

© Галкин С.А., 2025, © Корнетова Е.Г., 2025
 © Меднова И.А., 2025, © Тигунцев В.В., 2025
 © Падерина Д.З., 2025, © Иванова С.А., 2025

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 616.89-008

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-2-48-56>

Влияние метаболического синдрома и его отдельных компонентов на продолжительность интервала QTc у больных шизофренией с разными вариантами носительства гена адаптерного белка синтазы оксида азота-1

Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Тигунцев В.В., Падерина Д.З., Иванова С.А.

Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук, Томск, Россия

Автор для корреспонденции: Станислав Алексеевич Галкин, s01091994@yandex.ru

Резюме

Обоснование: в настоящее время установлено, что генетические факторы играют важную роль в патогенезе шизофрении, метаболического синдрома, а также сердечно-сосудистых заболеваний. Учитывая публикации результатов исследований и собственный научный опыт, можно полагать, что общим паттерном патогенеза подобных расстройств может быть дисбаланс в работе синтазы оксида азота. **Целью** исследования было изучить влияние метаболического синдрома и его отдельных компонентов на продолжительность интервала QTc у больных шизофренией с разными вариантами носительства гена *NOS1AP*. **Пациенты и методы:** обследовано 168 пациентов в возрасте 18–55 лет с диагнозом шизофрении. Метаболический синдром диагностировали по критериям International Diabetes Federation от 2005 г. На момент поступления пациентов в стационар была проведена стандартная запись электрокардиограммы в 12 отведениях. Расчет интервала QTc проводился по формуле Базетта. Компоненты метаболического синдрома определяли колориметрическим ферментативным методом. Для генотипирования были выбраны три однонуклеотидных варианта гена *NOS1AP* (rs12029454, rs10494366 и rs12143842). **Результаты:** показано, что абдоминальное ожирение оказывало значимое влияние на интервал QTc только у пациентов с носительством генотипа GG rs12029454. Наличие артериальной гипертензии увеличивало продолжительность интервала QTc у пациентов с генотипом GG rs12029454, TT rs10494366 и TT rs12143842. Обнаружено, что гипертриглицеридемия является дополнительным фактором, влияющим на интервал QTc, у пациентов — носителей генотипа GG rs12029454. **Заключение:** результаты исследования подтвердили гипотезу о том, что характер связи между продолжительностью интервала QTc и компонентами метаболического синдрома различается при шизофрении у носителей разных вариантов гена *NOS1AP*.

Ключевые слова: шизофрения, метаболический синдром, полиморфизмы гена, *NOS1AP*, интервал QT, антипсихотики, терапия

Источник финансирования: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-10088, <https://rscf.ru/project/23-75-10088/>

Для цитирования: Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Тигунцев В.В., Падерина Д.З., Иванова С.А. Влияние метаболического синдрома и его отдельных компонентов на продолжительность интервала QTc у больных шизофренией с разными вариантами носительства гена адаптерного белка синтазы оксида азота-1. *Психиатрия*. 2025;23(2):48–56. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-2-48-56>

RESEARCH

UDC 616.89-008

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-2-48-56>

The Effect of Metabolic Syndrome and its Individual Components on the Duration of the QTc Interval in Different Gene Carriers of the Nitric Oxide Synthase 1 Adapter Protein Gene in Patients with Schizophrenia

Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A., Tiguntsev V.V., Paderina D.Z., Ivanova S.A.

Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMCC) of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Corresponding author: Stanislav A. Galkin, s01091994@yandex.ru

Summary

Background: it has now been established that genetic factors play an important role in the pathogenesis of schizophrenia, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases. Taking into account the literature data and our own scientific background, the general pattern of the pathogenesis of these disorders may be an imbalance in the work of nitric oxide synthase. **The aim** was to study the effect of metabolic syndrome and its individual components on the duration of the QTc interval in schizophrenia patients with different variants of *NOS1AP* gene carriage. **Patients and Methods:** 168 patients with schizophrenia aged 18–55 years were

examined. The components of the metabolic syndrome were determined according to the criteria of the International Diabetes Federation from 2005. At the time of admission to the hospital, a standard 12-lead electrocardiogram recording was performed. The calculation of the QTc interval was carried out using the Bazett formula. The components of the metabolic syndrome were determined by colorimetric enzymatic method. Three single nucleotide polymorphic variants of the *NOS1AP* gene (rs12029454, rs10494366 and rs12143842) were selected for genotyping. **Results:** it was found that abdominal obesity had a significant effect on the QTc interval only in the case of carrying the GG rs12029454 genotype. The presence of arterial hypertension increased the duration of the QTc interval in patients with the genotype GG rs12029454, TT rs10494366 and TT rs12143842. It was also found that hypertriglyceridemia is an additional factor affecting the QTc interval in patients carrying the GG rs12029454 genotype. **Conclusion:** the results of the study confirmed our hypothesis that the nature of the relationship between the duration of the QTc interval and the components of the metabolic syndrome differs among different variants of the *NOS1AP* gene in patients with schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, metabolic syndrome, gene polymorphisms, NOS1AP, QT interval, antipsychotics, therapy

