

Л.А. Бондаренко¹, А.М. Бондаренко²

ФАРМАКОТЕРАПІЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНИХ ПАТОЛОГІЙ ПЛОДА

¹КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради,

²Криворізький національний університет

Розглянуто основні проблеми фармакотерапії внутрішньоутробних патологій плода. Здійснено активний пошук шляхів вирішення проблеми, зробивши її реально науковими, а не емпіричними, та доступною для практичної клінічної медицини. Дослідження показали, що найбільш перспективним способом фармакотерапії плода є введення фармакологічних препаратів у навколоплідні води. Створено математичні моделі, засновані на безпосередній доставці фармакологічних препаратів плоду з урахуванням його гестаційного віку, маси, фізіологічних особливостей та обсягу навколоплідних вод під час вагітності, що розвивається, які дозволяють розраховувати: початкову дозу препарату для введення в амніотичну рідину, а також динаміку перорального поглинання плодом цього засобу. Розроблено теоретичну базу, яка дозволяє вже сьогодні зробити цей метод фармакотерапії плода універсальним і дати йому можливість для практичної реалізації на широкому спектрі патологій плода. Найбільш перспективним напрямом застосування цього методу сьогодні є фармакоterapia внутрішньоутробних інфекцій плода.

Ключові слова: внутрішньоутробні інфекції плода, фармакоterapia плода, амніон, математичні моделі.

Досягнення сучасної наукової та клінічної медицини уможливили активну діагностику та ефективну терапію внутрішньоутробної патології плода. Окремим розділом такої терапії стала фармакологічна терапія плода, у тому числі і його внутрішньоутробних TORCH-інфекцій.

Сьогодні фактично єдиною внутрішньоутробною TORCH-інфекцією, для якої розроблена офіційна фармакоterapia, є токсоплазмоз [1]. Також є експериментальні розробки для терапії внутрішньоутробної герпетичної інфекції, зумовленої HSV-1/2 [2, 3]. Але таку фармакоterapia здійснюють не безпосередньо плоду, а через його матір, якій вводять етіотропні антипаразитарні та противірусні препарати, а вже опосередковано через плацентарний кровоплин ці препарати потрапляють

у кров плода. Така терапія не завжди ефективна, оскільки з урахуванням селективності плацентарного бар'єру та його властивостей не завжди вдається досягти необхідної ефективної концентрації етіотропного препарату в крові та тканинах плода. Крім цього, використовуючи шлях доставки препаратів плоду через матір, ми вимушено піддаємо значному фармакологічному навантаженню організм матері, органи і системи якої і так вже перебувають у несприятливих умовах, вимушено забезпечуючи життєдіяльність плода, що розвивається. Таким чином, проводячи таку опосередковану терапію плоду, ми також усвідомлено піддаємо матерів нерідким можливим побічним ефектам та ускладненням такої етіотропної терапії.

У структурі патології плода не тільки TORCH-інфекції потребують активної фармакотерапії. Сьогодні спектр такої патології вкрай обмежений і в основному стосується станів, коли терапія плода здійснюється за життєвими для нього показаннями [4, 5]. В основному це пов'язано не стільки з технічними складнощами, можливими ускладненнями та побічними ефектами такої терапії, а й з тим, що досі наші знання про реальну взаємодію фармпрепаратів з плацентарним бар'єром, оболонками амніона та хоріона плода, а також наші знання в галузі фармакокінетики та фармакодинаміки більшості фармакологічних препаратів у терапії плода – практично мізерні і ще недоступні. Проте такі дослідження проводяться вже не одне десятиліття, хоча досягнення в цій галузі вкрай обмежені й нечисленні [4, 5].

Саме відсутність реальних розробок у галузі фармакотерапії плода гальмує розвиток цього напрямку фармакології та медицини. Але тут же виникає обґрунтоване запитання – чи потрібні такі дослідження з їхньою подальшою практичною реалізацією? Так, потрібні, тому що немає нічого ціннішого, ніж життя людини, тим більше дитини. Також провідним фактором, що визначає необхідність таких досліджень, є те, що, отримавши можливість терапії плода, а отже максимально ранньої

терапії, ми зможемо вже при народженні дитини значно знизити рівень наслідків її внутрішньоутробної патології або навіть отримати здорову дитину. Головне те, що вже сьогодні досягнення медичної науки і техніки в галузі медицини дозволяють виконувати значний обсяг маніпуляцій для плода, втручань, у тому числі й оперативних. Але знань у галузі фармакотерапії плода на сьогодні фактично немає [4, 5].

Тому основною метою роботи і було розпочати активні дослідження в цій галузі, дати початковий імпульс для досліджень фармакотерапії плода та заповнити цю прогалину у вітчизняній науковій та практичній медицині.

Як правило, більшість фундаментальних досліджень, а саме до цієї галузі досліджень можна і потрібно віднести фармакотерапію плода, на початковому етапі завжди вимагають створення теоретичної бази, яка змогла б стати основою для подальших практичних розробок та їх реального застосування у практичному секторі клінічної медицини.

Саме таке завдання і було поставлено нами для реалізації цього дослідження в галузі фармакотерапії плода. Такий глобальний проект не може бути реалізований в рамках окремого дослідження, але закласти основи і почати роботу в цій галузі йому цілком під силу. Тому в цій роботі, яка починає цикл наших досліджень, ми розглянемо лише окремі, найбільш загальні, але фундаментальні теоретичні аспекти фармакотерапії плода.

На сьогодні відомо три способи доставки фармпрепаратів плоду: опосередковано через матір (вагітну жінку) і потім власне через плацентарний кровоплин і селективний бар'єр плаценти плоду; за допомогою кордоцентезу, коли фармпрепарати або компоненти крові безпосередньо внутрішньовенно вводяться в пупкову вену плода, і за допомогою амніоцентезу, коли фармпрепарати вводяться безпосередньо в навколоплідні води. Таким чином, є всього два способи прямої доставки фармпрепаратів плоду: за допомогою кордоцентезу та амніоцентезу. Саме їх ми й розглядатимемо, але необхідно відзначити їх деякі обмеження [4, 5].

Обидва способи припускають введення плоду тільки парентеральних фармпрепаратів, хоча, якщо за допомогою кордоцентезу вони вводяться плоду безпосередньо внутрішньовенно, то застосування амніоцентезу хоч і передбачає введення фармпрепаратів в амніон у навколоплідні води, але фактично є методом прямої пероральної доставки медикаментів для плода. Спосіб прямої доставки фармпрепаратів плоду за допомогою амніоцентезу заснований на фізіологічній особливості плода ссавців при сформованій у нього травній системі активно і постійно заковтувати навколоплідні води, а отже і введення в них фармпрепарат, причому добовий

об'єм проковтнутих плодом навколоплідних вод є відносним і безпосередньо залежить від стадії розвитку плода (віку, який зазвичай виражається в тижнях).

