в патентах США №№ 6268210, 5766960 и 5143854, содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

В сочетании с описанными в настоящем документе способами можно использовать масс-спектрометрию (МС) для идентификации и получения характеристик экспрессии трансгена в клетке от пациента (например, пациента-человека) после доставки трансгена. Любой известный в данной области метод можно использовать для определения, выявления и/или измерения представляющего интерес белка или пептида, например, ЖХ-МС, ИЭР-МС, ИЭР-МС/МС, МАЛДИ-ВП-МС, МАЛДИ-ВП/ВП-МС, тандемную МС и т. п. Масс-спектрометры в общем случае содержат источник ионов и оптику, масс-анализатор и электронику для обработки данных. Масс-анализаторы включают сканирующие и ионно-лучевые масс-спектрометры, такие как времяпролетные (ВП) и квадрупольные (К), а также масс-спектрометры-ловушки, такие как ионные ловушки (ИЛ), Orbitrap и ионный циклотронный резонанс с Фурье-преобразованием (ФП-ИЦР), которые можно использовать в описанных в настоящем документе способах. Подробную информацию по различным методам МС можно найти в литературе. Смотрите, например, Yates et al., Annu. Rev. Biomed. Eng. 11:49-79, 2009, содержание которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Перед МС анализом белки в образце, полученном от пациента, сначала можно расщеплять на более мелкие пептиды путем химического (например, посредством расщепления бромистым цианогеном) или ферментативного (например, трипсином) расщепления. В случае комплексных пептидных образцов также целесообразно использовать предварительные методы разделения, например, 2D-ПААГ, ВЭЖХ, ОБЖХ и аффинную хроматографию. Расщепленный и необязательно разделенный образец затем ионизируют, используя источник ионов для создания заряженных молекул для последующего анализа. Ионизацию образца можно осуществлять, например, посредством ионизации электрораспылением (ИЭР), химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД), фотоионизации, электронной ионизации, бомбардировки быстрыми атомами (ББА)/жидкостной вторичной ионизации (ЖВИ), матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (МАЛДИ), полевой ионизации, полевой десорбции, ионизации термораспылением/плазмараспылением и ионизации пучком частиц. Дополнительная информация в отношении выбора метода ионизации известны специалистам в данной области техники.

После ионизации расщепленные пептиды можно фрагментировать для создания сигнатурных МС/МС спектров. Тандемная МС, также известная как МС/МС, может быть исключительно полезной для анализа комплексных смесей. Тандемная МС включает несколько этапов МС отбора, при этом между этапами присутствует некоторая форма ионной фрагментации, что можно осуществлять с помощью отдельных элементов масс-спектрометров, разделенных в пространстве, или используя один масс-спектрометр с МС этапами, разделенными во времени. В случае пространственно-разделенной МС элементы физически разделены и отличаются, при этом присутствует физическое соединением между элементами для поддержания условий высокого вакуума. В случае временно-разделенной МС разделение осуществляют за счет ионов, захваченных в одном месте, при этом в течение времени проводят несколько этапов разделения. Затем сигнатурные МС/МС спектры можно сравнивать с базой данных по пептидным последовательностям

(например, SEQUEST). Также можно определять посттрансляционные модификации пептидов, например, путем поиска спектров по базе данных с допущением конкретных пептидных модификаций.

Схемы введения доз антагониста рецептора окситоцина

Чтобы способствовать состоянию имплантационной готовности и успешной имплантации эмбриона и снизить вероятность выкидыша у субъекта, который проходит или прошел терапию по переносу эмбриона, соединения формулы (I) или (II) или другой антагонист рецептора окситоцина, описанный в настоящем документе, могут вводить субъекту (например, субъекту-человеку) до, во время или после переноса эмбриона. В каждом случае соединения формулы (I) или (II) или другой антагонист рецептора окситоцина, описанный в настоящем документе, могут вводить субъекту с целью насыщения рецептора окситоцина и достижения ингибирования (например, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% ингибирования) рецептора до переноса эмбриона, в момент переноса эмбриона и/или после переноса эмбриона.

Введение, начиная с момента до начала терапии по переносу эмбриона

Соединения формулы (I) или (II) или другой антагонист рецептора окситоцина, описанный в настоящем документе, такой как эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, или их соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, могут вводить субъекту до переноса эмбриона, например, в течение от около 1 часа до около 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту, чтобы достичь максимальной концентрации в плазме соединения на момент переноса эмбриона. Например, в некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 8 часов до переноса эмбриона, например, за около четыре часа до переноса эмбриона.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (II) вводят субъекту в количестве от 100 мг до 600 мг на дозу. Соединение можно вводить субъекту в количестве около 100 мг на дозу, 105 мг на дозу, 110 мг на дозу, 115 мг на дозу, 120 мг на дозу, 125 мг на дозу, 130 мг на дозу, 135 мг на дозу, 140 мг на дозу, 145 мг на дозу, 150 мг на дозу, 155 мг на дозу, 160 мг на дозу, 165 мг на дозу, 170 мг на дозу, 175 мг на дозу, 180 мг на дозу, 185 мг на дозу, 190 мг на дозу, 195 мг на дозу, 200 мг на дозу, 205 мг на дозу, 210 мг на дозу, 215 мг на дозу, 220 мг на дозу, 225 мг на дозу, 230 мг на дозу, 235 мг на дозу, 240 мг на дозу, 245 мг на дозу, 250 мг на дозу, 255 мг на дозу, 260 мг на дозу, 265 мг на дозу, 270 мг на дозу, 275 мг на дозу, 280 мг на дозу, 285 мг на дозу, 290 мг на дозу, 295 мг на дозу, 300 мг на дозу, 305 мг на дозу, 310 мг на дозу, 315 мг на дозу, 320 мг на дозу, 325 мг на дозу, 330 мг на дозу, 335 мг на дозу, 340 мг на дозу, 345 мг на дозу, 350 мг на дозу, 355 мг на дозу, 360 мг на дозу, 365 мг на дозу, 370 мг на дозу, 375 мг на дозу, 380 мг на дозу, 385 мг на дозу, 390 мг на дозу, 395 мг на дозу, 400 мг на дозу, 405 мг на дозу, 410 мг на дозу, 415 мг на дозу, 420 мг на дозу, 425 мг на дозу, 430 мг на дозу, 435 мг на дозу, 440 мг на дозу, 445 мг на дозу, 450 мг на дозу, 455 мг на дозу, 460 мг на дозу, 465 мг на дозу, 470 мг на дозу, 475 мг на дозу, 480 мг на дозу, 485 мг на дозу, 490 мг на дозу, 495 мг на дозу, 500 мг на дозу, 505 мг на дозу, 510 мг на дозу, 515 мг на дозу, 520 мг на дозу, 525 мг на дозу, 530 мг на дозу, 535 мг на дозу, 540 мг на дозу, 545 мг на дозу, 550 мг на дозу, 555 мг на дозу, 560 мг на дозу, 565 мг на дозу, 570 мг на дозу, 575 мг на дозу, 580 мг на дозу, 585 мг на дозу, 590 мг на дозу, 595 мг на дозу или 600 мг на дозу (например, когда соединение представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)). Например, (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она *O*-

метилоксим, представленный формулой (**II**), можно вводить субъекту в количестве около 100 мг на дозу или около 300 мг на дозу.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (II) вводят субъекту в одной или более дозах (например, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более дозах), составляющих в целом от 100 мг до 600 мг. Соединение можно вводить субъекту в одной или более дозах (например, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более дозах), составляющих в целом около 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг, 305 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 385 мг, 390 мг, 395 мг, 400 мг, 405 мг, 410 мг, 415 мг, 420 мг, 425 мг, 430 мг, 435 мг, 440 мг, 445 мг, 450 мг, 455 мг, 460 мг, 465 мг, 470 мг, 475 мг, 480 мг, 485 мг, 490 мг, 495 мг, 500 мг, 505 мг, 510 мг, 515 мг, 520 мг, 525 мг, 530 мг, 535 мг, 540 мг, 545 мг, 550 мг, 555 мг, 560 мг, 565 мг, 570 мг, 575 мг, 580 мг, 585 мг, 590 мг, 595 мг или 600 мг (например, когда соединение представляет собой (3Z,5S)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она О-метилоксим, представленный формулой (II)). Например, (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она *О*-метилоксим, представленный формулой (**II**), можно вводить субъекту в одной или более дозах (например, в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более дозах), составляющих в целом около 100 мг или около 300 мг.

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в одной дозе (например, в день терапии переноса эмбриона) от 100 мг до 600 мг. Соединение можно вводить субъекту в одной дозе (например, в день терапии переноса эмбриона) около 100 мг, 105 мг, 110 мг, 115 мг, 120 мг, 125 мг, 130 мг, 135 мг, 140 мг, 145 мг, 150 мг, 155 мг, 160 мг, 165 мг, 170 мг, 175 мг, 180 мг, 185 мг, 190 мг, 195 мг, 200 мг, 205 мг, 210 мг, 215 мг, 220 мг, 225 мг, 230 мг, 235 мг, 240 мг, 245 мг, 250 мг, 255 мг, 260 мг, 265 мг, 270 мг, 275 мг, 280 мг, 285 мг, 290 мг, 295 мг, 300 мг, 305 мг, 310 мг, 315 мг, 320 мг, 325 мг, 330 мг, 335 мг, 340 мг, 345 мг, 350 мг, 355 мг, 360 мг, 365 мг, 370 мг, 375 мг, 380 мг, 385 мг, 390 мг, 395 мг, 400 мг, 405 мг, 410 мг, 415 мг, 420 мг, 425 мг, 430 мг, 435 мг, 440 мг, 445 мг, 450 мг, 455 мг, 460 мг, 465 мг, 470 мг, 475 мг, 480 мг, 485 мг, 490 мг, 495 мг, 500 мг, 505 мг, 510 мг, 515 мг, 520 мг, 525 мг, 530 мг, 535 мг, 540 мг, 545 мг, 550 мг, 555 мг, 560 мг, 565 мг, 570 мг, 575 мг, 580 мг, 585 мг, 590 мг, 595 мг или 600 мг (например, когда соединение представляет собой (3Z,5S)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она О-метилоксим, представленный формулой (II)). Например, (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она *О*-метилоксим, представленный формулой (**II**), можно вводить субъекту в одной дозе (например, в день терапии переноса эмбриона) около 100 мг или около 300 мг.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или (II) вводят субъекту в количестве от 600 мг до 1200 мг на дозу, например, в количестве от 610 мг до 1190 мг на дозу, от 620 мг до 1180 мг на дозу, от 630 мг до 1170 мг на дозу, от 640 мг до 1160 мг на дозу, от 650 мг до 1150 мг на дозу, от 660 мг до 1140 мг на дозу, от 670 мг до 1130 мг на дозу, от 680 мг до 1120 мг на дозу, от 690 мг до 1110 мг на дозу, от 700 мг до 1100 мг на дозу, от 710 мг до 1090 мг на дозу, от 720 мг до 1080 мг на дозу, от 730 мг до 1070 мг на дозу, от 740 мг до 1060 мг на дозу, от 750 мг до 1050 мг на дозу, от 760 мг до 1040 мг на дозу, от 770 мг до 1030 мг на дозу, от 780 мг до 1020 мг на дозу, от 790 мг до 1010 мг на дозу, от 800 мг до 1000 мг на дозу, от 810 мг до 990 мг на дозу, от 820 мг до 980 мг на дозу, от 830 мг до 970 мг на дозу, от 840 мг до 960 мг на дозу, от 850 мг до 950 мг на дозу, от 860 мг до 940 мг на дозу, от 870 мг до 930 мг на дозу, от 880 мг до 920 мг на дозу или от 890 мг до 910 мг на дозу (например, когда антагонист рецептора окситоцина представляет собой

(3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-она *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 601 мг до около 1199 мг на дозу, например, в количестве около 601 мг, 602 мг, 603 мг, 604 мг, 605 мг, 606 мг, 607 мг, 608 мг, 609 мг, 610 мг, 611 мг, 612 мг, 613 мг, 614 мг, 615 мг, 616 мг, 617 мг, 618 мг, 619 мг, 620 мг, 621 мг, 622 мг, 623 мг, 624 мг, 625 мг, 626 мг, 627 мг, 628 мг, 629 мг, 630 мг, 631 мг, 632 мг, 633 мг, 634 мг, 635 мг, 636 мг, 637 мг, 638 мг, 639 мг, 640 мг, 641 мг, 642 мг, 643 мг, 644 мг, 645 мг, 646 мг, 647 мг, 648 мг, 649 мг, 650 мг, 651 мг, 652 мг, 653 мг, 654 мг, 655 мг, 656 мг, 657 мг, 658 мг, 659 мг, 660 мг, 661 мг, 662 мг, 663 мг, 664 мг, 665 мг, 666 мг, 667 мг, 668 мг, 669 мг, 670 мг, 671 мг, 672 мг, 673 мг, 674 мг, 675 мг, 676 мг, 677 мг, 678 мг, 679 мг, 680 мг, 681 мг, 682 мг, 683 мг, 684 мг, 685 мг, 686 мг, 687 мг, 688 мг, 689 мг, 690 мг, 691 мг, 692 мг, 693 мг, 694 мг, 695 мг, 696 мг, 697 мг, 698 мг, 699 мг, 700 мг, 701 мг, 702 мг, 703 мг, 704 мг, 705 мг, 706 мг, 707 мг, 708 мг, 709 мг, 710 мг, 711 мг, 712 мг, 713 мг, 714 мг, 715 мг, 716 мг, 717 мг, 718 мг, 719 мг, 720 мг, 721 мг, 722 мг, 723 мг, 724 мг, 725 мг, 726 мг, 727 мг, 728 мг, 729 мг, 730 мг, 731 мг, 732 мг, 733 мг, 734 мг, 735 мг, 736 мг, 737 мг, 738 мг, 739 мг, 740 мг, 741 мг, 742 мг, 743 мг, 744 мг, 745 мг, 746 мг, 747 мг, 748 мг, 749 мг, 750 мг, 751 мг, 752 мг, 753 мг, 754 мг, 755 мг, 756 мг, 757 мг, 758 мг, 759 мг, 760 мг, 761 мг, 762 мг, 763 мг, 764 мг, 765 мг, 766 мг, 767 мг, 768 мг, 769 мг, 770 мг, 771 мг, 772 мг, 773 мг, 774 мг, 775 мг, 776 мг, 777 мг, 778 мг, 779 мг, 780 мг, 781 мг, 782 мг, 783 мг, 784 мг, 785 мг, 786 мг, 787 мг, 788 мг, 789 мг, 790 мг, 791 мг, 792 мг, 793 мг, 794 мг, 795 мг, 796 мг, 797 мг, 798 мг, 799 мг, 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг, 1000 мг, 1001 мг, 1002 мг, 1003 мг, 1004 мг, 1005 мг, 1006 мг, 1007 мг, 1008 мг, 1009 мг, 1010 мг, 1011 мг, 1012 мг, 1013 мг, 1014 мг, 1015 мг, 1016 мг, 1017 мг, 1018 мг, 1019 мг, 1020 мг, 1021 мг, 1022 мг, 1023 мг, 1024 мг, 1025 мг, 1026 мг, 1027 мг, 1028 мг, 1029 мг, 1030 мг, 1031 мг, 1032 мг, 1033 мг, 1034 мг, 1035 мг, 1036 мг, 1037 мг, 1038 мг, 1039 мг, 1040 мг, 1041 мг, 1042 мг, 1043 мг, 1044 мг, 1045 мг, 1046 мг, 1047 мг, 1048 мг, 1049 мг, 1050 мг, 1051 мг, 1052 мг, 1053 мг, 1054 мг, 1055 мг, 1056 мг, 1057 мг, 1058 мг, 1059 мг, 1060 мг, 1061 мг, 1062 мг, 1063 мг, 1064 мг, 1065 мг, 1066 мг, 1067 мг, 1068 мг, 1069 мг, 1070 мг, 1071 мг, 1072 мг, 1073 мг, 1074 мг, 1075 мг, 1076 мг, 1077 мг, 1078 мг, 1079 мг, 1080 мг, 1081 мг, 1082 мг, 1083 мг, 1084 мг, 1085 мг, 1086 мг, 1087 мг, 1088 мг, 1089 мг, 1090 мг, 1091 мг, 1092 мг, 1093 мг, 1094 мг, 1095 мг, 1096 мг, 1097 мг, 1098 мг, 1099 мг, 1100 мг, 1101 мг, 1102 мг, 1103 мг, 1104 мг, 1105 мг, 1106 мг, 1107 мг, 1108 мг, 1109 мг, 1110 мг, 1111 мг, 1112 мг, 1113 мг, 1114 мг, 1115 мг, 1116 мг, 1117 мг, 1118 мг, 1119 мг, 1120 мг, 1121

мг, 1122 мг, 1123 мг, 1124 мг, 1125 мг, 1126 мг, 1127 мг, 1128 мг, 1129 мг, 1130 мг, 1131 мг, 1132 мг, 1133 мг, 1134 мг, 1135 мг, 1136 мг, 1137 мг, 1138 мг, 1139 мг, 1140 мг, 1141 мг, 1142 мг, 1143 мг, 1144 мг, 1145 мг, 1146 мг, 1147 мг, 1148 мг, 1149 мг, 1150 мг, 1151 мг, 1152 мг, 1153 мг, 1154 мг, 1155 мг, 1156 мг, 1157 мг, 1158 мг, 1159 мг, 1160 мг, 1161 мг, 1162 мг, 1163 мг, 1164 мг, 1165 мг, 1166 мг, 1167 мг, 1168 мг, 1169 мг, 1170 мг, 1171 мг, 1172 мг, 1173 мг, 1174 мг, 1175 мг, 1176 мг, 1177 мг, 1178 мг, 1179 мг, 1180 мг, 1181 мг, 1182 мг, 1183 мг, 1184 мг, 1185 мг, 1186 мг, 1187 мг, 1188 мг, 1189 мг, 1190 мг, 1191 мг, 1192 мг, 1193 мг, 1194 мг, 1195 мг, 1196 мг, 1197 мг, 1198 мг или 1199 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 700 мг до около 1100 мг на дозу, например, в количестве около 700 мг, 701 мг, 702 мг, 703 мг, 704 мг, 705 мг, 706 мг, 707 мг, 708 мг, 709 мг, 710 мг, 711 мг, 712 мг, 713 мг, 714 мг, 715 мг, 716 мг, 717 мг, 718 мг, 719 мг, 720 мг, 721 мг, 722 мг, 723 мг, 724 мг, 725 мг, 726 мг, 727 мг, 728 мг, 729 мг, 730 мг, 731 мг, 732 мг, 733 мг, 734 мг, 735 мг, 736 мг, 737 мг, 738 мг, 739 мг, 740 мг, 741 мг, 742 мг, 743 мг, 744 мг, 745 мг, 746 мг, 747 мг, 748 мг, 749 мг, 750 мг, 751 мг, 752 мг, 753 мг, 754 мг, 755 мг, 756 мг, 757 мг, 758 мг, 759 мг, 760 мг, 761 мг, 762 мг, 763 мг, 764 мг, 765 мг, 766 мг, 767 мг, 768 мг, 769 мг, 770 мг, 771 мг, 772 мг, 773 мг, 774 мг, 775 мг, 776 мг, 777 мг, 778 мг, 779 мг, 780 мг, 781 мг, 782 мг, 783 мг, 784 мг, 785 мг, 786 мг, 787 мг, 788 мг, 789 мг, 790 мг, 791 мг, 792 мг, 793 мг, 794 мг, 795 мг, 796 мг, 797 мг, 798 мг, 799 мг, 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг, 1000 мг, 1001 мг, 1002 мг, 1003 мг, 1004 мг, 1005 мг, 1006 мг, 1007 мг, 1008 мг, 1009 мг, 1010 мг, 1011 мг, 1012 мг, 1013 мг, 1014 мг, 1015 мг, 1016 мг, 1017 мг, 1018 мг, 1019 мг, 1020 мг, 1021 мг, 1022 мг, 1023 мг, 1024 мг, 1025 мг, 1026 мг, 1027 мг, 1028 мг, 1029 мг, 1030 мг, 1031 мг, 1032 мг, 1033 мг, 1034 мг, 1035 мг, 1036 мг, 1037 мг, 1038 мг, 1039 мг, 1040 мг, 1041 мг, 1042 мг, 1043 мг, 1044 мг, 1045 мг, 1046 мг, 1047 мг, 1048 мг, 1049 мг, 1050 мг, 1051 мг, 1052 мг, 1053 мг, 1054 мг, 1055 мг, 1056 мг, 1057 мг, 1058 мг, 1059 мг, 1060 мг, 1061 мг, 1062 мг, 1063 мг, 1064 мг, 1065 мг, 1066 мг, 1067 мг, 1068 мг, 1069 мг, 1070 мг, 1071 мг, 1072 мг, 1073 мг, 1074 мг, 1075 мг, 1076 мг, 1077 мг, 1078 мг, 1079 мг, 1080 мг, 1081 мг, 1082 мг, 1083 мг, 1084 мг, 1085 мг, 1086 мг, 1087 мг, 1088 мг, 1089 мг, 1090 мг, 1091 мг, 1092 мг, 1093 мг, 1094 мг, 1095 мг, 1096 мг, 1097 мг, 1098 мг, 1099 мг или 1100 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим,

представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 800 мг до около 1000 мг на дозу, например, в количестве около 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг или 1000 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 850 мг до около 950 мг на дозу, например, в количестве около 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг или 950 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 860 мг до около 940 мг на дозу, например, в количестве около 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг или 940 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту

в количестве от около 870 мг до около 930 мг на дозу, например, в количестве около 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг или 930 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 880 мг до около 920 мг на дозу, например, в количестве около 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг или 920 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 890 мг до около 910 мг на дозу, например, в количестве около 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг или 910 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве около 900 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от 600 мг до 1200 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от 610 мг до 1190 мг, от 620 мг до 1180 мг, от 630 мг до 1170 мг, от 640 мг до 1160 мг, от 650 мг до 1150 мг, от 660 мг до 1140 мг, от 670 мг до 1130 мг, от 680 мг до 1120 мг, от 690 мг до 1110 мг, от 700 мг до 1100 мг, от 710 мг до 1090 мг, от 720 мг до 1080 мг, от 730 мг до 1070 мг, от 740 мг до 1060 мг, от 750 мг до 1050 мг, от 760 мг до 1040 мг, от 770 мг до 1030 мг, от 780 мг до 1020 мг, от 790 мг до 1010 мг, от 800 мг до 1000 мг, от 810 мг до 990 мг, от 820 мг до 980 мг, от 830 мг до 970 мг, от 840 мг до 960 мг, от 850 мг до 950 мг, от 860 мг до 940 мг, от 870 мг до 930 мг, от 880 мг до 920 мг или от 890 мг до 910 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 601 мг до около 1199 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 601 мг, 602 мг, 603 мг, 604 мг, 605 мг, 606 мг, 607 мг, 608 мг, 609 мг, 610 мг, 611 мг, 612 мг, 613 мг, 614 мг, 615 мг, 616 мг, 617 мг, 618 мг,

619 мг, 620 мг, 621 мг, 622 мг, 623 мг, 624 мг, 625 мг, 626 мг, 627 мг, 628 мг, 629 мг, 630 мг, 631 мг, 632 мг, 633 мг, 634 мг, 635 мг, 636 мг, 637 мг, 638 мг, 639 мг, 640 мг, 641 мг, 642 мг, 643 мг, 644 мг, 645 мг, 646 мг, 647 мг, 648 мг, 649 мг, 650 мг, 651 мг, 652 мг, 653 мг, 654 мг, 655 мг, 656 мг, 657 мг, 658 мг, 659 мг, 660 мг, 661 мг, 662 мг, 663 мг, 664 мг, 665 мг, 666 мг, 667 мг, 668 мг, 669 мг, 670 мг, 671 мг, 672 мг, 673 мг, 674 мг, 675 мг, 676 мг, 677 мг, 678 мг, 679 мг, 680 мг, 681 мг, 682 мг, 683 мг, 684 мг, 685 мг, 686 мг, 687 мг, 688 мг, 689 мг, 690 мг, 691 мг, 692 мг, 693 мг, 694 мг, 695 мг, 696 мг, 697 мг, 698 мг, 699 мг, 700 мг, 701 мг, 702 мг, 703 мг, 704 мг, 705 мг, 706 мг, 707 мг, 708 мг, 709 мг, 710 мг, 711 мг, 712 мг, 713 мг, 714 мг, 715 мг, 716 мг, 717 мг, 718 мг, 719 мг, 720 мг, 721 мг, 722 мг, 723 мг, 724 мг, 725 мг, 726 мг, 727 мг, 728 мг, 729 мг, 730 мг, 731 мг, 732 мг, 733 мг, 734 мг, 735 мг, 736 мг, 737 мг, 738 мг, 739 мг, 740 мг, 741 мг, 742 мг, 743 мг, 744 мг, 745 мг, 746 мг, 747 мг, 748 мг, 749 мг, 750 мг, 751 мг, 752 мг, 753 мг, 754 мг, 755 мг, 756 мг, 757 мг, 758 мг, 759 мг, 760 мг, 761 мг, 762 мг, 763 мг, 764 мг, 765 мг, 766 мг, 767 мг, 768 мг, 769 мг, 770 мг, 771 мг, 772 мг, 773 мг, 774 мг, 775 мг, 776 мг, 777 мг, 778 мг, 779 мг, 780 мг, 781 мг, 782 мг, 783 мг, 784 мг, 785 мг, 786 мг, 787 мг, 788 мг, 789 мг, 790 мг, 791 мг, 792 мг, 793 мг, 794 мг, 795 мг, 796 мг, 797 мг, 798 мг, 799 мг, 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг, 1000 мг, 1001 мг, 1002 мг, 1003 мг, 1004 мг, 1005 мг, 1006 мг, 1007 мг, 1008 мг, 1009 мг, 1010 мг, 1011 мг, 1012 мг, 1013 мг, 1014 мг, 1015 мг, 1016 мг, 1017 мг, 1018 мг, 1019 мг, 1020 мг, 1021 мг, 1022 мг, 1023 мг, 1024 мг, 1025 мг, 1026 мг, 1027 мг, 1028 мг, 1029 мг, 1030 мг, 1031 мг, 1032 мг, 1033 мг, 1034 мг, 1035 мг, 1036 мг, 1037 мг, 1038 мг, 1039 мг, 1040 мг, 1041 мг, 1042 мг, 1043 мг, 1044 мг, 1045 мг, 1046 мг, 1047 мг, 1048 мг, 1049 мг, 1050 мг, 1051 мг, 1052 мг, 1053 мг, 1054 мг, 1055 мг, 1056 мг, 1057 мг, 1058 мг, 1059 мг, 1060 мг, 1061 мг, 1062 мг, 1063 мг, 1064 мг, 1065 мг, 1066 мг, 1067 мг, 1068 мг, 1069 мг, 1070 мг, 1071 мг, 1072 мг, 1073 мг, 1074 мг, 1075 мг, 1076 мг, 1077 мг, 1078 мг, 1079 мг, 1080 мг, 1081 мг, 1082 мг, 1083 мг, 1084 мг, 1085 мг, 1086 мг, 1087 мг, 1088 мг, 1089 мг, 1090 мг, 1091 мг, 1092 мг, 1093 мг, 1094 мг, 1095 мг, 1096 мг, 1097 мг, 1098 мг, 1099 мг, 1100 мг, 1101 мг, 1102 мг, 1103 мг, 1104 мг, 1105 мг, 1106 мг, 1107 мг, 1108 мг, 1109 мг, 1110 мг, 1111 мг, 1112 мг, 1113 мг, 1114 мг, 1115 мг, 1116 мг, 1117 мг, 1118 мг, 1119 мг, 1120 мг, 1121 мг, 1122 мг, 1123 мг, 1124 мг, 1125 мг, 1126 мг, 1127 мг, 1128 мг, 1129 мг, 1130 мг, 1131 мг, 1132 мг, 1133 мг, 1134 мг, 1135 мг, 1136 мг, 1137 мг, 1138 мг, 1139 мг, 1140 мг, 1141 мг, 1142 мг, 1143 мг, 1144 мг, 1145 мг, 1146 мг, 1147 мг, 1148 мг, 1149 мг, 1150 мг, 1151 мг, 1152 мг, 1153 мг, 1154 мг, 1155 мг, 1156 мг, 1157 мг, 1158 мг, 1159 мг, 1160 мг, 1161 мг, 1162 мг, 1163 мг, 1164 мг, 1165 мг, 1166 мг, 1167 мг, 1168 мг, 1169 мг, 1170 мг, 1171 мг, 1172 мг, 1173 мг, 1174 мг, 1175 мг, 1176 мг, 1177 мг, 1178 мг, 1179 мг, 1180 мг, 1181 мг, 1182 мг, 1183 мг, 1184