Funding: the research was supported by grant from the Russian Science Foundation No. 23-75-10088, <https://rscf.ru/project/23-75-10088/>

For citation: Galkin S.A., Kornetova E.G., Mednova I.A., Tiguntsev V.V., Paderina D.Z., Ivanova S.A. The Effect of Metabolic Syndrome and its Individual Components on the Duration of the QTc Interval in Different Gene Carriers of the Nitric Oxide Synthase 1 Adapter Protein Gene in Patients with Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2025;23(2):48–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2025-23-2-48-56>

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Международной федерации диабета (IDF) около четверти населения во всем мире страдает метаболическим синдромом [1]. Метаболический синдром — это состояние, характеризующееся сочетанием комплекса физиологических и биохимических факторов, включая абдоминальное ожирение, резистентность к инсулину, повышенное артериальное давление и дислипидемию (повышенный уровень триглицеридов, сниженный уровень липопротеинов высокой плотности) [2, 3]. Данный синдром связан с многократным увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [2, 4], особенно у пациентов с шизофренией [5, 6]. Распространенность метаболического синдрома у пациентов с шизофренией в 2–3 раза выше, чем в общей популяции, и составляет 30–65% [5–7].

Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) интервала QT, отражающего сумму процессов деполяризации и последующей реполяризации миокарда желудочков сердца, считаются предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдающихся у части пациентов с шизофренией [8, 9]. Увеличение интервала QT (синдром удлинения интервала QT) повышает риск развития желудочковой тахикардии, известной как пируэтная тахикардия (“Torsades de pointes”), которая может привести к внезапной остановке сердца [10]. Как показывают данные современных исследований [8, 9, 11], к факторам риска удлинения интервала QT относится метаболический синдром, а также его отдельные компоненты.

В настоящее время установлено, что генетические факторы играют важную роль в патогенезе как шизофрении, так и метаболического синдрома [12, 13]. Ряд исследований указывает на потенциальную роль хромосомного региона 1q21–25 в риске развития метаболических нарушений и, в частности, метаболического синдрома [13, 14]. Похожий хромосомный регион связывают и с участием в патогенезе шизофрении [12, 15]. Этот регион содержит большое

количество генов, включая адаптерный белок синтазы оксида азота 1 (*NOS1AP*), который можно рассматривать как ген-кандидат восприимчивости к метаболическим нарушениям и шизофрении [12, 15]. С другой стороны, установлено, что лишь некоторые однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в гене *NOS1AP* связаны с удлинением интервала QT на ЭКГ в общей популяции и с увеличением частоты внезапной сердечной смерти [16].

Таким образом, мы предположили, что характер связи между продолжительностью интервала QT и компонентами метаболического синдрома может различаться при разных вариантах носительства гена *NOS1AP* у пациентов с шизофренией.

Цель исследования — изучить влияние метаболического синдрома и его отдельных компонентов на продолжительность интервала QTc у больных шизофренией с разными вариантами носительства гена *NOS1AP*.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Отбор пациентов для исследования проводился в отделении эндогенных расстройств клиники НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра. Всего было обследовано 168 пациентов (78 мужчин и 90 женщин, средний возраст на момент включения в исследование — 34 (29; 42) года) с диагнозом шизофрении (F20), установленным в соответствии с критериями МКБ-10. Включенные в исследование пациенты родились и проживали на территории Сибирского федерального округа.

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 55 лет, принадлежность к европеоидной группе, диагноз шизофрении по критериям МКБ-10, согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: умственная отсталость, деменция, тяжелая органическая патология или соматические расстройства в стадии декомпенсации, прием антидепрессантов, отказ от участия в исследовании.

Общий балл по шкале PANSS [17] составил 96 (86; 108), по субшкале позитивных симптомов — 20 (16; 24), негативных симптомов — 25 (21; 27), общепсихопатологических симптомов — 51 (44; 57) балл соответственно. Длительность заболевания у пациентов составила 11 (4; 17) лет (затяжное (хроническое) течение), возраст манифестации шизофренического процесса — 23 (19; 28) года. Следует отметить, что данный эмпирический материал, а также часть методов исследования ранее уже были представлены в другой нашей работе [18].

Все пациенты, включенные в исследование, получали базисную антипсихотическую терапию препаратами из группы атипичных антипсихотиков — 135 (80,4%) человек (рисперидон — 31,9%, кветиапин — 19,6%, оланзапин — 10,7%, клозапин — 6,9%, арипипразол — 11,3%) и конвенциональных — 33 (19,6%) (галоперидол — 9,5%, хлорпротиксен — 6,5%, трифлуоперазин — 3,6%), в терапевтических дозировках, одобренных Минздравом России. Медиана общей антипсихотической нагрузки (в перерасчете на хлорпромазиновый эквивалент (CPZeq)) составила 482,5 (271; 758,5) мг/сутки, длительность базисной терапии — 4 (от 1 до 10) года.