Спочатку необхідно зупинитися на недоліках введення фармпрепаратів плоду за допомогою кордоцентезу та у навколоплідні води.

Суттєвими недоліками кордоцентезу є: у край вузький спектр патологій плода, які піддаються терапії фармпрепаратами; практичне застосування обмежене лише переливанням крові плоду при антиген-конфліктних анеміях плода, значно рідше введенням імуноглобулінів та в окремих експериментальних випадках – трансплантацією стовбурових клітин і генних векторів; повна відсутність застосування способу при патології плода для введення саме фармакологічних препаратів; тільки парентеральні внутрішньовенні введення плоду; необхідність у неодноразових повторних ін'єкціях препарату; неможливість багаторазового використання через небезпеку ускладнень і побічних ефектів; короткочасна циркуляція препарату у кровоплинні плода, що потребує його повторних введення; висока технічна складність способу; необхідність у висококваліфікованому персоналі; застосування лише у стаціонарних умовах; високий ризик ускладнень і побічних ефектів при застосуванні для плода й матері; високий ризик переривання вагітності під час операції; безпосередні маніпуляції на пуповині плода; безпосередні маніпуляції на великих судинах плода; високий ризик загрози кровотечі із судин пуповини; у разі резус-конфлікту необхідність введення резус-негативній матері антирезусного імуноглобуліну не пізніше 48 год після кордоцентезу; використання способу лише за винятковими життєвими показаннями для плода; висока вартість.

Спосіб введення препаратів у навколоплідні води відомий вже не одне десятиліття, але сьогодні повністю обмежений фактично єдиною патологією плода – гіпотиреозом, коли плоду здійснюють замісну терапію гормонами щитоподібної залози [5].

Незважаючи на очевидні переваги цього способу перед кордоцентезом та опосередкованим введенням фармпрепаратів через матір, введення фармпрепаратів у навколоплідні води також має чимало недоліків: використовується фактично лише для введення гормонів щитоподібної залози із замісною метою; навіть при використанні як офіційного стандартного методу терапії, доза фармпрепарату підбирається тільки дослідним шляхом; відсутність будь-яких даних, способів, методів і посібників, що дозволяють розраховувати дозу гормонів, що вводяться плоду; неможливість індивідуального підходу до терапії плода; відсутність будь-якого обліку фармакокінетики та фармакодинаміки введених в амніотичні води гормонів щитоподібної залози; абсо-

лютна відсутність урахування можливості метаболізації введеного фармпрепарату плодом; абсолютна відсутність обліку динаміки метаболізації введеного фармпрепарату плодом; абсолютна відсутність урахування можливості виведення введеного фармпрепарату плодом у навколоплідні води в незміненому вигляді через його видільні системи; цілковита відсутність розрахунку та розуміння того, яку саме ефективну добову дозу введеного препарату отримує плід перорально з амніотичними водами; необхідність досить частих повторних введень (від 1 разу на добу до 1 разу на тиждень), кратність яких визначається лише за кінцевим ефектом дії препарату на плід, тобто фактично лише дослідним шляхом; відсутність даних стосовно динаміки введеного в них препарату, що залишається в навколоплідних водах, що й має визначати необхідність і кратність його повторного введення в амніотичні води, а також реальну ефективність; необхідність у висококваліфікованому персоналі в галузі терапії плода; застосування лише за умов стаціонару; високий ризик ускладнень і побічних ефектів при застосуванні для плода й матері; використання методу практично за життєвими показаннями для плода.

Але, незважаючи на всі недоліки, введення фармпрепаратів у навколоплідні води має істотні переваги перед іншими способами. На сьогодні їх лише два. Це: 1 – введення препаратів плоду опосередковано через вагітну та їх спільний плацентарний кроволин і 2 – введення препаратів безпосередньо у кроволин плода за допомогою кордоцентезу в пупкову вену плода. Перший спосіб вже давно став звичайним і поширеним, враховуючи його безпеку, простоту, доступність, технічну простоту й дешевизну. А другий, незважаючи на сучасний розвиток медицини, й досі використовується вкрай рідко, оскільки він дуже складний технічно, має високий ризик розвитку серйозних ускладнень як для матері, так і для плода, вимагає висококваліфікованого персоналу і найголовніше – не може часто застосовуватися в однієї й тієї ж пацієнтки.

Але якщо введення препаратів плоду через його кроволин (фактично внутрішньовенно), дає нам можливість прямої доставки препаратів для плода, минаючи матір, що дозволяє найбільш ефективно використовувати терапію, то ця вагома перевага повністю нівелюється високим ризиком розвитку ускладнень і крайньою технічною складністю кордоцентезу. Крім цього внутрішньовенне введення препаратів часто має бути багаторазовим, нерідко з інтервалом у кілька годин, що не реально через зазначені раніше причини. Щоправда, для цього є сумнівне, але все ж рішення – катетеризація пупкової вени плода і вже за допомогою катетера, який теоретично можна залишити в порожнині амніона або

вивести назовні і зафіксувати на шкірі живота у матері. Але це рішення часто нереальне, оскільки через активні рухи плода внутрішньосудинний катетер не зможе надійно фіксуватися всередині пупкової вени. Крім цього судинний катетер необхідно часто міняти, що практично неможливо. Але і цю проблему також можна вирішити, зафіксувавши катетер за допомогою хірургічних маніпуляцій на пуповині. Однак такі маніпуляції з пуповиною плода та його живильною судиною закономірно призведуть до серйозних порушень кровоплину плода та тяжких ускладнень його розвитку і, навіть, до переривання вагітності. Тому й це рішення неприйнятне. Можливо в недалекому майбутньому при розвитку високотехнологічної хірургії плода такі маніпуляції на його судинах і пуповині стануть можливими, безпечними й уможливлють неодноразові внутрішньовенні введення фармпрепаратів плоду. Але сьогодні це ще неможливо.