мг, 1185 мг, 1186 мг, 1187 мг, 1188 мг, 1189 мг, 1190 мг, 1191 мг, 1192 мг, 1193 мг, 1194 мг, 1195 мг, 1196 мг, 1197 мг, 1198 мг или 1199 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 700 мг до около 1100 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 700 мг, 701 мг, 702 мг, 703 мг, 704 мг, 705 мг, 706 мг, 707 мг, 708 мг, 709 мг, 710 мг, 711 мг, 712 мг, 713 мг, 714 мг, 715 мг, 716 мг, 717 мг, 718 мг, 719 мг, 720 мг, 721 мг, 722 мг, 723 мг, 724 мг, 725 мг, 726 мг, 727 мг, 728 мг, 729 мг, 730 мг, 731 мг, 732 мг, 733 мг, 734 мг, 735 мг, 736 мг, 737 мг, 738 мг, 739 мг, 740 мг, 741 мг, 742 мг, 743 мг, 744 мг, 745 мг, 746 мг, 747 мг, 748 мг, 749 мг, 750 мг, 751 мг, 752 мг, 753 мг, 754 мг, 755 мг, 756 мг, 757 мг, 758 мг, 759 мг, 760 мг, 761 мг, 762 мг, 763 мг, 764 мг, 765 мг, 766 мг, 767 мг, 768 мг, 769 мг, 770 мг, 771 мг, 772 мг, 773 мг, 774 мг, 775 мг, 776 мг, 777 мг, 778 мг, 779 мг, 780 мг, 781 мг, 782 мг, 783 мг, 784 мг, 785 мг, 786 мг, 787 мг, 788 мг, 789 мг, 790 мг, 791 мг, 792 мг, 793 мг, 794 мг, 795 мг, 796 мг, 797 мг, 798 мг, 799 мг, 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг, 1000 мг, 1001 мг, 1002 мг, 1003 мг, 1004 мг, 1005 мг, 1006 мг, 1007 мг, 1008 мг, 1009 мг, 1010 мг, 1011 мг, 1012 мг, 1013 мг, 1014 мг, 1015 мг, 1016 мг, 1017 мг, 1018 мг, 1019 мг, 1020 мг, 1021 мг, 1022 мг, 1023 мг, 1024 мг, 1025 мг, 1026 мг, 1027 мг, 1028 мг, 1029 мг, 1030 мг, 1031 мг, 1032 мг, 1033 мг, 1034 мг, 1035 мг, 1036 мг, 1037 мг, 1038 мг, 1039 мг, 1040 мг, 1041 мг, 1042 мг, 1043 мг, 1044 мг, 1045 мг, 1046 мг, 1047 мг, 1048 мг, 1049 мг, 1050 мг, 1051 мг, 1052 мг, 1053 мг, 1054 мг, 1055 мг, 1056 мг, 1057 мг, 1058 мг, 1059 мг, 1060 мг, 1061 мг, 1062 мг, 1063 мг, 1064 мг, 1065 мг, 1066 мг, 1067 мг, 1068 мг, 1069 мг, 1070 мг, 1071 мг, 1072 мг, 1073 мг, 1074 мг, 1075 мг, 1076 мг, 1077 мг, 1078 мг, 1079 мг, 1080 мг, 1081 мг, 1082 мг, 1083 мг, 1084 мг, 1085 мг, 1086 мг, 1087 мг, 1088 мг, 1089 мг, 1090 мг, 1091 мг, 1092 мг, 1093 мг, 1094 мг, 1095 мг, 1096 мг, 1097 мг, 1098 мг, 1099 мг или 1100 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей

сложности от около 800 мг до около 1000 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг или 1000 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 850 мг до около 950 мг, например, в количестве около 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг или 950 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 860 мг до около 940 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг или 940 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 870 мг до около 930 мг, например, в количестве около 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг или 930 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 880 мг до около 920 мг, например, в количестве около 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг или 920 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 890 мг до около 910 мг, например, в количестве около 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг или 910 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 900 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от 600 мг до 1200 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от 1610 мг до 1190 мг, от 620 мг до 1180 мг, от 630 мг до 1170 мг, от 640 мг до 1160 мг, от 650 мг до 1150 мг, от 660 мг до 1140 мг, от 670 мг до 1130 мг, от 680 мг до 1120 мг, от 690 мг до 1110 мг, от 700 мг до 1100 мг, от 710 мг до 1090 мг, от 720 мг до 1080 мг, от 730 мг до 1070 мг, от 740 мг до 1060 мг, от 750 мг до 1050 мг, от 760 мг до 1040 мг, от 770 мг до 1030 мг, от 780 мг до 1020 мг, от 790 мг до 1010 мг, от 800 мг до 1000 мг, от 810 мг до 990 мг, от 820 мг до 980 мг, от 830 мг до 970 мг, от 840 мг до 960 мг, от 850 мг до 950 мг, от 860 мг до 940 мг, от 870 мг до 930 мг, от 880 мг до 920 мг или от 890 мг до 910 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 601 мг до около 1199 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около

601 мг, 602 мг, 603 мг, 604 мг, 605 мг, 606 мг, 607 мг, 608 мг, 609 мг, 610 мг, 611 мг, 612 мг, 613 мг, 614 мг, 615 мг, 616 мг, 617 мг, 618 мг, 619 мг, 620 мг, 621 мг, 622 мг, 623 мг, 624 мг, 625 мг, 626 мг, 627 мг, 628 мг, 629 мг, 630 мг, 631 мг, 632 мг, 633 мг, 634 мг, 635 мг, 636 мг, 637 мг, 638 мг, 639 мг, 640 мг, 641 мг, 642 мг, 643 мг, 644 мг, 645 мг, 646 мг, 647 мг, 648 мг, 649 мг, 650 мг, 651 мг, 652 мг, 653 мг, 654 мг, 655 мг, 656 мг, 657 мг, 658 мг, 659 мг, 660 мг, 661 мг, 662 мг, 663 мг, 664 мг, 665 мг, 666 мг, 667 мг, 668 мг, 669 мг, 670 мг, 671 мг, 672 мг, 673 мг, 674 мг, 675 мг, 676 мг, 677 мг, 678 мг, 679 мг, 680 мг, 681 мг, 682 мг, 683 мг, 684 мг, 685 мг, 686 мг, 687 мг, 688 мг, 689 мг, 690 мг, 691 мг, 692 мг, 693 мг, 694 мг, 695 мг, 696 мг, 697 мг, 698 мг, 699 мг, 700 мг, 701 мг, 702 мг, 703 мг, 704 мг, 705 мг, 706 мг, 707 мг, 708 мг, 709 мг, 710 мг, 711 мг, 712 мг, 713 мг, 714 мг, 715 мг, 716 мг, 717 мг, 718 мг, 719 мг, 720 мг, 721 мг, 722 мг, 723 мг, 724 мг, 725 мг, 726 мг, 727 мг, 728 мг, 729 мг, 730 мг, 731 мг, 732 мг, 733 мг, 734 мг, 735 мг, 736 мг, 737 мг, 738 мг, 739 мг, 740 мг, 741 мг, 742 мг, 743 мг, 744 мг, 745 мг, 746 мг, 747 мг, 748 мг, 749 мг, 750 мг, 751 мг, 752 мг, 753 мг, 754 мг, 755 мг, 756 мг, 757 мг, 758 мг, 759 мг, 760 мг, 761 мг, 762 мг, 763 мг, 764 мг, 765 мг, 766 мг, 767 мг, 768 мг, 769 мг, 770 мг, 771 мг, 772 мг, 773 мг, 774 мг, 775 мг, 776 мг, 777 мг, 778 мг, 779 мг, 780 мг, 781 мг, 782 мг, 783 мг, 784 мг, 785 мг, 786 мг, 787 мг, 788 мг, 789 мг, 790 мг, 791 мг, 792 мг, 793 мг, 794 мг, 795 мг, 796 мг, 797 мг, 798 мг, 799 мг, 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг, 1000 мг, 1001 мг, 1002 мг, 1003 мг, 1004 мг, 1005 мг, 1006 мг, 1007 мг, 1008 мг, 1009 мг, 1010 мг, 1011 мг, 1012 мг, 1013 мг, 1014 мг, 1015 мг, 1016 мг, 1017 мг, 1018 мг, 1019 мг, 1020 мг, 1021 мг, 1022 мг, 1023 мг, 1024 мг, 1025 мг, 1026 мг, 1027 мг, 1028 мг, 1029 мг, 1030 мг, 1031 мг, 1032 мг, 1033 мг, 1034 мг, 1035 мг, 1036 мг, 1037 мг, 1038 мг, 1039 мг, 1040 мг, 1041 мг, 1042 мг, 1043 мг, 1044 мг, 1045 мг, 1046 мг, 1047 мг, 1048 мг, 1049 мг, 1050 мг, 1051 мг, 1052 мг, 1053 мг, 1054 мг, 1055 мг, 1056 мг, 1057 мг, 1058 мг, 1059 мг, 1060 мг, 1061 мг, 1062 мг, 1063 мг, 1064 мг, 1065 мг, 1066 мг, 1067 мг, 1068 мг, 1069 мг, 1070 мг, 1071 мг, 1072 мг, 1073 мг, 1074 мг, 1075 мг, 1076 мг, 1077 мг, 1078 мг, 1079 мг, 1080 мг, 1081 мг, 1082 мг, 1083 мг, 1084 мг, 1085 мг, 1086 мг, 1087 мг, 1088 мг, 1089 мг, 1090 мг, 1091 мг, 1092 мг, 1093 мг, 1094 мг, 1095 мг, 1096 мг, 1097 мг, 1098 мг, 1099 мг, 1100 мг, 1101 мг, 1102 мг, 1103 мг, 1104 мг, 1105 мг, 1106 мг, 1107 мг, 1108 мг, 1109 мг, 1110 мг, 1111 мг, 1112 мг, 1113 мг, 1114 мг, 1115 мг, 1116 мг, 1117 мг, 1118 мг, 1119 мг, 1120 мг, 1121 мг, 1122 мг, 1123 мг, 1124 мг, 1125 мг, 1126 мг, 1127 мг, 1128 мг, 1129 мг, 1130 мг, 1131 мг, 1132 мг, 1133 мг, 1134 мг, 1135 мг, 1136 мг, 1137 мг, 1138 мг, 1139 мг, 1140 мг, 1141 мг, 1142 мг, 1143 мг, 1144 мг, 1145 мг, 1146 мг, 1147 мг, 1148 мг, 1149 мг, 1150 мг, 1151 мг, 1152 мг, 1153 мг, 1154 мг, 1155 мг, 1156 мг, 1157 мг, 1158 мг, 1159 мг, 1160 мг, 1161 мг, 1162 мг, 1163 мг, 1164 мг, 1165 мг, 1166 мг, 1167 мг, 1168

мг, 1169 мг, 1170 мг, 1171 мг, 1172 мг, 1173 мг, 1174 мг, 1175 мг, 1176 мг, 1177 мг, 1178 мг, 1179 мг, 1180 мг, 1181 мг, 1182 мг, 1183 мг, 1184 мг, 1185 мг, 1186 мг, 1187 мг, 1188 мг, 1189 мг, 1190 мг, 1191 мг, 1192 мг, 1193 мг, 1194 мг, 1195 мг, 1196 мг, 1197 мг, 1198 мг или 1199 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 700 мг до около 1100 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 700 мг, 701 мг, 702 мг, 703 мг, 704 мг, 705 мг, 706 мг, 707 мг, 708 мг, 709 мг, 710 мг, 711 мг, 712 мг, 713 мг, 714 мг, 715 мг, 716 мг, 717 мг, 718 мг, 719 мг, 720 мг, 721 мг, 722 мг, 723 мг, 724 мг, 725 мг, 726 мг, 727 мг, 728 мг, 729 мг, 730 мг, 731 мг, 732 мг, 733 мг, 734 мг, 735 мг, 736 мг, 737 мг, 738 мг, 739 мг, 740 мг, 741 мг, 742 мг, 743 мг, 744 мг, 745 мг, 746 мг, 747 мг, 748 мг, 749 мг, 750 мг, 751 мг, 752 мг, 753 мг, 754 мг, 755 мг, 756 мг, 757 мг, 758 мг, 759 мг, 760 мг, 761 мг, 762 мг, 763 мг, 764 мг, 765 мг, 766 мг, 767 мг, 768 мг, 769 мг, 770 мг, 771 мг, 772 мг, 773 мг, 774 мг, 775 мг, 776 мг, 777 мг, 778 мг, 779 мг, 780 мг, 781 мг, 782 мг, 783 мг, 784 мг, 785 мг, 786 мг, 787 мг, 788 мг, 789 мг, 790 мг, 791 мг, 792 мг, 793 мг, 794 мг, 795 мг, 796 мг, 797 мг, 798 мг, 799 мг, 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг, 1000 мг, 1001 мг, 1002 мг, 1003 мг, 1004 мг, 1005 мг, 1006 мг, 1007 мг, 1008 мг, 1009 мг, 1010 мг, 1011 мг, 1012 мг, 1013 мг, 1014 мг, 1015 мг, 1016 мг, 1017 мг, 1018 мг, 1019 мг, 1020 мг, 1021 мг, 1022 мг, 1023 мг, 1024 мг, 1025 мг, 1026 мг, 1027 мг, 1028 мг, 1029 мг, 1030 мг, 1031 мг, 1032 мг, 1033 мг, 1034 мг, 1035 мг, 1036 мг, 1037 мг, 1038 мг, 1039 мг, 1040 мг, 1041 мг, 1042 мг, 1043 мг, 1044 мг, 1045 мг, 1046 мг, 1047 мг, 1048 мг, 1049 мг, 1050 мг, 1051 мг, 1052 мг, 1053 мг, 1054 мг, 1055 мг, 1056 мг, 1057 мг, 1058 мг, 1059 мг, 1060 мг, 1061 мг, 1062 мг, 1063 мг, 1064 мг, 1065 мг, 1066 мг, 1067 мг, 1068 мг, 1069 мг, 1070 мг, 1071 мг, 1072 мг, 1073 мг, 1074 мг, 1075 мг, 1076 мг, 1077 мг, 1078 мг, 1079 мг, 1080 мг, 1081 мг, 1082 мг, 1083 мг, 1084 мг, 1085 мг, 1086 мг, 1087 мг, 1088 мг, 1089 мг, 1090 мг, 1091 мг, 1092 мг, 1093 мг, 1094 мг, 1095 мг, 1096 мг, 1097 мг, 1098 мг, 1099 мг или 1100 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 800 мг до около

1000 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 800 мг, 801 мг, 802 мг, 803 мг, 804 мг, 805 мг, 806 мг, 807 мг, 808 мг, 809 мг, 810 мг, 811 мг, 812 мг, 813 мг, 814 мг, 815 мг, 816 мг, 817 мг, 818 мг, 819 мг, 820 мг, 821 мг, 822 мг, 823 мг, 824 мг, 825 мг, 826 мг, 827 мг, 828 мг, 829 мг, 830 мг, 831 мг, 832 мг, 833 мг, 834 мг, 835 мг, 836 мг, 837 мг, 838 мг, 839 мг, 840 мг, 841 мг, 842 мг, 843 мг, 844 мг, 845 мг, 846 мг, 847 мг, 848 мг, 849 мг, 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг, 950 мг, 951 мг, 952 мг, 953 мг, 954 мг, 955 мг, 956 мг, 957 мг, 958 мг, 959 мг, 960 мг, 961 мг, 962 мг, 963 мг, 964 мг, 965 мг, 966 мг, 967 мг, 968 мг, 969 мг, 970 мг, 971 мг, 972 мг, 973 мг, 974 мг, 975 мг, 976 мг, 977 мг, 978 мг, 979 мг, 980 мг, 981 мг, 982 мг, 983 мг, 984 мг, 985 мг, 986 мг, 987 мг, 988 мг, 989 мг, 990 мг, 991 мг, 992 мг, 993 мг, 994 мг, 995 мг, 996 мг, 997 мг, 998 мг, 999 мг или 1000 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 850 мг до около 950 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 850 мг, 851 мг, 852 мг, 853 мг, 854 мг, 855 мг, 856 мг, 857 мг, 858 мг, 859 мг, 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг, 940 мг, 941 мг, 942 мг, 943 мг, 944 мг, 945 мг, 946 мг, 947 мг, 948 мг, 949 мг или 950 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 860 мг до около 940 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 860 мг, 861 мг, 862 мг, 863 мг, 864 мг, 865 мг, 866 мг, 867 мг, 868 мг, 869 мг, 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг, 930 мг, 931 мг, 932 мг, 933 мг, 934 мг, 935 мг, 936 мг, 937 мг, 938 мг, 939 мг или 940 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 870 мг до около 930 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 870 мг, 871 мг, 872 мг, 873 мг, 874 мг, 875 мг, 876 мг, 877 мг, 878 мг, 879 мг, 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг, 920 мг, 921 мг, 922 мг, 923 мг, 924 мг, 925 мг, 926 мг, 927 мг, 928 мг, 929 мг или 930 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 880 мг до около 920 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 880 мг, 881 мг, 882 мг, 883 мг, 884 мг, 885 мг, 886 мг, 887 мг, 888 мг, 889 мг, 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг, 910 мг, 911 мг, 912 мг, 913 мг, 914 мг, 915 мг, 916 мг, 917 мг, 918 мг, 919 мг или 920 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 890 мг до около 910 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 890 мг, 891 мг, 892 мг, 893 мг, 894 мг, 895 мг, 896 мг, 897 мг, 898 мг, 899 мг, 900 мг, 901 мг, 902 мг, 903 мг, 904 мг, 905 мг, 906 мг, 907 мг, 908 мг, 909 мг или 910 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 900 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или (II) вводят субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона в одной дозе, например, в одной дозе от около 1500 мг до около 2100 мг, например, в одной дозе от 1510 мг до 2090 мг, от 1520 мг до 2080 мг на дозу, от 1530 мг до 2070 мг на дозу, от 1540 мг до 2060 мг на дозу, от 1550 мг до 2050 мг на дозу, от 1560 мг до 2040 мг на дозу, от 1570 мг до 2030 мг на дозу, от 1580 мг до 2020 мг на дозу, от 1590 мг до 2010 мг на дозу, от 1600 мг до 2000 мг на дозу, от 1610 мг до 1990 мг на дозу, от 1620 мг до 1980 мг на дозу, от 1630 мг до 1970 мг на дозу, от 1640 мг до 1960 мг на дозу, от 1650 мг до 1950 мг на дозу, от 1660 мг до 1940 мг на дозу, от 1670 мг до 1930 мг на дозу, от 1680 мг до 1920 мг на дозу, от 1690 мг до 1910 мг на дозу, от 1700 мг до 1900 мг на дозу, от 1710 мг до 1890 мг на дозу, от 1720 мг до 1880 мг на дозу, от 1730 мг до 1870 мг на дозу, от 1740 мг до 1860 мг на дозу, от 1750 мг до 1850 мг на дозу, от 1760 мг до 1840 мг на дозу, от 1770 мг до 1830 мг на дозу, от 1780 мг до 1820 мг на дозу или от 1790 мг до 1810 мг на дозу.

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от 1500 мг до 2100 мг на дозу, например, в количестве от 1510 мг до 2090 мг на дозу, от 1520 мг

до 2080 мг на дозу, от 1530 мг до 2070 мг на дозу, от 1540 мг до 2060 мг на дозу, от 1550 мг до 2050 мг на дозу, от 1560 мг до 2040 мг на дозу, от 1570 мг до 2030 мг на дозу, от 1580 мг до 2020 мг на дозу, от 1590 мг до 2010 мг на дозу, от 1600 мг до 2000 мг на дозу, от 1610 мг до 1990 мг на дозу, от 1620 мг до 1980 мг на дозу, от 1630 мг до 1970 мг на дозу, от 1640 мг до 1960 мг на дозу, от 1650 мг до 1950 мг на дозу, от 1660 мг до 1940 мг на дозу, от 1670 мг до 1930 мг на дозу, от 1680 мг до 1920 мг на дозу, от 1690 мг до 1910 мг на дозу, от 1700 мг до 1900 мг на дозу, от 1710 мг до 1890 мг на дозу, от 1720 мг до 1880 мг на дозу, от 1730 мг до 1870 мг на дозу, от 1740 мг до 1860 мг на дозу, от 1750 мг до 1850 мг на дозу, от 1760 мг до 1840 мг на дозу, от 1770 мг до 1830 мг на дозу, от 1780 мг до 1820 мг на дозу или от 1790 мг до 1810 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1,501 мг до около 2099 мг на дозу, например, в количестве около 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг, 1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг, 1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878

мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг, 2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг, 2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг или 2099 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, например, в количестве около 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852

мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг или 2000 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, например, в количестве около 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг или 1900 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1 750 мг до около 1 850 мг на дозу, например, в количестве около 1 750 мг, 1 751 мг, 1 752 мг, 1 753 мг, 1 754 мг, 1 755 мг, 1 756 мг, 1 757 мг, 1 758 мг, 1 759 мг, 1 760 мг, 1 761 мг, 1 762 мг, 1 763 мг, 1 764 мг, 1 765 мг, 1 766 мг, 1 767 мг, 1 768 мг, 1 769 мг, 1 770 мг, 1 771 мг, 1 772 мг, 1 773 мг, 1 774 мг, 1 775 мг, 1 776 мг, 1 777 мг, 1 778 мг, 1 779 мг, 1 780 мг, 1 781 мг, 1 782 мг, 1 783 мг, 1 784 мг, 1 785 мг, 1 786 мг, 1 787 мг, 1 788 мг, 1 789 мг, 1 790 мг, 1 791 мг, 1 792 мг, 1 793 мг, 1 794 мг, 1 795 мг, 1 796 мг, 1 797 мг, 1 798 мг, 1 799 мг, 1 800 мг, 1 801 мг, 1 802 мг, 1 803 мг, 1 804 мг, 1 805 мг, 1 806 мг, 1 807 мг, 1 808 мг, 1 809 мг, 1 810 мг, 1 811 мг, 1 812 мг, 1 813 мг, 1 814 мг, 1 815 мг, 1 816 мг, 1 817 мг, 1 818 мг, 1 819 мг, 1 820 мг,

1 821 мг, 1 822 мг, 1 823 мг, 1 824 мг, 1 825 мг, 1 826 мг, 1 827 мг, 1 828 мг, 1 829 мг, 1 830 мг, 1 831 мг, 1 832 мг, 1 833 мг, 1 834 мг, 1 835 мг, 1 836 мг, 1 837 мг, 1 838 мг, 1 839 мг, 1 840 мг, 1 841 мг, 1 842 мг, 1 843 мг, 1 844 мг, 1 845 мг, 1 846 мг, 1 847 мг, 1 848 мг, 1 849 мг или 1 850 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1 760 мг до около 1 840 мг на дозу, например, в количестве около 1 760 мг, 1 761 мг, 1 762 мг, 1 763 мг, 1 764 мг, 1 765 мг, 1 766 мг, 1 767 мг, 1 768 мг, 1 769 мг, 1 770 мг, 1 771 мг, 1 772 мг, 1 773 мг, 1 774 мг, 1 775 мг, 1 776 мг, 1 777 мг, 1 778 мг, 1 779 мг, 1 780 мг, 1 781 мг, 1 782 мг, 1 783 мг, 1 784 мг, 1 785 мг, 1 786 мг, 1 787 мг, 1 788 мг, 1 789 мг, 1 790 мг, 1 791 мг, 1 792 мг, 1 793 мг, 1 794 мг, 1 795 мг, 1 796 мг, 1 797 мг, 1 798 мг, 1 799 мг, 1 800 мг, 1 801 мг, 1 802 мг, 1 803 мг, 1 804 мг, 1 805 мг, 1 806 мг, 1 807 мг, 1 808 мг, 1 809 мг, 1 810 мг, 1 811 мг, 1 812 мг, 1 813 мг, 1 814 мг, 1 815 мг, 1 816 мг, 1 817 мг, 1 818 мг, 1 819 мг, 1 820 мг, 1 821 мг, 1 822 мг, 1 823 мг, 1 824 мг, 1 825 мг, 1 826 мг, 1 827 мг, 1 828 мг, 1 829 мг, 1 830 мг, 1 831 мг, 1 832 мг, 1 833 мг, 1 834 мг, 1 835 мг, 1 836 мг, 1 837 мг, 1 838 мг, 1 839 мг или 1 840 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1770 мг до около 1830 мг на дозу, например, в количестве около 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг или 1830 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1780 мг до около 1820 мг на дозу, например, в количестве около 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг или 1820 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве от около 1790 мг до около 1810 мг на дозу, например, в количестве около 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг или 1810 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в количестве около 1800 мг на дозу (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим,

представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от 1500 мг до 2100 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от 1510 мг до 2090 мг, от 1520 мг до 2080 мг, от 1530 мг до 2070 мг, от 1540 мг до 2060 мг, от 1550 мг до 2050 мг, от 1560 мг до 2040 мг, от 1570 мг до 2030 мг, от 1580 мг до 2020 мг, от 1590 мг до 2010 мг, от 1600 мг до 2000 мг, от 1610 мг до 1990 мг, от 1620 мг до 1980 мг, от 1630 мг до 1970 мг, от 1640 мг до 1960 мг, от 1650 мг до 1950 мг, от 1660 мг до 1940 мг, от 1670 мг до 1930 мг, от 1680 мг до 1920 мг, от 1690 мг до 1910 мг, от 1700 мг до 1900 мг, от 1710 мг до 1890 мг, от 1720 мг до 1880 мг, от 1730 мг до 1870 мг, от 1740 мг до 1860 мг, от 1750 мг до 1850 мг, от 1760 мг до 1840 мг, от 1770 мг до 1830 мг, от 1780 мг до 1820 мг или от 1790 мг до 1810 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1501 мг до около 2099 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг, 1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг, 1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг,

1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг, 2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг, 2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг или 2099 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1600 мг до около 2000 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг,

1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг или 2000 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1700 мг до около 1900 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1,705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг или 1900 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-

ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1 750 мг до около 1 850 мг, например, в количестве около 1 750 мг, 1 751 мг, 1 752 мг, 1 753 мг, 1 754 мг, 1 755 мг, 1 756 мг, 1 757 мг, 1 758 мг, 1 759 мг, 1 760 мг, 1 761 мг, 1 762 мг, 1 763 мг, 1 764 мг, 1 765 мг, 1 766 мг, 1 767 мг, 1 768 мг, 1 769 мг, 1 770 мг, 1 771 мг, 1 772 мг, 1 773 мг, 1 774 мг, 1 775 мг, 1 776 мг, 1 777 мг, 1 778 мг, 1 779 мг, 1 780 мг, 1 781 мг, 1 782 мг, 1 783 мг, 1 784 мг, 1 785 мг, 1 786 мг, 1 787 мг, 1 788 мг, 1 789 мг, 1 790 мг, 1 791 мг, 1 792 мг, 1 793 мг, 1 794 мг, 1 795 мг, 1 796 мг, 1 797 мг, 1 798 мг, 1 799 мг, 1 800 мг, 1 801 мг, 1 802 мг, 1 803 мг, 1 804 мг, 1 805 мг, 1 806 мг, 1 807 мг, 1 808 мг, 1 809 мг, 1 810 мг, 1 811 мг, 1 812 мг, 1 813 мг, 1 814 мг, 1 815 мг, 1 816 мг, 1 817 мг, 1 818 мг, 1 819 мг, 1 820 мг, 1 821 мг, 1 822 мг, 1 823 мг, 1 824 мг, 1 825 мг, 1 826 мг, 1 827 мг, 1 828 мг, 1 829 мг, 1 830 мг, 1 831 мг, 1 832 мг, 1 833 мг, 1 834 мг, 1 835 мг, 1 836 мг, 1 837 мг, 1 838 мг, 1 839 мг, 1 840 мг, 1 841 мг, 1 842 мг, 1 843 мг, 1 844 мг, 1 845 мг, 1 846 мг, 1 847 мг, 1 848 мг, 1 849 мг или 1 850 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1 760 мг до около 1 840 мг, например, в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности около 1 760 мг, 1 761 мг, 1 762 мг, 1 763 мг, 1 764 мг, 1 765 мг, 1 766 мг, 1 767 мг, 1 768 мг, 1 769 мг, 1 770 мг, 1 771 мг, 1 772 мг, 1 773 мг, 1 774 мг, 1 775 мг, 1 776 мг, 1 777 мг, 1 778 мг, 1 779 мг, 1 780 мг, 1 781 мг, 1 782 мг, 1 783 мг, 1 784 мг, 1 785 мг, 1 786 мг, 1 787 мг, 1 788 мг, 1 789 мг, 1 790 мг, 1 791 мг, 1 792 мг, 1 793 мг, 1 794 мг, 1 795 мг, 1 796 мг, 1 797 мг, 1 798 мг, 1 799 мг, 1 800 мг, 1 801 мг, 1 802 мг, 1 803 мг, 1 804 мг, 1 805 мг, 1 806 мг, 1 807 мг, 1 808 мг, 1 809 мг, 1 810 мг, 1 811 мг, 1 812 мг, 1 813 мг, 1 814 мг, 1 815 мг, 1 816 мг, 1 817 мг, 1 818 мг, 1 819 мг, 1 820 мг, 1 821 мг, 1 822 мг, 1 823 мг, 1 824 мг, 1 825 мг, 1 826 мг, 1 827 мг, 1 828 мг, 1 829 мг, 1 830 мг, 1 831 мг, 1 832 мг, 1 833 мг, 1 834 мг, 1 835 мг, 1 836 мг, 1 837 мг, 1 838 мг, 1 839 мг или 1 840 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1770 мг до около 1830 мг, например, в количестве около 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1,773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг или 1830 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1780 мг до около 1820 мг, например, в количестве около 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг,

