

الملخص العربي

تتكون النماذج الحركية الدوائية (PBPK) ، والمعروفة أيضًا بنماذج إعادة الدوران ، من سلسلة من كتل الأنسجة والأعضاء المرتبطة ببعضها عن طريق الدورة الدموية ، تحاكي التركيب التشريحي لجسم الثدييات. ينقسم كل نسيج إلى مقصورات فرعية للأوعية الدموية وخلايا وداخل الخلايا. تختلف نماذج إعادة تحليل النظام الخطي (LSA) عن نموذج PBPK الكلاسيكي من حيث أنها تميز كل عضو أو نسيج باستجابة دافع وحدة في إطار علاقة الالتواء الناتج المدخلات بدلاً من أنظمة المعادلات التفاضلية. التخلص الوسيط المستهدف (TMD) هو ظاهرة يتأثر فيها التخلص من المخدرات بربط محدود السعة مع الهدف ، مما يؤدي إلى أحداث تعتمد على الجرعة ، مثل انخفاض في إزالة الدواء مع زيادة مستوى الجرعة. تُظهر عوامل تحفيز الكريات الحمر مثل الإريثروبويتين البشري المؤتلف (EPO) والمنشط المستمر لمستقبلات الإريثروبويتين (TMD) C.E.R.A حيث يتوسط التخلص منها ونشاطها المضاد للفقر من خلال تفاعلها مع مستقبلات EPO.

كانت أهداف هذا العمل هي: (1) تطوير نموذج إعادة تدوير LSA الحد الأدنى ، القائم على المستقبلات ، (2) لتطبيق النموذج المطور في تحليل تأثير استئصال نخاع العظم (BM) على C.E.R.A. الحركية القضاء ، ومقارنة EPO و C.E.R.A. التفاعل مع EPOR في الجسم الحي ، (3) للتحقيق في كفاءة التصميم التجريبي المستخدم لتحقيق الهدف السابق لتقدير المعلمات النموذج المتقدمة ، و (4) لتحديد الظروف الفسيولوجية التي تقارب النماذج TMD-compartmental نماذج إعادة تدوير TMD. ويرد استعراض الأدب لنماذج إعادة تدوير LSA في الفصل 2. في الفصل 3 ، القائم على مستقبلات ، LSA- إعادة تدوير نموذج وضعت رياضيا ، وتطبيقها لتحليل C.E.R.A. تمت دراسة الحرائك الدوائية في الأغنام البالغة ذات BM المعتدل والمضخم باستخدام طريقة تفاعل التتبع (TIM). في الفصل 4 ، تم تطبيق النموذج الذي تم تطويره في الفصل 3 لتحليل EPO و C.E.R.A. TIM البيانات التي تم جمعها في الأغنام الكبار. تم إجراء تحليل شامل

وحساسى فى الفصل 5. فى الفصل 6 ، تم حساب لحظات إحصائية من النماذج المستندة إلى مستقبلات خطية وإعادة المستندة إلى مستقبلات الخطية. ومحاكاة تركيزات المخدرات البلازما ، وعرضت ملامح مستقبلات فى كلا الهياكل.

تمكن النموذج المطور مع TIM من إجراء تقييم كمي لتفاعل C.E.R.A. مع السكان المكونة للدم وغير المكونة للدم وتقديم تفسير مبني على آلية لبطء القضاء C.E.R.A. ونشاط الكريات الحمر أكبر فى الجسم الحي مقارنة مع EPO ، على الرغم من تقاربها المنخفض مع EPOR. اكتشف TIM تفاعلاً مشبعاً بين C.E.R.A. و EPOR غير المكونة للدم والذي يتعارض مع سلوك EPO. الإعداد التجريبي TIM كافية لتقدير المعلمات النموذج المتقدمة. تقلل نماذج إعادة تدوير TMD إلى نماذج مقصورة TMD فى ظل ظروف الأنسجة المستهدفة جيداً ، وحجم التوزيع الأولي للعقار المقارن وحجم الأنسجة خارج الخلية المستهدفة ، والتخلي عن الهوامش غير المستقبلية غير المستقبلية ، والتوازن السريع بين تركيزات أدوية الدم الوريدي والشرياني الصغيرة ، خارج الخلية حجم ، انخفاض الناتج القلب ، تركيز مجمع مستقبلات منخفضة ، وارتفاع ثابت تفكك مستقبلات الدواء.