Використовувати систему доставки препаратів для плода через матір та плаценту найпростіше, доступно та відносно безпечно. Але такий шлях введення вимагає особливого підбору препаратів, здатних проникати через плацентарний бар'єр, вимагає підбір дози для матері, яка може забезпечити ефективну дозу для плода, що також, як правило, вимагає введення матері фармпрепаратів у досить високих дозах. І найголовніше обмеження такого способу – це фармакологічне навантаження на матір, яка часто не потребує терапії і служить, по суті, тільки засобом доставки препаратів плоду. Не завжди така ситуація виправдана тому, що пріоритет терапії плода може завдати істотної шкоди вагітній, що в кінцевому підсумку негативно позначиться власне і на життєзабезпеченні плода.

Справді, спосіб доставки ліків плоду через матір сьогодні найпоширеніший і повсюдно використовується, а частка кордоцентезу в терапії плода фактично зводиться до поодиноких випадків. Але обидва методи мають серйозні ускладнення, побічні ефекти та недоліки. Тому сьогодні стала актуальною проблема пошуку нових, доступних, досить безпечних і ефективних способів доставки фармпрепаратів плоду.

Багатовікова практика медицини показала, що найбільш простим, безпечним і ефективним засобом доставки препаратів людині є пероральний прийом ліків. У першу чергу це стосується тих груп препаратів, які мають високу біодоступність при прийомі внутрішньо, яка по суті не поступається або, принаймні, порівнювана з парентеральним введенням ліків. Але одразу виникає проблема, як перорально вводити препарати плоду? Як це взагалі можливо?

Так, це можливо і досить просто, адже плід після формування всіх органів і систем, а це 12-16-18 тиждень його розвитку, може практично повноцінно функціону-

вати, хоч і в обмеженому просторі. І найголовніше те, що до зазначеного терміну його шлунково-кишковий тракт повністю працездатний. Плід постійно ковтає амніотичні води, вони як «їжа» й рідина проходять по всьому травному каналу, а плід виводить невелику кількість випорожнень в амніон [6-8]. Поглинання амніотичних вод плодом (початок акту ссання) починається з 9-10 тижня його внутрішньоутробного розвитку (повністю акт ссання формується до 24-25 тижня). Добовий об'єм заковтаних плодом навколоплідних вод залежить від віку плода й досягає в середньому від 200 до 500 мл, а до кінця вагітності – 1000 мл. Але ці дані дуже суперечливі, не мають достатнього достовірного підтвердження і тому потребують додаткових досліджень. Сумнівність зазначених даних поглинання плодом навколоплідних вод на добу підтверджують прості розрахунки, що показують, що плід за добу ковтає більший об'єм рідини, ніж міститься в амніоні. Чи можлива така ситуація? Так, але це малоймовірно, оскільки вимагає виняткової активності систем секреції навколоплідних вод. Тому в наших моделях будемо використовувати умову, що добовий об'єм поглинених плодом амніотичних вод буде меншим, ніж їх об'єм в амніоні.

Як же забезпечити пероральне введення плоду необхідних йому фармпрепаратів?

І це сьогодні не становить проблеми. Такий шлях доставки – це введення препаратів в амніотичні води, які плід постійно заковтує в досить великій кількості протягом доби, виділяючи частину спожитих вод у вигляді сечі, яка знову ж таки надходить в амніотичні води. Такий загальновідомий процес – це частина нормальної фізіології плода [6-8].

Начебто все дуже просто – за допомогою амніоцентезу ми вільно можемо ввести в амніотичну рідину фармпрепарати, після чого плід, активно заковтуючи амніотичні води, буде ці препарати активно перорально приймати. Єдиним обмеженням може бути те, що ці препарати повинні бути повністю або частково водорозчинними, а в практичній площині сьогодні такими препаратами можуть бути тільки засоби для парентерального, бажано внутрішньовенного, введення.

То в чому ж проблема? Амніоцентез, хоч і мала, але все ж таки хірургічна операція. Але вона технічно досить проста і може бути проведена навіть в умовах «малої» операційної практично в будь-якому медичному поліклінічному центрі, де є акушер-гінеколог та апарат УЗД. Амніоцентези, на відміну кордоцентезу, вже стали рутинною операцією і здійснюються досить часто. В основному їх використовують із діагностичною метою, але що заважає їх перепрофілювати на терапевтичний метод?

По суті методика проста і доступна, а фармпрепарати ми можемо вводити в навколоплідні води без будь-

яких технічних обмежень, тим більше, що в розрахунку на масу тіла плода введений об'єм препарату буде незначним і не зможе порушити динамічні процеси водообміну між амніотичними водами та плодом.

Де ж складності та проблема? Але насправді така проблема є, і вона полягає в тому, як розрахувати ефективну та необхідну дозу препарату для плода, який споживатиме засіб з амніотичних вод? Крім цього для того, щоб вводити плоду препарати кілька разів на день, ми не можемо повторювати процедуру амніоцентезу не лише кілька разів на день, але навіть не зможемо повторювати таку операцію кілька разів на тиждень, оскільки це хоч і просто технічно, але все ж таїть у собі значну небезпеку можливих ускладнень під час цієї операції. Тому в нас вже є серйозне обмеження – можливість введення фармпрепаратів в амніон не може бути частіше, ніж 1 раз на кілька днів, а краще не менше 1 разу на 1-2 тижні, хоча оптимальним було б лише одноразове введення.

Отже, початкові та значущі вимоги до цього способу введення фармпрепаратів в амніон ми вже маємо. Тепер залишилося всього лише вирішити задачу розрахунку необхідної ефективної дози препаратів для плода. Ось тут і таїлася найсерйозніша проблема, яку, як нам видається, вдалося вирішити, щоправда шляхом експериментального відбору з безлічі математичних моделей різного ступеня складності. Нижче буде представлена універсальна і доступна для клініциста модель, що дозволяє одночасно розрахувати і дозу препарату для плода, і дозу введеного в амніон засобу, а також розрахувати кратність введення. Також модель обов'язково буде враховувати рівень метаболізації препарату плодом з урахуванням виділення ним активних метаболітів знову в навколоплідні води.

Аналізуючи наведені дані, стає очевидним, що з двох способів прямої доставки фармпрепаратів плоду, незважаючи на всі недоліки та обмеження, має реальні перспективи для подальшого розвитку тільки спосіб введення засобів у навколоплідні води.

Тому і було поставлене завдання – удосконалити та створити універсальний спосіб прямої доставки фармакологічних препаратів плоду для його внутрішньоутробного лікування, що дозволяє підбирати індивідуальну дозу засобів, способи введення та режими не дослідним шляхом, а за допомогою початкових фізіологічних даних плода з урахуванням його віку та маси, об'єму навколоплідних вод, а також з урахуванням параметрів метаболізації плодом введених йому фармпрепаратів, з урахуванням їхньої фармакокінетики та фармакодинаміки.

