

### 2.3. Генетические факторы риска лекарственно-индуцированных заболеваний

Общее понимание вклада генетики в формирование фармакологического ответа на прием ЛС за последнее десятилетие резко увеличилось. Фармакогеномные исследования, в том числе полногеномное секвенирование и поиск гена-кандидата, выявили варианты генов, которые увеличивают риск развития ЛИЗ и НР [1, 2]. Идентификация этих генетических вариантов повысила способность клиницистов прогнозировать развитие тех НР, которые ранее были классифицированы как идиосинкратические НР ЛС [3]. Вариабельность фармакологического ответа на прием ЛС в результате фармакогенетических факторов может быть результатом однонуклеотидных полиморфизмов, делеций, вставок, дупликаций или любых других изменений в последовательностях ДНК [4]. Человек является диплоидным организмом, который несет две копии каждого гена — по одной материнского и отцовского происхождения, — которые называются аллелями. Вариантный аллель относится к гену, который обладает генетической мутацией, тогда как аллель дикого типа обычно относится к наиболее распространенному генотипу в популяции (т. е. немутантному). Аллели пронумерованы в основном в соответствии с порядком обнаружения, при этом аллель \*1 обычно обозначается как дикий тип (*англ.* wild-type). Следовательно, пациент, являющийся носителем аллелей \*1 / \*1, унаследовал аллели дикого типа для этого гена как от своей биологической матери, так и от отца. Имея копию одного и того же аллеля из обоих источников, этот пациент будет называться гомозиготным по аллелю дикого типа. И наоборот, гетерозиготный пациент имеет 2 разные аллельные копии одного и того же гена.

Наиболее распространенные варианты аллельных генов, которые изменяют фармакокинетику и фармакодинамику ЛС и повышают риск развития ЛИЗ или НР, находятся в генах, которые кодируют ферменты, метаболизирующие ЛС, переносчики (транспортеры) ЛС, рецепторы-мишени ЛС или лейкоцитарный антиген человека (*англ.* human leukocyte antigen, HLA) [1, 5–7].

#### Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику ЛС

Генетические факторы, влияющие на фармакокинетику ЛС включают [5–7]:

- полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации ЛС;
- полиморфные варианты генов, кодирующих ферменты II фазы биотрансформации ЛС;
- полиморфные варианты генов, кодирующих транспортеры ЛС.