

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *NOS1AP* И ЖИРОВАЯ КОМПОНЕНТА ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ: ПОИСК АССОЦИАЦИЙ

© 2025 г. В. В. Тигунцев^a, *, И. А. Меднова^a, Д. А. Петкун^a, А. А. Агарков^a, А. Н. Корнетов^b, И. В. Пожидаев^a, Д. З. Падерина^a, Е. Г. Корнетова^a, С. А. Иванова^a

^aНаучно-исследовательский институт психического здоровья

Томского национального исследовательского медицинского центра, Томск, 634014 Россия

^bСибирский государственный медицинский университет, Томск, 634050 Россия

*e-mail: cristall2009@live.ru

Поступила в редакцию 05.06.2024 г.

После доработки 17.07.2024 г.

Принята к публикации 23.08.2024 г.

Длительная фармакотерапия у больных шизофренией может спровоцировать индуцированное антипсихотическими препаратами ожирение. Этот побочный эффект не всегда удовлетворяет критериям метаболического синдрома (МС) и, прежде всего, центрального ожирения, однако сильно снижает качество жизни пациентов и относится к факторам риска развития многих заболеваний. У человека продукт гена *NOS1AP* принимает участие в адипогенезе, созревании дендритов, мnestических процессах, передаче импульсов через NMDA-рецепторы. Мы предположили, что полиморфизмы гена *NOS1AP* ассоциированы с метаболическими показателями больных шизофренией. Нами обследован 491 пациент славянской национальности с установленным диагнозом “шизофрения”. Всем испытуемым проводили антропометрическое обследование с определением окружности талии, а также содержания общего и висцерального жира с помощью биоимпедансного анализа и калиперометрии. Биохимические показатели сыворотки крови оценивали стандартными методами. Компоненты МС определяли в соответствии с критериями Международной федерации диабета. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови стандартным фенол-хлороформным методом. Для генотипирования было выбрано три однонуклеотидных полиморфизма (SNP) в гене *NOS1AP*. Определение аллелей исследуемых полиморфизмов проводили методом ПЦР в реальном времени. В результате выявлены статистически значимые различия в группах пациентов с разным уровнем висцерального жира по распределению частоты встречаемости аллелей полиморфизма rs12143842 *NOS1AP*, а также различия в уровнях висцерального жира в зависимости от генотипа полиморфизма rs10494366 *NOS1AP*. Впервые установлена ассоциация полиморфизмов гена *NOS1AP* с формированием уровня висцерального жира у больных шизофренией. Результаты проведенного исследования в дальнейшем можно использовать для разработки генетических панелей с целью предсказания развития нежелательных метаболических явлений при терапии шизофрении антипсихотиками.

Ключевые слова: молекулярная генетика, *NOS1AP*, однонуклеотидный полиморфизм, метаболический синдром, висцеральный жир, шизофрения, нейролептики, нежелательные эффекты

DOI: 10.31857/S0026898425010073, **EDN:** HCZVBF

Длительная нейролептическая фармакотерапия, несмотря на доказанную эффективность в отношении шизофрении, часто вызывает осложнения различных органов и систем [1, 2]. Одним из наиболее серьезных нежелательных явлений

такой терапии считается метаболический синдром (МС), который сопровождается центральным ожирением, артериальной гипертензией, нарушениями липидного и углеводного обмена. Параклинические характеристики МС — повы-

Сокращения: ИА — индекс атерогенности; ИМТ — индекс массы тела; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; МС — метаболический синдром; ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) — шкала оценки позитивных и негативных синдромов; SNP (single nucleotide polymorphism) — однонуклеотидный полиморфизм.

шение в сыворотке крови уровня триглицеридов, глюкозы, а также понижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

У больных шизофренией на фоне длительной фармакотерапии также может развиваться индуцированное антипсихотиками ожирение, не удовлетворяющее критериям МС, прежде всего центрального ожирения. Тем не менее такое нежелательное явление также существенно снижает качество жизни пациентов, часто приводит к снижению их комплаенса, а также является фактором риска развития многих заболеваний. Доказано, что у больных с расстройствами шизофренического спектра заметно снижена продолжительность жизни по сравнению с ожидаемой, что вызвано патологией сердечно-сосудистой системы [3]. Так, пациенты с шизофренией подвержены в два раза большему риску развития ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и его осложнений, причем это связано не только с более выраженными соматическими симптомами по сравнению с контрольной группой, но и с более поздним сроком обращения за медицинской помощью [4]. Показана связь повышенного индекса массы тела (ИМТ) с сахарным диабетом [5] и нейропатогенетическим дефицитом [6, 7]. В исследовании S. Grover с соавт. [7] на выборке больных шизофренией обнаружено, что у пациентов с МС были значительно более низкие показатели скорости обработки когнитивной информации, селективного внимания, слуховой и вербальной памяти, а также исполнительных функций по сравнению с пациентами без МС. Вместе с тем отмечено, что у пациентов с шизофренией, принимающих нейролептические препараты, увеличивается содержание подкожной и висцеральной жировой ткани по сравнению с группой контроля из соматически и психически здоровых добровольцев [8]. Ранее нами показано [9], что уровень висцерального жира и ИМТ значительно выше у психически здоровых лиц с МС, чем у больных шизофренией с МС, что также указывает на различную патофизиологическую компоненту развития этого нежелательного эффекта.