Але, на жаль, сьогодні реальних практичних даних та знань в галузі фармакотерапії плода, фармакодина-

міки та фармакокінетики препаратів у плода, у його плаценті та оболонках фактично немає, що дає нам тільки єдиний можливий підхід для вирішення поставленого завдання – створення універсальних і простих теоретичних математичних моделей динаміки у часі утримання (залишкової маси) фармпрепарату, введеного в навколоплідні води плода людини за допомогою амніоцентезу. На базі отриманих моделей або вже їх формальних математичних формул одержати розрахункову модель динаміки добової дози введеного в амніотичні води фармпрепарату, що поглинається плодом разом із заковтуваними ним навколоплідними водами, також з урахуванням рівня метаболізації плодом поглиненого фармпрепарату та виведенням його знову в навколоплідні води.

Використовуючи отримані моделі, дати можливість визначати ефективну добову дозу препарату, що поглинається плодом, що дозволяє визначити необхідність і кратність повторних введень фармпрепарату в навколоплідні води. Також на базі створених моделей отримати доступні формули, що дозволяють розраховувати початкову дозу фармпрепарату для введення у навколоплідні води.

Саме зазначені математичні моделі, про що буде сказано нижче, дали нам можливість і дозволили створити теоретичні основи фармакотерапії плода при введенні фармпрепаратів у навколоплідні води, кардинально змінити саму суть методу, дати йому реальну наукову основу, що дозволило перевести його з розряду суто емпіричних методів у розряд реально застосовуваних способів у галузі клінічної медицини плода. Вже сьогодні наші моделі можуть бути успішно застосовані в етіотропній терапії внутрішньоутробної герпетичної інфекції HSV-1/2.

Істотними відмінностями і значними перевагами запропонованих нами моделей перед іншими способами прямої доставки фармпрепаратів плоду стали наступні: можливість розрахунку необхідної ефективної дози фармпрепарату для плода з розрахунком її наступної добової динаміки, а не емпіричний підбір дози; можливість розрахунку режимів введення препарату плоду, а не дослідний вибір необхідності, термінів і кратності повторних введень препарату у навколоплідні води; можливість введення в навколоплідні води фармпрепаратів широкого спектру, а не лише гормонів щитоподібної залози; широкий спектр патологій плода, які піддаються терапії фармпрепаратами; адекватна та ефективна заміна внутрішньовенного введення фармпрепаратів плоду на їх фактично пероральне введення; відсутність прямого парентерального введення препарату плоду; одноразове або не часте повторне введення препарату; можливість тривалої рециркуляції

препарату в системі плід-навколоплідні води; можливість тривалої терапії плода при одноразовому введенні препарату за умови його низької метаболізації та переважного виведення його плодом із сечею; простий розрахунок дози препарату, що вводиться в амніотичні води; використання простої універсальної математичної моделі, здатної враховувати як фізіологічні особливості плода, так і особливості фармакодинаміки та фармакокінетики препарату; можливість індивідуальної терапії плода; можливість використання методу не тільки за життєвими показаннями для плода; технічна простота способу; доступність і можливість здійснення в амбулаторних умовах; найвищий ступінь безпеки порівняно з іншими інвазивними методами діагностики та терапії плода; низький ризик ускладнень і побічних ефектів при здійсненні амніоцентезу для плода та матері; низький ризик переривання вагітності під час амніоцентезу; повна відсутність маніпуляцій на пуповині плода; повна відсутність будь-яких маніпуляцій на великих судинах плода; повна відсутність загрози кровотечі із судин пуповини; невисока вартість.

Ще раз необхідно відзначити, що запропоновані нижче моделі засновані на безпосередній доставці фармакологічних препаратів плоду під час вагітності шляхом введення препаратів безпосередньо в амніотичні води плода. Такий шлях введення може бути здійснений з огляду на біологічні особливості розвитку плода людини, лише починаючи з 16-18 тижнів розвитку плода. Застосування способу введення препаратів у навколоплідні води засноване на тому, що плід активно ковтає навколоплідні води в досить великому об'ємі з подальшим виділенням рідини через свої видільні системи (в основному із сечею), а також з легенево-бронхіальним секретом і вмістом кишечника в ті ж амніотичні води. Таким чином, введення фармпрепаратів у навколоплодові води фактично реально моделює і забезпечує їх пероральний прийом плодом.

Використовуючи ці дані як опорні, спочатку ми намагалися створити математичні моделі розподілу введеного фармпрепарату між амніотичними водами та плодом, де кінцевим розрахунковим показником була перорально поглинена плодом разова доза препарату з навколоплідних вод. Також ми безуспішно намагалися створити модель, що відразу дозволяє спочатку розрахувати необхідну дозу. Моделі виходили дуже складними, громіздкими, з малою динамічністю, невисокою точністю і достовірністю. Помилка була в тому, що спочатку було обрано неправильний кінцевий розрахунковий показник і помилково обрано початкові параметри поглинання. Але коли змінили початкові умови завдання, замінивши розрахунок дози препарату на його залишкову кількість у навколоплідних водах, а також

приймаючи константними показники (на певних етапах розвитку) об'єму рідини, що заковтується плодом, об'єму виділеної ним сечі та об'єму амніотичних вод (показник легко визначити при УЗД плода) нам вдалося створити робочу модель. Ці початкові показники лягли в основу створення універсальної математичної моделі.

Помилки були враховані і як поглинена доза була обрана не разова доза препарату, яка дуже варіабельна, а його добова доза, оскільки добовий об'єм поглинених навколоплідних вод плодом на різних етапах його розвитку вже був відомий, а також був визначений, як умовно постійний на тимчасовому відрізку розвитку плода, визначеного нами як 1 тиждень. Також як умовно константний показник було визначено об'єм навколоплідних вод, який також залежить від віку плода.

Тепер, вже з урахуванням помилок, було розроблено нову математичну модель, яка описує динамічну зміну у часі рівня, що залишається в навколоплідних водах, одноразово введеного в них фармакологічного препарату.

Спочатку була розроблена математична модель, що описує динамічну зміну в часі рівня одноразово введеного в амніотичну рідину плода фармакологічного препарату.