1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг или 1820 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или больше доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз), составляющих в общей сложности от около 1790 мг до около 1810 мг, например, в количестве около 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг или 1810 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде одной или более доз (например, в виде 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более доз) в общей сложности около 1800 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от 1500 мг до 2100 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от 1510 мг до 2090 мг, от 1520 мг до 2080 мг, от 1530 мг до 2070 мг, от 1540 мг до 2060 мг, от 1550 мг до 2050 мг, от 1560 мг до 2040 мг, от 1570 мг до 2030 мг, от 1580 мг до 2020 мг, от 1590 мг до 2010 мг, от 1600 мг до 2000 мг, от 1610 мг до 1990 мг, от 1620 мг до 1980 мг, от 1630 мг до 1970 мг, от 1640 мг до 1960 мг, от 1650 мг до 1950 мг, от 1660 мг до 1940 мг, от 1670 мг до 1930 мг, от 1680 мг до 1920 мг, от 1690 мг до 1910 мг, от 1700 мг до 1900 мг, от 1710 мг до 1890 мг, от 1720 мг до 1880 мг, от 1730 мг до 1870 мг, от 1740 мг до 1860 мг, от 1750 мг до 1850 мг, от 1760 мг до 1840 мг, от 1770 мг до 1830 мг, от 1780 мг до 1820 мг или от 1790 мг до 1810 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1501 мг до около 2099 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1501 мг, 1502 мг, 1503 мг, 1504 мг, 1505 мг, 1506 мг, 1507 мг, 1508 мг, 1509 мг, 1510 мг, 1511 мг, 1512 мг, 1513 мг, 1514 мг, 1515 мг, 1516 мг, 1517 мг, 1518 мг, 1519 мг, 1520 мг, 1521 мг, 1522 мг, 1523 мг, 1524 мг, 1525 мг, 1526 мг, 1527 мг, 1528 мг, 1529 мг, 1530 мг, 1531 мг, 1532 мг, 1533 мг, 1534 мг, 1535 мг, 1536 мг, 1537 мг, 1538 мг, 1539 мг, 1540 мг, 1541 мг, 1542 мг, 1543 мг, 1544 мг, 1545 мг, 1546 мг, 1547 мг, 1548 мг, 1549 мг, 1550 мг, 1551 мг, 1552 мг, 1553 мг, 1554 мг, 1555 мг, 1556 мг, 1557 мг, 1558 мг, 1559 мг, 1560 мг, 1561 мг, 1562 мг, 1563 мг, 1564 мг, 1565 мг, 1566 мг, 1567 мг, 1568 мг, 1569 мг, 1570 мг, 1571 мг, 1572 мг, 1573 мг, 1574 мг, 1575 мг, 1576 мг, 1577 мг, 1578 мг, 1579 мг, 1580 мг, 1581 мг, 1582 мг, 1583 мг, 1584 мг, 1585 мг, 1586 мг, 1587 мг, 1588 мг, 1589 мг, 1590 мг, 1591 мг, 1592 мг, 1593 мг, 1594 мг, 1595 мг, 1596 мг, 1597 мг, 1598 мг, 1599 мг, 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг, 1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663

мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг, 2000 мг, 2001 мг, 2002 мг, 2003 мг, 2004 мг, 2005 мг, 2006 мг, 2007 мг, 2008 мг, 2009 мг, 2010 мг, 2011 мг, 2012 мг, 2013 мг, 2014 мг, 2015 мг, 2016 мг, 2017 мг, 2018 мг, 2019 мг, 2020 мг, 2021 мг, 2022 мг, 2023 мг, 2024 мг, 2025 мг, 2026 мг, 2027 мг, 2028 мг, 2029 мг, 2030 мг, 2031 мг, 2032 мг, 2033 мг, 2034 мг, 2035 мг, 2036 мг, 2037 мг, 2038 мг, 2039 мг, 2040 мг, 2041 мг, 2042 мг, 2043 мг, 2044 мг, 2045 мг, 2046 мг, 2047 мг, 2048 мг, 2049 мг, 2050 мг, 2051 мг, 2052 мг, 2053 мг, 2054 мг, 2055 мг, 2056 мг, 2057 мг, 2058 мг, 2059 мг, 2060 мг, 2061 мг, 2062 мг, 2063 мг, 2064 мг, 2065 мг, 2066 мг, 2067 мг, 2068 мг, 2069 мг, 2070 мг, 2071 мг, 2072 мг, 2073 мг, 2074 мг, 2075 мг, 2076 мг, 2077 мг, 2078 мг, 2079 мг, 2080 мг, 2081 мг, 2082 мг, 2083 мг, 2084 мг, 2085 мг, 2086 мг, 2087 мг, 2088 мг, 2089 мг, 2090 мг, 2091 мг, 2092 мг, 2093 мг, 2094 мг, 2095 мг, 2096 мг, 2097 мг, 2098 мг или 2099 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1600 мг до около 2000 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1600 мг, 1601 мг, 1602 мг, 1603 мг, 1604 мг, 1605 мг, 1606 мг, 1607 мг, 1608 мг, 1609 мг, 1610 мг, 1611 мг, 1612 мг, 1613 мг, 1614 мг, 1615 мг, 1616 мг, 1617 мг, 1618 мг, 1619 мг, 1620 мг, 1621 мг, 1622 мг, 1623 мг, 1624 мг,

1625 мг, 1626 мг, 1627 мг, 1628 мг, 1629 мг, 1630 мг, 1631 мг, 1632 мг, 1633 мг, 1634 мг, 1635 мг, 1636 мг, 1637 мг, 1638 мг, 1639 мг, 1640 мг, 1641 мг, 1642 мг, 1643 мг, 1644 мг, 1645 мг, 1646 мг, 1647 мг, 1648 мг, 1649 мг, 1650 мг, 1651 мг, 1652 мг, 1653 мг, 1654 мг, 1655 мг, 1656 мг, 1657 мг, 1658 мг, 1659 мг, 1660 мг, 1661 мг, 1662 мг, 1663 мг, 1664 мг, 1665 мг, 1666 мг, 1667 мг, 1668 мг, 1669 мг, 1670 мг, 1671 мг, 1672 мг, 1673 мг, 1674 мг, 1675 мг, 1676 мг, 1677 мг, 1678 мг, 1679 мг, 1680 мг, 1681 мг, 1682 мг, 1683 мг, 1684 мг, 1685 мг, 1686 мг, 1687 мг, 1688 мг, 1689 мг, 1690 мг, 1691 мг, 1692 мг, 1693 мг, 1694 мг, 1695 мг, 1696 мг, 1697 мг, 1698 мг, 1699 мг, 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг, 1900 мг, 1901 мг, 1902 мг, 1903 мг, 1904 мг, 1905 мг, 1906 мг, 1907 мг, 1908 мг, 1909 мг, 1910 мг, 1911 мг, 1912 мг, 1913 мг, 1914 мг, 1915 мг, 1916 мг, 1917 мг, 1918 мг, 1919 мг, 1920 мг, 1921 мг, 1922 мг, 1923 мг, 1924 мг, 1925 мг, 1926 мг, 1927 мг, 1928 мг, 1929 мг, 1930 мг, 1931 мг, 1932 мг, 1933 мг, 1934 мг, 1935 мг, 1936 мг, 1937 мг, 1938 мг, 1939 мг, 1940 мг, 1941 мг, 1942 мг, 1943 мг, 1944 мг, 1945 мг, 1946 мг, 1947 мг, 1948 мг, 1949 мг, 1950 мг, 1951 мг, 1952 мг, 1953 мг, 1954 мг, 1955 мг, 1956 мг, 1957 мг, 1958 мг, 1959 мг, 1960 мг, 1961 мг, 1962 мг, 1963 мг, 1964 мг, 1965 мг, 1966 мг, 1967 мг, 1968 мг, 1969 мг, 1970 мг, 1971 мг, 1972 мг, 1973 мг, 1974 мг, 1975 мг, 1976 мг, 1977 мг, 1978 мг, 1979 мг, 1980 мг, 1981 мг, 1982 мг, 1983 мг, 1984 мг, 1985 мг, 1986 мг, 1987 мг, 1988 мг, 1989 мг, 1990 мг, 1991 мг, 1992 мг, 1993 мг, 1994 мг, 1995 мг, 1996 мг, 1997 мг, 1998 мг, 1999 мг или 2000 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1700 мг до около 1900 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1700 мг, 1701 мг, 1702 мг, 1703 мг, 1704 мг, 1705 мг, 1706 мг, 1707 мг, 1708 мг, 1709 мг, 1710 мг, 1711 мг, 1712 мг, 1713 мг, 1714 мг, 1715 мг, 1716 мг, 1717 мг, 1718 мг, 1719 мг, 1720 мг, 1721 мг, 1722 мг, 1723 мг, 1724 мг, 1725 мг, 1726 мг, 1727 мг, 1728 мг, 1729 мг, 1730 мг, 1731 мг, 1732 мг, 1733 мг, 1734 мг, 1735 мг, 1736 мг, 1737 мг, 1738 мг, 1739 мг, 1740 мг, 1741 мг, 1742 мг, 1743 мг, 1744 мг, 1745 мг, 1746 мг, 1747 мг, 1748 мг, 1749 мг, 1750 мг, 1751 мг, 1752 мг, 1753 мг, 1754 мг, 1755 мг, 1756 мг, 1757 мг, 1758 мг, 1759 мг, 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787

мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг, 1840 мг, 1841 мг, 1842 мг, 1843 мг, 1844 мг, 1845 мг, 1846 мг, 1847 мг, 1848 мг, 1849 мг, 1850 мг, 1851 мг, 1852 мг, 1853 мг, 1854 мг, 1855 мг, 1856 мг, 1857 мг, 1858 мг, 1859 мг, 1860 мг, 1861 мг, 1862 мг, 1863 мг, 1864 мг, 1865 мг, 1866 мг, 1867 мг, 1868 мг, 1869 мг, 1870 мг, 1871 мг, 1872 мг, 1873 мг, 1874 мг, 1875 мг, 1876 мг, 1877 мг, 1878 мг, 1879 мг, 1880 мг, 1881 мг, 1882 мг, 1883 мг, 1884 мг, 1885 мг, 1886 мг, 1887 мг, 1888 мг, 1889 мг, 1890 мг, 1891 мг, 1892 мг, 1893 мг, 1894 мг, 1895 мг, 1896 мг, 1897 мг, 1898 мг, 1899 мг или 1900 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1 750 мг до около 1 850 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1 750 мг, 1 751 мг, 1 752 мг, 1 753 мг, 1 754 мг, 1 755 мг, 1 756 мг, 1 757 мг, 1 758 мг, 1 759 мг, 1 760 мг, 1 761 мг, 1 762 мг, 1 763 мг, 1 764 мг, 1 765 мг, 1 766 мг, 1 767 мг, 1 768 мг, 1 769 мг, 1 770 мг, 1 771 мг, 1 772 мг, 1 773 мг, 1 774 мг, 1 775 мг, 1 776 мг, 1 777 мг, 1 778 мг, 1 779 мг, 1 780 мг, 1 781 мг, 1 782 мг, 1 783 мг, 1 784 мг, 1 785 мг, 1 786 мг, 1 787 мг, 1 788 мг, 1 789 мг, 1 790 мг, 1 791 мг, 1 792 мг, 1 793 мг, 1 794 мг, 1 795 мг, 1 796 мг, 1 797 мг, 1 798 мг, 1 799 мг, 1 800 мг, 1 801 мг, 1 802 мг, 1 803 мг, 1 804 мг, 1 805 мг, 1 806 мг, 1 807 мг, 1 808 мг, 1 809 мг, 1 810 мг, 1 811 мг, 1 812 мг, 1 813 мг, 1 814 мг, 1 815 мг, 1 816 мг, 1 817 мг, 1 818 мг, 1 819 мг, 1 820 мг, 1 821 мг, 1 822 мг, 1 823 мг, 1 824 мг, 1 825 мг, 1 826 мг, 1 827 мг, 1 828 мг, 1 829 мг, 1 830 мг, 1 831 мг, 1 832 мг, 1 833 мг, 1 834 мг, 1 835 мг, 1 836 мг, 1 837 мг, 1 838 мг, 1 839 мг, 1 840 мг, 1 841 мг, 1 842 мг, 1 843 мг, 1 844 мг, 1 845 мг, 1 846 мг, 1 847 мг, 1 848 мг, 1 849 мг или 1 850 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1,760 мг до около 1,840 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1760 мг, 1761 мг, 1762 мг, 1763 мг, 1764 мг, 1765 мг, 1766 мг, 1767 мг, 1768 мг, 1769 мг, 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг, 1830 мг, 1831 мг, 1832 мг, 1833 мг, 1834 мг, 1835 мг, 1836 мг, 1837 мг, 1838 мг, 1839 мг или 1840 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1770 мг до около 1830 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1770 мг, 1771 мг, 1772 мг, 1773 мг, 1774 мг, 1775 мг, 1776 мг, 1777 мг, 1778 мг, 1779 мг, 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг,

1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг, 1820 мг, 1821 мг, 1822 мг, 1823 мг, 1824 мг, 1825 мг, 1826 мг, 1827 мг, 1828 мг, 1829 мг или 1830 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1780 мг до около 1820 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1780 мг, 1781 мг, 1782 мг, 1783 мг, 1784 мг, 1785 мг, 1786 мг, 1787 мг, 1788 мг, 1789 мг, 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг, 1810 мг, 1811 мг, 1812 мг, 1813 мг, 1814 мг, 1815 мг, 1816 мг, 1817 мг, 1818 мг, 1819 мг или 1820 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Например, в некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) от около 1790 мг до около 1810 мг, например, в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1790 мг, 1791 мг, 1792 мг, 1793 мг, 1794 мг, 1795 мг, 1796 мг, 1797 мг, 1798 мг, 1799 мг, 1800 мг, 1801 мг, 1802 мг, 1803 мг, 1804 мг, 1805 мг, 1806 мг, 1807 мг, 1808 мг, 1809 мг или 1810 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

В некоторых вариантах осуществления антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в виде разовой дозы (например, в день проведения терапии по переносу эмбриона) около 1800 мг (например, где антагонист рецептора окситоцина представляет собой (3*Z*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксим, представленный формулой (**II**)).

Введение, начиная в момент проведения терапии по переносу эмбриона

Соединения формулы (I) или (II) или другой антагонист рецептора окситоцина, описанный в настоящем документе, такой как эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, или их соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав, могут вводить субъекту во время переноса эмбриона, например, в пределах около 60 минут или менее от переноса эмбриона в матку субъекта. В таких случаях соединение можно вводить субъекту в одной дозе, например, в одной дозе от около 1500 мг от около 2100 мг, как описано в настоящем документе (например, в одной дозе около 1800 мг соединения формулы (I) или (II)), или в нескольких дозах меньшей силы действия, составляющих в целом от около 1500 мг до около 2100 мг, например, около 1800 мг. Разовую дозу соединения могут вводить, например, в момент начала процедуры переноса эмбриона. Например, соединения формулы (I) или (II) могут вводить субъекту при введении устройства для доставки эмбриона, такого как катетер, содержащий один или более эмбрионов, подлежащих переносу субъекту, в вагинальный канал субъекта. Дополнительно или альтернативно, соединение могут вводить субъекту при введении устройства для доставки эмбриона за пределы шейки матки в матку субъекта. Соединение могут вводить субъекту при выталкивании одного или более эмбрионов, подлежащих переносу из устройства для доставки эмбриона, и/или при извлечении устройства для доставки эмбриона из матки или вагинального канала субъекта. В некоторых вариантах осуществления несколько доз соединения вводят в

ходе всего процесса переноса эмбриона. Соединения формулы (I) или (II) могут вводить непрерывно в ходе всего процесса переноса эмбриона, например, путем непрерывного внутривенного введения.

Дозирование антагониста рецептора окситоцина, которое начали во время переноса эмбриона (например, в пределах 60 минут или менее от переноса эмбриона), могут продолжать после переноса эмбриона. Например, соединение могут вводить субъекту в виде одной или более дополнительных доз после переноса эмбриона, например, в виде нескольких повторных доз или доз с разной силой действия. Соединение могут вводить субъекту в виде одной или более дополнительных доз, вводимых, например, в пределах от около 1 часа до около 1 недели или более (например, в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более) после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Когда несколько доз соединения (I) или соединения (II) вводят субъекту после переноса эмбриона, субъекту могут вводить дополнительные дозы, например, с регулярными интервалами. Соединения формулы (I) или формулы (II) могут вводить субъекту после терапии по переносу эмбриона, например, в виде от 1 до 20 дополнительных доз за день, за неделю, за месяц или дольше. Например, соединение можно вводить субъекту после переноса эмбриона в виде не более 7 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа.

Введение, начиная с момента после завершения терапии по переносу эмбриона

Дозирование антагониста рецептора окситоцина (например, соединения формулы (I) или (II) или другого антагониста рецептора окситоцина, описанного в настоящем документе, такого как эпельсибан, ретосибан, барусибан или атозибан, или их соль, производное, вариант, кристаллическая форма или состав) могут начать после завершения процесса переноса эмбриона. Например, соединение формулы (I) или (II) можно вводить субъекту после переноса эмбриона в одной дозе (например, в одной дозе около 1800 мг соединения формулы (I) или (II)) или в нескольких дозах меньшей силы действия, составляющих в целом от около 1500 мг от около 2100 мг, например, около 1800 мг.

Соединение могут вводить субъекту в виде одной или более доз, вводимых, например, в пределах от около 1 часа до около 1 недели или более (например, в пределах около 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 60 часов, 72 часов, 84 часов, 96 часов, 108 часов, 120 часов, 132 часов, 144 часов, 156 часов, 168 часов, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней или более) после переноса одного или более эмбрионов субъекту. Когда несколько доз соединения (I) или соединения (II) вводят субъекту после переноса эмбриона, субъекту могут вводить дозы, например, с регулярными интервалами. Соединения формулы (I) или формулы (II) могут вводить субъекту после терапии по переносу эмбриона, например, в виде от 1 до 20 доз за день, за неделю, за месяц или дольше. Например, соединение можно вводить субъекту после переноса эмбриона в виде не более 7 доз (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 доз) за 24 часа.

Способы оценки уровней прогестерона в сыворотке

Используя композиции и способы, описанные в настоящем документе, специалист в данной области может оценить вероятность того, что субъект (например, субъект-человек), проходящий терапию по переносу эмбриона, получит пользу от лечения антагонистом рецептора окситоцина, путем сравнения концентрации

прогестерона в сыворотке субъекта с эталонным уровнем прогестерона. Например, врач-специалист в данной области может взять образец у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, в одной из множества временных точек в ходе процесса вспомогательной репродуктивной технологии. При сравнении концентрации прогестерона в сыворотке у субъекта с соответствующим эталонным уровнем прогестерона определение того, что субъект демонстрирует пониженную концентрацию прогестерона в сыворотке относительно эталонного уровня прогестерона, указывает на то, что субъект особенно хорошо подходит для лечения и может получить пользу (например, может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение) от лечения антагонистом рецептора окситоцина, таким как соединение формулы (I) или (II), или другим антагонистом рецептора окситоцина, описанным в настоящем документе или известным в данной области, таким как эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, до, одновременно с и/или после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта.

Например, образец могут получать у субъекта в день извлечения ооцита или яйцеклетки в случае использования для субъекта аутологичной гаметы для получения эмбриона ex vivo. В таких случаях эталонный уровень прогестерона может составлять от 1,0 нг/мл до 2,0 нг/мл, например, 1,0 нг/мл, 1,1 нг/мл, 1,2 нг/мл, 1,3 нг/мл, 1,4 нг/мл, 1,5 нг/мл, 1,6 нг/мл, 1,7 нг/мл, 1,8 нг/мл, 1,9 нг/мл или 2,0 нг/мл. Эталонный уровень прогестерона может составлять, например, 1,5 нг/мл в таких случаях. Врач может затем сравнить уровень прогестерона в образце (например, образце сыворотки), выделенном у субъекта, с эталонным уровнем прогестерона. Определение того, что субъект демонстрирует пониженную концентрацию прогестерона в сыворотке относительно эталонного уровня прогестерона, указывает на то, что субъект особенно хорошо подходит для лечения и может получить пользу (например, может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение) от лечения антагонистом рецептора окситоцина.

Дополнительно или альтернативно, образец могут получать у субъекта в день проведения процедуры по переносу эмбриона (например, после извлечения ооцита или яйцеклетки в случае использования для субъекта аутологичной гаметы для получения эмбриона ex vivo). В таких случаях эталонный уровень прогестерона может составлять от 200 нМ до 300 нМ или более, например, 320 нМ. Врач может затем сравнить уровень прогестерона в образце (например, образце сыворотки), выделенном у субъекта, с эталонным уровнем прогестерона. Определение того, что субъект демонстрирует пониженную концентрацию прогестерона в сыворотке относительно эталонного уровня прогестерона, указывает на то, что субъект особенно хорошо подходит для лечения и может получить пользу (например, может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение) от лечения антагонистом рецептора окситоцина.

Способы количественного анализа концентрации прогестерона в образце (например, образце сыворотки), выделенном у субъекта, известны в данной области и включают, например, конкурентные иммуноферментные анализы (ИФА), такие как описаны в патенте США № 9201077, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки. Антитела, которые способны специфически связываться с прогестероном и которые можно использовать в сочетании с анализами на обнаружение прогестерона, включают в себя антитела, получаемые и выпускаемые под номером доступа ATCC HB 8886, как описано в патенте США № 4720455, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Созревание фолликулов и извлечение ооцита/яйцеклетки

Можно использовать различные способы, чтобы индуцировать созревание фолликулов и выполнить извлечение ооцита (например, зрелого ооцита) в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления яйцеклетки или ооциты выделяют у субъекта в течение от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту, например, от около 2 дней до около 5 дней до переноса эмбриона. Яйцеклетки или ооциты, выделенные у субъекта, могут включать в себя зрелые ооциты, например, от 1 до 4 зрелых ооцитов, которые готовы к оплодотворению при контакте с одним или более спермиями. Яйцеклетки или ооциты могут быть выделены у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, или у донора, такого как семейный донор.

Субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, или донора можно готовить к забору яйцеклетки или ооцита путем контролируемой гиперстимуляции яичников, например, в соответствии со способами, описанными в настоящем документе или известными в данной области. Например, субъекту или донору можно вводить антагонист ГнРГ, чтобы предотвратить преждевременное повышение концентрации в сыворотке лютеинизирующего гормона (ЛГ). Дополнительно или альтернативно, окончательное созревание фолликулов может достигаться путем введения ХГЧ субъекту или донору перед выделением одной или более яйцеклеток или ооцитов. Например, ХГЧ могут вводить субъекту в виде разовой дозы или в виде нескольких доз, например, путем внутривенной инъекции в соответствии с процедурами, известными в данной области.

В некоторых вариантах осуществления субъекту или донору обеспечивают поддержание функции желтого тела после забора яйцеклетки или ооцита. Это можно осуществлять, например, путем введения субъекту или донору прогестерона после процедуры по забору. Например, прогестерон можно вводить субъекту или донору интравагинально в дозе от около 300 мг до около 600 мг. Прогестерон можно вводить субъекту в одной дозе или в нескольких дозах. Например, прогестерон могут вводить субъекту с регулярными интервалами, начиная в пределах около 24 часов после выделения одной или более яйцеклеток или ооцитов, например, в пределах 12 часов от извлечения, и продолжая в течение около 6 или более недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Качество и состояние эмбрионов

Эмбрионы для применения в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают в себя эмбрионы, которые находятся, например, на стадии развития эмбриона морулы или бластулы. Например, эмбрионы, которые могут быть перенесены субъекту, как описано в настоящем документе, включают в себя эмбрионы, которые содержат от 6 до 8 бластомеров непосредственно перед переносом одного или более эмбрионов субъекту. Бластомеры могут иметь приблизительно одинаковый размер в соответствии с оценкой с помощью визуальной микроскопии до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Эмбрионы для применения в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают эмбрионы, полученные, например, методами ЭКО или ИКСИ, известными в данной области. В некоторых вариантах осуществления эмбрионы являются свежеперенесенными в матку субъекта, например, в течение от около 1 дня до около 7 дней (например, от около 2 дней до около 5 дней) после выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта для ЭКО или ИКСИ. В некоторых вариантах осуществления один или более эмбрионов замораживают и криоконсервируют для долгосрочного хранения перед размораживанием и переносом субъекту. Способы криоконсервации эмбрионов известны в данной области и были описаны, например, в WO 1991/003935 и WO 2010/011766, описание каждого из которых

включено в настоящий документ посредством ссылки, так как они относятся к композициям и процедурам криоконсервации эмбрионов для долгосрочного хранения.

Способы оценки беременности

Методики оценки беременности для применения в сочетании с композициями и способами, описанными в настоящем документе, включают качественную и количественную оценки образца, выделенного у субъекта, такого как образец крови или мочи. Способы оценки беременности включают обнаружение присутствия и/или количества ХГЧ в образце, выделенном у субъекта. Это может достигаться, например, с помощью стандартных анализов связывания рецептора с лигандом, известных в данной области, например, посредством применения конкурентных анализов связывания радиолиганда, которые описаны для обнаружения ХГЧ в патенте США № 4094963, описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, так как оно относится к способам обнаружения ХГЧ в образцах субъектов для оценки беременности. Дополнительно или альтернативно, могут использоваться тест-полоски для определения концентраций ХГЧ, как описано, например, в патенте США № 7989217, описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, так как оно относится к способам обнаружения ХГЧ в образцах субъектов для оценки беременности. Образцы мочи, выделенные у субъекта, могут дополнительно анализировать для определения беременности, как описано, например, в патенте США № 4315908, описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, так как оно относится к способам обнаружения ХГЧ в образцах субъектов для оценки беременности.

Дополнительно или альтернативно, беременность могут оценивать путем обнаружения внутриутробного сердцебиения, например, сердцебиения эмбриона или развивающегося плода после успешной имплантации эмбриона. Композиции и способы обнаружения сердцебиения эмбриона и плода известны в данной области и описаны, например, в патентах США №№ 3780725 и 4437467, описание каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки, так как они относятся к способам обнаружения сердцебиения для оценки беременности у субъекта.

После переноса эмбриона, например, как описано в настоящем документе, субъекту могут сделать один или более тестов на беременность, например, используя одну или более из указанных выше процедур. Субъекту могут сделать тест на беременность в одной или более точек после завершения терапии по переносу эмбриона, например, через около 14 дней, около 6 недель, около 10 недель или более после переноса эмбриона и/или извлечения ооцита.