Стоит отметить, что ожирение у больных шизофренией развивается не только в результате длительной нейролептической терапии. Среди других его причин можно выделить неправильное питание, малоподвижный образ жизни, злоупотребление алкоголем и табаком, хронические воспалительные заболевания, побочные явления неантисихотической терапии, а также отсутствие мониторинга соматического здоровья [10], что характерно не только для пациентов с

шизофренией. В 2019 году R. Morell с соавт. [11] сообщали, что 89% пациентов с тяжелыми психическими расстройствами не проходили профилактическую консультацию у врача общей практики в течение как минимум года. Это значимый фактор, повышающий риск усугубления симптомов МС у пациентов с шизофренией.

Считается, что развитие шизофрении и некоторых компонентов МС имеет общие генетические основы. Так, показано, что родственники пациентов с шизофренией статистически значимо чаще страдают от метаболических нарушений по сравнению с общей популяцией [12]. Следовательно, можно предположить наличие генетической предрасположенности больных шизофренией к развитию индуцированного антипсихотиками ожирения и отдельных его компонентов.

У человека ген *NOS1AP* (nitric oxide synthase 1 adaptor protein) располагается на хромосоме-1, в регионе 23.3q и продуцирует адаптерный белок нейрональной NO-синтазы-1 (nNOS1), который отвечает за связывание сигнальной молекулы NOS1 в цитозоле клеток. В свою очередь, белок NOS1 вовлечен в процессы апоптоза нейронов и нейротоксичности [13]. Также *NOS1AP* принимает участие в адипогенезе, созревании дендритов, миогенетических процессах, передаче импульсов через NMDA-рецепторы. На нарушении нейротрансмиссии в последних базируется глутаматергическая теория шизофрении [14]. Как показали посмертные исследования, в лобной коре больных шизофренией уровни различных изоформ *NOS1AP* повышенны по сравнению с контролем [15].

Выявлены ассоциации полиморфизмов гена *NOS1AP* с развитием шизофрении [16, 17]. Изучение полиморфизмов в гене *NOS1AP* также проводили в области диабетологии и кардиологии. В китайской популяции обнаружена ассоциация полиморфизма rs12143842 *NOS1AP* с повышенным риском развития идиопатической желудочковой тахикардии [18]. Полиморфизмы rs10494366 и rs12029454 *NOS1AP* ассоциированы с удлинением интервала QT — предиктором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом [19, 20]. Есть данные, что полиморфизм rs10494366 *NOS1AP* также вносит вклад в развитие сахарного диабета типа 2 у пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов [21].

Ранее нами показана роль генетической составляющей в развитии индуцированного антипсихотиками ожирения у больных шизофре-

нией. Так, выявлена ассоциация полиморфизма rs521018 гена *HTR2C* (5-hydroxytryptamine receptor 2C) с повышенным ИМТ у больных шизофренией, но не с индуцированным антипсихотиками МС [22]. Показано, что ряд полиморфизмов гена *FTO* (FTO alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase) ассоциирован с повышенным ИМТ у больных шизофренией [23], а также выявлены ассоциации полиморфизма гена *NOS1AP* с МС у больных шизофренией [24].

Теперь мы исследовали влияние генетических вариантов *NOS1AP* на отдельные компоненты МС и их ассоциации с висцеральным ожирением. Таким образом, цель исследования состояла в анализе ассоциации между метаболическими показателями и полиморфизмами гена *NOS1AP*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Пациенты. Исследование выполнено на базе отделения эндогенных расстройств клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ г. Томска. Обследован 491 больной шизофренией (253 мужчины и 238 женщин) славянской национальности. Все пациенты, включенные в исследование, проходили стационарное лечение, подписали добровольное информированное согласие и получали терапию нейролептическими препаратами в рекомендованных производителем средних терапевтических дозах.

Критерии включения: (1) возраст 18–55 лет; (2) давность катамнеза не менее 1 года; (3) принадлежность к славянской национальности; (4) верифицированный диагноз шизофрении по критериям МКБ-10; (5) согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: (1) наличие органических, неврологических, тяжелых соматических заболеваний, приводящих к органной недостаточности; (2) наличие сопутствующих аддиктивных или других психических расстройств; (3) отказ от участия в исследовании.