Для цього як початкові компоненти моделі були використані наступні показники:

- кількість уведеного препарату – «А»;
- об'єм навколоплідних вод – «V1»;
- об'єм заковтаних плодом навколоплідних вод за 1 добу – «Vп»;
- коефіцієнт метаболізації препарату плодом – «K1» (від 0 до 1 – від 0 до 100 % від поглиненої плодом дози препарату на добу);
- маса плода – «Mп» (буде використана тільки для визначення необхідної добової дози для плода «D»).

Модель була заснована на тому, що на певних етапах розвитку плода зазначені показники фактично є константними, хоча динамічно змінюються в процесі розвитку плода. Ці показники також загальновідомі кожному за період розвитку плода, практично для кожного тижня його розвитку.

Крім цього, об'єм навколоплідних вод (Vп) та масу плода (Mп) легко безпосередньо визначити за допомогою ультразвукового дослідження, навіть в умовах звичайної поліклініки. Крім цього, для створення моделі необхідні були дані про те, як відбувається обмін між амніотичною рідиною і плодом в умовах фактично ізольованої напівзакритої системи.

Відомо, що органогенез плода до 16-18 тижня вже повністю закінчений і плід практично функціонує як відносно самостійна повноцінна система, крім дихання. Термін 16-18 тижнів вказаний не випадково, тому що

тільки з цього віку плода ми можемо безпечно використовувати амніоцентез для діагностичних і лікувальних маніпуляцій, у тому числі й для введення у навколоплідні води фармакологічних препаратів. До цього терміну здійснення амніоцентезу технічно вкрай складне, небезпечне й недоцільне, оскільки об'єм амніотичних вод досить невеликий і органогенез плода ще не повністю завершений, а його органи та системи також ще повноцінно не функціонують.

Вже до 12 тижня у плода повністю сформовані гастроінтестинальна система та нирки. Плід активно ковтає амніотичну рідину і досить активно мочиться. Також в амніотичну рідину плід виділяє продукти легеневої секреції та невелику кількість вмісту кишечника. Певна кількість амніотичної рідини всмоктується власне стінкою амніона.

На сьогодні вже загальновідомі зазначені раніше показники обміну амніотичної рідини та участь у цьому плода, які безпосередньо залежать від терміну його розвитку. Тому, спираючись на ці дані, стало можливим створити досить точну та головну універсальну математичну модель застосування різних фармакологічних препаратів для внутрішньоутробної терапії плода при їх введенні безпосередньо в амніотичні води.

Ми виходили з того, що рівень навколоплідних вод на певному часовому відрізку розвитку плода (як правило, його визначали як 1-2 тижні) – практично стала величина. Також постійними величинами були прийняті об'єм заковтаних плодом вод, об'єм виділеної плодом сечі, бронхолегеневого секрету, вмісту кишечника і поту. Також враховували об'єм резорбції амніоном навколоплідних вод та їх секрецію в порожнину амніона. Але оскільки вони в природних умовах врівноважені – об'єм навколоплідних вод на вказаному часовому відрізку розвитку плода залишається незмінним. Отже, процес секреції та резорбції навколоплідних вод не впливає на нашу модель. Також на сьогодні відсутні будь-які дані про роль амніона та «гладкого» хоріона, що становлять плодову оболонку, в обміні введених у навколоплідні води фармпрепаратів. Тому в цій початковій моделі зазначений фактор також усвідомлено не враховувався. Але в моделі обов'язково був врахований фактор рециркуляції введеного фармпрепарату в системі «навколоплідні води – плід» з обов'язковим урахуванням рівня метаболізації препарату плодом.

Основою цієї моделі були такі умови. Спочатку введений в амніон препарат повністю розчинявся і рівномірно розподілявся в амніотичних водах, створюючи певну початкову концентрацію препарату в навколоплідних водах. Об'єм амніотичних вод приймався за відомому нам константну величину. Потім розраховували також константний добовий об'єм заковтаних плодом

навколоплідних вод, а, отже, і масу препарату, який надходив перорально до плода. Далі враховували рівень метаболізації плодом препарату в частковій частині або відсотках від маси прийнятого плодом препарату з навколоплідними водами. Цей показник також відомий для кожного фармпрепарату. Також обов'язково враховувалася та умова, що частина препарату, яка залишилася, після метаболізації знову виводилася в навколоплідні води через видільні системи плода в незміненому, тобто в активному вигляді. Також була прийнята та умова, що якщо виділені плодом метаболіти препарату були фармакологічно активні, то умовно їх активність прирівнювалася за масовою частиною 1:1 до активності введеного препарату. Тобто активні метаболіти просто умовно вважалися незмінним початковим препаратом. Але отримана універсальна модель за необхідності може бути легко модифікована і «підігнана» під конкретний фармпрепарат з урахуванням усіх його шляхів і особливостей метаболізму плодом.

Для моделі нам необхідно було визначити щодобовий, реально спадаючий вміст, спочатку введеного в амніон препарату.

Отже, спочатку в першу добу введення ми приймемо кількість введеного препарату за A_1 .

1-а доба $A_1 = A_1$.

За цю добу маса прийнятого внутрішньо з навколоплідними водами препарату складе $(A_1/V_1) \times V_p$. Фактично A_1/V_1 – це початкова концентрація препарату в амніотичних водах, а помноживши цю концентрацію на об'єм амніотичних вод V_p , що заковтуються на добу плодом, ми отримуємо масу препарату поглиненого плодом перорально. Далі поглинену масу препарату плодом ми множимо на коефіцієнт метаболізації препарату плодом K_1 , рівень якого може коливатися від 0 до 1 (або від 0 до 100 %) й отримуємо масу препарату, який плід виділяє в амніотичні води.

Таким чином на 2-гу добу в амніотичних водах у тому ж обсязі V_1 рівень препарату зменшується на величину $K_1 \times ((A_1/V_1) \times V_p)$. Отже:

2-а доба

$$A_2 = A_1 - K_1 \times ((A_1/V_1) \times V_p) = A_1 \times (1 - K_1 \times (V_p/V_1)).$$

Аналогічно отримуємо на 3-ю добу:

3-тя доба

$$A_3 = A_2 - K_1 \times ((A_2/V_1) \times V_p) = A_2 \times (1 - K_1 \times (V_p/V_1)).$$

Подібним чином отримуємо на 4-ту добу:

4-а доба

$$A_4 = A_3 - K_1 \times ((A_3/V_1) \times V_p) = A_3 \times (1 - K_1 \times (V_p/V_1)).$$

Зрештою ми отримуємо залежність – n-ну добу

$$A_n = A(n-1) \times (1 - K_1 \times (V_p/V_1)).$$

Тепер позначимо $(1 - K_1 \times (V_p/V_1))$ як коефіцієнт q , і тоді формулу $A_n = A(n-1) \times (1 - K_1 \times (V_p/V_1))$ можна буде записати у вигляді $A_n = A(n-1) \times q$.