Компоненты метаболического синдрома определяли по критериям International Diabetes Federation (IDF) от 2005 г. [19], которые включают наличие абдоминального ожирения (окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин) плюс два или более из следующих факторов:

- артериальная гипертензия: стабильно повышенный уровень артериального давления $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- гипертриглицеридемия: повышенный уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $< 1,03$ ммоль/л у мужчин или $< 1,29$ ммоль/л у женщин;
- гипергликемия: уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

Пациенты, которые находились на инсулинотерапии, принимали антигипертензивные препараты и/или получали специфическое лечение дислипидемии, считались отвечающими критерию по гипергликемии, артериальной гипертензии и/или дислипидемии соответственно. Измерение артериального давления проводили с помощью стандартного сфигмоманометра дважды в день (утром и вечером). Окружность талии (абдоминальное ожирение) измеряли с помощью сантиметровой ленты посередине между нижними краями ребер и гребнем подвздошной кости.

При поступлении пациентов в стационар проводилась стандартная запись электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях с помощью электрокардиографа NIHON KONDEN CARDIOFAX S ECG-2250 (Япония) при скорости записи 50 мм/с в положении лежа на спине. QT измерялся от начала комплекса QRS до конца зубца T

(в соответствии с общепринятыми рекомендациями), как минимум в трех разных отведениях 12-канальной ЭКГ, далее рассчитывался QTc по формуле Базетта [20]: $QT_c = (QT)/(VRR)$ (интервал QT, нормализованный к частоте сердечных сокращений). Значения интервала QTc рассчитывали в мс.

Взятие крови для биохимического анализа и генотипирования проводилось натощак между 7 и 9 часами утра (после 12-часового голодания). Образцы крови отбирали через локтевую венепункцию в пробирки-вакутайнеры (BD Vacutainer). Компоненты метаболического синдрома (концентрация глюкозы, триглицеридов и ЛПВП) определяли колориметрическим ферментативным методом с использованием стандартных коммерческих наборов (Corma, Польша). ДНК для генотипирования выделяли из образцов венозной крови с использованием фенол-хлороформного метода. Генотипирование проводили с помощью амплификатора QuantStudio 5 (Applied Biosystems™, Уолтем, Массачусетс, США) с использованием набора TaqMan Assays Kit согласно инструкции. Для генотипирования были выбраны три однонуклеотидных варианта гена *NOS1AP* (rs12029454, rs10494366 и rs12143842). В качестве стратегии выбора однонуклеотидного полиморфизма (ОНП; Single Nucleotide Polymorphism, SNP) использовали следующие критерии: частота минорного аллеля (Minor allele frequency, MAF) не менее 5%, наличие информации из предыдущих исследований по данному SNP, локализация маркера. Для включения в исследование достаточно было соответствия хотя бы одному критерию.

Частотный анализ проводился с помощью χ^2 -критерия. Для оценки влияния компонентов метаболического синдрома на продолжительность интервала QTc использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA. Метрические данные представлены в виде медианы Me и межквартильного диапазона Q_1 – Q_3 . Для статистических расчетов использовалась программа Statistica 12. Генетическое равновесие рассчитывалось в программе R 4.2.2 с использованием пакета Genetics.

Этические аспекты

Все пациенты подписали письменное информированное согласие после получения подробной информации об исследовании. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975, 2013 г., протокол исследования был одобрен Локальным Этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 157 от 18.11.2022).

Ethic aspects

All patients signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975, 2013. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (protocol No. 157 from 18.11.2022).

Таблица 1. Частоты генотипов однонуклеотидных вариантов у пациентов с шизофренией
Table 1 The frequency of genotypes of single nucleotide variants in patients with schizophrenia

Полиморфный вариант гена NOS1AP / A polymorphic variant of NOS1AP	Генотип / Genotype	n	%	χ^2	p
rs12029454	AA	5	3	0,005	0,941
	AG	45	26,8		
	GG	118	70,2		
rs10494366	GG	23	13,7	0,003	0,957
	GT	77	45,8		
	TT	68	40,5		
rs12143842	TT	7	4,2	0,382	0,536
	CT	63	37,5		
	CC	98	58,3		

Таблица 2. Компоненты метаболического синдрома, влияющие на продолжительность интервала QTc у пациентов с шизофренией
Table 2 Components of the metabolic syndrome affecting the duration of the QTc interval in patients with schizophrenia