На всех обследуемых заполняли “Базисную карту социально-демографических и клинико-динамических признаков для больных шизофренией” [25], ранее апробированную нами в ходе клинических исследований.

Оценка психического статуса. Тяжесть психического состояния верифицировали по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) [26] в адаптированной русской версии (SCI-PANSS) [27].

Антропометрическое исследование. Всем испытуемым проводили антропометрическое обследование: измеряли рост, массу тела, окружность талии. Суммарная жировая складка складывалась из суммы показателей жировых складок плеча, спины, живота и голени, определенных с использованием электронного калипера Твес КЭЦ-100 (ОАО “ТВЕС”, Россия). Также проводили биоимпедансный анализ с определением содержания общего и висцерального жира, ИМТ на приборе Omron BF-508 (“Omron Healthcare Co., Ltd”, Япония). Окружность талии измеряли посередине между нижними краями ребер и гребнем подвздошной кости.

Клинико-лабораторные показатели. Артериальное давление регистрировали с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра.

Кровь для биохимических исследований брали натощак, после 12-часового голодания, в период с 8:00 до 9:00 ч утра. В образцах сыворотки крови по стандартным биохимическим методикам измеряли уровень глюкозы, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХС), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ЛПВП. Уровни липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по методике, описанной W. Friedewald и др. [28]. Индекс атерогенности (ИА) вычисляли по формуле, предложенной А.Н. Клиновым [29].

Распределение пациентов по группам. Показатели метаболического синдрома определяли в соответствии с критериями Международной федерации диабета (International Diabetes Federation):

- абдоминальное ожирение: окружность талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин (основной критерий);
- гипертриглицеридемия: уровень ТГ ≥ 1.7 ммоль/л;
- дислипидемия: уровень ЛПВП < 1.03 ммоль/л у мужчин и < 1.29 ммоль/л у женщин;
- артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- уровень глюкозы в плазме натощак ≥ 5.6 ммоль/л.

На основании этих критерий пациентов разделяли на подгруппы: с нормальным либо увеличенным значением объема талии, артериального давления, уровня ТГ, глюкозы, а также нормальным либо пониженным уровнем ЛПВП в сыворотке крови.

Молекулярно-генетический анализ. Полиморфизм гена *NO1SAP* анализировали методом ПЦР в реальном времени с использова-

нием наборов SNP Genotyping Assay (“Thermo Fisher Scientific”, США) на приборе StepOnePlus (“Applied Biosystems”, США). На основании литературных данных [18–21] для генотипирования были выбраны 3 полиморфизма гена *NOS1AP*: rs12029454, rs10494366 и rs12143842. По результатам генотипирования пациентов разделили на 3 группы согласно выявленным генотипам — для дальнейшего сравнения количественных показателей.

Обработка результатов. Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения Statistica for Windows V.12.0 (StatSoft, Россия). Проверку на согласие распределения с нормальным законом проводили по критерию Шапиро–Уилка. Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения, поэтому они представлены как медиана с межквартильным размахом — Me [Q1; Q3]. Количественные данные представлены частотными показателями в абсолютных и относительных единицах — n (%). Сравнение количественных данных проводили по критерию Краскела–Уоллиса (*H*). Пороговый уровень статистической значимости *p* = 0.05. Распределение частот генотипов и аллелей оценивали по критерию χ^2 Пирсона с поправкой Йетса и точного теста Фишера. В этом случае использовали поправку Бонферрони и уровень значимости скорректировали до 0.017.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из выборки, состоящей из 491 пациента, критериям МС удовлетворяло 134 (27.3%), без МС — 357 (72.7%). Социально-демографические и клинические характеристики больных представлены в табл. 1.

На первом этапе исследования провели генотипирование обследованных пациентов по выбранным однонуклеотидным полиморфизмам (SNP).

В группах пациентов, которые были распределены по уровню висцерального жира, обнаружены значимые различия ($F = 20.3$; $p < 0.01$) в частотах аллелей rs12143842 *NOS1AP* (табл. 2). Аллель С (OR = 0.46; 95% CI 0.29–0.71) статистически значимо реже встречался в подгруппе с нормальным уровнем висцерального жира и гораздо чаще при очень высоком его содержании (OR = 14.3; 95% CI 1.96–104.5). В то же время аллель Т обладал протективным эффектом в отношении очень высокого уровня висцерального жира (OR = 0.07; 95% CI 0.01–0.51) и преобладал у пациентов с его нормальным содержанием (OR = 2.20; 95% CI 1.40–3.43).