Тепер стає очевидним, що $A_n = A(n-1) \times q$ – це не що інше, як формула геометричної прогресії і її можна переписати у вигляді $A_n = A_1 \times q^{(n-1)}$.

У кінцевому вигляді цю залежність можна уявити:

$$A_n = A_1 \times (1 - K_1 \times (V_p/V_1))^{(n-1)}, \text{ де } q = (1 - K_1 \times (V_p/V_1)).$$

Отже, всі початкові показники були використані і ми отримали формулу спадної геометричної прогресії, тому що коефіцієнт q в цій моделі завжди буде меншим за 1.

Винятком буде лише той випадок, коли рівень метаболізації плодом препарату дорівнюватиме нулю (0), тоді $q=1$ і на будь-яку добу від моменту введення рівень препарату в амніотичних водах буде постійним і рівним початковому.

$$A_n = A_1 \times 1^{(n-1)} = A_1.$$

Тепер, отримавши формулу залежності залишкового рівня препарату в амніотичних водах від часу, ми можемо перейти до розрахунку дози препарату, що одержується плодом, щодня наступної доби після одноразового введення фармпрепарату в навколоплідні води.

Позначимо поглинену плодом дозу препарату як D_n .

$$\text{Тоді } D_n = V_p \times (A_n/V_1) \text{ або } D_n = A_n \times (V_p/V_1).$$

У кінцевому вигляді її можна записати як:

$$D_n = (A_1 \times (1 - K_1 \times (V_p/V_1))^{(n-1)}) \times (V_p/V_1).$$

Тепер ми отримали залежність щоденної дози, яку отримує плід перорально при одноразовому введенні фармпрепарату в навколоплідні води в дозі A_1 .

Залишається тепер розрахувати, знаючи необхідну для плода дозу D_1 , дозу препарату, яку необхідно ввести в амніотичні води.

Це також легко зробити, використовуючи формулу $D_n = A_n \times (V_p/V_1)$, перетворивши її на вигляд:

$$A_n = D_n / (V_p/V_1) = D_n \times (V_1/V_p).$$

Тепер підставивши формулу значення D_1 відповідно отримуємо:

$$A_1 = D_1 \times (V_1/V_p).$$

Отже, розрахувавши по початковій дозі D_1 дозу введеного в амніон препарату A_1 , за формулою спадної геометричної прогресії –

$$D_n = (A_1 \times (1 - K_1 \times (V_p/V_1))^{(n-1)}) \times (V_p/V_1)$$

ми отримуємо добову динаміку одержуваного перорально плодом введеного в амніон фармпрепарату, з обов'язковим урахуванням віку плода, його фізіологічних особливостей та особливостей метаболізації плодом використовуваного фармпрепарату.

З точки зору математичного аналізу все виявилось досить простим і навіть можна сказати «примітивним», оскільки цей вид математичної прогресії вивчають школярі ще у 8-9-у класах середньої школи.

Недарма ще Еммануїл Кант стверджував, що: «У кожній природній науці укладено стільки істини, скільки в ній є математики».

Із наведеного ми бачимо, що це саме так.

Тепер, отримавши відразу три формули, що базуються на двох математичних моделях, ми можемо вводити в них нові параметри, які вже не змінять логіки моделей, але зможуть їх навіть суттєво уточнити. Одним із таких параметрів може бути участь у метаболізації фармпредпарату власне оболонки амніона та власне участь амніона в обміні навколоплідних вод. Але для початкової моделі ці параметри не мали істотного значення, тому що про метаболічну активність щодо фармпредпаратів власне оболонок амніона фактично на сьогодні нічого невідомо.

Слід відзначити, що амніон у своїй структурі не має судин, але в процесі розвитку плода (вже до 16-го тижня його розвитку) амніон щільно зростається з хоріоном, і утворюючи власне плодовий мішок. На відміну від амніона хоріон кровопостається та має судини.

Власне амніотична оболонка двошарова і складається з одношарового кубічного епітелію (з мікрворсинками на апікальній поверхні), зверненого всередину в порожнину амніона і сполучнотканинної пластини, утвореної щільною волокнистою тканиною з переважанням колагенових волокон і фібробластами [6, 7].

У зоні плаценти амніоцити секретують навколоплідні води, а в зоні гладкого хоріона її всмоктують і таким чином постійно відбувається оновлення навколоплідних вод. Кожного тижня вагітності об'єм навколоплідних вод збільшується в середньому на 40 мл [6-8]. Також слід зазначити, що до кінця вагітності об'єм навколоплідних вод істотно знижується. Об'єм навколоплідних вод залежно від віку плода наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Залежність об'єму навколоплідних вод від віку плода

Вік плода в тижнях	Об'єм вод у порожнині амніона в мл
6	5
10	30
11-12	50
16 (після злиття амніона та хоріона)	180
20	350
28-32	900-1200
40	600-800

Як було зазначено раніше, у самому амніоні судин немає, але вони є в хоріоні. Саме в ці судини і всмоктуються навколоплідні води одношаровим епітелієм амніона, оскільки обидві оболонки ще на ранніх етапах розвитку ембріона зростаються, фактично складаючи єдине ціле. Далі зі судин плодової оболонки навколо-

плідні води, що всмокталися, надходять у плацентарний кровоплин з боку плода, потрапляючи в кінцевому підсумку в пупкову вену і потім власне в кровоплин плода. Звідси вони знову «фільтруються» плодом і знову через його видільні системи виводяться в навколоплідні води.

Реальних підтверджених даних про обмін у секторі амніотичні води – плід – мати досі немає. Але все ж таки в окремих посібниках повідомляється, що об'єм навколоплідних вод повністю замінюється кожні 3 години [7, 8]? Якщо добовий об'єм, що заковтується плодом амніотичної рідини, виділеної плодом за добу сечі та пульмонообронхіального секрету, а також об'єм навколоплідних вод нам відомі, то реальний об'єм їх всмоктування амніоном-хоріоном – фактично невідомі.

Таким чином, навіть якщо фармпредпарат введений в амніотичні води і всмоктується амніоном, він однаково потрапляє в кровоплин плода, але вже, по суті, як введений внутрішньовенно і потім знову виділяється в навколоплідні води. Таким чином знову відбувається рециркуляція препарату. Залишається тільки з'ясувати, чи відбувається всмоктування амніоном конкретного фармпредпарату і чи метаболізується він на рівні плодової оболонки. Але ці дані не зможуть порушити структуру запропонованої універсальної математичної моделі, а зможуть її лише доповнити та повною мірою використовувати для конкретного препарату.