Компоненты метаболического синдрома / Components of the metabolic syndrome	F	p
Абдоминальное ожирение / Abdominal obesity	4,226	0,041*
Артериальная гипертензия / Hypertension	5,336	0,022*
Гипертриглицеридемия / Hypertriglyceridemia	1,783	0,183
Низкий уровень ЛПВП / Low HDL	1,299	0,256
Гипергликемия / Hyperglycemia	1,851	0,175
Метаболический синдром / Metabolic syndrome	2,247	0,135

Примечание: * — различия статистически значимы.
Notes * — the differences are significant.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С целью изучения влияния метаболического синдрома и его отдельных компонентов на продолжительность интервала QTc у больных шизофренией с носительством разных вариантов гена NOS1AP, мы провели оценку 168 ЭКГ. Медиана интервала QTc в общей выборке пациентов составила 406,3 (391,1; 418,5) мс. Ни у одного пациента не было выявлено критического повышения интервала QTc (> 500 мс). Из 168 пациентов у 55 (32,7%) был диагностирован метаболический синдром. Абдоминальное ожирение обнаружено у 94 (55,9%) пациентов, артериальная гипертензия — у 60 (35,7%), гипертриглицеридемия — у 50

(29,7%), низкий уровень ЛПВП — у 93 (55,3%), гипергликемия — у 28 (16,7%). Частоты генотипов rs12029454, rs10494366 и rs12143842 (частота минорных аллелей А, G и Т составила 0,164, 0,366 и 0,229 соответственно) находились в равновесии Харди — Вайнберга (табл. 1). Группы пациентов с тем или иным вариантом NOS1AP были сопоставимы по получаемой фармакотерапии. По данным однофакторного дисперсионного анализа ANOVA среди компонентов метаболического синдрома, влияющих на продолжительность интервала QTc у больных шизофренией, оказались абдоминальное ожирение и артериальная гипертензия (табл. 2).

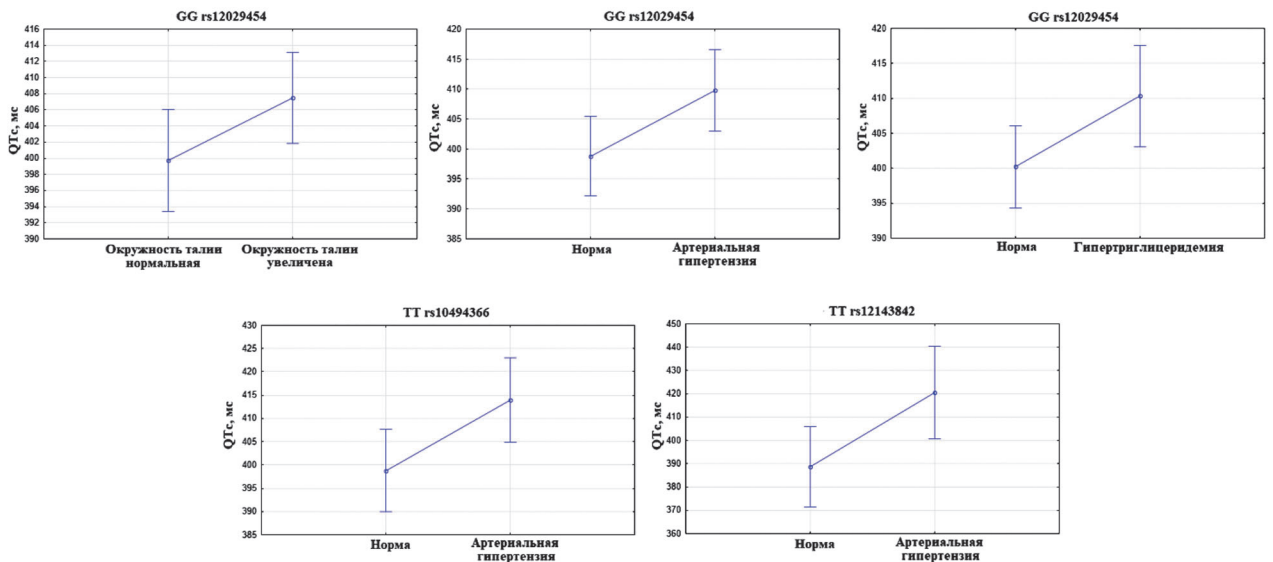


Рис. 1. Факторы риска удлинения интервала QTc у больных шизофренией с носительством разных полиморфных вариантов гена NOS1AP
Fig. 1 Risk factors for prolongation of the QTc interval in patients with schizophrenia with a different polymorphic variant of the NOS1AP gene

Таблица 3. Компоненты метаболического синдрома, влияющие на продолжительность интервала QTc у больных шизофренией с разным вариантом rs12029454**Table 3** Components of the metabolic syndrome affecting the duration of the QTc interval in patients with schizophrenia with variant rs12029454

Компоненты метаболического синдрома / Components of the metabolic syndrome	Генотип					
	AA		AG		GG	
	F	p	F	p	F	p
Абдоминальное ожирение / Abdominal obesity	0,205	0,681	1,336	0,254	3,315	0,041*
Артериальная гипертензия / Hypertension	1,503	0,112	0,132	0,717	5,291	0,023*
Гипертриглицеридемия / Hypertriglyceridemia	0,248	0,667	1,376	0,248	4,683	0,032*
Низкий уровень ЛПВП / Low HDL	0,211	0,691	0,002	0,965	1,656	0,201
Гипергликемия / Hyperglycemia	0,471	0,297	0,204	0,653	2,049	0,155
Метаболический синдром / Metabolic syndrome	0,761	0,359	0,311	0,581	2,229	0,138

Примечание: * — различия статистически значимы.