Фармацевтические композиции

Антагонисты рецептора окситоцина для применения с композициями и способами по изобретению могут быть составлены в фармацевтические композиции для введения субъекту, такому как субъект-человек женского пола, в биологически совместимой форме, пригодной для введения in vivo. Фармацевтическая композиция, содержащая антагонист рецептора окситоцина (например, соединение формулы (I) или (II) выше), может дополнительно содержать подходящий разбавитель, носитель или вспомогательное вещество. Антагонисты рецептора окситоцина могут вводить субъекту, например, перорально или путем внутривенной инъекции. В обычных условиях хранения и использования фармацевтическая композиция может содержать консервант, например, для предотвращения роста микроорганизмов. Традиционные процедуры и ингредиенты для выбора и получения подходящих составов описаны, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2012, 22nd ed.) и в The United States Pharmacopeia: The National Formulary (2015, USP 38

NF 33), содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки, так как они относятся к фармацевтически приемлемым составам для терапевтических композиций.

В некоторых вариантах осуществления соединение (II) вводят субъекту в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, в кристаллической форме. Например, соединение (II) могут вводить субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона, в кристаллической форме, которое демонстрирует характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции при около 7,05° 2θ, около 13,13° 2θ и около 23,34° 2θ. Например, соединение может демонстрировать характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции при около 7,05° 2θ, около 12,25° 2θ, около 13,13° 2θ, около 16,54° 2θ, около 18,00° 2θ, около 21,84° 2θ и около 23,34° 2θ. В некоторых вариантах осуществления соединение демонстрирует характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции, как указано в таблице 1 ниже.

Таблица 1. Характеристические пики порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) кристаллической формы соединения (**II**)

Пик XRPD (° 2θ)	***d*-расстояние (Å)**	**Интенсивность (%)**
7,05 ± 0,20	12,520 ± 0,354	45
12,25 ± 0,20	7,218 ± 0,117	36
13,13 ± 0,20	6,739 ± 0,102	55
14,16 ± 0,20	6,250 ± 0,088	8
16,54 ± 0,20	5,356 ± 0,064	38
18,00 ± 0,20	4,923 ± 0,054	36
18,77 ± 0,20	4,723 ± 0,050	34
21,32 ± 0,20	4,165 ± 0,039	5
21,84 ± 0,2	4,066 ± 0,037	36
23,34 ± 0,20	3,808 ± 0,032	100
24,08 ± 0,20	3,693 ± 0,030	14
24,67 ± 0,20	3,605 ± 0,029	1
25,45 ± 0,20	3,497 ± 0,027	27
25,69 ± 0,20	3,465 ± 0,027	8
26,45 ± 0,20	3,367 ± 0,025	10
27,09 ± 0,20	3,289 ± 0,024	2
28,05 ± 0,20	3,179 ± 0,022	14
28,56 ± 0,20	3,123 ± 0,021	3
29,26 ± 0,20	3,050 ± 0,020	16
30,72 ± 0,20	2,908 ± 0,018	2
31,00 ± 0,20	2,882 ± 0,018	3
31,19 ± 0,20	2,865 ± 0,018	5
33,19 ± 0,20	2,697 ± 0,016	2
33,60 ± 0,20	2,665 ± 0,015	6
34,36 ± 0,20	2,608 ± 0,015	4
34,75 ± 0,20	2,580 ± 0,014	2

35,91 ± 0,20	2,499 ± 0,013	2
36,52 ± 0,20	2,458 ± 0,013	3
37,38 ± 0,20	2,404 ± 0,012	2
37,70 ± 0,20	2,384 ± 0,012	1
38,73 ± 0,20	2,323 ± 0,012	3
39,11 ± 0,20	2,301 ± 0,011	2
39,80 ± 0,20	2.263 0,011	4

Было продемонстрировано, что указанная выше кристаллическая форма демонстрирует повышенную устойчивость к водной среде и физическому стрессу и подробно описана, например, в US 2016/0002160, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения формулы (I) или (II) могут вводить различными путями, например, перорально или внутривенно. В случае состава для перорального введения, например, соединение могут вводить в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят субъекту в форме таблетки, такой как диспергируемая таблетка. Диспергируемая таблетка может иметь, например, один или более, или все из следующих компонентов:

a. около 1–20% по массе силиката кальция;
b. около 0,1–20% по массе PVP30K;
c. около 0,01–5% по массе полоксамера 188;
d. около 0,5–20% по массе кроскармеллозы натрия;
e. около 1–90% по массе микрокристаллической целлюлозы 112;
f. около 1–90% по массе моногидрата лактозы;
g. около 0,01–0,5% по массе сахарина натрия и
h. около 0,1–10% по массе глицерил дибегената.

Например, диспергируемая таблетка может иметь следующий состав:

a. около 5% по массе силиката кальция;
b. около 1% по массе PVP30K;
c. около 2% по массе полоксамера 188;
d. около 5% по массе кроскармеллозы натрия;
e. около 1,5% по массе микрокристаллической целлюлозы 112;
f. около 47,8% по массе моногидрата лактозы;
g. около 0,2% по массе сахарина натрия и
h. около 4% по массе глицерил дибегената.

Было продемонстрировано, что указанные выше составы соединения (II) демонстрируют высокую кинетику поглощения при введении субъекту и подробно описаны, например, в US 2015/0164859, описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Фармацевтические композиции соединения (I) или (II) могут включать в себя стерильные водные растворы, дисперсии или порошки, например, для приготовления стерильных растворов или дисперсий для немедленного приема. Во всех случаях форма может быть стерилизована с использованием методик, известных в данной области, и может быть псевдоожижена до такой степени, чтобы ее можно было легко ввести субъекту, нуждающемуся в лечении.

Соединение для применения

В другом аспекте в изобретении предложен антагонист рецептора окситоцина (например, описанный в настоящем документе антагонист рецептора окситоцина) для применения в любом из описанных в настоящем документе способов. Например, изобретение относится к антагонисту рецептора окситоцина, такому как описанный в настоящем документе антагонист рецептора окситоцина, для применения в способе лечения субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, улучшения состояния имплантационной готовности субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, и/или снижения сократимости матки субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона. Способ может относиться, например, к любым одному или более этапам способа, упомянутым в настоящем документе.

Лекарственное средство

В другом аспекте в изобретении предложен антагонист рецептора окситоцина (например, описанный в настоящем документе антагонист рецептора окситоцина) для применения в производстве лекарственного средства для осуществления любых описанных в настоящем документе способов. Например, изобретение относится к антагонисту рецептора окситоцина, такому как описанный в настоящем документе антагонист рецептора окситоцина, для применения в производстве лекарственного средства для применения в способе лечения субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, улучшения состояния имплантационной готовности субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, и/или снижения сократимости матки субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона. Способ может относиться, например, к любым одному или более этапам способа, упомянутым в настоящем документе.

Примеры

Следующие примеры представлены для того, чтобы продемонстрировать рядовым специалистам в данной области описание того, как композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы, изготовлены и оценены, и предназначены для того, чтобы быть исключительно иллюстративными для настоящего раскрытия и не предназначены для ограничения объема того, что изобретатели считают своим изобретением.

Пример 1. Пероральное введение соединения (II) способствует успешной имплантации эмбриона и продлевает беременность у субъектов, проходящих терапию по переносу эмбриона

Материалы и способы

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании фазы 2 в параллельных группах для оценки эффективности соединения (II) при улучшении состояния имплантационной готовности и обеспечении успешной имплантации эмбриона у людей это соединение перорально вводили субъектам, проходящим терапию по переносу эмбриона, в дозах с разной силой действия. Всего 247 субъектов женского пола были выбраны для лечения на основе различных критериев включения. Из них 244 субъекта завершили исследование. Исследование было открыто для здоровых добровольцев женского пола в возрасте от 18 до 36 лет, которые ранее прошли не более одного цикла ЭКО или ИКСИ, который привел к отрицательному результату теста на беременность, как оценено путем обнаружения ХГЧ, несмотря на перенос по меньшей

мере одного эмбриона хорошего качества, который был определен как эмбрион, имеющий от шести до восьми бластомеров одинакового размера и формы в день переноса эмбриона, при этом ооплазма не имела гранулярности, отсутствовала мультинуклеация и максимальная фрагментация составляла 10%. Субъекты, включенные в исследование, имели по меньшей мере один функционирующий яичник, были способны взаимодействовать с исследователем и исследовательским персоналом и соблюдать требования протокола исследования. Сводные демографические данные о субъектах, включенных в исследование, представлены в таблице 2 ниже. Данные представлены в форме среднего значения (стандартное отклонение).

Таблица 2. Сводные демографические данные о субъектах, включенных в исследование

Параметр	**Единица**	**Плацебо**	**Соединение (II)**		
			Доза 100 мг	Доза 300 мг	Доза 900 мг
		n = 65	n = 62	n = 60	n = 60
Возраст	лет	31,5 (3,3)	31,5 (3,1)	31,8 (3,1)	31,1 (3,3)
Индекс массы тела	кг/м^2	23,37 (4,15)	23,86 (3,72)	23,72 (6,29)	23,65 (3,99)
Толщина эндометрия	мм	7,0 (2,9)	7,0 (2,8)	6,8 (2,4)	6,9 (2,9)
Извлечено ооцитов	n	11,0 (5,2)	10,3 (4,4)	11,7 (5,6)	10,2 (4,2)
Получено эмбрионов	n	6,6 (3,1)	6,2 (3,7)	7,3 (4,1)	5,9 (3,2)
Получено эмбрионов хорошего качества	n	3,7 (2,3)	3,6 (3,5)	4,4 (3,6)	3,5 (2,9)
Перенесено эмбрионов	% n = 1	60,0%	62,9%	60,0%	59,3%
	% n = 2	40,0%	37,1%	40,0%	40,7%
Перенос эмбрионов затруднен	%	1,50%	3,20%	1,70%	0,0%
Частота сокращений матки на момент переноса эмбриона	n/мин	2,01 (0,68)	2,05 (0,49)	1,97 (0,56)	2,12 (0,48)
Уровень в сыворотке P4 на момент переноса эмбриона	нМ	287 (156)	256 (155)	321 (155)	238 (130)
Уровень в сыворотке E2 на момент переноса эмбриона	пМ	4255 (2790)	3833 (2127)	4988 (2913)	4265 (2781)
Уровень в сыворотке соединения (II) на момент переноса эмбриона	нг/мл	Н/Д	484,1 (159,8)	1453,1 (453,8)	4159,0 (1367,7)

Субъекты, включенные в исследование, проходили начальный период скрининга, начиная не более чем за 12 недель до дня извлечения ооцитов у субъекта. В течение этого 12-недельного периода субъекты проходили физикальный и гинекологический осмотр при подготовке к забору ооцитов. Этот анализ включал регистрацию показателей жизненно важных функций субъектов, гематологию и биохимию образцов крови,

взятых у субъектов, анализ мочи и комплексное изучение анамнеза субъектов.

По завершении периода скрининга субъекты проходили контролируемую гиперстимуляцию яичников путем введения антагониста ГнРГ, чтобы предотвратить преждевременное повышение концентрации ЛГ в сыворотке. Одновременное предварительное лечение пероральными контрацептивами перед контролируемой гиперстимуляцией яичников было разрешено, однако не требовалось. Окончательное созревание фолликулов достигалось путем разового введения ХГЧ субъекту. Поддержание функции желтого тела осуществляли путем интравагинального введения микронизированного природного прогестерона в дозе 600 мг (лекарственные формы 3 x 200 мг) ежедневно, начиная за 6–24 часа до забора ооцитов. Введение прогестерона продолжали в течение по меньшей мере 6 недель после переноса эмбриона для субъектов с положительным тестом на беременность через 14 дней после переноса эмбриона. Извлеченные ооциты содержали по меньшей мере 1–4 зрелых ооцита (т. е. яйцеклетки), которые затем использовали для ЭКО или ИКСИ с целью получения эмбриона.

Процедуру переноса эмбриона выполняли через три дня после дня извлечения ооцитов (захват ооцитов + 3 дня). За субъектами, проходящими перенос эмбриона, наблюдали, прежде чем инициировать процедуру. Этот анализ включал в себя регистрацию показателей жизненно важных функций, а также трансвагинальное ультразвуковое исследование для оценки частоты сокращений матки и толщины эндометрия. Субъекты считались подходящими для переноса эмбриона, если было обнаружено, что частота сокращений матки была выше или равнялась 1,5 сокращения в минуту. Подходящим субъектам затем выполняли анализ образца крови для определения уровней в сыворотке E2 и P4 до лечения.

После подтверждения приемлемости субъектов рандомизировали в одну из четырех групп лечения: те, кто получает разовую дозу 100 мг соединения (II), разовую дозу 300 мг соединения (II), разовую дозу 900 мг соединения (II) или плацебо. Субъекты, получающие дозу 100 мг соединения (II), получали диспергируемые таблетки 2 x 50 мг. Субъекты, получающие дозу 300 мг соединения (II), получали диспергируемые таблетки 2 x 50 мг и диспергируемые таблетки 1 x 200 мг. Субъекты, получающие дозу 900 мг соединения (II), получали диспергируемые таблетки 2 x 50 мг и диспергируемые таблетки 4 x 200 мг. Субъектам, не получающим лечение соединением (II), вводили плацебо, например, в виде диспергируемых таблеток 2 x 50 мг и диспергируемых таблеток 4 x 200 мг. Субъекты не употребляли пищу или жидкость, за исключением воды, в течение 2 часов перед введением и в течение 1 часа после введения.

Субъектам вводили указанную дозу соединения (II) или плацебо приблизительно за 4 часа до переноса эмбриона. За около 30 минут до переноса эмбриона (приблизительно через 3,5 часа после введения соединения (II) или плацебо) выполняли трансвагинальное ультразвуковое исследование, чтобы зарегистрировать частоту сокращений матки, и выполняли анализ образца крови, чтобы получить измерение концентраций в сыворотке соединения (II), E2 и P4 после лечения. Через 4 часа после лечения соединением (II) или плацебо субъекты проходили перенос эмбриона под ультразвуковым контролем в соответствии со стандартными процедурами. Каждому субъекту переносили от одного до двух эмбрионов хорошего качества. Чтобы снизить сокращения матки на момент переноса эмбриона, использовали мягкие или ультрамягкие катетеры и избегали контакта с дном матки. Регистрировали любые трудности, возникающие в ходе процедуры переноса эмбриона, включая случаи, когда требовалось зондирование полости матки или расширение шейки матки, случаи, когда требовался более жесткий катетер, или случаи, когда в любой части катетера была обнаружена кровь.

Приблизительно через 1 час после переноса эмбриона субъекты проходили итоговое физикальное обследование, и затем их выписывали из клиники до первого визита последующего наблюдения, который

проходил через около 14 дней после извлечения ооцитов (захват ооцитов + 14 дней). В это время субъекты проходили физикальное обследование, а также анализ образца крови для оценки беременности с помощью ХГЧ. Субъекты с положительным результатом теста на беременность продолжали участие в исследовании, и им назначали обследования последующего наблюдения через около 6 недель после переноса эмбриона и через около 10 недель после извлечения ооцитов (захват ооцитов + 10 недель). Субъектам, которые возвращались для обследования через около 6 недель после переноса эмбриона, делали ультразвуковое исследование. Состояние беременности контролировали путем обнаружения сердцебиения эмбриона. Субъектам, которые демонстрировали рождение живого ребенка в ходе исследования, назначали консультации последующего наблюдения для оценки физического состояния субъектов.

Статистический анализ

Частоту ошибок I рода для двустороннего критерия, равную 0,1 (что соответствует частоте ошибок I рода для одностороннего критерия, равной 0,05), использовали для анализа данных, полученных в этом исследовании. Субъекты с отрицательным результатом анализа крови на беременность через 14 дней после извлечения ооцитов считались отрицательными для последующих критериев эффективности (например, тесты на беременность через 6 недель после переноса эмбриона и через 10 недель после извлечения ооцитов, а также частота случаев рождения живого ребенка).

Анализ частоты случаев беременности через 6 недель после переноса эмбриона проводили с помощью теста Кохрана-Армитажа на наличие линейного тренда в пропорциях, используя все группы лечения в качестве переменной по порядковой шкале. Вторичный анализ проводили путем подбора модели логистической регрессии с дозой в качестве ковариаты и тестирования того, равнялся ли наклон нулю. Поскольку более высокая частота случаев беременности может наблюдаться при возрастающем количестве перенесенных эмбрионов, изучали любой потенциальный эффект количества перенесенных эмбрионов на эффективность, например, с использованием коэффициента переноса эмбрионов в качестве ковариаты. Кроме того изучали потенциальное взаимодействие коэффициента переноса эмбрионов в зависимости от дозы и времени. Также изучали любой потенциальный эффект трудностей при переносе эмбриона на эффективность. Также изучали любой возможный эффект между участками.

Сравнения отдельных доз относительно плацебо проводили с помощью точного критерия Фишера и в качестве контрастов в пределах моделей логистической регрессии. Были получены соответствующие доверительные интервалы. Для этих отдельных сравнений не планировали никакого учета множественности сравнений.

Положительный результат анализа крови на беременность через 14 дней после извлечения ооцитов и наличие сердцебиения эмбриона через 10 недель после извлечения ооцитов оценивали таким же образом, как описано выше. Изменение частоты сокращений матки за период от исходного уровня до момента переноса эмбриона анализировали с помощью теста суммы рангов Вилкоксона путем сравнения частоты сокращений матки, связанной с каждой дозой, с такой частотой, наблюдаемой у пациентов, получавших плацебо.

Для описательной статистики концентраций в плазме соединения (II), E2 и P4 концентрациям ниже предела количественного определения (ПКО) присваивали значение ноль, а результаты представляли, если по меньшей мере 2/3 значений в плазме на каждую временную точку были выше ПКО.

Результаты

Обобщенные результаты клинического исследования по всем субъектам, которые участвовали в

исследовании, показаны в таблице 3 ниже. Первичные параметры, представляющие интерес, включали в себя относительное изменение сократимости матки, частоту случаев наличия беременности через около 14 дней и 6 недель после переноса эмбриона, частоту случаев наличия беременности через 10 недель после извлечения ооцитов, а также частоту случаев рождения живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере 24 недели.

Таблица 3. Результаты лечения соединением (II) среди всех субъектов, которые участвовали в клиническом исследовании

Параметр	**Плацебо**	**Соединение (II)**			
		Доза 100 мг	Доза 300 мг	Доза 900 мг	Все дозы
	n = 65	n = 62	n = 60	n = 60	n = 182
Относительные изменения сокращений матки	0,0%	-8,7%	-4,0%	-13,3%	
	Тест суммы рангов Вилкоксона	p = 0,30	p = 0,72%	p = 0,05	p = 0,14
Положительный тест на беременность через 14 дней после переноса эмбриона	50,8%	56,5%	50,0%	53,3%	
	Точный критерий Фишера	p = 0,59	p = 1,00	p = 0,86	
	Логистическая модель*	p = 0,52	p = 0,93	p = 0,77	Тест тренда p = 0,96
Частота продолжающейся беременности через 6 недель после переноса эмбриона	33,8%	46,8%	35,0%	46,7%	42,9%
	Точный критерий Фишера	p = 0,15	p = 1,00	p = 0,15	p = 0,24
	Логистическая модель II**	p = 0,09	p = 0,99	p = 0,12	Тест тренда p = 0,33
Частота продолжающейся беременности через 10 недель после извлечения ооцитов	29,2%	43,5%	35,0%	45,0%	41,2%
	Точный критерий Фишера	p = 0,10	p = 0,57	p = 0,09	p = 0,10
	Логистическая модель	p = 0,10	p = 0,49	p = 0,07	Тест тренда p = 0,15
Частота случаев рождения живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере 24 недели	29,2%	40,3%	35,0%	43,3%	39,6%
	Точный критерий Фишера	p = 0,20	p = 0,57	p = 0,14	p = 0,18
	Логистическая модель	p = 0,19	p = 0,49	p = 0,10	Тест тренда p = 0,20

*Логистическая модель: Конечная точка как зависимая переменная, и лечение, участок и коэффициент

переноса эмбрионов как независимая переменная

**Логистическая модель II: Конечная точка как зависимая переменная, и лечение как независимая переменная

В ходе анализа было отмечено, что субъекты в группе лечения с дозой 300 мг соединения (II) демонстрировали повышенные концентрации в сыворотке P4 до лечения по сравнению с остальными субъектами исследования (таблица 2). Эти повышенные уровни P4 указывают на повышенную концентрацию P4 в день забора ооцитов у субъекта и могут отображать концентрацию P4 от 1,0 нг/мл до 2,0 нг/мл, например концентрацию P4 1,5 нг/мл, в день забора ооцитов. Было обнаружено, что эффект соединения (II) был особенно сильным среди субъектов, которые не демонстрировали повышенную сывороточную концентрацию P4 на момент переноса эмбриона, и таким образом, вероятно, не демонстрируют концентрацию P4 на уровне 1,5 нг/мл или выше в день забора ооцитов. В таблице 4 ниже приведены обобщенные данные по частоте случаев беременности через 6 недель после переноса эмбриона, демонстрируемому субъектами из каждого квартиля сывороточной концентрации P4 до лечения.

Таблица 4. Частота случаев беременности приблизительно через 6 недель после переноса эмбриона по квартилям сывороточной концентрации P4 до лечения

Частота продолжающейся беременности через 6 недель после переноса эмбриона	Квартиль концентрации в сыворотке [P4] до введения дозы				
Частота	1	2	3	4	Всего
Отрицательный	32 (51,61%)	37 (59,68%)	33 (54,10%)	45 (72,58%)	147
Положительный	30 (48,39%)	25 (40,32%)	28 (45,90%)	17 (27,42%)	100
Всего	62	62	61	62	247

В таблице 5 ниже представлены обобщенные данные о частоте случаев рождения живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере 24 недели, (i) продемонстрированных всеми субъектами, и (ii) за исключением субъектов, которые продемонстрировали концентрацию в сыворотке P4 до лечения из верхнего квартиля этой метрики.

Таблица 5. Частота случаев рождения живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере 24 недели среди субъектов из всех квартилей концентрации в сыворотке P4 до лечения и за исключением субъектов из верхнего квартиля этой метрики

Частота случаев рождения живого ребенка на	Частота

гестационном сроке по меньшей мере 24 недели						
Популяция субъектов	Кол-во перенесенных эмбрионов	Плацебо	Доза 100 мг	Доза 300 мг	Доза 900 мг	Все дозы
Все квартили P4	1	11/39 (28,21%)	13/39 (33,33%)	12/36 (33,33%)	14/35 (40,00%)	39/110 (35,45%)
		Точный критерий Фишера	p = 0,81	p = 0,80	p = 0,33	p = 0,44 Тест тренда: p = 0,24
	2	8/26 (30,77%)	12/23 (52,17%)	9/24 (37,50%)	12/24 (50,00%)	33/71 (46,48%)
		Точный критерий Фишера	p = 0,15	p = 0,77	p = 0,25	p = 0,25 Тест тренда: p = 0,31
За исключением верхнего квартиля P4	1	9/30 (30,00%)	11/34 (32,35%)	10/22 (45,45%)	13/29 (44,83%)	34/85 (40,00%)
		Точный критерий Фишера	p = 1,00	p = 0,38	p = 0,29	p = 0,39 Тест тренда: p = 0,16
	2	6/19 (31,58%)	8/16 (50,00%)	7/13 (53,85%)	12/20 (60,00%)	27/49 (55,10%)
		Точный критерий Фишера	p = 0,32	p = 0,28	p = 0,11	p = 0,11 Тест тренда: p = 0,08

В совокупности эти данные демонстрируют, что более низкую общую частоту случаев беременности наблюдали среди субъектов с повышенными концентрациями в сыворотке P4 до введения дозы. При ретроспективном анализе полученных данных по отношению к субъектам из квартилей 1–3 концентраций в сыворотке P4 до введения дозы наблюдали усиленный терапевтический эффект соединения (II) (Фиг. 3–5). Этот анализ обобщен в Таблице 6 ниже. В совокупности эти данные демонстрируют, что лечение соединением

(II) приводит к общему увеличению частоты случаев беременности и рождения живого ребенка в группах лечения по сравнению с группой плацебо значительным дозозависимым образом ($p < 0,02$).

Таблица 6. Результаты лечения соединением (II) за исключением субъектов из Q4 концентрации в сыворотке P4 до лечения

Параметр	**Плацебо**	**Соединение (II)**			
		Доза 100 мг	Доза 300 мг	Доза 900 мг	Все дозы
	n = 49	n = 50	n = 35	n = 49	n = 134
Положительный тест на беременность через 14 дней после переноса эмбриона	53,1%	54,0%	62,9%	59,2%	
	Точный критерий Фишера	p = 1,00	p = 0,50	p = 0,68	p = 0,61
					Тест тренда p = 0,42
Частота продолжающейся беременности через 6 недель после переноса эмбриона	36,7%	44,0%	48,6%	53,1%	48,5%
	Точный критерий Фишера	p = 0,54	p = 0,37	p = 0,15	p = 0,18
					Тест тренда p = 0,095
Частота продолжающейся беременности через 10 недель после извлечения ооцитов	30,6%	42,0%	48,6%	51,0%	47,0%
	Точный критерий Фишера	p = 0,30	p = 0,11	p = 0,064	p = 0,063
					Тест тренда p = 0,035
Частота случаев рождения живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере 24 недели	15/49; 30,6%	19/50; 38,0%	17/35; 48,6%	25/49; 51,0%	61/134; 45,5%
	Точный критерий Фишера	p = 0,53	p = 0,11	p = 0,064	p = 0,090
					Тест тренда p = 0,025
Абсолютное увеличение частоты случаев рождения живого ребенка по сравнению с плацебо		7,4%	18,0%	20,4%	14,9%
Относительное увеличение частоты случаев рождения живого ребенка по сравнению с плацебо		24,2%	58,8%	66,7%	48,7%

Этот ретроспективный анализ выявил, что субъекты, демонстрирующие повышенную концентрацию

в сыворотке P4 в день переноса эмбриона, также продемонстрировали повышенную концентрацию в сыворотке P4 в день извлечения ооцитов, например, концентрацию в сыворотке P4 выше порогового уровня 1,5 нг/мл. В таблице 7 ниже обобщено количество субъектов, для которых были доступны данные, которые демонстрировали концентрацию в сыворотке P4 выше 1,5 нг/мл в день извлечения ооцитов до введения ХГЧ, чтобы индуцировать окончательное созревание фолликулов.

Таблица 7. Субъекты, которые демонстрировали концентрацию в сыворотке P4 выше 1,5 нг/мл в день извлечения ооцитов до введения ХГЧ

Популяция субъектов	**Плацебо**	**Соединение (II)**			**Всего**
		Доза 100 мг	Доза 300 мг	Доза 900 мг	
P4 в сыворотке выше чем 1,5 нг/мл в день извлечения ооцитов	1/24 (4,17%)	1/23 (4,35%)	5/24 (20,83%)	2/23 (8,70%)	9/94 (9,57%)

Как показано в таблице 7, группа лечения с дозой 300 мг содержала самую высокую пропорцию субъектов, имеющих концентрацию в сыворотке P4 более чем 1,5 нг/мл в день извлечения ооцитов до введения ХГЧ. В таблице 2 выше показано, что субъекты в группе лечения с дозой 300 мг продемонстрировали также повышенную концентрацию в сыворотке P4 в день переноса эмбриона (например, среднюю концентрацию в сыворотке P4 около 320 нМ). Взятые вместе, эти данные демонстрируют, что субъекты, демонстрирующие повышенную концентрацию в сыворотке P4 в день переноса эмбриона, например, 320 нМ или выше, также продемонстрировали повышенную концентрацию в сыворотке P4 в день извлечения ооцитов, например, 1,5 нг/мл или выше.

Как описано выше, исключение из анализа субъектов из верхнего квартиля концентрации в сыворотке P4 выявило особенно устойчивый терапевтический эффект соединения (II). Провели регрессионный анализ для количественного определения способности концентрации в сыворотке прогестерона до лечения в день переноса эмбриона служить в качестве отрицательного предиктора клинической беременности. Этот регрессионный анализ обобщен в таблице 8 ниже.