При сравнении частот встречаемости генотипов и аллелей исследуемых полиморфизмов в группах пациентов с нормальным и увеличенным объемом талии, нормальным, повышенным ИМТ и ожирением, различным содержанием жира в организме, нормальным и повышенным

Таблица 1. Социально-демографические и клинические характеристики обследованных пациентов

Параметр	Значение
Объем выборки, <i>n</i>	491
Пол, <i>n</i> (%)	Мужчины: 253 (51.5) Женщины: 238 (48.5)
Возраст, лет	39 [31; 49]
Возраст манифестации, лет	24 [19; 30]
Длительность заболевания, лет	14 [7; 21]
PANSS, баллы	Общий балл: 101 [91; 109]
	Позитивные симптомы: 22 [19; 26]
	Негативные симптомы: 25 [21; 28]
	Общепсихологические симптомы: 52 [46; 58]
Длительность базовой терапии, лет	9 [3; 17]
Хлорпромазиновый эквивалент, мг	442.4 [225; 775]
Фармакологический профиль нейролептиков, <i>n</i> (%)	Конвенциональные: 291 (59.3)
	Атипичные: 200 (40.7)

Таблица 2. Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов *NOS1AP* в группах пациентов с различным уровнем висцерального жира

Полиморфизм		Пациенты, n (%)			χ^2/F	p		
		уровень висцерального жира ^a						
		норма	повышенный	очень высокий				
<i>NOS1AP</i>								
rs12029454	генотипы	GG	188 (65.5)	54 (73.0)	19 (65.5)	2.07	0.70	
		AG	89 (31.0)	19 (25.7)	10 (34.5)			
		AA	10 (3.5)	1 (1.4)	0 (0)			
	аллели	G	465 (81)	127 (85.8)	48 (82.8)	1.86	0.40	
		A	109 (19)	21 (14.2)	10 (17.2)			
rs10494366	генотипы	TT	114 (39.7)	35 (47.3)	13 (44.8)	7.33	0.12	
		GT	124 (43.2)	35 (47.3)	12 (41.4)			
		GG	49 (17.1)	4 (5.4)	4 (13.8)			
	аллели	T	352 (61.3)	105 (70.9)	38 (65.5)	4.81	0.09	
		G	222 (38.7)	43 (29.1)	20 (34.5)			
rs12143842	генотипы	CC	158 (55.1)	48 (64.9)	22 (95.7)	10.4	0.03	
		CT	107 (37.3)	26 (35.1)	0 (0)			
		TT	22 (7.7)	0 (0)	1 (4.3)			
	аллели	C	423 (73.7)	122 (82.4)	44 (97.8)	20.3	<0.01	
		T	151 (26.3)	26 (17.6)	1 (2.2)			

^aСогласно показателям Omron Healthcare.

уровнем глюкозы, ТГ, нормальным и пониженным уровнем ЛПВП не удалось выявить статистически значимых различий.

При сравнении групп пациентов с различными генотипами исследуемых полиморфизмов по биохимическим и антропометрическим показателям обнаружили статистически значимые различия в уровнях содержания висцерального жира среди носителей различных генотипов полиморфизма rs10494366 *NOS1AP*. у носителей генотипа GG уровни висцерального жира были ниже, чем у носителей генотипов TT и GT (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема генетической предрасположенности к развитию метаболических нежелательных явлений у больных шизофренией, получа-

ющих нейролептическую терапию, продолжает оставаться актуальной в сфере биологической психиатрии. Многие часто применяемые лекарственные средства обладают высоким риском развития ожирения и, как следствие, заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Полиморфизмы гена *NOS1AP*, выбранные для этого исследования, уже рассматривали как возможные предикторы синдрома удлиненного интервала QT — показателя снижения качества жизни пациентов в связи с частыми обмороками и повышенным риском внезапной сердечной смерти (см. обзор [30]). Однако в этих работах не анализировали напрямую ни ожирение, ни нейролептическую терапию шизофрении.

Так, I. Kolder с соавт. [31] при исследовании генов, способных модифицировать тяжесть кли-

Таблица 3. Сравнение биохимических и антропометрических показателей в группах пациентов с различными генотипами полиморфизма rs10494366 *NOS1AP*