Notes * — the differences are significant.

Таблица 4. Компоненты метаболического синдрома, влияющие на продолжительность интервала QTc у больных шизофренией с разным вариантом rs10494366**Table 4** Components of the metabolic syndrome affecting the duration of the QTc interval in patients with schizophrenia with variant rs10494366

Компоненты метаболического синдрома / Components of the metabolic syndrome	Генотип					
	GG		GT		TT	
	F	p	F	p	F	p
Абдоминальное ожирение / Abdominal obesity	0,306	0,586	0,888	0,348	2,558	0,114
Артериальная гипертензия / Hypertension	0,044	0,834	1,318	0,255	5,781	0,019*
Гипертриглицеридемия / Hypertriglyceridemia	0,093	0,762	0,019	0,888	1,791	0,186
Низкий уровень ЛПВП / Low HDL	0,279	0,603	1,775	0,187	0,019	0,888
Гипергликемия / Hyperglycemia	0,073	0,789	0,006	0,936	2,183	0,144
Метаболический синдром / Metabolic syndrome	0,331	0,571	0,746	0,391	0,508	0,478

Примечание: * — различия статистически значимы.

Notes * — the differences are significant.

Таблица 5. Компоненты метаболического синдрома, влияющие на продолжительность интервала QTc у больных шизофренией с разным вариантом rs12143842**Table 5** Components of the metabolic syndrome affecting the duration of the QTc interval in schizophrenia patients with variant rs12143842

Компоненты метаболического синдрома / Components of the metabolic syndrome	Генотип					
	TT		CT		CC	
	F	p	F	p	F	p
Абдоминальное ожирение / Abdominal obesity	0,465	0,525	0,332	0,566	3,768	0,055
Артериальная гипертензия / Hypertension	9,794	0,025*	2,791	0,101	1,630	0,205
Гипертриглицеридемия / Hypertriglyceridemia	3,051	0,155	0,121	0,728	3,667	0,058
Низкий уровень ЛПВП / Low HDL	0,412	0,555	0,411	0,524	1,106	0,296
Гипергликемия / Hyperglycemia	0,973	0,242	0,001	0,971	2,292	0,133
Метаболический синдром / Metabolic syndrome	0,149	0,714	3,362	0,071	0,377	0,540

Примечание: * — различия статистически значимы.

Notes * — the differences are significant.

Анализ факторов, влияющих на продолжительность интервала QTc у больных шизофренией с учетом носительства разных вариантов гена *NOS1AP* (rs12029454, rs10494366 и rs12143842) представлен в табл. 3–5.

Обнаружено, что наличие абдоминального ожирения оказывало значимое влияние на продолжительность интервала QTc только у пациентов

с носительством генотипа GG rs12029454. Наличие артериальной гипертензии увеличивало продолжительность интервала QTc у пациентов с генотипом GG rs12029454, TT rs10494366 и TT rs12143842. Также было обнаружено, что гипертриглицеридемия является дополнительным фактором, влияющим на интервал QTc, у пациентов-носителей генотипа GG rs12029454. Для

наглядности значимые факторы представлены на диаграммах (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты исследования подтвердили нашу гипотезу о том, что связи между продолжительностью интервала QTc и компонентами метаболического синдрома различаются у пациентов с шизофренией при разных вариантах гена *NOS1AP*.

В проведенных ранее исследованиях авторы обнаружили повышенную гетерогенность реполяризации желудочков сердца у больных шизофренией с ожирением [21]. Также известно, что существует прямая связь между продолжительностью интервала QTc и уровнем артериального давления [22]. На сегодняшний день известно, что с риском развития фатальных аритмий ассоциирована гипертрофия миокарда левого желудочка, обусловленная артериальной гипертензией [22, 23]. В отдельных исследованиях указано на вклад различных вариантов гена *NOS1AP* в удлинение интервала QT у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [24, 25]. Например, в одном из исследований было показано, что у больных сахарным диабетом наличие минорного аллеля G rs10494366 сопровождалось большими значениями интервала QT [24]. В группе корейских мужчин и женщин обнаружена прямая корреляция между продолжительностью интервала QTc и уровнем артериального давления, концентрацией глюкозы натощак и триглицеридов, а количество присутствующих компонентов метаболического синдрома было прямо пропорционально продолжительности интервала QTc [26]. В другом исследовании было обнаружено, что каждый компонент метаболического синдрома за исключением гипертриглицеридемии положительно коррелирует с продолжительностью интервала QTc [27]. В целом получено большое количество доказательств, связывающих различные варианты гена *NOS1AP*, включая rs12029454, rs10494366 и rs12143842, с удлинением интервала QTc [28–32]. Аллель G rs10494366 и минорный аллель T SNP rs12143842 были вовлечены в увеличение продолжительности интервала QTc [31, 32].

