

УДК 616.895.8-02:616.89-008.45/.48:575.174.015.3
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-98-105>

Полиморфный вариант *NQO1* rs1800566 и антипсихотик-индуцированные метаболические нарушения у пациентов с шизофренией

Тигунцев В.В., Меднова И.А., Пожидаев И.В., Михалицкая Е.В., Петкун Д.А.,
Вялова Н.М., Падерина Д.З., Корнетова Е.Г., Иванова С.А.

Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный
исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4

РЕЗЮМЕ

Цель. Провести ассоциативный анализ между антипсихотик-индуцированными метаболическими нарушениями и полиморфным вариантом гена НАД(Ф)Н-хинооксидоредуктазы-1 (*NQO1*) rs1800566

Материалы и методы. В исследование включены 603 пациента с шизофренией, у которых было проведено комплексное клиническое, антропометрическое и лабораторное обследование. Метаболический синдром (МС) устанавливался на основании критериев Международной федерации диабета (IDF), 2005. Проведено генотипирование полиморфного варианта *NQO1* rs1800566 в исследуемой выборке пациентов. Статистическая обработка результатов осуществлена с использованием программного обеспечения Statistica for Windows V.12.0 (StatSoft, Россия).

Результаты. Среди пациентов, принимающих базовую терапию атипичными антипсихотиками, аллель *T* обладал эффектом, предрасполагающим к развитию МС (отношение шансов (ОШ) 1,63; 95%-й доверительный интервал (ДИ): 1,01–2,62), в то время как аллель *C* статистически значимо чаще встречался среди пациентов без метаболического синдрома (ОШ 0,61; 95%-й ДИ: 0,38–0,99). У носителей генотипа *TT* уровни триглицеридов в сыворотке крови статистически значимо выше, чем у носителей генотипов *CC* или *CT* ($p = 0,049$).

Заключение. В результате проведенного исследования впервые были обнаружены ассоциации полиморфного варианта *NQO1* rs1800566 с МС и гипертриглицеридемией у больных шизофренией, принимающих фармакотерапию антипсихотиками второго поколения. Результаты данного исследования подтверждают вклад генетической компоненты в развитие метаболических нарушений у больных шизофренией и открывают перспективы для дальнейшего поиска генетических маркеров с целью превенции и коррекции этого нежелательного явления.

Ключевые слова: молекулярная генетика, *NQO1*, однонуклеотидный полиморфизм, метаболические нарушения, шизофрения, антипсихотики, нежелательные эффекты терапии

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 23-75-10088 «Роль антиоксидантных ферментов и синтаз оксида азота в механизмах формирования метаболического синдрома при шизофрении», <https://rscf.ru/project/23-75-10088/>

Соответствие принципам этики. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол № 165 от 18.09.2023).

Для цитирования: Тигунцев В.В., Меднова И.А., Пожидаяев И.В., Михалицкая Е.В., Петкун Д.А., Вялова Н.М., Падерина Д.З., Корнетова Е.Г., Иванова С.А. Полиморфный вариант *NQO1* rs1800566 и антипсихотик-индуцированные метаболические нарушения у пациентов с шизофренией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(2):98–105. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-98-105>.

Polymorphic variant of *NQO1* rs1800566 and antipsychotic-induced metabolic disorders in patients with schizophrenia

Tiguntsev V.V.^{1*}, Mednova I.A.¹, Pozhidaev I.V.¹, Mikhailitskaya E.V.¹, Petkun D.A.¹, Vyalova N.M.¹, Paderina D.Z.¹, Kornetova E.G.¹, Ivanova S.A.¹

¹Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences 4 Aleutskaya St., 634014 Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To conduct an associative analysis between antipsychotic-induced metabolic disorders and the polymorphic variant *NQO1* rs1800566.

Materials and methods. The study included 603 patients with schizophrenia, who underwent a comprehensive clinical, anthropometric and laboratory examination. Metabolic syndrome (MetS) was established based on the 2005 International Diabetes Federation criteria. Genotyping of the polymorphic variant *NQO1* rs1800566 was performed in the studied sample of patients. Statistical processing of the results was performed using Statistica 12.0 software package (StatSoft, Russia).

Results. Among patients receiving basic therapy with atypical antipsychotics, the T allele had an effect predisposing to the development of MetS (odds ratio: 1.63, 95% confidence interval: 1.01–2.62), while the C allele was statistically significantly more common among patients without metabolic syndrome (odds ratio: 0.61, 95% confidence interval: 0.38–0.99). In carriers of the *TT* genotype, serum triglyceride levels are statistically significantly higher than in carriers of the *CC* or *CT* genotypes ($p = 0.049$).

Conclusion. The results of the study for the first time revealed associations of the polymorphic variant *NQO1* rs1800566 with MetS and hypertriglyceridemia in patients with schizophrenia receiving pharmacotherapy with second-generation antipsychotics. The results of this study confirm the contribution of the genetic component to the development of metabolic disorders in patients with schizophrenia and open up prospects for further search for genetic markers for the prevention and correction of this undesirable phenomenon.