Якщо буде отримано фактичний матеріал про проникнення фармпредпаратів з амніотичних вод у стінку плодового міхура з подальшою метаболізацією в ній цих препаратів і поверненням всмоктаних середників амніоном-хоріоном у кровоплин плода, виникне необхідність брати до уваги і ці дані, і ми будемо змушені у майбутньому доповнити нашу першу модель, ввівши до неї ці додаткові умови.

При створенні нової моделі мали б виникнути додаткові складності, але виявилось, що їх можна успішно вирішити, створивши більш універсальну модель без особливих ускладнень.

Для цього було введено декілька нових параметрів:

– об'єм всмоктаних плодовою оболонкою навколоплідних вод за 1 добу – «Va»;

– коефіцієнт метаболізації препарату плодовою оболонкою – «K2» (від 0 до 1 (від 0 до 100 % від поглиненої плодом дози препарату на добу).

Тепер вибудуємо логічні зв'язки.

Кількість препарату, поглинена плодовою оболонкою, якщо такий процес має місце, буде дорівнювати $(A1/V1) \times Va$. Кількість препарату, який метаболізується, якщо такий процес має місце, дорівнюватиме $K2 \times (A1/V1) \times Va$. Також з урахуванням того, що всмоктаний з плодкових оболонок препарат потрапляє в кровоплин плода і також метаболізується плодом, маса препарату

виведена плодом через його видільні системи дорівнюватиме $K1 \times ((1-K2) \times (A1/V1) \times Va)$, де $(1-K2) \times (A1/V1) \times Va$ – це залишений після метаболізації в плодовій оболонці препарат, що надходить з амніона-хоріона в кровоплин плода.

Використовуючи алгоритм першої моделі, отримуємо нову модель:

1-а доба $A1 = A1$.

За цю добу маса препарату, що знаходився в амніотичних водах, зменшиться на частку метаболізованого препарату в плодовій оболонці і на частку тієї частини препарату, який з плодових оболонок знову надходить у кровоплин плода, а саме на масу $K2 \times (A1/V1) \times Va$ і $K1 \times ((1-K2) \times (A1/V1) \times Va)$.

Таким чином, на 2-гу добу в амніотичних водах у тому ж обсязі $V1$ рівень препарату зменшується на величину $K1 \times ((A1/V1) \times Vn) + K2 \times (A1/V1) \times Va + K1 \times ((1-K2) \times (A1/V1) \times Va)$.

Отже

2-а доба $A2 = A1 - K1 \times ((A1/V1) \times Vn) - K2 \times (A1/V1) \times Va - K1 \times ((1-K2) \times (A1/V1) \times Va)$,

або $A2 = A1 \times ((1 - (K1/V1) \times Vn) - (K2/V1) \times Va - K1 \times ((1-K2)/V1) \times Va)$.

За аналогією знову отримуємо формулу моделі для An :

$An = A \times (n-1) \times ((1 - (K1/V1) \times Vn) - (K2/V1) \times Va - K1 \times ((1-K2)/V1) \times Va)$.

Тепер також за аналогією позначимо $((1 - (K1/V1) \times Vn) - (K2/V1) \times Va - K1 \times ((1-K2)/V1) \times Va)$, як коефіцієнт q , і тоді формулу для An можна буде записати як $An = A(n-1) \times q$.

Це знову та ж геометрична прогресія і її також можна переписати у вигляді $An = A1 \times q^{(n-1)}$.

У кінцевому вигляді цю залежність можна уявити:

$An = A1 \times ((1 - (K1/V1) \times Vn) - (K2/V1) \times Va - K1 \times ((1-K2)/V1) \times Va)^{(n-1)}$,

де $q = ((1 - (K1/V1) \times Vn) - (K2/V1) \times Va - K1 \times ((1-K2)/V1) \times Va)$.

І ця модель так само як і перша універсальна, оскільки якщо, наприклад, плодові оболонки препарату не всмоктують і $Va=0$, то обидва додаткові компоненти в моделі «обнулюються», так як при множенні на нуль вони також стають рівними нулю і модель набуває першочергової форми – $An = A1 \times ((1 - (K1/V1) \times Vn))^{(n-1)}$.

Якщо всмоктування відбувається, але немає метаболізації препарату в плодовій оболонці, значить показник $K2$ дорівнюватиме нулю і тоді «обнулюється» перше доповнення у формулі моделі $(K2/V1) \times Va$, оскільки множиться на нуль, залишається лише доповнення, пов'язане з простим всмоктуванням препарату плодовою оболонкою без його метаболізації. В цьому випадку модель набуває форми $An = A1 \times ((1 - (K1/V1) \times Vn) - (K1/V1) \times Va)^{(n-1)}$.

Отже ми знову отримали спадну геометричну прогресію.

Використовуючи ці нові моделі, також за аналогією з першою моделлю ми отримуємо нові моделі одержаної плодом добової дози після одноразового введення препарату та модель розрахункової дози, необхідної для введення в амніон, для досягнення необхідної для плода добової дози препарату.

Тепер, отримавши нову формулу залежності залишкового рівня препарату в амніотичних водах від часу, ми можемо перейти до розрахунку дози препарату, що одержується плодом щодня після одноразового введення фармпрепарату в навколоплідні води.

Знову позначимо поглинену плодом дозу препарату як Dn .

Тоді Dn дорівнює дозі препарату, що заковтується з навколоплідними водами $An \times (Vn/V1)$, плюс доза препарату, поглиненого плодовою оболонкою, мінус його частка, метаболізована в ній і надійшовша в кровоплин плода – $(1-K2)/V1 \times Va$.

Або

$Dn = An \times (Vn/V1) + An \times (1-K2)/V1 \times Va = An \times (Vn/V1 + (1-K2)/V1) \times Va$.

$Dn = A1 \times (((1 - (K1/V1) \times Vn) - (K1/V1) \times Va)^{(n-1)}) \times (Vn/V1 + (1-K2)/V1) \times Va$.

Тепер, якщо нам відома необхідна доза препарату для введення плоду, то ми можемо розрахувати масу препарату, що вводиться в амніотичні води.