Таблица 8. Регрессионная модель применимости сывороточной концентрации P4 до лечения в качестве отрицательного предиктора клинической беременности

Параметр регрессии	**Переменная**		
	E2 в сыворотке до лечения	P4 в сыворотке до лечения	Кол-во перенесенных эмбрионов
N	245	245	245
Скорректированное отношение шансов	1,05	0,78	1,72
90% доверительный интервал	0,66–1,44	0,65–0,93	1,10–3,69

скорректированного отношения шансов			
P-значение	0,40	0,020	0,045

Как показано в таблице 8, идентифицировали значительную отрицательную зависимость между концентрацией в сыворотке прогестерона до лечения и частотой случаев клинической беременности.

В настоящее время было обнаружено, что соединение (II) может способствовать временной сверхэкспрессии PGF2α и последующему подавлению передачи сигналов PGF2α, например, путем десенсибилизации рецептора PGF2α. Эта повышенная экспрессия PGF2α и последующее ослабление передачи сигналов PGF2α может в свою очередь улучшать состояние имплантационной готовности к экзогенно вводимым эмбрионам. Следует отметить, что P4 является отрицательным регулятором экспрессии PGF2α, что может объяснять, почему соединение (II) оказывает особенно сильный терапевтический эффект на субъектов, которые не демонстрируют повышенные концентрации в сыворотке P4 до лечения.

Взятые вместе, данные, полученные в этом исследовании, демонстрируют способность соединения (II) способствовать состоянию имплантационной готовности, снижать вероятность неудачной имплантации эмбриона у субъектов, проходящих терапию по переносу эмбриона, и продлевать беременность у таких субъектов до разных гестационных сроков, а также способность концентрации в сыворотке P4 до лечения служить в качестве прогностического индикатора склонности субъекта получить пользу от лечения антагонистом рецептора окситоцина в ходе процедур вспомогательной репродуктивной технологии.

Пример 2. Введение антагониста рецептора окситоцина субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона, на основе сывороточного уровня прогестерона у субъекта до лечения

Используя композиции и способы, описанные в настоящем документе, квалифицированный специалист может оценить вероятность того, что субъект-человек, проходящий терапию по переносу эмбриона, получит пользу от лечения антагонистом рецептора окситоцина, путем сравнения концентрации прогестерона в сыворотке субъекта с эталонным уровнем прогестерона. Например, на основе концентрации прогестерона в сыворотке субъекта до лечения практикующий специалист в данной области может определить, продемонстрирует ли субъект улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение антагонистом рецептора окситоцина. Такое определение может впоследствии обосновать решение практикующего специалиста о том, вводить ли субъекту антагонист рецептора окситоцина, такой как соединение формулы (I) или (II) пирролидин-3-он оксим или другой антагонист рецептора окситоцина, описанный в настоящем документе или известный в данной области, такой как эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, или их соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав.

Например, врач-специалист в данной области может взять образец у субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, в день извлечения ооцита или яйцеклетки в случае использования для субъекта аутологичной гаметы для получения эмбриона ex vivo. В таких случаях эталонный уровень прогестерона может составлять от 1,0 нг/мл до 2,0 нг/мл, например, 1,0 нг/мл, 1,1 нг/мл, 1,2 нг/мл, 1,3 нг/мл, 1,4 нг/мл, 1,5 нг/мл, 1,6 нг/мл, 1,7 нг/мл, 1,8 нг/мл, 1,9 нг/мл или 2,0 нг/мл. Эталонный уровень прогестерона может составлять, например, 1,5 нг/мл в таких случаях. Врач может затем сравнить уровень прогестерона в образце (например, образце сыворотки), выделенном у субъекта, с эталонным уровнем прогестерона. Определение того, что субъект демонстрирует пониженную концентрацию прогестерона в сыворотке относительно эталонного уровня прогестерона, указывает на то, что субъект особенно хорошо подходит для лечения и

может получить пользу (например, может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение) от лечения антагонистом рецептора окситоцина. При осуществлении такого определения врач может затем ввести субъекту антагонист рецептора окситоцина. антагонист рецептора окситоцина могут вводить субъекту до, одновременно с и/или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Дополнительно или альтернативно, врач может взять образец (например, образец сыворотки) у субъекта в день проведения процедуры по переносу эмбриона (например, после извлечения ооцита или яйцеклетки в случае использования для субъекта аутологичной гаметы для получения эмбриона ex vivo). В таких случаях эталонный уровень прогестерона может составлять от 200 нМ до 300 нМ или более, например, 320 нМ. Врач может затем сравнить уровень прогестерона в образце (например, образце сыворотки), выделенном у субъекта, с эталонным уровнем прогестерона. Определение того, что субъект демонстрирует пониженную концентрацию прогестерона в сыворотке относительно эталонного уровня прогестерона, указывает на то, что субъект особенно хорошо подходит для лечения и может получить пользу (например, может продемонстрировать улучшенное состояние имплантационной готовности в ответ на лечение) от лечения антагонистом рецептора окситоцина. При осуществлении такого определения врач может затем ввести субъекту антагонист рецептора окситоцина. антагонист рецептора окситоцина могут вводить субъекту до, одновременно с и/или после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

Пример 3. Благоприятное воздействие антагониста рецептора окситоцина и метаболический профиль соединения (II)

Используя композиции и способы, описанные в настоящем документе, специалист в данной области может вводить антагонист рецептора окситоцина субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона, такой как антагонист рецептора окситоцина, представленный формулой (I), например, соединение (II), чтобы способствовать улучшению состояния имплантационной готовности, снизить вероятность неудачной имплантации эмбриона и/или предотвратить выкидыш у субъекта после переноса одного или более эмбрионов в матку субъекта. Когда соединение (II) вводят как антагонист рецептора окситоцина, может быть особенно предпочтительным вводить соединение (II) в по существу чистой форме в отношении его (3*E*)-диастереомера, (3*E*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-1-[(2'-метил-1,1'-бифенил-4-ил)карбонил]пирролидин-3-он *O*-метилоксима, например, в форме, содержащей менее 15%, менее 10%, менее 5%, менее 1% или менее 0,1% (3*E*)-диастереомера. Это преимущество является результатом открытия того, что по существу чистое соединение (II) демонстрирует превосходную способность ингибировать спонтанные сокращения матки по сравнению с по существу чистым (3*E*)-диастереомером. Сократимость матки является одним компонентом состояния имплантационной готовности, а повышенная сократимость матки может привести к выталкиванию эмбриона из матки и неудачной имплантации эмбриона. Такое неожиданное различие ингибирования сократимости матки между соединением (II) и его (3*E*)-диастереомером описано, например, в патенте США № 9670155. Как описано, существует дозозависимое уменьшение спонтанных сокращений матки при введении по существу чистого соединения (II) в дозах 10, 30 и 60 мг/кг анестезированным беременным крысам на поздних сроках. Ингибирование спонтанных сокращений матки на от около 10% до около 20% наблюдали через 5–15 минут после перорального введения по существу чистого соединения (II), а ингибирование на около 42% наблюдали через 170–180 минут после перорального введения по существу чистого соединения (II) в дозе 60 мг/кг. Было обнаружено, что ингибирующая активность по существу чистого соединения (II) по отношению к

сокращениям матки была значительно выше, чем такая активность по существу чистого (3*E*)-диастереомера, при использовании такого же носителя и в таком же модельном организме.

Такая разница ингибирующей активности приводит к важной клинической пользе, так как по существу чистое соединение (II) могут вводить субъекту в более низкой терапевтически эффективной дозе по сравнению с (3*E*)-диастереомером или изомерной смесью обоих соединений.

В дополнение к демонстрированию разной ингибирующей активности по существу чистое соединение (II) демонстрирует превосходные метаболические свойства по сравнению со своим (3*E*)-диастереомером. Было обнаружено, что по существу чистое соединение (II) преимущественно метаболизируется изоформой 3A4 цитохрома P450 (CYP3A4), тогда как по существу чистый (3*E*)-диастереомер преимущественно метаболизируется изоформами 2D6 (CYP2D6) и 2C19 (CYP2C19) цитохрома P450.

Для измерения метаболических свойств по существу чистого соединения (II) и его (3*E*)-диастереомера провели анализы стабильности микросом. Эти эксперименты были разработаны для изучения метаболизма по существу чистого соединения (II) и его (3*E*)-диастереомера отдельно цитохромом P450 (CYP) или в комбинации с уридин-5'-дифосфоглюкуронозил-трансферазой (УГТ). По существу чистое соединение (II) и его (3*E*)-диастереомер каждый инкубировали в концентрации 3 мкМ с объединенными микросомами печени и соответствующими кофакторами для цитохрома P450 отдельно или в комбинации с УГТ. В пяти временных точках в течение 45-минутного эксперимента соединения анализировали путем жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС). Рассчитывали значения внутреннего клиренса (CL_{int}) со стандартной ошибкой (СО CL_{int}) и метаболический период полужизни ($t_{½}$), они указаны в таблице 9 ниже.

Таблица 9. Метаболизм по существу чистых (3*Z*) и (3*E*) изомеров цитохромом P450, отдельно или в комбинации с УГТ

Соединение	Метаболическая стабильность — CYP				Метаболическая стабильность — CYP/УГТ			
	CL_{int} (мкл/мин/мг белка)	СО CL_{int}	$t_{½}$ (мин)	n	CL_{int} (мкл/мин/мг белка)	СО CL_{int}	$t_{½}$ (мин)	n
Соединение (II)	11,6	3,74	120	5	9,33	3,87	149	5
Изомер (3*E*)	6,40	3,49	216	5	5,38	3,32	258	5
Соотношение Z/E			0,56				0,58	

Как показано в таблице 9, метаболическая стабильность каждого из по существу чистого соединения (II) и его (3*E*)-диастереомера в присутствии кофакторов, необходимых для активности цитохрома P450, аналогична метаболической стабильности каждого изомера в присутствии кофакторов, необходимых для объединенной активности цитохрома P450 и УГТ, указывая на то, что цитохром P450 в первую очередь отвечает за метаболическую деградацию каждого изомера.

Чтобы определить селективность каждой из изоформ CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19 цитохрома P450, по существу чистое соединение (II) и его (3*E*)-диастереомер каждый инкубировали в концентрации 5 мкМ с

каждой из изоформ CYP3A4, CYP2C19 и CYP2D6. В пяти временных точках в течение 45-минутного эксперимента соединения анализировали путем ЖХ-МС/МС. Процент каждого соединения, оставшегося в каждой временной точке, вместе с метаболическими периодами полужизни каждого соединения в присутствии каждой изоформы цитохрома P450 указаны в таблицах 10–12 ниже.

Таблица 10. Метаболизм по существу чистых изомеров (3*Z*) и (3*E*) изоформой CYP3A4

Соединение	$t_{½}$ (мин)	n	Оставшееся соединение (% соединения, присутствующего в t = 0 мин)				
			0 мин	5 мин	15 мин	30 мин	45 мин
Соединение (II)	73,7	5	100	86,5	75,9	67,3	63,9
Изомер (3*E*)	281	5	100	107	88,8	92,5	92,2
Соотношение Z/E	0,26[a]						

[a]t-критерий Стьюдента: p = 0,37

Таблица 11. Метаболизм по существу чистых изомеров (3*Z*) и (3*E*) изоформой CYP2D6

Соединение	$t_{½}$ (мин)	n	Оставшееся соединение (% соединения, присутствующего в t = 0 мин)				
			0 мин	5 мин	15 мин	30 мин	45 мин
Соединение (II)	14,5	5	100	80,3	50,5	22,5	12,2
Изомер (3*E*)	5,62	4	100	49,3	14,1	2,43	0,845
Соотношение Z/E	2,6[b]						

[b]t-критерий Стьюдента: p < 0,0001

Таблица 12. Метаболизм по существу чистых изомеров (3*Z*) и (3*E*) изоформой CYP2C19

Соединение	$t_{½}$ (мин)	n	Оставшееся соединение (% соединения, присутствующего в t = 0 мин)				
			0 мин	5 мин	15 мин	30 мин	45 мин
Соединение (II)	60,4	5	100	93,7	79,1	67,8	59,9
Изомер (3*E*)	41,4	5	100	87,6	82,7	57,1	47,4
Соотношение Z/E	1,5[c]						

[c]t-критерий Стьюдента: p = 0,016

Данные, показанные в таблицах 10–12, демонстрируют, что по существу чистое соединение (II) преимущественно метаболизируется изоформой CYP3A4 цитохрома P450, тогда как по существу чистый (3*E*)-диастереомер преимущественно метаболизируется изоформами CYP2D6 и CYP2C19 цитохрома P450. Селективность, продемонстрированная этими изоформами цитохрома P450, обеспечивает значительную клиническую пользу. Аллельная вариация изоформ CYP2D6 и CYP2D19 коррелировала со сниженным метаболизмом лекарственного средства in vivo в определенных сегментах популяции (см., например, Lynch et al., Am. Fam. Physician 76:391-396, 2007; описание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки). Например, согласно Lynch, 7 процентов белокожих людей и 2–7 процентов чернокожих людей являются медленными метаболизаторами лекарственных средств, зависимых от CYP2D6, и каждый пятый азиат является медленным метаболизатором лекарственных средств, зависимых от CYP2C19. Ввиду открытия того, что по существу чистое соединение (II) преимущественно метаболизируется CYP3A4, ожидается, что это соединение продемонстрирует более однородные терапевтические профили и профили токсичности, чем по существу чистый (3*E*)-диастереомер.

Пример 4. Соединение (II) снижает сократимость матки и увеличивает эндометриальный кровоток, модулируя экспрессию различных генов в процессе

Эксперименты, описанные в данном примере, проводили как часть рандомизированного двойного слепого клинического исследования, направленного на дополнительное объяснение механизма действия, посредством которого соединение (II) повышает вероятность успешной имплантации эмбриона у пациентов, проходящих процедуры по переносу эмбриона, и снижает вероятность выкидыша. В клиническом исследовании оценивали способность соединения (II) уменьшать сокращения матки и увеличивать эндометриальную перфузию, оба из которых улучшают состояние имплантационной готовности матки, тем самым способствуя имплантации эмбриона, снижая вероятность выкидыша и в конечном итоге повышая вероятность наступления беременности и рождения живого ребенка. В клиническом исследовании дополнительно анализировали эффекты соединения (II) на экспрессию различных генов в эндометрии.

Дизайн клинического исследования

Рандомизированное двойное слепое исследование проводили в центре клинических исследований, расположенном на территории Великобритании, при участии 42 здоровых добровольцев женского пола в возрасте от 18 до 37 лет, которые получали гормональный препарат, идентичный препарату, применяемому для лечения бесплодных пациентов перед переносом замороженного и размороженного эмбриона, до введения разовой пероральной дозы 900 мг или 1800 мг соединения (II) или соответствующего плацебо.

В частности, субъекты предварительно получали валерат эстрадиола в дозе 2 мг, вводимой 3 раза в день (TID) в течение 16 дней. После введения валерата эстрадиола вводили вагинальный прогестерон в дозе 200 мг TID. В день, соответствующий дню 5 от переноса эмбриона, субъекты получали разовое пероральное введение соединения (II) в количестве 900 мг или 1800 мг или соответствующего плацебо.

Оценки фармакодинамики проводили при t = 0 часов, 4 часа, 8 часов и 24 часа после лечения соединением (II) или плацебо. Эти оценки включали в себя измерения сокращений матки с помощью ультразвука и маточной перфузии с помощью энергетического допплера в 3D-режиме. После проведения последней оценки фармакодинамики при t = 24 часа после лечения соединением (II) или плацебо выполняли биопсию эндометрия для изучения потенциального эффекта соединения (II) на экспрессию генов в эндометрии.

Статистический анализ

Рассчитывали срединное значение изменения частоты сокращений матки и индексов эндометриальной васкуляризации (в частности, индекса эндометриального кровотока (FI), индекса васкуляризации (VI) и индекса васкулярного кровотока (VFI)). Проводили поисковые непараметрические анализы ANCOVA для оценки различий каждой дозы соединения (II) (900 мг или 1800 мг) и плацебо в отношении количества сокращений матки в минуту и доли субъектов с менее чем одним сокращением матки в минуту при t = 4 часа, 8 часов и 24 часа после введения дозы. Индексы эндометриальной васкуляризации, указанные выше, сравнивали для каждой дозы соединения (II) (900 мг или 1800 мг) и плацебо при t = 4 часа, 8 часов и 24 часа после введения дозы, используя аналогичные способы. Различия эндометриальной экспрессии мРНК определяли и оценивали на предмет статистической значимости.

Эффекты соединения (II) на состояние имплантационной готовности

Как показано на Фиг. 6, соединение (II) достигает максимальной концентрации через около 4 часа после перорального введения дозы 900 мг или 1800 мг.

Результаты, показанные на Фиг. 7–10, подтверждают способность соединения (II) уменьшать сокращения матки (Фиг. 7) и вызывать заметное и устойчивое увеличение эндометриального кровотока, как оценено путем мониторинга индекса эндометриального кровотока (FI, Фиг. 8), индекса васкуляризации (VI, Фиг. 9) и индекса васкулярного кровотока (VFI, Фиг. 10) субъекта. Взятые вместе, эти активности улучшают состояние имплантационной готовности матки, создавая среду, в которой эндометрий, вероятно, успешно примет перенесенный эмбрион.

Кроме того, поскольку эти данные были получены от субъектов, которые получали гормональный препарат, имитирующий препарат у пациентов, проходящих перенос замороженного и размороженного эмбриона, эти данные в особенности подтверждают эффективность соединения (II) при обеспечении успешной имплантации эмбрионов, которые ранее были криоконсервированы и разморожены.

Взятые вместе, результаты этих экспериментов не только демонстрируют, что соединение (II) достигает дозозависимого уменьшения сократимости матки, но также и что соединение (II) вызывает увеличение маточного кровотока. Эти эффекты объединяются для образования среды, в которой эндометрий демонстрирует повышенную восприимчивость, так что пациент, который проходит процедуру по переносу эмбриона и которому ввели соединение (II), будет иметь более высокую вероятность успешной имплантации эмбриона и более низкую вероятность выкидыша по сравнению с пациентом, который проходит аналогичную процедуру и которому не вводили соединение (II).

Эффекты соединения (II) на эндометриальную экспрессию генов

В экспериментах, проводимых в данном исследовании, дополнительно анализировали эффекты соединения (II) на экспрессию различных генов в ткани эндометрия. С этой целью образцы ткани эндометрия получали от каждого субъекта как до, так и после введения соединения (II) или плацебо. С помощью анализа методом РНК-секвенирования затем оценивали уровень экспрессии мРНК ряда генов, включая DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2, у каждого субъекта для определения того, повышалась, снижалась или оставалась без значительных изменений экспрессия каждого гена вследствие введения соединения или плацебо.

Эффекты разовой дозы 1800 мг соединения (II) на экспрессию DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12,

TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 показаны в виде графика на Фиг. 11 и в виде тепловой карты на Фиг. 12. Эти данные дополнительно подробно представлены в таблице 13 ниже. Как показано на Фиг. 11, большинство генов, протестированных в анализе методом РНК-секвенирования, не подвергались значительному изменению в отношении эндометриальной экспрессии после введения соединения (II). Однако, как показано на Фиг. 11 и 12, после введения соединения (II) экспрессия каждого из DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB в ткани эндометрия значительно повышалась, а экспрессия каждого из CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в ткани эндометрия значительно снижалась. Эти наблюдения обобщены в таблице 13 ниже.

Таблица 13. Эффекты соединения (II) на эндометриальную экспрессию транскрипта РНК, как оценено с помощью анализа методом РНК-секвенирования

Ген	**Log2 (кратное изменение)**	**Log (считываний на миллион)**	**P-значение**	**Частота ложных открытий**
CTSE	-3,816140885	2,566312321	1.09E-06	0,009312535
DPP4	3,813404924	5,507977393	1.09E-05	0,022711225
OLFM4	-3,616062531	1,885484737	5.92E-06	0,021541929
KRT5	-2,728676989	3,252072528	1.18E-05	0,022711225
KRT6A	-2,247460229	1,033476041	8.29 E-06	0,021541929
CNTNAP3	1,84141649	-0,248619319	2.45 E-05	0,037824449
IDO2	-1,70661053	4,470965333	1.85 E-06	0,009510348
CNTN4	1,596695597	3,645568029	2.22 E-05	0,037824449
CXCL12	1,097804359	5,5863452	8.38 E-06	0,021541929
TNXB	1,067833642	7,143209489	1.21 E-06	0,009312535

Взятые вместе, эти результаты демонстрируют, что соединение (II) функционирует, по меньшей мере частично, путем повышения эндометриальной экспрессии DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB, при этом подавляя эндометриальную экспрессию CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2.

Заключение

Результаты этих экспериментов демонстрируют, что обе дозы 900 мг и 1800 мг соединения (II) вызывают измеримые и длительные эффекты на сокращения матки (Фиг. 7). Отсутствовало значимое различие в количестве сокращений матки в минуту между группами с плацебо и дозой 900 мг ($p > 0,10$ во всех временных точках). Однако при схеме применения 1800 мг эффекты по уменьшению сокращений наблюдали, начиная с временной точки 4 часа и далее, при этом значимость наблюдали при уровне $p < 0,10$ во временных точках 4 часа ($p = 0,0923$) и 8 часов ($p = 0,0081$) по сравнению с плацебо. Значимое различие наблюдали между группами с плацебо и дозой 900 мг в отношении доли субъектов, демонстрирующих менее чем одно сокращение матки в минуту только во временной точке 24 часа ($p = 0,0437$). При уровне дозы 1800 мг значимость наблюдали во временной точке 8 часов ($p = 0,0121$).

Параметры эндометриальной перфузии продемонстрировали заметное и устойчивое увеличение медианных значений за период от исходного уровня до 24 часов для обеих доз 900 мг и 1800 мг соединения (II). Наиболее заметные повышения VI для соединения (II) по сравнению с плацебо наступали между временными точками 8 часов и 24 часа. Группа с дозой 1800 мг продемонстрировала особенно значимое повышение VI во временной точке 8 часов ($p = 0,0714$). Эндометриальный FI также повышался со временем,

при этом значимые повышения происходили во временной точке 24 часа для обеих доз (p = 0,0502 и p = 0,0625 для групп 900 мг и 1800 мг, соответственно). Приблизительно 3-кратное повышение срединного эндометриального VFI наблюдали для обеих доз между временными точками до введения дозы и через 24 часа после введения дозы. Это повышение было значимым для дозы 1800 мг во временной точке 8 часов (p = 0,0754).

Никаких различий экспрессии мРНК в ткани биопсии эндометрия не наблюдали после введения 900 мг соединения (II) по сравнению с плацебо. Напротив, в пределах 24 часов от введения 1800 мг соединения (II) было обнаружено, что 10 мРНК были значимо дифференциально экспрессированы (скорректированное p < 0,05). Из них экспрессия 5 повышалась, а 5 понижалась (Фиг. 11 и 12, таблица 13). В частности, OLFM4, DPP4 и CXCL12 регулировались в одном и том же направлении, что и гены, связанные с окном имплантации. Кроме того, 3 гена (DPP4, CXCL12 и IDO2), которые связаны с состоянием имплантационной готовности, регулировались в направлении, способствующем успешной имплантации эмбриона.

В целом, результаты этих экспериментов демонстрируют способность соединения (II) улучшать состояние имплантационной готовности, например, путем уменьшения сократимости матки, увеличения маточного кровотока и модуляции эндометриальной экспрессии генов. Что важно, эти результаты также указывают на более быстрые и сильные терапевтические эффекты, обеспечиваемые дозой 1800 мг по сравнению с дозой 900 мг соединения (II).

Пример 5. Введение антагониста рецептора окситоцина субъекту, проходящему терапию по переносу эмбриона, на основе эндометриального уровня экспрессии DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и/или IDO2 у субъекта до лечения

Используя композиции и способы, описанные в настоящем документе, квалифицированный специалист-практик сможет оценить вероятность, что человек-субъект, проходящий терапию по переносу эмбриона, с большой вероятностью получит пользу от лечения антагонистом рецептора окситоцина, путем сравнения экспрессии у субъекта одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов. Определение того, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более или всех из DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB относительно эталонного уровня экспрессии гена(ов), и/или того, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более или всех из CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 относительно эталонного уровня экспрессии гена(ов), может указывать на то, что субъект с большой вероятностью получит пользу от лечения антагонистом рецептора окситоцина. Такое определение может впоследствии обосновать решение практикующего специалиста о том, вводить ли субъекту антагонист рецептора окситоцина, такой как соединение формулы (I) или (II) пирролидин-3-он оксим или другой антагонист рецептора окситоцина, описанный в настоящем документе или известный в данной области, такой как эпельсибан, ретосибан, барусибан и атозибан, или их соль, производное, вариант, кристаллическую форму или состав.

Например, медик-специалист в данной области может получить образец эндометриальной ткани от субъекта, проходящего терапию по переносу эмбриона, перед введением субъекту антагониста рецептора окситоцина. Затем медик может сравнить уровень экспрессии DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в образце ткани с эталонным уровнем экспрессии одного или более генов. Эталонный уровень экспрессии может представлять собой, например, медианный уровень экспрессии одного или более генов в общей популяции субъектов-людей женского пола, которые проходят терапию по

переносу эмбриона и/или рассматриваются для лечения антагонистом рецептора окситоцина. В качестве другого примера, эталонный уровень экспрессии одного или более из генов может представлять собой уровень экспрессии гена(ов), который субъект демонстрировал ранее в определенный момент в прошлом, например, за один или более часов, дней, недель, месяцев или лет до текущего измерения уровня экспрессии гена(ов) у субъекта. В любом случае, определение того, что субъект демонстрирует сниженную экспрессию DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и/или TNXB по сравнению с эталонным уровнем экспрессии, и/или что субъект демонстрирует повышенную экспрессию CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и/или IDO2 по сравнению с эталонным уровнем экспрессии, может указывать на то, что субъект с большой вероятностью будет восприимчив к лечению антагонистом рецептора окситоцина.

Другие варианты реализации

Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая независимая публикация или патентная заявка была специально и индивидуально указана для включения посредством ссылки.

Хотя изобретение было описано в связи с его конкретными вариантами осуществления, следует понимать, что оно допускает дальнейшие модификации, и это приложение предназначено для охвата любых вариаций, использования или адаптации изобретения, следуя, в целом, принципам изобретения и включая такие отклонения от изобретения, которые входят в известную или обычную практику в области техники, к которой относится изобретение, и могут быть применены к существенным признакам, изложенным в настоящем документе выше, и следует в объеме формулы изобретения.

Другие варианты осуществления находятся в пределах формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг экспрессии у субъекта одного или более генов дипептидилпептидазы 4 (DPP4), белка 3, подобного контактин-ассоциированному белку (CNTNAP3), контактина 4 (CNTN4), хемокинового лиганда 12 с мотивом C-X-C (CXCL12) и тенасцина XB (TNXB), и в случае определения того, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов,

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

2. Способ лечения субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина, при этом было определено, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов.

3. Способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг экспрессии у субъекта одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB, и в случае определения того, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов,

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

4. Способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина, при этом было определено, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов.

5. Способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг экспрессии у субъекта одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB, и в случае определения того, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов,

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

6. Способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина,

при этом было определено, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов.

7. Способ снижения сократимости матки у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг экспрессии у субъекта одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB, и в случае определения того, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов,

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

8. Способ снижения сократимости матки у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина, при этом было определено, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов.

9. Способ по любому из пп. 1–8, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

10. Способ определения вероятности того, что для субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, будет полезно введение антагониста рецептора окситоцина, причем способ включает мониторинг экспрессии у субъекта одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина, при этом определение, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов, указывает на то, что для субъекта вероятно будет полезно введение антагониста рецептора окситоцина.

11. Способ по п. 10, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов,

12. Способ по п. 11, причем способ дополнительно включает сообщение субъектам, что они были идентифицированы как такие, для которых вероятно будет полезно введение антагониста рецептора окситоцина.

13. Способ по п. 11 или п. 12, причем способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

14. Способ по любому из пп. 11–13, причем способ дополнительно включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

15. Способ по любому из пп. 1–14, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии двух или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB относительно эталонного уровня экспрессии двух или более генов.

16. Способ по п. 15, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии трех или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB относительно эталонного уровня экспрессии трех или более генов.

17. Способ по п. 16, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии четырех или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB относительно эталонного уровня экспрессии четырех или более генов.