Keywords: molecular genetics, *NQO1*, single nucleotide polymorphism, metabolic disorders, schizophrenia, antipsychotics, adverse effects of therapy

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 23-75-10088 “The Role of Antioxidant Enzymes and Nitric Oxide Synthases in the Formation Mechanisms of the Metabolic Syndrome in Schizophrenia”, <https://rscf.ru/project/23-75-10088/>.

Conformity with the principles of ethics. All patients included in the study signed a voluntary informed consent. The study was approved by the Ethics Committee of Mental Health Research Institute of Tomsk NRMC (Minutes No. 165 dated September 18, 2023).

For citation: Tiguntsev V.V., Mednova I.A., Pozhidaev I.V., Mikhailitskaya E.V., Petkun D.A., Vyalova N.M., Paderina D.Z., Kornetova E.G., Ivanova S.A. Polymorphic variant of *NQO1* rs1800566 and antipsychotic-induced metabolic disorders in patients with schizophrenia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(2):98–105. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-2-98-105>.

ВВЕДЕНИЕ

Неоднозначность применения длительной антипсихотической фармакотерапии заключается в двойственном влиянии ее на организм больных с психическими расстройствами. С одной стороны, указанные препараты успешно редуцируют психопатологическую симптоматику шизофрении, что доказано многочисленными исследованиями [1, 2]. С другой – антипсихотики, особенно при длительном применении, вызывают серьезные соматические, неврологические и прочие осложнения [2–4].

Как конвенциональные, так и атипичные антипсихотики способны приводить к увеличению массы тела, хотя патогенез данного нежелательного явления у них несколько отличается. Конвенциональные антипсихотики чаще приводят к гиперпролактинемии посредством блокады D2-рецепторов дофамина в тубероинфундибулярном тракте [5], в то время как атипичные антипсихотики вызывают дислипидемию, повышают резистентность к инсулину [6] и тем самым способствуют развитию ожирения либо метаболического синдрома (МС). Повышение массы тела значительно снижает качество жизни пациентов, часто приводит к снижению их комплаенса и даже к полному отказу от лечения [5].

Окислительный стресс характеризуется повышенным синтезом свободных радикалов, в частности активных форм кислорода: синглетного кислорода, супероксидного радикала, перекиси водорода и т.д., а также нарушением прооксидантной и антиоксидантной систем. В норме свободнорадикальное окисление играет важную роль в бактерицидном действии нейтрофилов, регуляции артериального давления, полимеризации белков, перекисном окислении липидов. При патологии окислительный стресс приводит к образованию атеросклеротических бляшек, развитию ишемической болезни сердца, гиперхолестеринемии, канцерогенезу, предрасположенности к тромбозу [7].

Одним из аспектов патогенеза шизофрении считается развитие окислительного стресса [8], который ведет к нарушению нейропластичности и усилению нейродегенерации и выявляется независимо от того, принимали пациенты антипсихотические препараты [9] или нет [10]. Есть данные, что окислительный стресс является вероятным механизмом развития поздней дискинезии – одного из наиболее тяжелых нежелательных явлений конвенциональных и некоторых атипичных антипсихотиков [11, 12].

Также показано, что процессы перекисного окисления липидов бурно протекают на фоне ожирения [13], которое само по себе может стать причиной окислительного стресса. Прогрессирующий рост

жировой ткани влечет повышенную выработку активных форм кислорода и провоспалительных медиаторов, нарушение баланса прооксидантной и антиоксидантной систем и, как следствие, развитие окислительного стресса [14, 15], что формирует порочный круг [7].

Ген *NQO1* кодирует флавоэнзим НАД(Ф)Н-хиноноксидоредуктазу-1 (NAD(P)H quinone oxidoreductase-1). Этот фермент катализирует восстановление хинонов до менее токсичных гидрохинонов, а также участвует в детоксикации супероксидных радикалов до перекиси водорода. Экспрессия *NQO1* повышается в условиях окислительного стресса [16]. Также есть данные, что *NQO1* обнаружен в головном мозге, где участвует в дофаминергической нейротрансмиссии [17] и нейропротекции [18].

Генетические факторы играют доказанную роль в развитии шизофрении, формировании ее клинической картины и выраженности лекарственно-индуцированных побочных эффектов антипсихотической терапии [19, 20]. Полиморфный вариант rs1800566 *NQO1* является функциональным: приводит к замене пролина на серин и существенному снижению активности фермента [21]. В связи с этим мы выдвинули гипотезу, что полиморфные варианты гена *NQO1* могут принимать участие в формировании метаболических нарушений у больных шизофренией на фоне антипсихотической терапии.

Таким образом, цель исследования состояла в анализе ассоциаций между антипсихотик-индуцированными метаболическими нарушениями и полиморфным вариантом *NQO1* rs1800566.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения эндогенных расстройств клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Обследованы 603 больных шизофренией (302 мужчины и 301 женщина) славянской национальности. Все пациенты, включенные в исследование, проходили стационарное лечение, подписали добровольное информированное согласие и получали терапию антипсихотическими препаратами в рекомендованных производителем средних терапевтических дозах.