Показатель	Генотип			<i>H</i>	<i>p</i>
	TT	GT	GG		
Объем талии, см	88 [79; 100]	86 [78; 98]	83 [77; 93]	5.56	0.06
Масса тела, кг	71.6 [63.2; 86.1]	73.4 [63.8; 85.5]	67.9 [59.6; 78.5]	4.43	0.11
ЛПНП, ммоль/л	2.77 [2.20; 3.50]	2.74 [2.20; 3.43]	2.80 [2.30; 3.40]	0.62	0.73
ЛПОНП, ммоль/л	0.64 [0.47; 0.86]	0.60 [0.45; 0.86]	0.54 [0.41; 0.75]	2.71	0.26
ЛПВП, ммоль/л	1.02 [0.80; 1.30]	1.00 [0.80; 1.30]	1.01 [0.90; 1.34]	1.31	0.52
ОХС, ммоль/л	4.50 [3.99; 5.22]	4.49 [3.81; 5.11]	4.73 [3.98; 5.49]	1.90	0.39
ТГ, ммоль/л	1.35 [1.00; 1.90]	1.30 [0.90; 1.80]	1.13 [0.86; 1.67]	5.08	0.08
ИА	3.70 [2.44; 4.88]	3.57 [2.46; 4.83]	3.26 [2.63; 4.85]	0.34	0.84
ИМТ	25.1 [22.1; 29.6]	24.8 [21.7; 29.9]	23.9 [21.1; 26.9]	4.57	0.10
Содержание жира в организме, %	31.7 [21.5; 40.6]	28.6 [18.8; 39.9]	25.9 [19.3; 35.8]	4.00	0.14
Уровень висцерального жира	7 [5; 10]	7 [4; 10]	6 [4; 8]	7.18	0.03
Суммарная жировая складка, см	82 [57; 106]	75 [53; 107]	68 [50; 97]	1.87	0.39

нических проявлений врожденного синдрома удлиненного интервала QT, выявили ассоциацию полиморфизма rs10494366 *NOS1AP* с повышенной частотой клинических кардиологических симптомов указанного заболевания в популяции Нидерландов. Кроме того, у обследованных пациентов вклад в удлинение интервала QT вносил и полиморфизм rs12143842 *NOS1AP*. Этот полиморфизм подтвержден результатами полногеномного секвенирования клеток пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, проведенного на европейской и японской популяции [32].

В проведенном нами исследовании впервые обнаружены ассоциации полиморфизмов rs12143842 и rs10494366 *NOS1AP* с показателями антропометрии и неинвазивной биомпедансометрии у больных шизофренией, принимающих нейролептическую фармакотерапию. Наиболее четкие различия удалось найти по показателям уровней висцерального жира у пациентов с различными генотипами полиморфизмов гена *NOS1AP*.

В современной патофизиологии увеличение содержания висцеральной жировой ткани рассматривается как один из ключевых факторов развития МС [33] и надежный предиктор риска развития метаболических нарушений [34]. Также обнаружены ассоциации аллелей полиморфизма rs10494366 *NOS1AP* с показателями объема талии —

основного признака абдоминального ожирения и главного диагностического критерия МС. Содержание жира в организме не рассматривается как патофизиологический признак МС [35], однако повышенные значения этого показателя могут быть признаками нарушений липидного и углеводного обмена как компонентов индуцированного антипсихотиками ожирения.

Исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, в выборку вошли пациенты с хроническим течением шизофрении, которые получали длительную нейролептическую терапию. Однако мы не можем с уверенностью утверждать, что все пациенты соблюдали схему назначенного лечения в долгосрочной перспективе. Во-вторых, в ограничения можно записать относительно небольшой размер выборки. Тем не менее полученные результаты удовлетворяют критериям высокой статистической значимости и отражают данные реальной клинической практики. В сочетании с данными, ранее описанными нами и другими авторами, получено убедительное доказательство влияния полиморфизмов гена *NOS1AP* на развитие метаболических нарушений. В перспективе полученные результаты будут использованы при разработке генетических панелей предикторов развития нежелательных метаболических явлений при нейролептической терапии шизофрении.

Хотя сейчас идет активная проработка вопросов патогенеза МС у больных шизофренией и генетической предрасположенности к нежелательным эффектам при ее фармакотерапии, мы не нашли в международных базах данных работ, посвященных ассоциациям полиморфизмов гена *NOS1AP* с метаболическими нарушениями. Результаты проведенного исследования показывают весомый вклад системы NO-синтаз в развитие индуцированного антипсихотиками ожирения у больных шизофренией. Дальнейшие исследования, в том числе на популяциях иных регионов и этносов, позволят понять эту ассоциацию в деталях.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда: “Роль антиоксидантных ферментов и синтаз оксида азота в механизмах формирования метаболического синдрома при шизофрении”, 2023–2026 гг. (№ 23-75-10088).

Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (№ 165 от 18 сентября 2023 года). Все процедуры, выполненные в настоящем исследовании, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fedorenko O.Yu., Loonen A.J., Lang F., Toshchakova V.A., Boyarko E.G., Semke A.V., Bokhan N.A., Govorin N.V., Aftanas L.I., Ivanova S.A. (2015) Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **18**(6), pyu098. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu098>
2. Ivanova S.A., Filipenko M.L., Vyalova N.M., Voronina E.N., Pozhidaev I.V., Osmanova D.Z., Ivanov M.V., Fedorenko O.Yu., Semke A.V., Bokhan N.A. (2016) *CYP1A2* and *CYP2D6* gene polymorphisms in schizophrenic patients with neuroleptic drug-induced side effects. *Bull. Exp. Biol. Med.* **160**, 687–690. doi:10.1007/s10517-016-3250-4
3. Lasić D., Bevanda M., Bošnjak N., Uglešić B., Glavina T., Franić T. (2014) Metabolic syndrome and inflammation markers in patients with schizophrenia and recurrent depressive disorder. *Psychiatr. Danub.* **26**(3), 214–219.
4. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Новикова Н.А., Гиляров М.Ю., Шорников С.Б., Бочарова М.В. (2007) Клинические особенности течения ишемической болезни сердца у больных шизофренией. *Клиническая медицина.* **85**(4), 33–37.
5. Suvisaari J., Keinanen J., Eskelinen S., Mantere O. (2016) Diabetes and schizophrenia. *Curr. Diab. Rep.* **16**(2), 16. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0704-4>
6. Bora E., Akdere B.B., Alptekin K. (2017) The relationship between cognitive impairment in schizophrenia and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* **47**(6), 1030–1040. <https://doi.org/10.1017/S0033291716003366>
7. Grover S., Sahoo S., Gopal S., Nehra R., Ganesh A., Raghavan V., Sankaranarayanan A. (2019) Relationship of metabolic syndrome and neurocognitive deficits in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* **278**, 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.023>
8. Smith E., Singh R., Lee J., Colucci L., Graff-Guerrero A., Remington G., Hahn M., Agarwal S.M. (2021) Adiposity in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* **144**(6), 524536. <https://doi.org/10.1111/acps.13365>
9. Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Меднова И.А., Корнетов А.Н., Саприня Т.В., Перчаткина О.Э., Семке А.В. (2023) Конституционально-морфологические основы метаболического синдрома у пациентов с шизофренией и лиц без психических расстройств. *Бюллетень сибирской медицины.* **22**(1), 57–64. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-57-64>
10. Алфимов П.В., Рывкин П.В., Ладыженский М.Я., Мосолов С.Н. (2014) Метаболический синдром у больных шизофренией (обзор литературы). *Современная терапия психических расстройств.* **3**, 8–14.
11. Morell R., Curtis J., Watkins A. (2019) Cardio-metabolic risk in individuals prescribed long-acting injectable antipsychotic medication. *Psychiatry Res.* **281**, 112606. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112606>
12. Postolache T.T., Del Bosque-Plata L., Jabbour S., Vergare M., Wu R., Gragnoli C. (2019) Co-shared genetics and possible risk gene pathway partially explain the comorbidity of schizophrenia, major depressive disorder, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* **180**(3), 186–203. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32712>
13. Nasirova R.F., Moskaleva P.V., Vaiman E.E., Shnayder N.A., Blatt N.L., Rizvanov A.A. (2020) Genetic factors of nitric oxide's system in psychoneurologic disorders. *Int. J. Mol. Sci.* **21**(5), 11–34. <https://doi.org/10.3390/ijms21051604>
14. Matiiv A.B., Moskalenko S.E., Sergeeva O.S., Zhouravleva G.A., Bondarev S.A. (2022) *NOS1AP*

interacts with α -synuclein and aggregates in yeast and mammalian cells. *Int. J. Mol. Sci.* **23**(16), 9102. <https://doi.org/10.3390/ijms23169102>

15. Hadzimichalis N.M., Previtera M.L., Moreau M.P., Li B., Lee G.H., Dulencin A.M., Matteson P.G., Buyske S., Millonig J.H., Brzustowicz L.M., Firestein B.L. (2010) NOS1AP protein levels are altered in BA46 and cerebellum of patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* **124**, 248–250. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.009>

16. Zheng Y., Li H., Qin W., Chen W., Duan Y., Xiao Y., Li C., Zhang J., Li X., Feng G., He L. (2005) Association of the carboxyl-terminal PDZ ligand of neuronal nitric oxide synthase gene with schizophrenia in the Chinese Han population. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **328**, 809–815. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.01.037>

17. Miranda A., García J., López C., Gordon D., Palacio C., Restrepo G., Ortiz J., Montoya G., Cardeño C., Calle J., López M., Campo O., Bedoya G., Ruiz-Linares A., Ospina-Duque J. (2006) Putative association of the carboxy-terminal PDZ ligand of neuronal nitric oxide synthase gene (CAPON) with schizophrenia in a Colombian population. *Schizophr. Res.* **82**, 283–285. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.10.018>

18. Zhang R., Chen F., Yu H., Gao L., Yin X., Dong Y., Yang Y., Xia Y. (2017) The genetic variation rs12143842 in *NOS1AP* increases idiopathic ventricular tachycardia risk in Chinese Han populations. *Sci. Rep.* **7**(1), 8356. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08548-z>