18. Способ по п. 17, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии всех пяти генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB относительно эталонного уровня экспрессии генов.

19. Способ по любому из пп. 1–18, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии DPP4 относительно эталонного уровня экспрессии DPP4.

20. Способ по любому из пп. 1–19, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии CNTNAP3 относительно эталонного уровня экспрессии CNTNAP3.

21. Способ по любому из пп. 1–20, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии CNTN4 относительно эталонного уровня экспрессии CNTN4.

22. Способ по любому из пп. 1–21, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии CXCL12 относительно эталонного уровня экспрессии CXCL12.

23. Способ по любому из пп. 1–22, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии TNXB относительно эталонного уровня экспрессии TNXB.

24. Способ лечения субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг экспрессии у субъекта одного или более генов катепсина E (CTSE), олфактомедина 4 (OLFM4), кератина 5 (KRT5), кератина 6A (KRT6A) и индоламин-2,3-диоксигеназы 2 (IDO2), и в случае определения того, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов,
b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

25. Способ лечения субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина, при этом было определено, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов.

26. Способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг экспрессии у субъекта одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2, и в случае определения того, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов,

b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

27. Способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина, при этом было определено, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов.

28. Способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг экспрессии у субъекта одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2, и в случае определения того, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов,
b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

29. Способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина, при этом было определено, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов.

30. Способ снижения сократимости матки у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает:

a) мониторинг экспрессии у субъекта одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2, и в случае определения того, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов,
b) введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

31. Способ снижения сократимости матки у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина, при этом было определено, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов.

32. Способ по любому из пп. 24–31, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

33. Способ определения вероятности того, что для субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, в которой в матку субъекта переносят один или более эмбрионов, будет полезно введение антагониста рецептора окситоцина, причем способ включает мониторинг экспрессии у субъекта одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина, при этом определение, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов

относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов, указывает на то, что для субъекта вероятно будет полезно введение антагониста рецептора окситоцина.

34. Способ по п. 33, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов относительно эталонного уровня экспрессии одного или более генов,

35. Способ по п. 34, причем способ дополнительно включает сообщение субъектам, что они были идентифицированы как такие, для которых вероятно будет полезно введение антагониста рецептора окситоцина.

36. Способ по п. 34 или п. 35, причем способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества антагониста рецептора окситоцина.

37. Способ по любому из пп. 34–36, причем способ дополнительно включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

38. Способ по любому из пп. 24–37, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии двух или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 относительно эталонного уровня экспрессии двух или более генов.

39. Способ по п. 38, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии трех или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 относительно эталонного уровня экспрессии трех или более генов.

40. Способ по п. 39, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии четырех или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 относительно эталонного уровня экспрессии четырех или более генов.

41. Способ по п. 40, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии всех пяти генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 относительно эталонного уровня экспрессии генов.

42. Способ по любому из пп. 24–41, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии CTSE относительно эталонного уровня экспрессии CTSE.

43. Способ по любому из пп. 24–42, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии OLFM4 относительно эталонного уровня экспрессии OLFM4.

44. Способ по любому из пп. 24–43, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии KRT5 относительно эталонного уровня экспрессии KRT5.

45. Способ по любому из пп. 24–44, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии KRT6A относительно эталонного уровня экспрессии KRT6A.

46. Способ по любому из пп. 24–45, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии IDO2 относительно эталонного уровня экспрессии IDO2.

47. Способ по любому из пп. 1–46, в котором экспрессию одного или более генов у субъекта определяют путем анализа образца ткани эндометрия, полученного от субъекта.

48. Способ по любому из пп. 1–47, в котором экспрессию одного или более генов у субъекта определяют за один или более часов до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина, необязательно при этом экспрессию одного или более генов у субъекта определяют за от около 1 часа до около 24 часов до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

49. Способ по любому из пп. 1–47, в котором экспрессию одного или более генов у субъекта определяют за один или более дней до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина, необязательно при этом экспрессию одного или более генов у субъекта определяют за от около 1 дня до около 7 дней до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

50. Способ по любому из пп. 1–47, в котором экспрессию одного или более генов у субъекта определяют за одну или более недель до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина, необязательно при этом экспрессию одного или более генов у субъекта определяют за от около 1 недели до около 12 недель до введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

51. Способ по любому из пп. 1–47, в котором экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение около 24 часов после забора у субъекта одного или более ооцитов (например, зрелых ооцитов).

52. Способ по любому из пп. 1–47, в котором экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение около 24 часов от начала осуществления режима поддержания лютеиновой фазы, необязательно при этом режим поддержания лютеиновой фазы включает периодическое введение субъекту прогестерона.

53. Способ по любому из пп. 1–47, в котором экспрессию одного или более генов у субъекта определяют в течение около 24 часов после индукции конечного фолликулярного созревания у субъекта, необязательно при этом индукция конечного фолликулярного созревания включает введение субъекту хорионического гонадотропина человека (ХГЧ).

54. Способ лечения субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, включающий:

a) введение субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина,
c) перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

55. Способ по п. 54, причем способ включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, необязательно в увеличенной дозе, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

56. Способ по п. 55, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

57. Способ лечения субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта, при этом субъекту ранее водили антагонист рецептора окситоцина, и после введения антагониста рецептора окситоцина было определено, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

58. Способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, включающий:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина,
c) перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

59. Способ по п. 58, причем способ включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, необязательно в увеличенной дозе, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

60. Способ по п. 59, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

61. Способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта, при этом субъекту ранее водили антагонист рецептора окситоцина, и после введения антагониста рецептора окситоцина было определено, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

62. Способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, включающий:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина,

c) перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

63. Способ по п. 62, причем способ включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, необязательно в увеличенной дозе, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

64. Способ по п. 63, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

65. Способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта, при этом субъекту ранее водили антагонист рецептора окситоцина, и после введения антагониста рецептора окситоцина было определено, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

66. Способ снижения сократимости матки у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, включающий:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина,
c) перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

67. Способ по п. 66, причем способ включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, необязательно в увеличенной дозе, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

68. Способ по п. 67, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

69. Способ снижения сократимости матки у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта, при этом субъекту ранее водили антагонист рецептора окситоцина, и после введения антагониста рецептора окситоцина было определено, что субъект демонстрирует повышение экспрессии одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

70. Способ по любому из пп. 54–69, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии двух или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии двух или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

71. Способ по п. 70, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии трех или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии трех или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

72. Способ по п. 71, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии четырех или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии четырех или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

73. Способ по п. 72, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии всех пяти генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12 и TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

74. Способ по любому из пп. 54–73, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии DPP4 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии DPP4, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

75. Способ по любому из пп. 54–74, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии CNTNAP3 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии CNTNAP3, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

76. Способ по любому из пп. 54–75, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии CNTN4 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии CNTN4, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

77. Способ по любому из пп. 54–76, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии CXCL12 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии CXCL12, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

78. Способ по любому из пп. 54–77, в котором субъект по определению демонстрирует повышение экспрессии TNXB в сравнении с измерением у субъекта экспрессии TNXB, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

79. Способ лечения субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, включающий:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина,
c) перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

80. Способ по п. 79, причем способ включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, необязательно в увеличенной дозе, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

81. Способ по п. 80, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

82. Способ лечения субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта, при этом субъекту ранее водили антагонист рецептора окситоцина, и после введения антагониста рецептора окситоцина было определено, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

83. Способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, включающий:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина,
c) перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

84. Способ по п. 83, причем способ включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, необязательно в увеличенной дозе, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

85. Способ по п. 84, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

86. Способ снижения вероятности неудачной имплантации эмбриона у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта, при этом субъекту ранее водили антагонист рецептора окситоцина, и после введения антагониста рецептора окситоцина было определено, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

87. Способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, включающий:

a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,

b) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина,
c) перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

88. Способ по п. 87, причем способ включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, необязательно в увеличенной дозе, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

89. Способ по п. 88, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

90. Способ улучшения состояния имплантационной готовности у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта, при этом субъекту ранее водили антагонист рецептора окситоцина, и после введения антагониста рецептора окситоцина было определено, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

91. Способ снижения сократимости матки у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, включающий:
a) введения субъекту антагониста рецептора окситоцина,
b) мониторинг у субъекта экспрессии одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина и, в случае определения что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина,
c) перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта.

92. Способ по п. 91, причем способ включает повторное введение субъекту антагониста рецептора окситоцина, необязательно в увеличенной дозе, если в (b) не определяют, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов после введения антагониста рецептора окситоцина в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

93. Способ по п. 92, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта после повторного введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

94. Способ снижения сократимости матки у субъекта, проходящего процедуру переноса эмбриона, причем способ включает перенос одного или более эмбрионов в матку субъекта, при этом субъекту ранее водили антагонист рецептора окситоцина, и после введения антагониста рецептора окситоцина было

определено, что субъект демонстрирует снижение экспрессии одного или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии одного или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

95. Способ по любому из пп. 79–94, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии двух или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии двух или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

96. Способ по п. 95, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии трех или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии трех или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

97. Способ по п. 96, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии четырех или более генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии четырех или более генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

98. Способ по п. 97, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии всех пяти генов CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии генов, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

99. Способ по любому из пп. 79–98, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии CTSE в сравнении с измерением у субъекта экспрессии CTSE, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

100. Способ по любому из пп. 79–99, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии OLFM4 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии OLFM4, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

101. Способ по любому из пп. 79–100, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии KRT5 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии KRT5, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

102. Способ по любому из пп. 79–101, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии KRT6A в сравнении с измерением у субъекта экспрессии KRT6A, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

103. Способ по любому из пп. 79–102, в котором субъект по определению демонстрирует снижение экспрессии IDO2 в сравнении с измерением у субъекта экспрессии IDO2, полученным до введения антагониста рецептора окситоцина.

104. Способ по любому из пп. 1–103, в котором антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

105. Способ по п. 104, в котором соединение вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 8 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

106. Способ по п. 105, в котором соединение вводят субъекту в течение от около 3 часов до около 5 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

107. Способ по п. 106, в котором соединение вводят субъекту в течение около 4 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

108. Способ по любому из пп. 1–107, в котором антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в однократной дозе.

109. Способ по любому из пп. 1–108, в котором антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в многократных дозах.

110. Способ по п. 109, в котором антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в 1–20 дозах в день до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

111. Способ по п. 110, в котором антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту в 1–7 дозах в день до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

112. Способ по любому из пп. 109–111, в котором антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту один раз в день в течение от около 1 дня до около 14 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

113. Способ по п. 112, в котором антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту один раз в день в течение от около 3 дней до около 11 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

114. Способ по п. 113, в котором антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту один раз в день в течение 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

115. Способ по любому из пп. 109–114, в котором антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту одновременно с переносом одного или более эмбрионов субъекту.

116. Способ по любому из пп. 109–115, в котором антагонист рецептора окситоцина вводят субъекту после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

117. Способ по п. 116, в котором антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту в течение от около 1 часа до около 24 часов после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

118. Способ по п. 116 или п. 117, в котором антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту в 1–20 дозах в день после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

119. Способ по п. 118, в котором антагонист рецептора окситоцина дополнительно вводят субъекту в 1–7 дозах в день после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

120. Способ по любому из пп. 116–119, в котором соединение дополнительно вводят субъекту один раз в день в течение от около 1 дня до около 14 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

121. Способ по п. 120, в котором соединение дополнительно вводят субъекту один раз в день в течение от около 3 дней до около 11 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

122. Способ по п. 121, в котором соединение дополнительно вводят субъекту один раз в день в течение 7 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

123. Способ по любому из пп. 1–122, в котором субъекту переносят от 1 до 2 эмбрионов.

124. Способ по п. 123, в котором субъекту переносят 1 эмбрион.

125. Способ по п. 123, в котором субъекту переносят 2 эмбриона.

126. Способ по любому из пп. 1–125, в котором /субъект представляет собой млекопитающее, а указанный один или более эмбрионов представляют собой эмбрионы млекопитающих.

127. Способ по п. 126, в котором млекопитающее представляет собой человека, а один или более эмбрионов млекопитающих представляют собой эмбрионы человека.

128. Способ по любому из пп. 1–127, в котором один или более эмбрионов получают ex vivo путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

129. Способ по п. 128, в котором один или более эмбрионов получают ex vivo путем ЭКО одной или более яйцеклеток, полученных от субъекта.

130. Способ по любому из пп. 1–127, в котором один или более эмбрионов получают ex vivo путем внутриплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ).

131. Способ по п. 130, в котором один или более эмбрионов получают ex vivo путем ИКСИ в одну или более яйцеклеток, полученных от субъекта.

132. Способ по п. 129 или 131, в котором одна или более яйцеклеток получены из одного или более ооцитов, выделенных у субъекта.

133. Способ по п. 132, в котором один или более ооцитов выделяют у субъекта в течение от около 1 дня до около 7 дней до переноса указанных одного или более эмбрионов субъекту.

134. Способ по п. 133, в котором один или более ооцитов выделяют у субъекта за около 2 дня до переноса одного или более эмбрионов указанному субъекту.

135. Способ по п. 133, в котором один или более ооцитов выделяют у субъекта за около 3 дня до переноса одного или более эмбрионов указанному субъекту.

136. Способ по п. 133, в котором один или более ооцитов выделяют у субъекта за около 4 дня до переноса одного или более эмбрионов указанному субъекту.

137. Способ по п. 133, в котором один или более ооцитов выделяют у субъекта за около 5 дня до переноса одного или более эмбрионов указанному субъекту.

138. Способ по любому из пп. 132–137, в котором один или более ооцитов содержат от 1 до 4 зрелых ооцитов.

139. Способ по любому из пп. 132–138, в котором антагонист гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) вводят субъекту до выделения одного или более ооцитов у субъекта.

140. Способ по любому из пп. 132–139, в котором ХГЧ вводят субъекту до выделения одного или более ооцитов у субъекта.

141. Способ по п. 140, в котором ХГЧ вводят указанному субъекту путем разовой внутривенной инъекции.

142. Способ по любому из пп. 132–141, в котором прогестерон вводят субъекту после выделения одного или более ооцитов у субъекта.

143. Способ по п. 142, в котором прогестерон вводят интравагинально.

144. Способ по п. 142 или 143, в котором субъекту вводят от около 300 мг до около 600 мг прогестерона на дозу.

145. Способ по любому из пп. 142–144, в котором прогестерон вводят субъекту ежедневно, предпочтительно начиная в пределах около 24 часов до выделения одного или более ооцитов у субъекта и продолжая в течение около 6 или более недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

146. Способ по п. 129 или 131, в котором одну или более яйцеклеток выделяют непосредственно у субъекта.

147. Способ по п. 146, в котором одну или более яйцеклеток выделяют у субъекта в течение от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

148. Способ по п. 147, в котором одну или более яйцеклеток выделяют у субъекта за около 2 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

149. Способ по п. 147, в котором одну или более яйцеклеток выделяют у субъекта за около 3 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

150. Способ по п. 147, в котором одну или более яйцеклеток выделяют у субъекта за около 4 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

151. Способ по п. 147, в котором одну или более яйцеклеток выделяют у субъекта за около 5 дня до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

152. Способ по любому из пп. 146–151, в котором антагонист ГнРГ вводят субъекту до выделения одной или более яйцеклеток у субъекта.

153. Способ по любому из пп. 146–152, в котором ХГЧ вводят субъекту до выделения одной или более яйцеклеток у субъекта.

154. Способ по п. 153, в котором ХГЧ вводят указанному субъекту путем разовой внутривенной инъекции.

155. Способ по любому из пп. 146–154, в котором прогестерон вводят субъекту после выделения одной или более яйцеклеток у субъекта.

156. Способ по п. 155, в котором прогестерон вводят интравагинально.

157. Способ по п. 155 или 156, в котором субъекту вводят от около 300 мг до около 600 мг прогестерона на дозу.

158. Способ по любому из пп. 155–157, в котором прогестерон вводят субъекту ежедневно, предпочтительно начиная в пределах около 24 часов до выделения одной или более яйцеклеток у субъекта и продолжая в течение около 6 или более недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

159. Способ по любому из пп. 132–145, в котором один или более эмбрионов переносят субъекту в течение одного и того же менструального цикла, что и выделение одного или более ооцитов у субъекта.

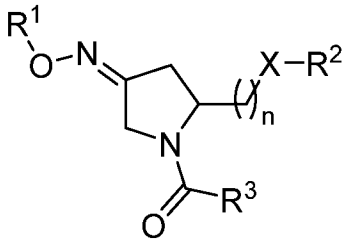
160. Способ по любому из пп. 146–158, в котором один или более эмбрионов переносят субъекту в течение одного и того же менструального цикла, что и выделение одной или более яйцеклеток у субъекта.

161. Способ по любому из пп. 1–160, в котором один или более эмбрионов замораживают и размораживают до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

162. Способ по любому из пп. 1–161, в котором один или более эмбрионов каждый содержат от 6 до 8 бластомеров непосредственно перед переносом одного или более эмбрионов субъекту.

163. Способ по п. 162, в котором бластомеры имеют приблизительно одинаковый размер в соответствии с оценкой с помощью визуальной микроскопии.

164. Способ по любому из пп. 1–163, в котором антагонист рецептора окситоцина представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6 алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6

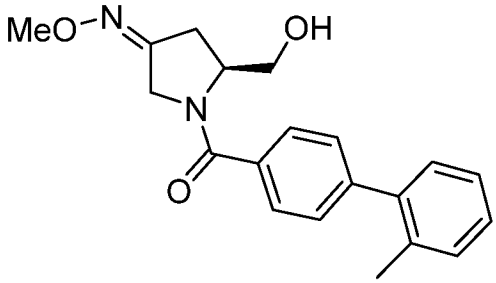
алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо.

165. Способ по п. 164, в котором соединение представлено формулой (**II**)



(**II**).

166. Способ по п. 164 или п. 165, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 700 мг до около 1100 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в однократной дозе от около 700 мг до около 1100 мг.

167. Способ по п. 166, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 750 мг до около 1050 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в однократной дозе от около 750 мг до около 1050 мг.

168. Способ по п. 167, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 800 мг до около 1000 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в однократной дозе от около 800 мг до около 1000 мг.

169. Способ по п. 168, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 850 мг до около 950 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в однократной дозе от около 850 мг до около 950 мг.

170. Способ по п. 169, в котором соединение вводят субъекту в количестве около 900 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в однократной дозе около 900 мг.

171. Способ по любому из пп. 164–170, в котором соединение вводят субъекту в одной или более дозах, составляющих в общей сложности от около 700 мг до около 1100 мг.

172. Способ по п. 171, в котором соединение вводят субъекту в одной или более дозах, составляющих в общей сложности от около 750 мг до около 1050 мг.

173. Способ по п. 172, в котором соединение вводят субъекту в одной или более дозах, составляющих в общей сложности от около 800 мг до около 1000 мг.

174. Способ по п. 173, в котором соединение вводят субъекту в одной или более дозах, составляющих в общей сложности от около 850 мг до около 950 мг.

175. Способ по п. 174, в котором соединение вводят субъекту в одной или более дозах, составляющих в общей сложности около 900 мг.

176. Способ по п. 164 или п. 165, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 1600 мг до около 2000 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в однократной дозе от около 1600 мг до около 2000 мг.

177. Способ по п. 176, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 1650 мг до около 1950 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в однократной дозе от около 1650 мг до около 1950 мг.

178. Способ по п. 177, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 1700 мг до около 1900 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в однократной дозе от около 1700 мг до около 1900 мг.

179. Способ по п. 178, в котором соединение вводят субъекту в количестве от около 1750 мг до около 1850 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в однократной дозе от около 1750 мг до около 1850 мг.

180. Способ по п. 179, в котором соединение вводят субъекту в количестве около 1800 мг на дозу, необязательно при этом соединение вводят субъекту в однократной дозе около 1800 мг.

181. Способ по любому из пп. 164, 165 и 176–180, в котором соединение вводят субъекту в одной или более дозах, составляющих в общей сложности от около 1600 мг до около 2000 мг.

182. Способ по п. 181, в котором соединение вводят субъекту в одной или более дозах, составляющих в общей сложности от около 1650 мг до около 1950 мг.

183. Способ по п. 182, в котором соединение вводят субъекту в одной или более дозах, составляющих в общей сложности от около 1700 мг до около 1900 мг.

184. Способ по п. 183, в котором соединение вводят субъекту в одной или более дозах, составляющих в общей сложности от около 1750 мг до около 1850 мг.

185. Способ по п. 184, в котором соединение вводят субъекту в одной или более дозах, составляющих в общей сложности около 1800 мг.

186. Способ по любому из пп. 1–163, в котором антагонист рецептора окситоцина представляет собой барусибан, атосибан, эпельсибан или ретосибан.

187. Способ по любому из пп. 1–186, в котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию прогестерона (P4) менее чем 320 нМ до переноса одного или более эмбрионов субъекту, необязательно при этом было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 менее чем около 320 нМ в пределах 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

188. Способ по п. 187, в котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 от около 200 нМ до 300 нМ до переноса одного или более эмбрионов субъекту,

необязательно при этом было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 от около 200 нМ до около 300 нМ в пределах 24 часов до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

189. Способ по любому из пп. 1–188, в котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, сывороточную концентрацию P4 1,54 нг/мл или менее) до переноса одного или более эмбрионов субъекту, необязательно при этом было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 менее чем 2,0 нг/мл в течение от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

190. Способ по п. 189, в котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, сывороточную концентрацию P4 1,54 нг/мл или менее) в течение около 2 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

191. Способ по п. 189, в котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, сывороточную концентрацию P4 1,54 нг/мл или менее) в течение около 3 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

192. Способ по п. 189, в котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, сывороточную концентрацию P4 1,54 нг/мл или менее) в течение около 4 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

193. Способ по п. 189, в котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 менее чем 2,0 нг/мл (например, сывороточную концентрацию P4 1,54 нг/мл или менее) в течение около 5 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

194. Способ по любому из пп. 189–193, котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 в день выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта.

195. Способ по любому из пп. 189–194, в котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 в течение около 48 часов после введения субъекту ХГЧ (например, с целью индукции конечного фолликулярного созревания).

196. Способ по п. 189, в котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 менее чем 1,5 нг/мл до переноса одного или более эмбрионов субъекту, необязательно при этом было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 менее чем 1,5 нг/мл в течение от около 1 дня до около 7 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

197. Способ по п. 196, в котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 менее чем 1,5 нг/мл в течение около 2 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

198. Способ по п. 196, в котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 менее чем 1,5 нг/мл в течение около 3 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

199. Способ по п. 196, в котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 менее чем 1,5 нг/мл в течение около 4 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

200. Способ по п. 196, в котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 менее чем 1,5 нг/мл в течение около 5 дней до переноса одного или более эмбрионов субъекту.

201. Способ по любому из пп. 196–200, котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 в день выделения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта.

202. Способ по любому из пп. 196–201, в котором было определено, что субъект демонстрирует сывороточную концентрацию P4 в течение около 48 часов после введения субъекту ХГЧ.

203. Способ по любому из пп. 1–202, в котором субъект демонстрирует повышение эндометриальной экспрессии простагландина F2α (PGF2α) после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

204. Способ по любому из пп. 1–203, в котором субъект демонстрирует снижение сигнализации PGF2α после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

205. Способ по любому из пп. 1–204, в котором субъект демонстрирует повышение эндометриальной экспрессии простагландина E2 (PGE2) после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

206. Способ по любому из пп. 1–205, в котором у субъекта сохраняется беременность в течение по меньшей мере около 14 дней после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

207. Способ по п. 206, в котором у субъекта сохраняется беременность в течение по меньшей мере около 6 недель после переноса одного или более эмбрионов субъекту.

208. Способ по п. 207, в котором у субъекта сохраняется беременность в течение по меньшей мере около 10 недель после извлечения одного или более ооцитов или яйцеклеток у субъекта.

209. Способ по любому из пп. 206–208, в котором беременность оценивают с помощью анализа крови на беременность.

210. Способ по п. 209, в котором анализ крови на беременность включает обнаружение ХГЧ в образце крови, выделенном у субъекта.

211. Способ по п. 207 или 208, в котором беременность оценивают путем обнаружения внутриутробного сердцебиения эмбриона.

212. Способ по любому из пп. 1–211, в котором у субъекта сохраняется беременность и наблюдается рождение живого ребенка после введения субъекту антагониста рецептора окситоцина.

213. Способ по п. 212, в котором у субъекта наблюдается рождение живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере около 24 недели.

214. Способ по п. 213, в котором у субъекта наблюдается рождение живого ребенка на гестационном сроке по меньшей мере около 34 недели.

215. Способ по любому из пп. 1–214, в котором уровень экспрессии одного или более генов оценивают путем оценки уровня мРНК, соответствующей одному или более генам.

216. Способ по любому из пп. 1–214, в котором уровень экспрессии одного или более генов оценивают путем оценки уровня белка, кодируемого одним или более генами.

217. Набор, содержащий один или более зондов для выявления экспрессии одного или более генов DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2, причем набор содержит вкладыш в упаковку с инструкциями для пользователя набора по осуществлению способа по любому из пп. 1–214.

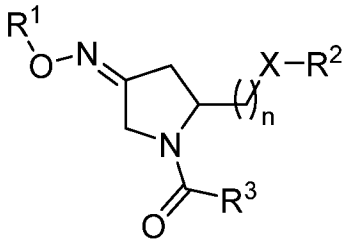
218. Набор по п. 217, в котором один или более зондов содержат один или более олигонуклеотидов, которые гибридизируются с нуклеиновой кислотой, кодирующей один или более из DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2.

219. Набор по п. 217 или п. 218, в котором один или более зондов обеспечивают возможность выявления экспрессии одного или более генов с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР).

220. Набор по п. 217, в котором один или более зондов содержат одно или более антител или их антигенсвязывающих фрагментов, которые специфически связывают один или более из белков DPP4, CNTNAP3, CNTN4, CXCL12, TNXB, CTSE, OLFM4, KRT5, KRT6A и IDO2.

221. Набор по любому из пп. 217–220, причем набор дополнительно содержит антагонист рецептора окситоцина.

222. Набор по п. 221, в котором антагонист рецептора окситоцина представляет собой соединение, представленное формулой (**I**)



(**I**),

или его геометрического изомера, энантиомера, диастереомера, рацемата или соли, где

n является целым числом от 1 до 3;

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_6 алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, гетероарила, C_1-C_6 алкилгетероарила, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкениларила, C_2-C_6 алкенилгетероарила, C_2-C_6 алкинила, C_2-C_6 алкиниларила, C_2-C_6 алкинилгетероарила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилциклоалкила, C_1-C_6 алкилгетероциклоалкила, C_1-C_6 алкилкарбокси, ацила, C_1-C_6 алкилацила, C_1-C_6 алкилацилокси, C_1-C_6 алкилалкокси, алкоксикарбонила, C_1-C_6 алкилалкоксикарбонила, аминокарбонила, C_1-C_6

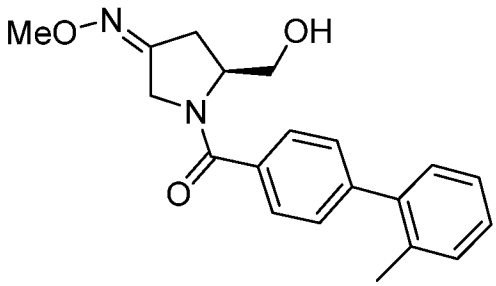
алкиламинокарбонила, C_1-C_6 алкилациламино, C_1-C_6 алкилуреидо, амино, C_1-C_6 алкиламино, сульфонилокси, C_1-C_6 алкилсульфонилокси, сульфонила, C_1-C_6 алкилсульфонила, сульфинила, C_1-C_6 алкилсульфинила, C_1-C_6 алкилсульфанила и C_1-C_6 алкилсульфониламино;

R^3 выбран из группы, состоящей из арила и гетероарила;

X выбран из группы, состоящей из кислорода и NR^4; и

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкиларила, C_1-C_6 алкилгетероарила, арила и гетероарила, где R^2 и R^4 вместе с азотом, с которым они связаны, могут образовывать 5–8-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклоалкильное кольцо.