Проведенный анализ предполагает, что у больных шизофренией *NOS1AP* может быть вовлечен в удлинение интервала QTc, обусловленное компонентами метаболического синдрома. На основании данных дисперсионного анализа обнаружено, что у пациентов с носительством генотипа GG rs12029454 гена *NOS1AP* факторами риска удлинения интервала QTc являются абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия и гипертриглицеридемия. Тогда как у носителей генотипа TT rs10494366 и TT rs12143842 к данным факторам относится только артериальная гипертензия. Таким образом, наши результаты могут указывать на некоторую генетическую предрасположенность выявленных метаболических факторов риска удлинения интервала QTc у больных шизофренией. Необходимы дальнейшие

исследования, чтобы понять механизмы, лежащие в основе данного явления.

Проведенное исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, мы изучали группу хронических пациентов с шизофренией, которые получали длительную терапию антипсихотиками, и мы не можем исключить влияние терапии на полученные нами результаты, как и быть уверенными, что пациенты придерживались режима лечения в долгосрочной перспективе. Во-вторых, ограничения также включают небольшой размер выборки нашего исследования, что связано с дизайном исследования и отражает данные реальной клинической практики. С скромный размер эффекта (вклада) также, вероятно, связан с ограниченным размером изученной выборки. Тем не менее умеренный размер эффекта имел статистическую значимость.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют о том, что носительство некоторых вариантов гена *NOS1AP* может влиять на удлинение интервала QTc, обусловленное компонентами метаболического синдрома при шизофрении. Дальнейшие разработки и накопление данных о генетических закономерностях формирования синдрома удлинения интервала QTc и метаболических нарушений при шизофрении необходимы для выбора адекватной антипсихотической терапии для каждого пациента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Gao HX, Regier EE, Close KL. International Diabetes Federation World Diabetes Congress 2015. *J Diabetes*. 2016;8(3):300–302. doi: 10.1111/1753-0407.12377
- Liang Z, Wang Z, Liu X, He Y. Confronting the global obesity epidemic: investigating the role and underlying mechanisms of vitamin D in metabolic syndrome management. *Front Nutr*. 2024;11:1416344. doi: 10.3389/fnut.2024.1416344
- Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, Assi HI. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):786. doi: 10.3390/ijms23020786
- Никифорова ТИ, Мусаева ОМ. Метаболический синдром как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):27–28.
Nikiforova TI, Musaeva OM. The metabolic syndrome as cardiovascular risk factor. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):27–28. (In Russ.).
- Kar N, Barreto S. Influence of Lifestyle Factors on Metabolic Syndrome in Psychiatric Patients Attending a Community Mental Health Setting: A Cross-sectional Study. *Indian J Psychol Med*. 2024;46(4):313–322. doi: 10.1177/02537176231219770
- Корнетова ЕГ, Герасимова ВИ, Гончарова АА, Хамина ВВ, Меднова ИА, Корнетов АН, Иванова СА. Метаболический синдром в госпитальной популяции