У першу добу, коли $n=1$, формула Dn набуде вигляду:

$D1 = A1 \times (((1 - (K1/V1) \times Vn) - (K1/V1) \times Va)^{(1-1)}) \times (Vn/V1 + (1-K2)/V1) \times Va$, або

$D1 = A1 \times (((1 - (K1/V1) \times Vn) - (K1/V1) \times Va)^0) \times (Vn/V1 + (1-K2)/V1) \times Va$, або

$D1 = A1 \times (Vn/V1 + (1-K2)/V1) \times Va$, оскільки $(1 - (K1/V1) \times Vn) - (K1/V1) \times Va$ дорівнює 1.

Звідси $A1 = D1 / (Vn/V1 + (1-K2)/V1) \times Va$.

І знову ми, по суті, у другому типі моделей отримали просте рішення, хоч і дещо громіздке, але яке дозволяє враховувати важливий і реальний компонент фармакокінетики та фармакодинаміки препарату в плодовій оболонці плода.

Так, наведені моделі теоретичні. Але вони мають високу точність, динамічність і, головне, спираються на реальні умови життєдіяльності плода.

Створені нами математичні моделі, засновані на безпосередній доставці під час вагітності фармакологічних препаратів плоду з урахуванням його віку, маси, фізіологічних особливостей та об'єму навколоплідних вод, шляхом введення препаратів безпосередньо в амніотичні води, дозволили розраховувати: початкову дозу препарату, яку необхідно ввести в амніотичні води,

а також динаміку перорального поглинання плодом цього фармпрепарату.

Отже, підсумовуючи наведені дані, можемо з упевненістю сказати, що отримані нами теоретичні математичні моделі вже сьогодні можуть реально використовуватися в практичному секторі клінічної медицини для госпітальної та амбулаторної терапії внутрішньоутробної патології плода, зокрема внутрішньоутробних інфекцій плода.

Ми змогли забезпечити спосіб прямої доставки фармпрепаратів плоду, при їх введенні в навколоплідні

води, реальну теоретичну базу, що дозволила зробити цей метод фармакотерапії плода фактично універсальним, максимально розширивши його можливості й дати йому можливість для практичної реалізації та застосування при широкому спектрі патології плода.

І ще раз, підбиваючи підсумок нашому дослідженню, необхідно сказати, що все ж таки основною метою роботи було почати активний пошук шляхів вирішення проблеми фармакотерапії плода, зробивши її реально науковою, а не емпіричною і, найголовніше, доступною для практичної медицини.

Література

1. Bondarenko, A. M., Kopcha, V. S. (2010). *Modern diagnosis and etiotropic treatment of toxoplasmosis in pregnant women: Guidelines*. Kyiv [in Ukrainian].
2. Kimberlin, D. F., Weller, S., Whitley, R. J., Andrews, W. W., Hauth, J. C., Lakeman, F., & Miller, G. (1998). Pharmacokinetics of oral valacyclovir and acyclovir in late pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 179 (4), 846-851.
3. Leung, D. T., Henning, P. A., Wagner, E. C., Blasig, A., Wald, A., Sacks, S. L., ... & Money, D. M. (2009). Inadequacy of plasma acyclovir levels at delivery in patients with genital herpes receiving oral acyclovir suppressive therapy in late pregnancy. *Journal of obstetrics and Gynaecology Canada*, 31 (12), 1137-1143.
4. Sagar, R., Almeida-Porada, G., Blakemore, K., Chan, J. K., Choolani, M., Götherström, C., ... & David, A. L. (2020). Fetal and maternal safety considerations for in utero therapy clinical trials: iFeTiS Consensus Statement. *Molecular Therapy*, 28 (11), 2316-2319.
5. Machado, C. M., Castro, J. M., Campos, R. A., & Oliveira, M. J. (2019). Graves' disease complicated by fetal goitrous hypothyroidism treated with intra-amniotic administration of levothyroxine. *BMJ Case Reports CP*, 12 (8), e230457.
6. Afanasiev, Yu. I., Yurina, N. A., Kotovsky, E. F. (2012). *Histology, embryology, cytology: textbook*. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].
7. Sadler, T. V. (2001). *Medical embryology according to Langman*. Lviv: «Nautilus».
8. Ailamazyan, E. K., Kulakov, V. I., Radzinsky, V. E., Savelyeva, G. M. (2009). *Obstetrics. National leadership*. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].

PHARMACOTHERAPY OF INTRA-FETAL PATHOLOGIES

L.I. Bondarenko¹, A.M. Bondarenko²

¹Regional Medical Center for Family Health of the Dnipropetrovsk Regional Council,

²Kryvyi Rih National University

SUMMARY. *The article considers the main problems of pharmacotherapy of intrauterine fetal pathologies. An active search for the solution has been carried out, making the problem truly scientific, not empirical, and most importantly, accessible to practical clinical medicine. Studies have shown that the most promising method of fetal pharmacotherapy is the injection of pharmacological agents into the amniotic fluid. Mathematical models have been created based on the*

direct delivery of the pharmacological agents to the fetus, taking into account its gestational age, weight, physiological characteristics and volume of amniotic fluid in a developing pregnancy, which allows us to calculate: the initial dose of a drug to be injected into the amniotic fluid, as well as the dynamics of fetal oral absorption of the drugs. A theoretical base has been developed that allows to make this method of fetal pharmacotherapy universal, enabling it to be put into practice and used in a wide range of fetal pathologies in clinical medicine. The most promising area of this method application nowadays is the therapy of intrauterine fetal infections.
Key words: *intrauterine infections of the fetus; pharmacotherapy of the fetus; amnion; mathematical models.*

Відомості про авторів:

Бондаренко Лілія Анатоліївна – лікар-інтерн акушер-гінеколог, КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР; e-mail: liliumsapiens@gmail.com

Бондаренко Анатолій Миколайович – д. мед. н., завідувач кафедри екології «Криворізького національного університету»; консультант лікар-інфекціоніст «Криворізької міської клінічної лікарні № 2»; консультант лікар-інфекціоніст «Криворізького міського центру здоров'я»; e-mail: kryobon@ukr.net

Information about the authors:

Bondarenko L. A. – medical intern in Obstetrics and Gynecology of Regional Family Health Medical Center, Dnipro; e-mail: liliumsapiens@gmail.com

Bondarenko A. M. – MD, Head of the Department of Ecology of Kryvyi Rih National University, Ukraine; consulting infectious disease specialist of Kryvyi Rih City Clinical Hospital No. 2; consulting infectious disease specialist of Kryvyi Rih City Health Center; e-mail: kryobon@ukr.net

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 6.09.2022 р.