223. Набор по п. 222, в котором соединение представлено формулой (**II**)



(**II**).

224. Набор по п. 222 или 223, в котором соединение составлено для перорального введения субъекту.

225. Набор по п. 224, в котором соединение составлено в форме таблетки, капсулы, желатиновой капсулы, порошка, жидкого раствора или жидкой суспензии.

226. Набор по п. 225, в котором соединение составлено в форме таблетки.

227. Набор по п. 226, в котором таблетка представляет собой диспергируемую таблетку.

228. Набор по любому из пп. 222–227, в котором соединение составлено в виде стандартной лекарственной формы, содержащей около 50 мг соединения.

229. Набор по любому из пп. 222–227, в котором соединение составлено в виде стандартной лекарственной формы, содержащей около 200 мг соединения.

230. Набор по любому из пп. 222–229, в котором набор содержит от около 700 мг до около 1100 мг соединения.

231. Набор по п. 230, в котором набор содержит от около 750 мг до около 1050 мг соединения.

232. Набор по п. 231, в котором набор содержит от около 800 мг до около 1000 мг соединения.

233. Набор по п. 232, в котором набор содержит от около 850 мг до около 950 мг соединения.

234. Набор по п. 233, в котором набор содержит около 900 мг соединения.

235. Набор по любому из пп. 222–229, в котором набор содержит от около 1600 мг до около 2000 мг соединения.

236. Набор по п. 235, в котором набор содержит от около 1650 мг до около 1950 мг соединения.

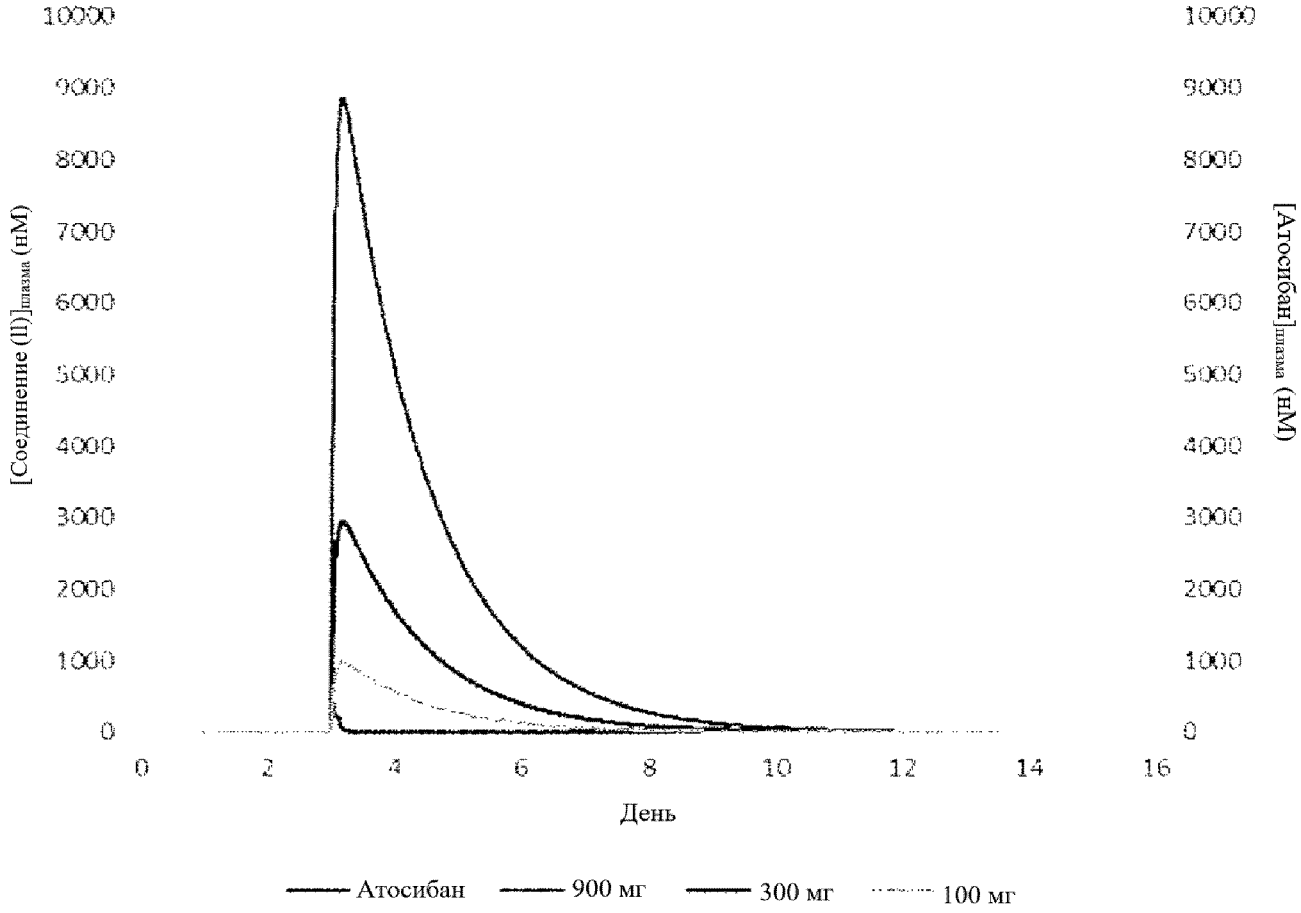
237. Набор по п. 236, в котором набор содержит от около 1700 мг до около 1900 мг соединения.

238. Набор по п. 237, в котором набор содержит от около 1750 мг до около 1850 мг соединения.

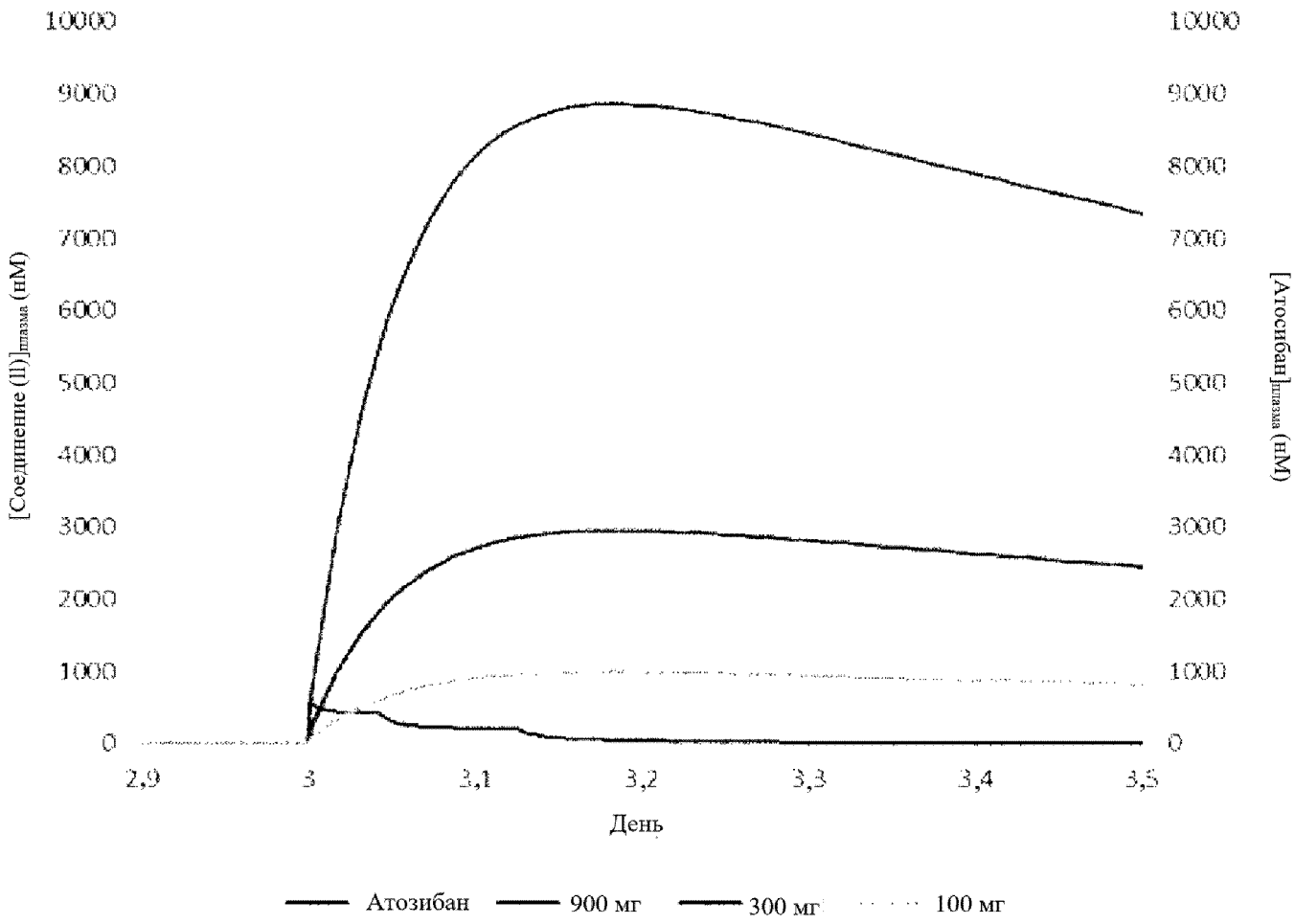
239. Набор по п. 238, в котором набор содержит около 1800 мг соединения.

240. Набор по п. 221, в котором антагонист рецептора окситоцина представляет собой барусибан, атосибан, эпельсибан или ретосибан.

Фиг. 1

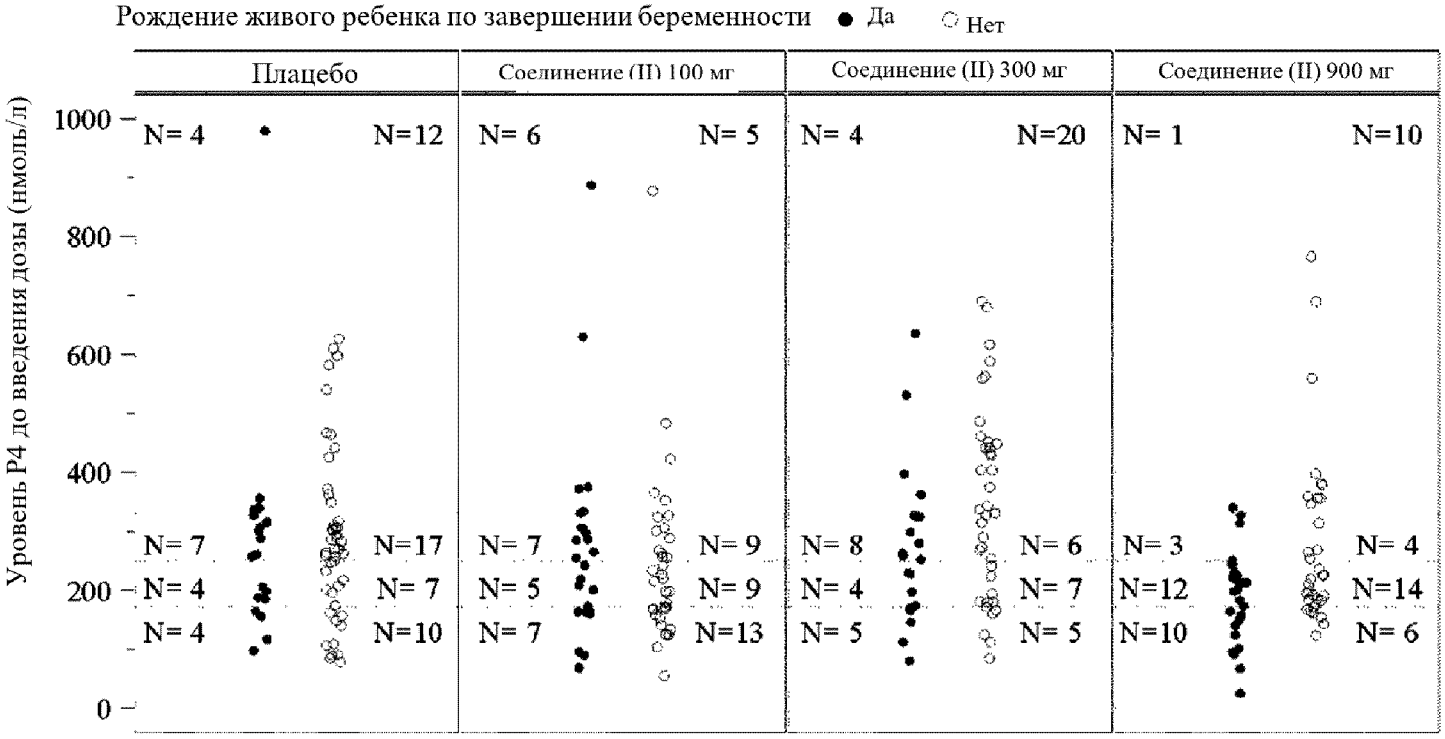

10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
[Соединение (II)]плазма (нМ)
[Атосибан]плазма (нМ)
0
2
4
6
8
10
12
14
16
День
Атосибан
900 мг
300 мг
100 мг

Фиг. 2


10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
[Соединение (II)]плазма (нМ)
[Атосибан]плазма (нМ)
2,9
3
3,1
3,2
3,3
3,4
3,5
День
Атозибан
900 мг
300 мг
100 мг

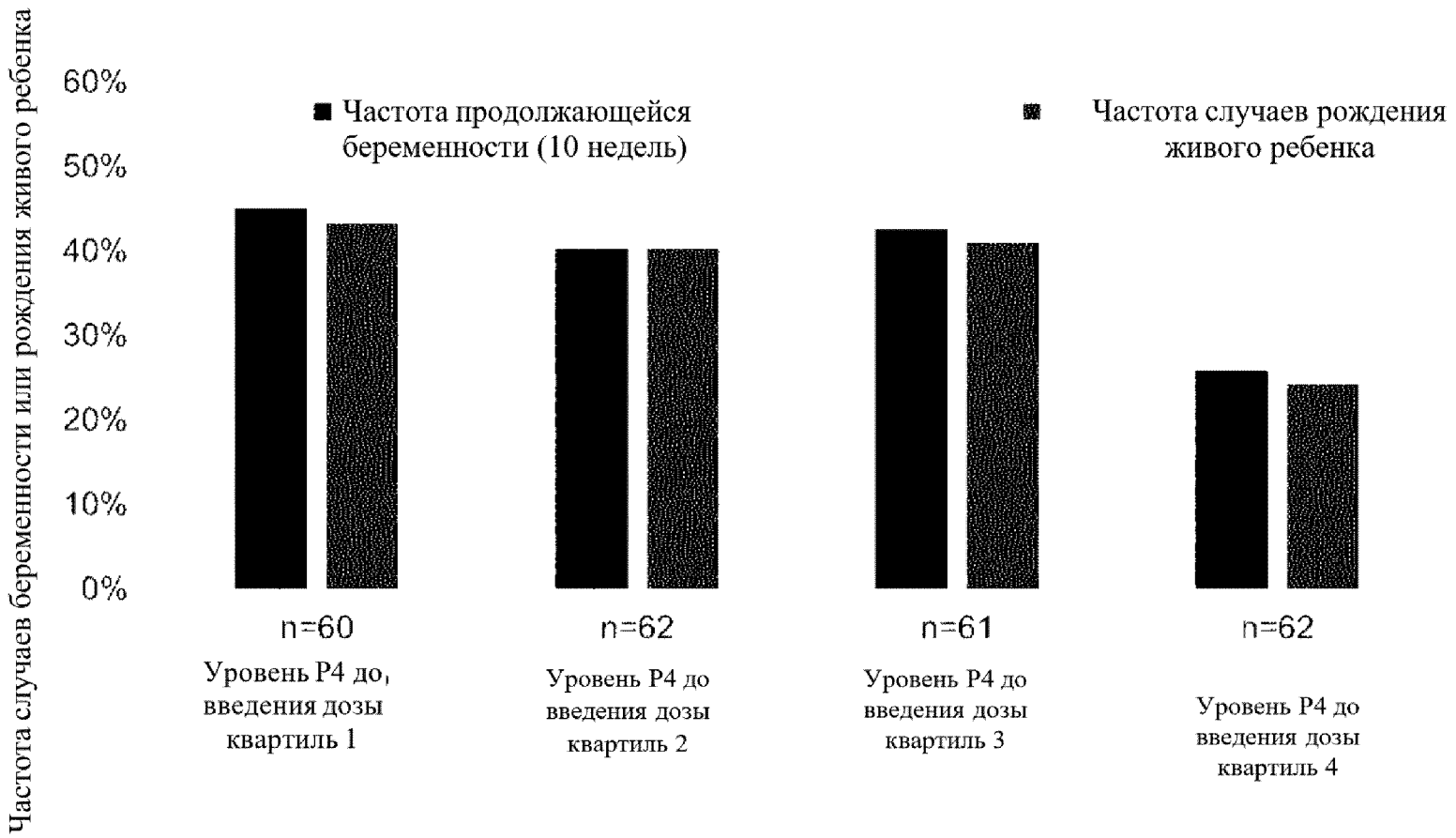
Фиг. 3

Уровень P4 до введения дозы по группам лечения и частоте рождения живого ребенка по завершении беременности



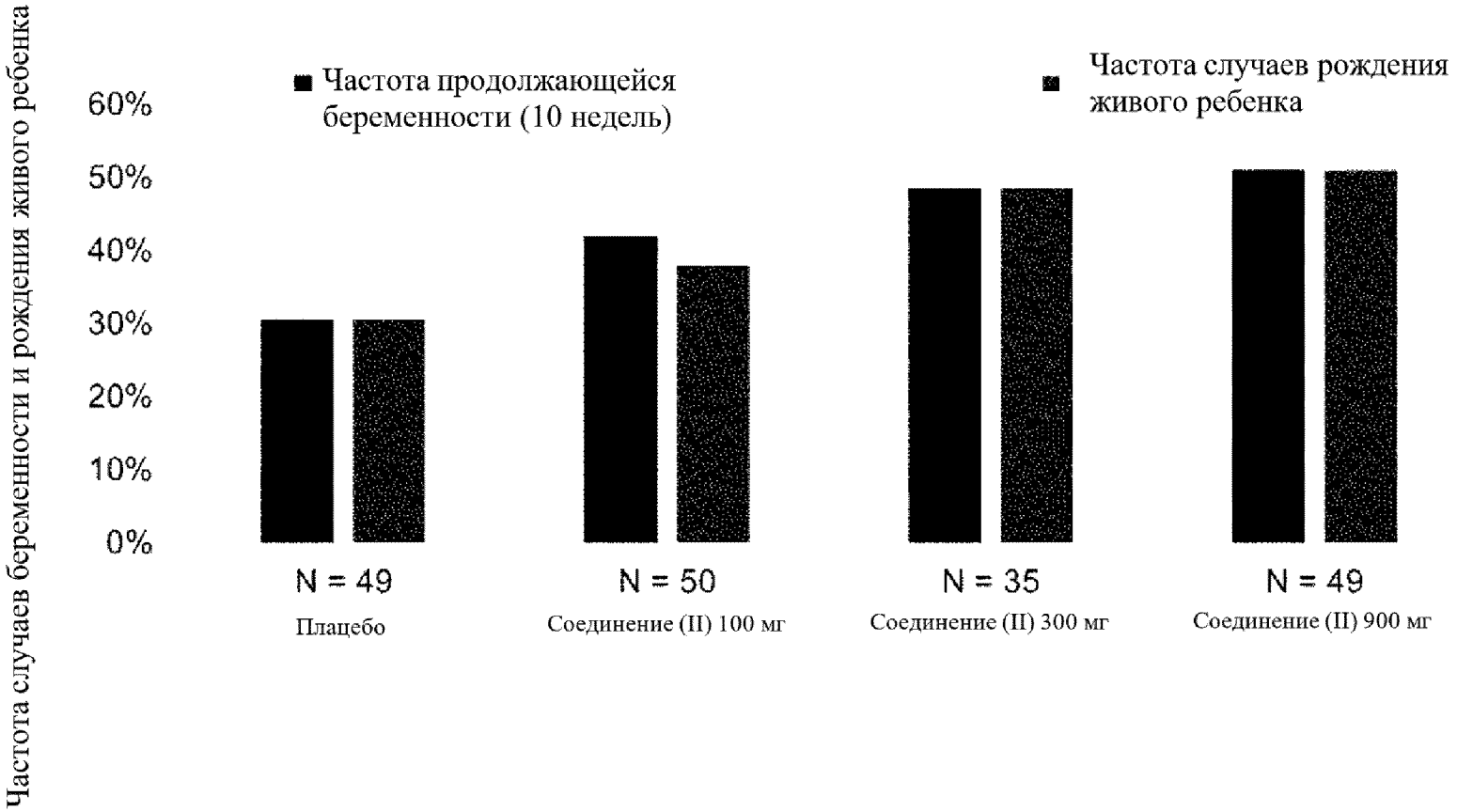
Горизонтальные линии обозначают первый (Q1), второй (медиана) и третий (Q3) квартили P4

Фиг. 4

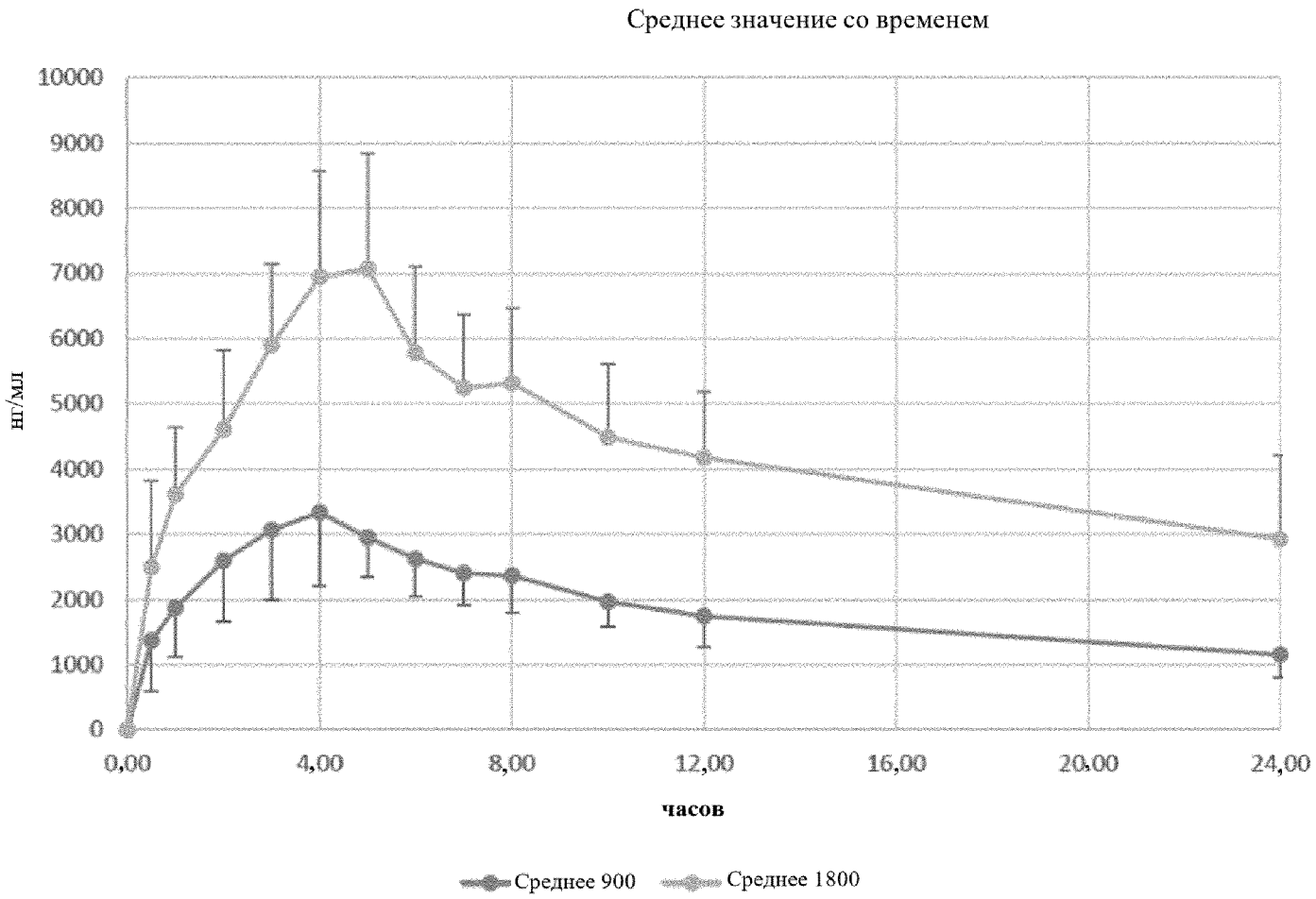

Частота случаев беременности или рождения живого ребенка
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
Частота продолжающейся беременности (10 недель)
Частота случаев рождения живого ребенка
n=60
n=62
n=61
n=62
Уровень P4 до, введения дозы квартиль 1
Уровень P4 до введения дозы квартиль 2
Уровень P4 до введения дозы квартиль 3
Уровень P4 до введения дозы квартиль 4

Фиг. 5

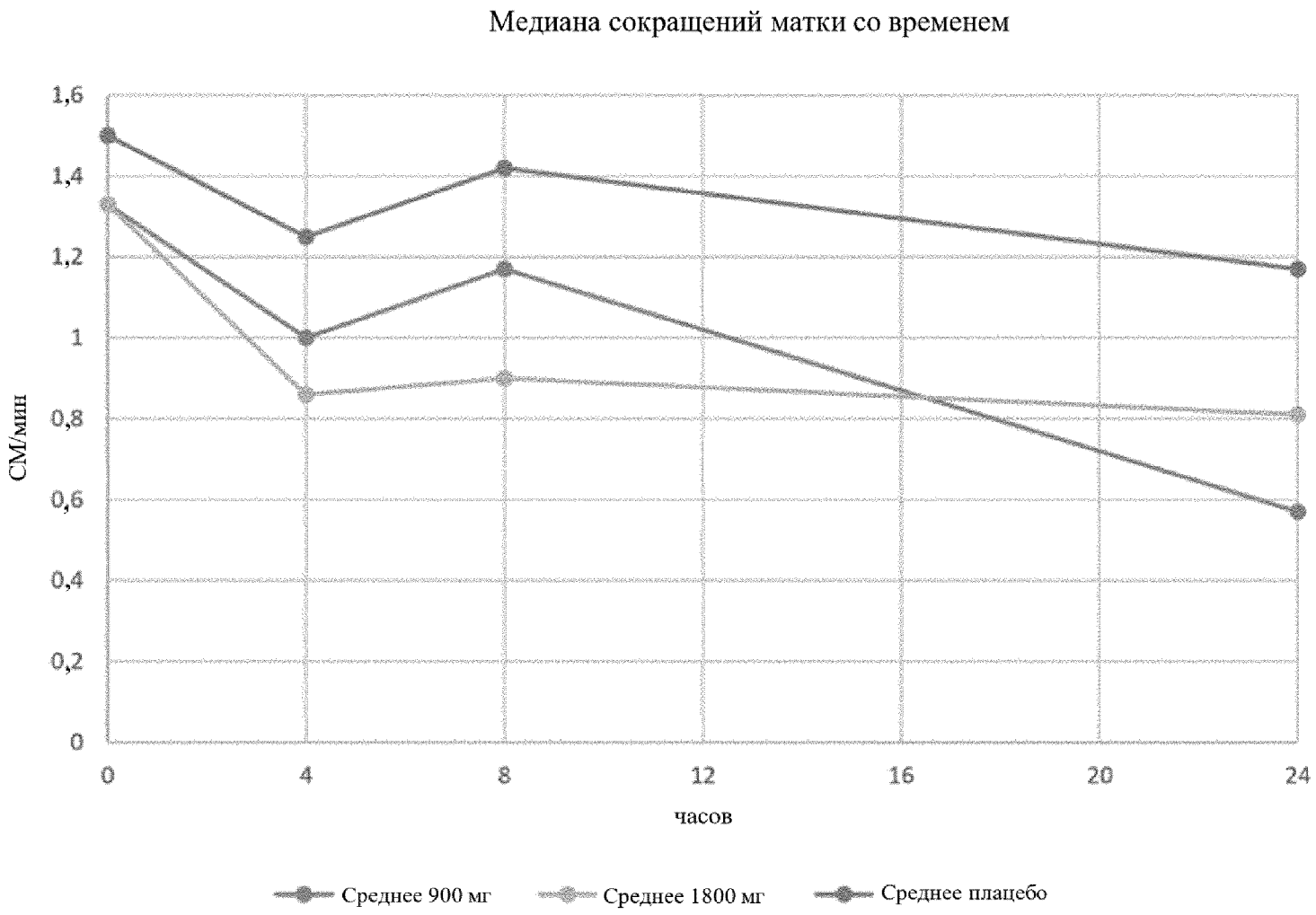
Исключая субъектов в 4-м квартиле прогестерона на исходном уровне