- больных шизофренией в регионе Западной Сибири. *Психиатрия*. 2021;19(4):52–60. doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-52-60
- Kornetova EG, Gerasimova VI, Goncharova AA, Hamina VV, Mednova IA, Kornetov AN, Ivanova SA. Metabolic syndrome in a population of in-patients with schizophrenia in the Western Siberia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(4):52–60. (In Russ.) doi: 10.30629/2618-6667-2021-19-4-52-60
7. Liu J, Fu L. Metabolic syndrome in patients with schizophrenia: Why should we care. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(32):e29775. doi: 10.1097/MD.00000000000029775
 8. Галкин СА, Корнетова ЕГ, Меднова ИА, Тигунцев ВВ, Корнетов АН. Распространенность и факторы риска синдрома удлинения интервала QT у пациентов с шизофренией на фоне приема антипсихотиков. *Современная терапия психических расстройств*. 2024;(2):32–39. doi: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.004
 - Galkin SA, Kornetova EG, Mednova IA, Tiguncev VV, Kornetov AN. Prevalence and Risk Factors for Long QT Interval Syndrome in Patients with Schizophrenia during Antipsychotic Treatment. *Current Therapy of Mental Disorders*. 2024;(2):32–39. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2024.31.31.004
 9. Малин ДИ, Булатова ДР, Шустова ЛЮ. Синдром удлинения интервала QT у больных шизофренией городской психиатрической больницы. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2024;34(1):19–25.
 - Malin DI, Bulatova DR, Shustova LYU. Long qt syndrome in patients with schizophrenia in a city psychiatric hospital. *Social and Clinical Psychiatry*. 2024;34(1):19–25. (In Russ.).
 10. Ponce-Balbuena D, Deschênes I. Long QT syndrome — Bench to bedside. *Heart Rhythm*. 2021;2(1):89–106. doi: 10.1016/j.hrtho.2021.01.006
 11. Du W, Ge MW, Hu FH, Jia YJ, Zhao DY, Cheng YJ, Chen HL. QTc prolongation in patients with schizophrenia taking antipsychotics: Prevalence and risk factors. *J Psychopharmacol*. 2023;37(10):971–981. doi: 10.1177/02698811231190864
 12. Mednova IA, Pozhidaev IV, Tiguntsev VV, Bocharova AV, Paderina DZ, Boiko AS, Fedorenko OY, Kornetova EG, Bokhan NA, Stepanov VA, Ivanova SA. NOS1AP Gene Variants and Their Role in Metabolic Syndrome: A Study of Patients with Schizophrenia. *Biomedicines*. 2024;12(3):627. doi: 10.3390/biomedicines12030627
 13. Lv H, Li J, Gao K, Zeng L, Xue R, Liu X, Zhou C, Yue W, Yu H. Identification of genetic loci that overlap between schizophrenia and metabolic syndrome. *Psychiatry Res*. 2022;318:114947. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114947
 14. Edwards KL, Wan JY, Hutter CM, Fong PY, Santorico SA. Multivariate linkage scan for metabolic syndrome traits in families with type 2 diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(6):1235–1243. doi: 10.1038/oby.2010.299
 15. Gough SC, O'Donovan MC. Clustering of metabolic comorbidity in schizophrenia: a genetic contribution? *J Psychopharmacol*. 2005;19(6 Suppl):47–55. doi: 10.1177/0269881105058380
 16. Esen-Sehir D, Kopf J, Hägele S, Plichta MM, Reif A, Freudenberg F. Influence of NOS1AP Risk Variants on the Corrected QT (QTc) Interval in the Pharmacotherapy of Schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*. 2022;55(5):266–273. doi: 10.1055/a-1811-7241
 17. Мосолов СН. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М., 2001:238. ВБК-код Р645.090-3,07.
 - Mosolov SN. SHkaly psihometricheskoj ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepciya pozitivnyh i negativnyh rasstrojstv. M., 2001:238. (In Russ.). LBC R645.090-3,07
 18. Корнетова ЕГ, Галкин СА, Меднова ИА, Тигунцев ВВ, Падерина ДЗ, Иванова СА. Ассоциация однонуклеотидных полиморфных вариантов гена NOS1AP с продолжительностью интервала QT у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(1):98–104. doi: 10.17116/jnevro202512501198
 - Kornetova EG, Galkin SA, Mednova IA, Tsiguntsev VV, Paderina DZ, Ivanova SA. The association of NOS1AP gene polymorphisms with the duration of the QT interval in patients with schizophrenia receiving antipsychotic therapy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(1):98–104. (In Russ.) doi: 10.17116/jnevro202512501198
 19. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469–480. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
 20. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353–370.
 21. Özsoy F, Zorlu Ç, Kaya Ş. Electrocardiographic Evaluation of the Ventricular Arrhythmia Risk in Patients Diagnosed With Schizophrenia. *Alpha Psychiatry*. 2021;22(2):85–89. doi: 10.5455/apd.7015
 22. Sun GZ, Zhou Y, Ye N, Wu SJ, Sun YX. Independent Influence of Blood Pressure on QTc Interval: Results from a General Chinese Population. *Biomed Res Int*. 2019;1656123. doi: 10.1155/2019/1656123
 23. Ослопов ВН, Афанасьева ТЮ, Ослопова ЮВ. Артериальная гипертензия и долгий QT. *Практическая медицина*. 2014;(6):18–21.
 - Oslopov VN, Afanasyeva TYU, Osloпова YUV. Hypertension and long QT. *Practical Medicine*. 2014;(6):18–21. (In Russ.).
 24. Lu J, Hu C, Hu W, Zhang R, Wang C, Qin W, Yu W, Xiang K. A common variant of NOS1AP is associated with QT interval duration in a Chinese population with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27(9):1074–1079. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03072.x