19. Shah S.A., Herrington D.M., Howard T.D., Divers J., Arnett D.K., Burke G.L., Hong Kao W., Guo X., Siscovick D.S., Chakravarti A., Lima J.A., Psaty B.M., Tomaselli G.F., Rich S.S., Bowden D.W., Post W. (2013) 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.* **18**, 29–40. <https://doi.org/10.1111/anec.12028>

20. Pfeifer A., Sanna S., Arking D.E., Müller M., Gateva V., Fuchsberger C., Ehret G.B., Orrú M., Pattaro C., Kötgen A., Perz S., Usala G., Barbalic M., Li M., Pütz B., Scuteri A., Prineas R.J., Sinner M.F., Gieger C., Najjar S.S., Kao W.H., Mühleisen T.W., Dei M., Happel C., Möhlenkamp S., Crisponi L., Erbel R., Jöckel K.H., Naitza S., Steinbeck G., Marroni F., Hicks A.A., Lakatta E., Müller-Myhsok B., Pramstaller P.P., Wichmann H.E., Schlessinger D., Boerwinkle E., Meitinger T., Uda M., Coresh J., Käab S., Abecasis G.R., Chakravarti A. (2009) Common variants at ten loci modulate the QT interval duration in the QTSCD study. *Nat. Genet.* **41**(4), 407–414. <https://doi.org/10.1038/ng.362>

21. Chu A.Y., Coresh J., Arking D.E., Pankow J.S., Tomaselli G.F., Chakravarti A., Post W.S., Spooner P.H., Boerwinkle E., Kao W.H.L. (2010) *NOS1AP* variant associated with incidence of type 2 diabetes in calcium channel blocker users in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetologia* **53**, 510–516. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-2000-0>

22. Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Paderina D.Z., Bocharova A.V., Mednova I.A., Fedorenko O.Y., Kornetova E.G., Loonen A.J.M., Semke A.V., Bokhan N.A., Ivanova S.A. (2021) Search for possible associations of *FTO* gene polymorphic variants with metabolic syndrome, obesity and body mass index in schizophrenia patients. *Pharmacogenomics Pers. Med.* **14**, 1123–1131. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S327353>

23. Paderina D.Z., Boiko A.S., Pozhidaev I.V., Bocharova A.V., Mednova I.A., Fedorenko O.Y., Kornetova E.G., Loonen A.J.M., Semke A.V., Bokhan N.A., Ivanova S.A. (2021) Genetic polymorphisms of 5-HT receptors and antipsychotic-induced metabolic dysfunction in patients with schizophrenia. *J. Pers. Med.* **11**(3), 181. <https://doi.org/10.3390/jpm11030181>

24. Mednova I.A., Pozhidaev I.V., Tiguntsev V.V., Bocharova A.V., Paderina D.Z., Boiko A.S., Fedorenko O.Y., Kornetova E.G., Bokhan N.A., Stepanov V.A., Ivanova S.A. (2024) *NOS1AP* gene variants and their role in metabolic syndrome: a study of patients with schizophrenia. *Biomedicines* **12**(3), 627. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030627>

25. Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Корнетов А.Н., Давыдов А.А., Дубровская В.В., Семке А.В., Бокhan Н.А. (2018) Связь суицидального поведения и безнадежности с акатизией у больных шизофренией. *Суицидология*. **3**(32), 63–70. [https://doi.org/10.32878/suiciderus.18-09-03\(32\)-63-70](https://doi.org/10.32878/suiciderus.18-09-03(32)-63-70)

26. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **13**(2), 261–276.

27. Мосолов С.Н. (2001) *Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств*. Москва: Новый цвет, 238 с.

28. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. (1972) Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin. Chem.* **18**(6), 499–502.

29. Климов А.Н. (1977) *Превентивная кардиология*. Под ред. Косицкого Г.И. Москва: Медицина.

30. Schwartz P.J., Crotti L., George A.L. Jr. (2018) Modifier genes for sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* **39**(44), 3925–3931. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy502>

31. Kolder I.C.R.M., Tanck M.W.T., Postema P.G., Barc J., Sinner M.F., Zumhagen S., Husemann A., Stallmeyer B., Koopmann T.T., Hofman N., Pfeifer A., Lichtner P., Meitinger T., Beckmann B.M., Myerburg R.J., Bishopric N.H., Roden D.M., Käab S., Wilde A.A.M., Schott J.J., Schulze-Bahr E., Bezzina C.R. (2015) Analysis for genetic modifiers of disease severity in patients with long-QT syndrome type 2. *Circ. Cardiovasc. Genet.* **8**, 447–456. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.114.000785>