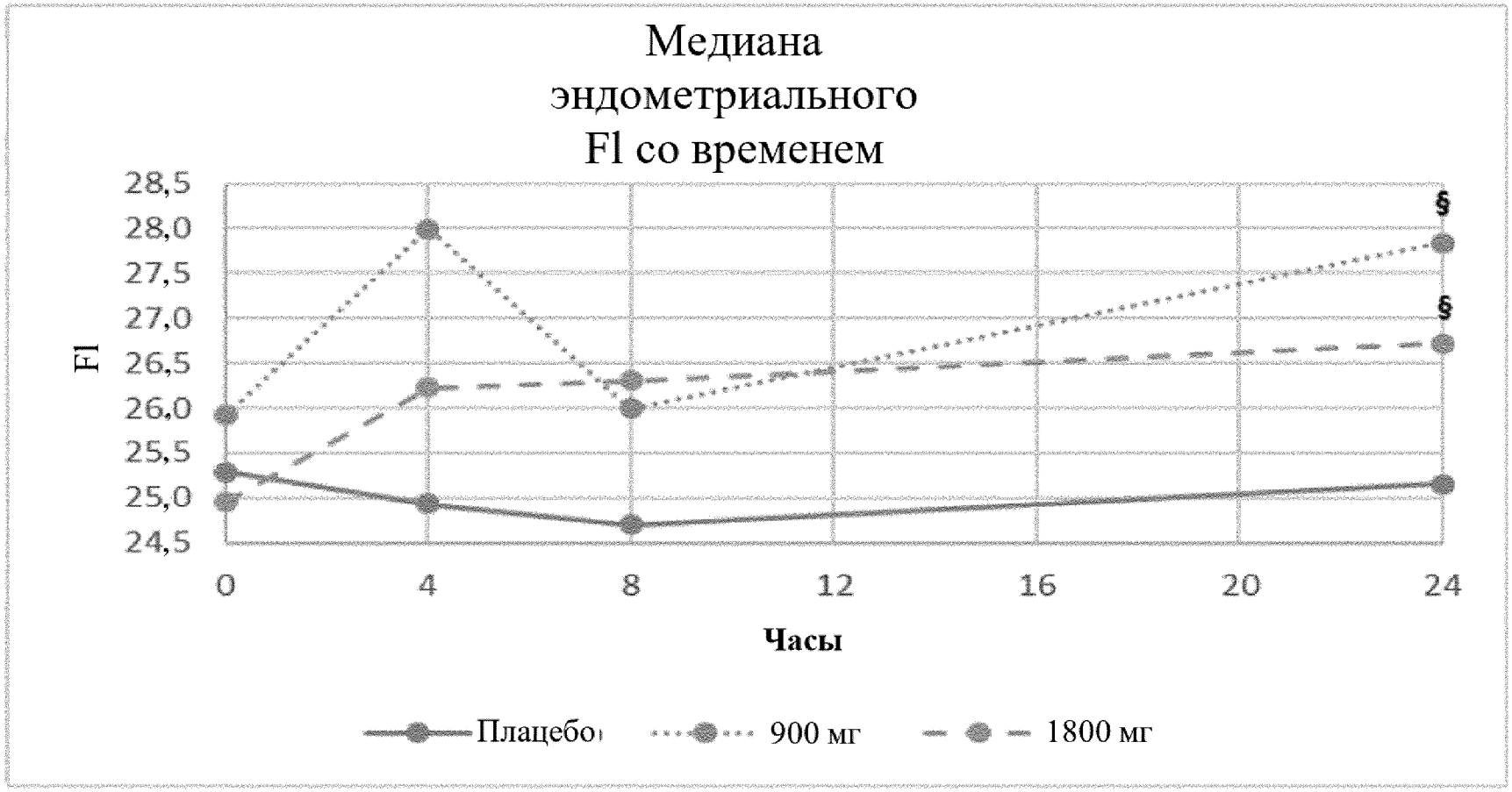
Фиг. 6


Среднее значение со временем
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
нг/мл
0,00
4,00
8,00
12,00
16,00
20,00
24,00
часов
Среднее 900
Среднее 1800

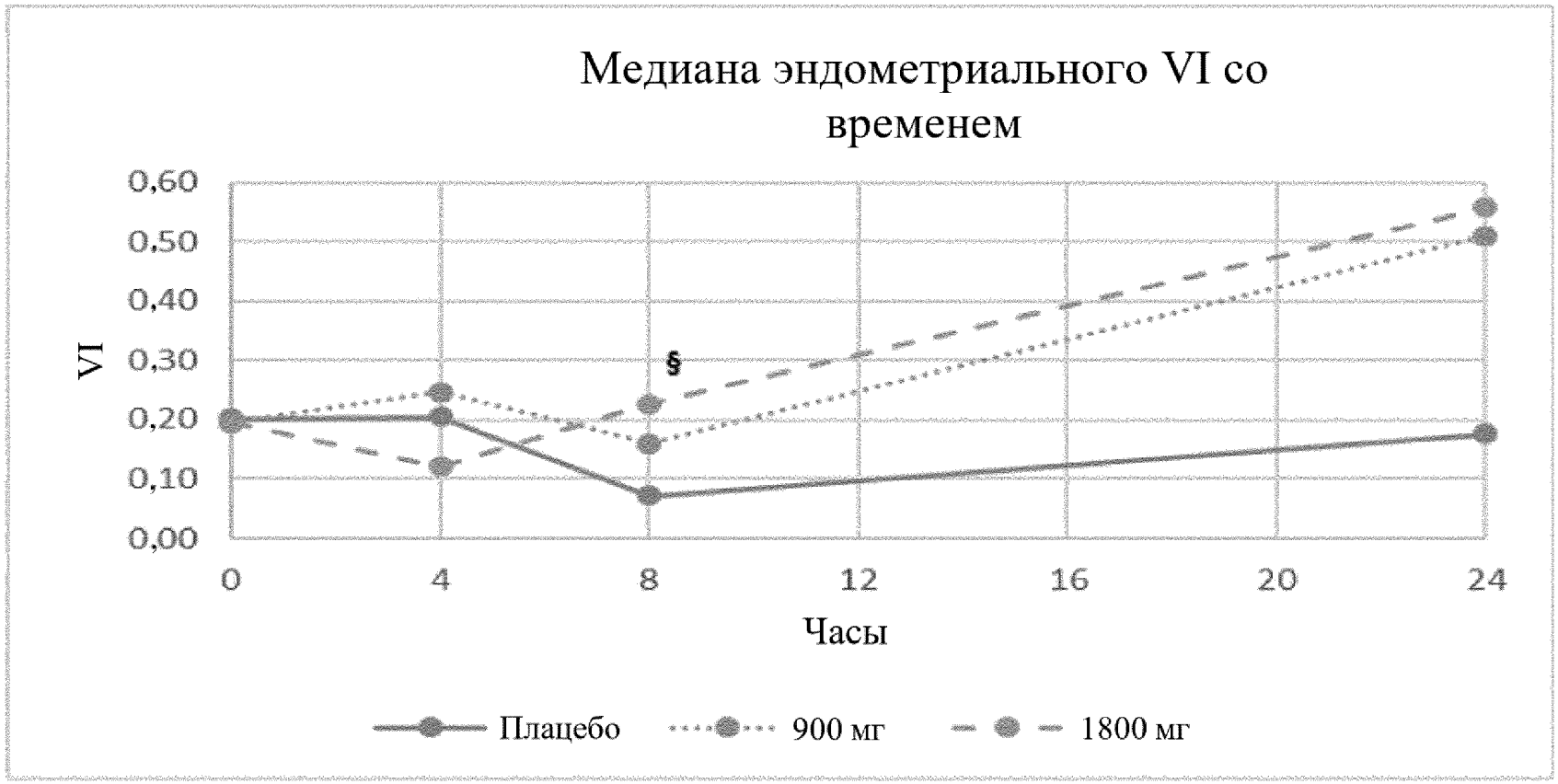
Фиг. 7


Медиана сокращений матки со временем
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
СМ/мин
0
4
8
12
16
20
24
часов
Среднее 900 мг
Среднее 1800 мг
Среднее плацебо

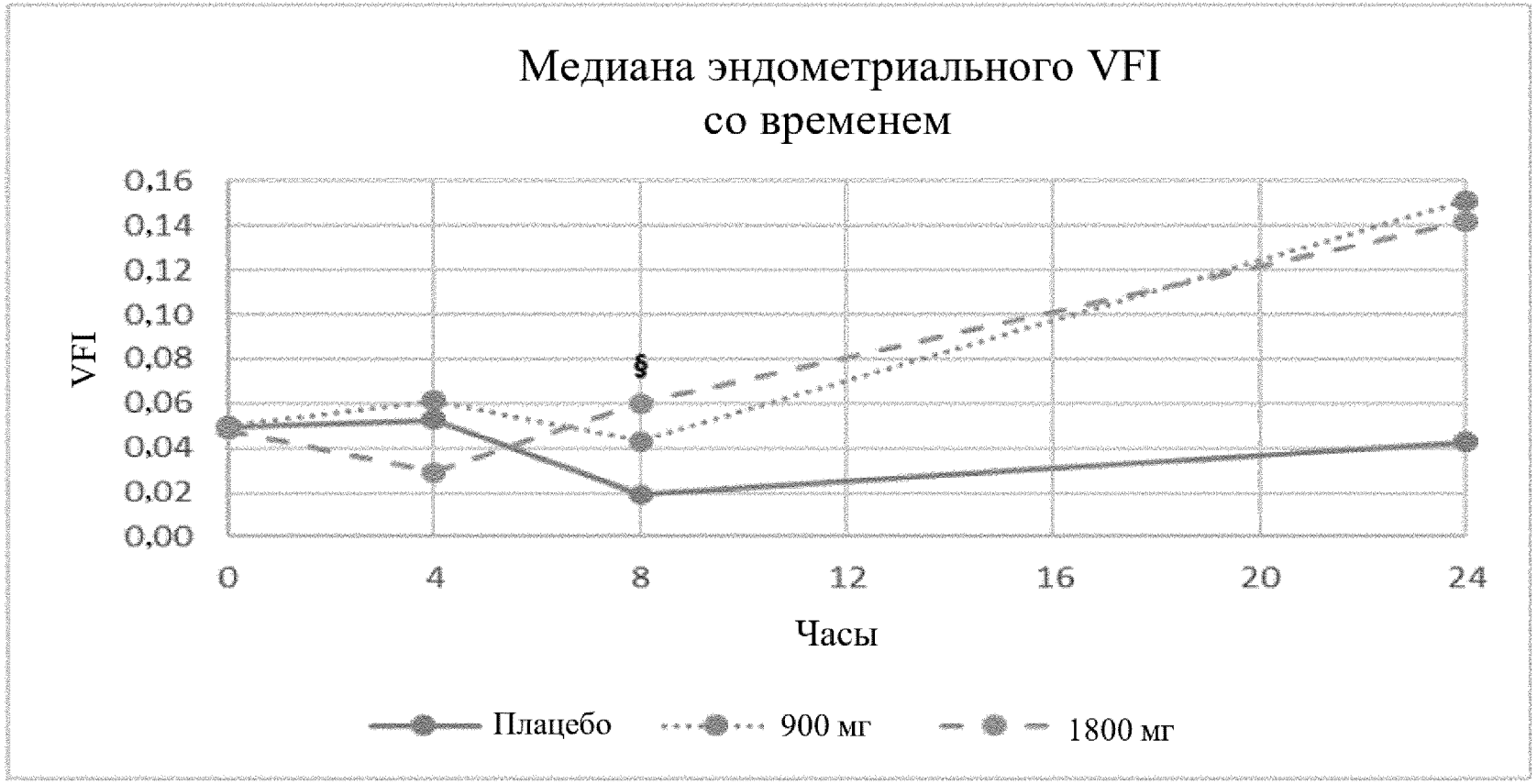
Фиг. 8


Медиана
эндометриального
Fl со временем
28,5
28,0
27,5
27,0
26,5
26,0
25,5
25,0
24,5
Fl
0
4
8
12
16
20
24
Часы
§
§
Плацебо
900 мг
1800 мг

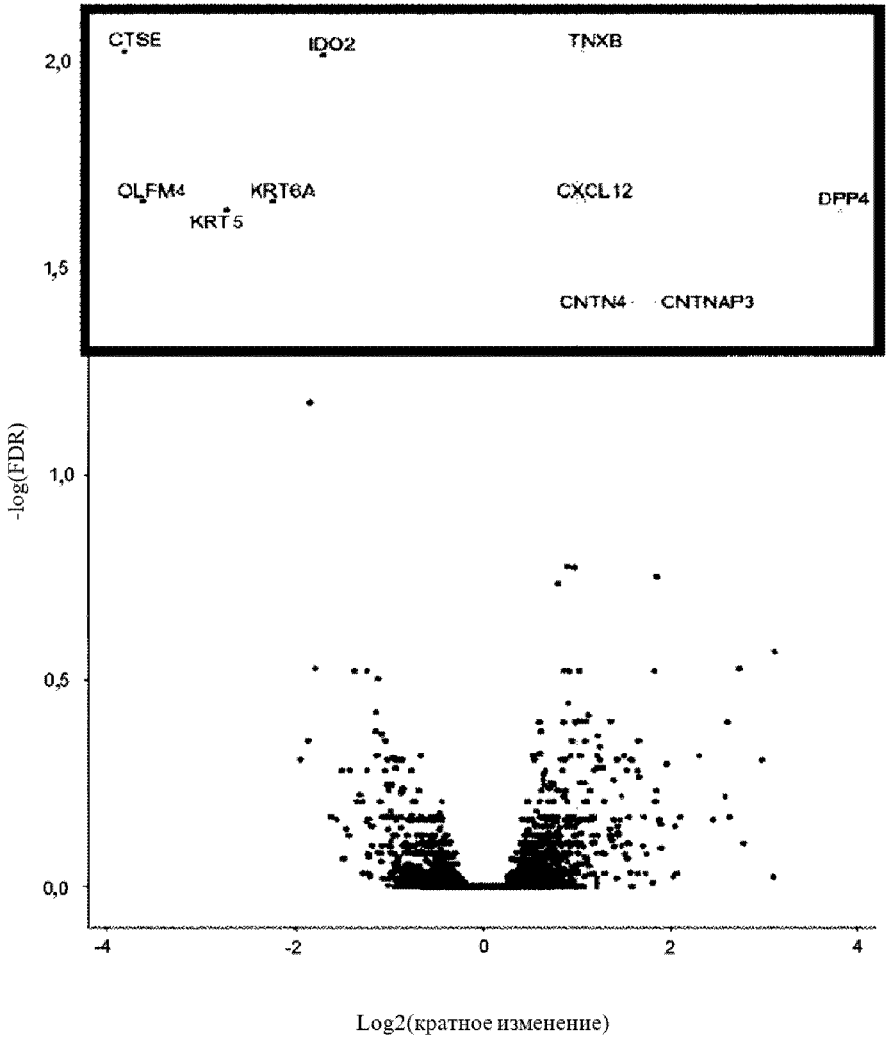
Фиг. 9


Медиана эндометриального VI со временем
VI
0,60
0,50
0,40
0,30
0,20
0,10
0,00
§
0
4
8
12
16
20
24
Часы
Плацебо
900 мг
1800 мг

Фиг. 10

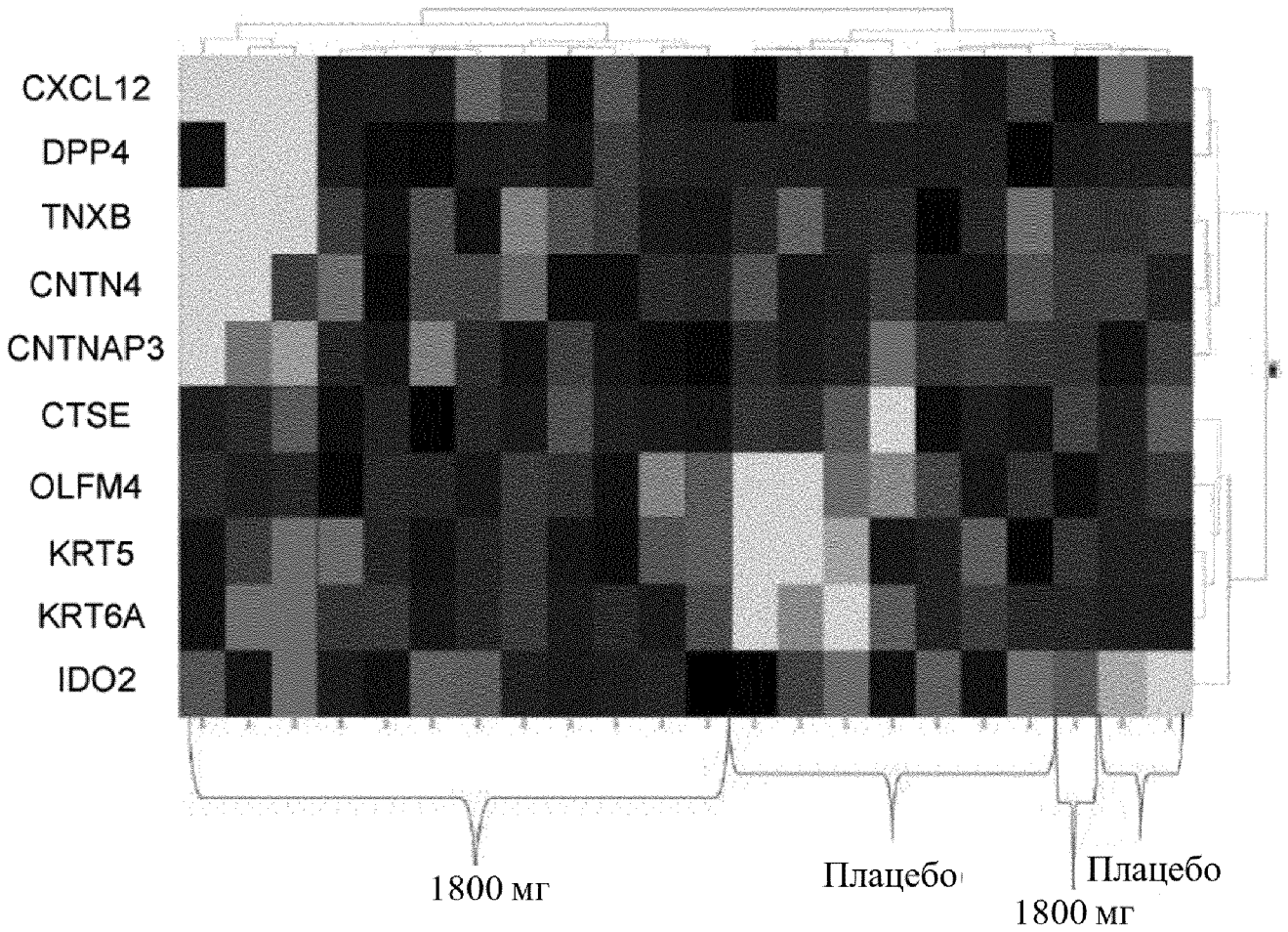

Медиана эндометриального VFI
со временем
VFI
0,16
0,14
0,12
0,10
0,08
0,06
0,04
0,02
0,00
§
0
4
8
12
16
20
24
Часы
Плацебо
900 мг
1800 мг

Фиг. 11

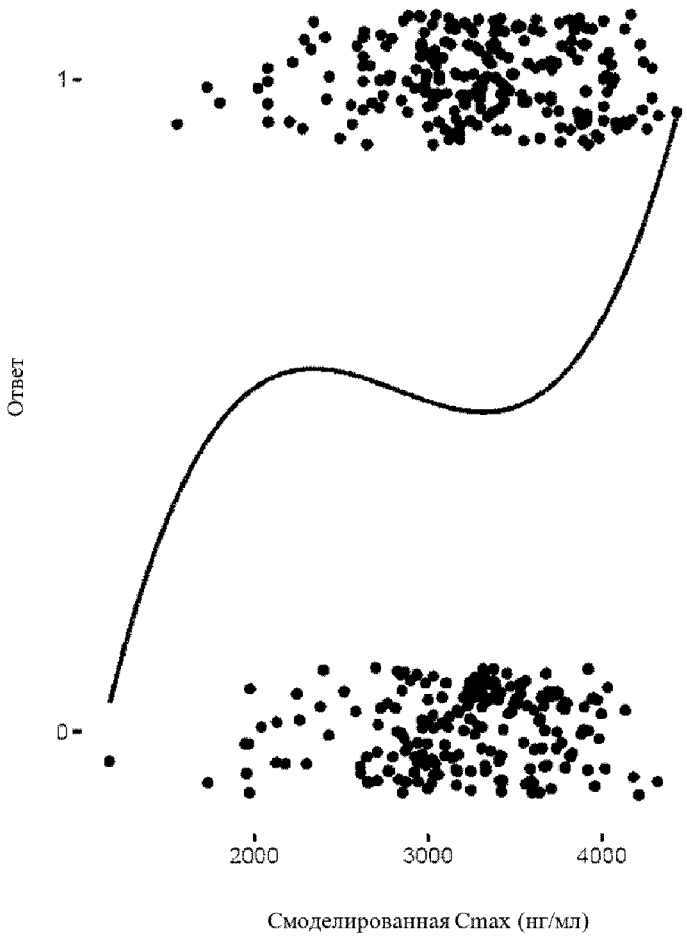

CTSE
IDO2
TNXB
OLFM4
KRT6A
KRT5
CXCL12
DPP4
CNTN4
CNTNAP3
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
-log(FDR)
-4
-2
0
2
4
Log2(кратное изменение)

Фиг. 12

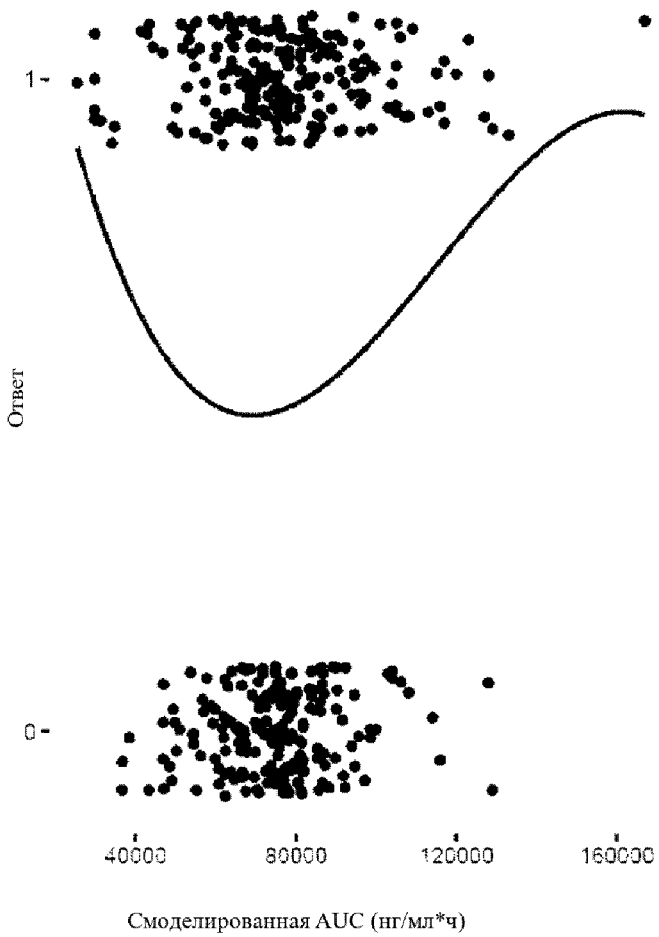
Тепловая карта дифференциально экспрессируемых генов



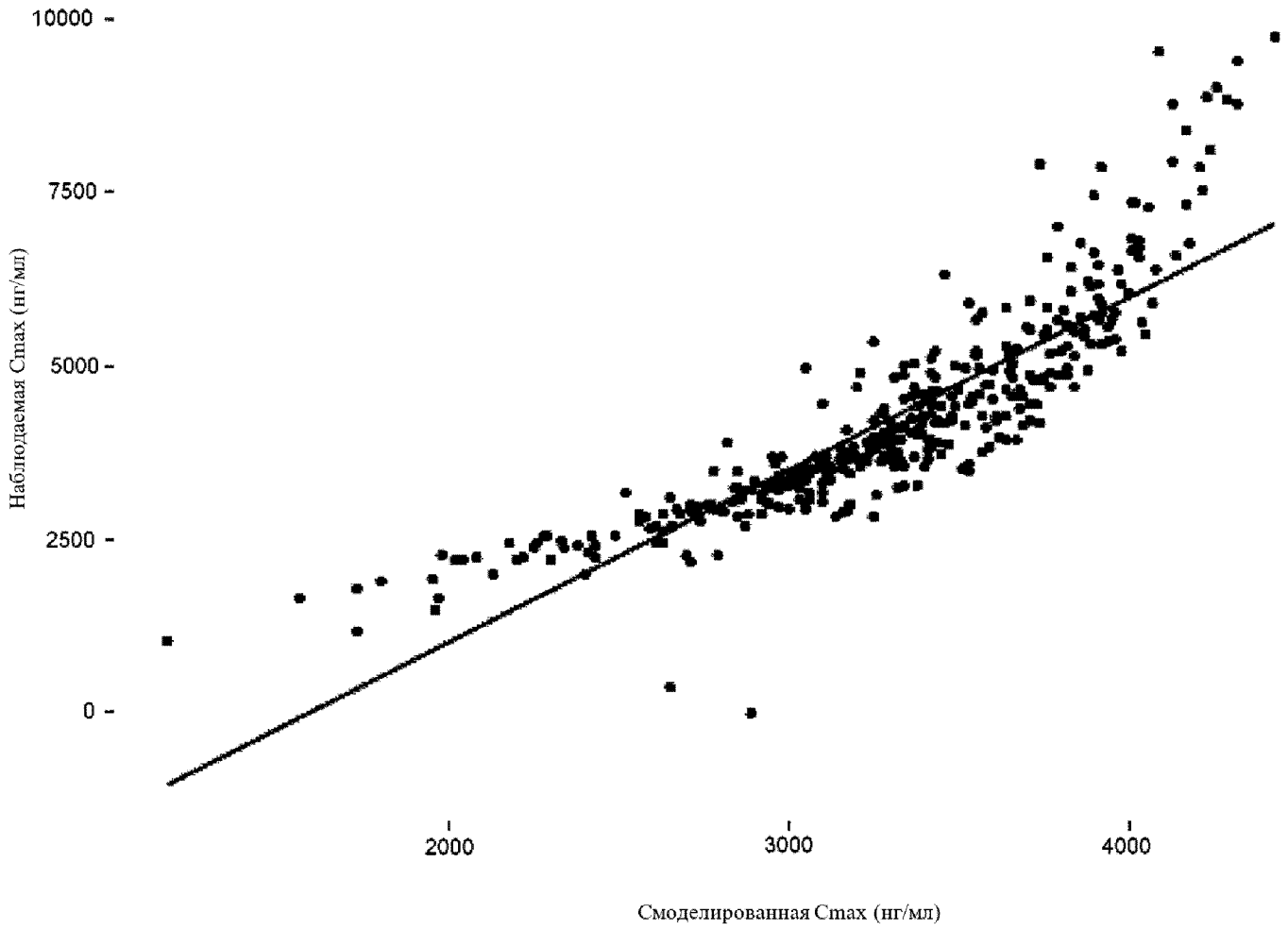
Фиг. 13A



Фиг. 13B



Фиг. 13C


10000
7500
5000
2500
0
Наблюдаемая Cmax (нг/мл)
2000
3000
4000
Смоделированная Cmax (нг/мл)