25. Lehtinen AB, Newton-Cheh C, Ziegler JT, Langefeld CD, Freedman BI, Daniel KR, Herrington DM, Bowden DW. Association of NOS1AP genetic variants with QT interval duration in families from the Diabetes Heart Study. *Diabetes*. 2008;57(4):1108–1114. doi: 10.2337/db07-1365
26. Park B, Lee YJ. Metabolic syndrome and its components as risk factors for prolonged corrected QT interval in apparently healthy Korean men and women. *J Clin Lipidol*. 2018;12(5):1298–1304. doi: 10.1016/j.jacl.2018.07.004
27. Faramawi MF, Wildman RP, Gustat J, Rice J, Abdul Kareem MY. The association of the metabolic syndrome with QTc interval in NHANES III. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(7):459–465. doi: 10.1007/s10654-008-9252-4
28. Marjamaa A, Newton-Cheh C, Porthan K, Reunanen A, Lahermo P, Väänänen H, Jula A, Karanko H, Swan H, Toivonen L, Nieminen MS, Viitasalo M, Peltonen L, Oikarinen L, Palotie A, Kontula K, Salomaa V. Common candidate gene variants are associated with QT interval duration in the general population. *J Intern Med*. 2009;265(4):448–458. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02026.x
29. Shah SA, Herrington DM, Howard TD, Divers J, Arnett DK, Burke GL, Kao WH, Guo X, Siscovick DS, Chakravarti A, Lima JA, Psaty BM, Tomaselli GF, Rich SS, Bowden DW, Post W. Associations between NOS1AP single nucleotide polymorphisms (SNPs) and QT interval duration in four racial/ethnic groups in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(1):29–40. doi: 10.1111/anec.12028
30. Tomás M, Napolitano C, De Giuli L, Bloise R, Subirana I, Malovini A, Bellazzi R, Arking DE, Marban E, Chakravarti A, Spooner PM, Priori SG. Polymorphisms in the NOS1AP gene modulate QT interval duration and risk of arrhythmias in the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(24):2745–2752. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.065
31. Aarnoudse AJ, Newton-Cheh C, de Bakker PI, Straus SM, Kors JA, Hofman A, Uitterlinden AG, Witteman JC, Stricker BH. Common NOS1AP variants are associated with a prolonged QTc interval in the Rotterdam Study. *Circulation*. 2007;116(1):10–16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.676783
32. Ronchi C, Bernardi J, Mura M, Stefanello M, Badone B, Rocchetti M, Crotti L, Brink P, Schwartz PJ, Gneocchi M, Zaza A. NOS1AP polymorphisms reduce NOS1 activity and interact with prolonged repolarization in arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2):472–483. doi: 10.1093/cvr/cvaa036

Сведения об авторах

Станислав Алексеевич Галкин, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение аддитивных состояний, Научно-исследовательский институт психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия
s01091994@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7709-3917>

Елена Георгиевна Корнетова, доктор медицинских наук, заведующий отделением эндогенных расстройств, Научно-исследовательский институт психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия
ekornetova@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0002-5179-9727>

Ирина Андреевна Меднова, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, Научно-исследовательский институт психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия
irinka145@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8057-3305>

Владимир Владимирович Тугунцев, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, отделение эндогенных расстройств, Научно-исследовательский институт психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия
crisall2009@live.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9083-0339>

Диана Закировна Падерина, кандидат биологических наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, Научно-исследовательский институт психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия
osmanovadiana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5546-7316>

Светлана Александровна Иванова, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной генетики и биохимии, Научно-исследовательский институт психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия
ivanovaniipz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

Information about the authors

Stanislav A. Galkin, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Addictive states Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
s01091994@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7709-3917>

Elena G. Kornetova, Dr. Sci. (Med.), Head of department, Addictive states department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
ekornetova@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0002-5179-9727>

Irina A. Mednova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
irinka145@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8057-3305>

Vladimir V. Tiguntsev, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Addictive states department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
cristall2009@live.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9083-0339>

Diana Z. Paderina, Cand. Sci. (Biol), Researcher, Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
osmanovadiana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5546-7316>

Svetlana A. Ivanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of laboratory, Molecular Genetics and Biochemistry Laboratory, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
ivanovaniipz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

Вклад авторов

Галкин С.А. — методология, формальный анализ, визуализация, создание черновика рукописи

Корнетова Е.Г. — создание рукописи и ее редактирование, администрирование проекта

Меднова И.А. — концептуализация, проведение исследования

Тигунцев В.В. — верификация данных, проведение исследования

Падерина Д.З. — проведение исследования

Иванова С.А. — администрирование проекта

Authors' contribution

Galkin S.A. — methodology, formal analysis, visualization, writing the original draft

Kornetova E.G. — review and editing, project administration

Mednova I.A. — conception, data acquisition

Tiguntsev V.V. — data verification, data acquisition

Paderina D.Z. — data acquisition

Ivanova S.A. — project administration

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 30.09.2024
Received 30.09.2024

Дата рецензирования 17.02.2025
Revised 17.02.2025

Дата принятия к публикации 17.02.2025
Accepted for publication 17.02.2025