32. Lahrouchi N., Tadros R., Crotti L., Mizusawa Y., Postema P.G., Beekman L., Walsh R., Hasegawa K., Barc J., Ernsting M., Turkowski K.L., Mazzanti A., Beckmann B.M., Shimamoto K., Diamant U.B., Wijeyeratne Y.D., Kucho Y., Robyns T., Ishikawa T., Arbelo E., Christiansen M., Winbo A., Jabbari R., Lubitz S.A., Steinfurt J., Rudic B., Loeys B., Shoemaker M.B., Weeke P.E., Pfeiffer R., Davies B., Andorin A., Hofman N., Dagradi F., Pedrazzini M., Tester D.J., Bos J.M., Sarquella-Brugada G., Campuzano Ó., Platonov P.G., Stallmeyer B., Zumhagen S., Nannenberg E.A., Veldink J.H., van den Berg L.H., Al-Chalabi A., Shaw C.E., Shaw P.J., Morrison K.E., Andersen P.M., Müller-Nurasyid M., Cusi D., Barlassina C., Galan P., Lathrop M., Munter M., Werge T., Ribasés M., Aung T., Khor C.C., Ozaki M., Lichtner P., Meitinger T., van Tintelen J.P., Hoedemaekers Y., Denjoy I., Leenhardt A., Napolitano C., Shimizu W., Schott J.J., Gourraud J.B., Makiyama T., Ohno S., Itoh H., Krahn A.D., Antzelevitch C., Roden D.M., Saenen J., Borggrefe M., Odening K.E., Ellinor P.T., Tfelt-Hansen J., Skinner J.R., vanden Berg M.P., Olesen M.S., Brugada J., Brugada R., Makita N., Breckpot J., Yoshinaga M., Behr E.R., Rydberg A., Aiba T., Kääb S., Priori S.G., Guichene P., Tan H.L., Newton-Cheh C., Ackerman M.J., Schwartz P.J., Schulze-Bahr E., Probst V., Horie M., Wilde A.A., Tanck M.W.T., Bezzina C.R. (2020) Transethnic genome-wide association study provides insights in the genetic architecture and heritability of long QT syndrome. *Circulation*. **142**(4), 324–338. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045956>

33. Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte J.A. (2021) Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. *Int. J. Sports Med.* **42**(3), 199–214. <https://doi.org/10.1055/a-12630898>

34. Ruiz-Castell M., Samouda H., Bocquet V., Fagherazzi G., Stranges S., Huiart L. (2021) Estimated visceral adiposity is associated with risk of cardiometabolic conditions in a population based study. *Sci. Rep.* **11**(1), 9121. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88587-9>

35. McEvoy J.P., Meyer J.M., Goff D.C., Nasrallah H.A., Davis S.M., Sullivan L., Meltzer H.Y., Hsiao J., Scott Stroup T., Lieberman J.A. (2005) Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr. Res.* **80**(1), 19–32. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.07.014>

***NOS1AP* Gene Polymorphism and Body Fat Component in Patients with Schizophrenia: a Search for Associations**

© 2025 V. V. Tiguntsev¹, *, I. A. Mednova¹, D. A. Petkun¹, A. A. Agarkov¹, A. N. Kornetov², I. V. Pozhidaev¹, D. Z. Paderina¹, E. G. Kornetova¹, S. A. Ivanova¹

¹*Mental Health Research of the Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, 634014 Russia*

²*Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia*

*e-mail: cristall2009@live.ru

Long-term pharmacotherapy in patients with schizophrenia can provoke antipsychotic-induced obesity. This side effect does not always meet the criteria for metabolic syndrome (MS), primarily central obesity. However, this significantly reduces the quality of life of patients and is a risk factor for the development of many diseases. In humans, the *NOS1AP* gene product is involved in adipogenesis, dendrite maturation, mnemonic processes, and impulse transmission via NMDA receptors. We hypothesized that *NOS1AP* gene polymorphisms are associated with metabolic parameters in patients with schizophrenia. We examined 491 patients of Slavic nationalities with an established diagnosis of schizophrenia. All participants underwent anthropometric examination to determine waist circumference and total and visceral fat content using bioimpedance analysis and caliperometry. Biochemical parameters of blood serum were evaluated by standard methods. MS components were determined according to the International Diabetes Federation criteria. DNA was isolated from peripheral blood leukocytes by standard phenol-chloroform method. Three SNPs in the *NOS1AP* gene were selected for genotyping. The alleles of the studied polymorphisms were determined by real-time PCR. As a result, statistically significant differences in the groups of patients with different levels of visceral fat in the distribution of allele frequency of the s12143842 *NOS1AP* polymorphism, as well as differences in the levels of visceral fat depending on the rs10494366 *NOS1AP* genotype were revealed. For the first time, an association of *NOS1AP* gene polymorphisms with the formation of visceral fat levels in patients with schizophrenia was established. Results obtained can be further used to design genetic panels to predict the development of adverse metabolic effects during antipsychotic therapy for schizophrenia.

Keywords: molecular genetics, *NOS1AP*, single nucleotide polymorphism, metabolic syndrome, visceral fat, schizophrenia, neuroleptics, adverse effect