Критерии включения: 1) возраст 18–55 лет; 2) давность катмнеза 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» [22], ранее нами апробированную в ходе клинических исследований.

Оценка психического статуса. Тяжесть психического состояния верифицировали по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) [23] в адаптированной русской версии (SCI-PANSS) [24].

Антропометрическое исследование. Всем испытуемым проводили антропометрическое обследование: измеряли рост, массу тела, окружность талии, высчитывали индекс массы тела (ИМТ). Окружность талии измеряли посередине между нижними краями ребер и гребнем подвздошной кости.

Лабораторные показатели. Кровь для биохимических исследований брали натощак, в период с 8.00 до 9.00. В образцах сыворотки крови по стандартным биохимическим методикам измеряли уровень глюкозы, триглицеридов (ТГ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Метаболический синдром. МС был определен в соответствии с критериями Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) (2005) [25]:

- абдоминальное ожирение: окружность талии ≥ 94 см у мужчин или ≥ 80 см у женщин;
- дислипидемия: повышенный уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л;
- дислипидемия: ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л у мужчин или $< 1,29$ ммоль/л у женщин;
- артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст.;
- уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

Молекулярно-генетический анализ. Генотипирование полиморфного варианта rs1800566 гена *NQO1* проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием наборов SNP Genotyping Assay (ThermoFisher Scientific, США) на приборе StepOnePlus (Applied Biosystems, США).

По результатам генотипирования пациентов разделили на три группы согласно выявленным генотипам для дальнейшего сравнения количественных показателей.

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 распре-

деления, поэтому они представлены как медиана с межквартильным размахом $Me [Q_1; Q_3]$. Качественные данные представлены частотными показателями в абсолютных и относительных единицах $n (\%)$. При сравнении качественных данных использовались χ^2 Пирсона, в том числе с учетом поправки Йетса, и точный критерий Фишера (в случае если в одной или больше из исследуемых групп было меньше пяти человек). Сравнение количественных данных проводили по критерию Краскела – Уоллиса (H). В качестве количественной меры степени ассоциации генетического маркера с МС была использована величина отношения шансов (ОШ) с расчетом 95%-го доверительного интервала (ДИ). Пороговый уровень статистической значимости $p = 0,05$.

Настоящая статья не содержит исследований с использованием животных в качестве объектов. Все процедуры, выполненные в настоящем исследовании, соответствуют этическим стандартам институционального и (или) национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Социально-демографические и клинические характеристики больных представлены в табл. 1.

Таблица 1

Социально-демографические и клинические характеристики обследованных пациентов	
Показатель	Значение
Объем выборки, n	603
Пол, $n (\%)$	Мужчины: 302 (50,1%)
	Женщины: 301 (49,9%)
Возраст, лет, $Me [Q_1; Q_3]$	39 [31; 49]
Возраст манифестации, лет, $Me [Q_1; Q_3]$	24 [20; 30]
Длительность заболевания, лет, $Me [Q_1; Q_3]$	13 [7; 21]
PANSS, баллы, $Me [Q_1; Q_3]$	Общий балл: 102 [92; 102]
	Позитивные симптомы: 23 [19; 27]
	Негативные симптомы: 25 [22; 29]
	Общепсихологические симптомы: 52 [46; 58]
Длительность базовой терапии, лет, $Me [Q_1; Q_3]$	8 [3; 17]
Хлорпромазиновый эквивалент, мг, $Me [Q_1; Q_3]$	434,8 [225; 758,7]
Фармакологический профиль антипсихотиков, $n (\%)$	Конвенциональные: 370 (61,4)
	Атипичные: 234 (39,3)
Метаболический синдром, $n (\%)$	Есть: 156 (25,9%)
	Нет: 447 (74,1%)

На первом этапе исследования был проведен ассоциативный анализ между частотой встречаемости генотипов и аллелей выбранного однонуклеотидного полиморфного варианта *NQO1* rs1800566 и МС. В общей выборке пациентов статистически значимых ассоциаций не обнаружено. На втором этапе пациенты были разделены на группы в зависимости от фармакологического профиля базового антипсихотика. На фоне применения конвенциональных антипсихотиков не выявлено взаимосвязей между выбранным полиморфным вариантом и МС. Среди пациентов, принимающих базовую терапию атипичными антипсихотиками, аллель *T* обладал эффектом, предраспо-

лагающим к развитию МС, в то время как аллель *C* статистически значимо чаще встречался среди пациентов без МС (табл. 2).

Среди пациентов, получавших атипичные антипсихотики в качестве базисной антипсихотической терапии, было проведено сравнение антропометрических и лабораторных показателей в подгруппах пациентов с различными генотипами исследуемого полиморфного варианта *NQO1* rs1800566. Было показано, что у носителей генотипа *TT* уровни триглицеридов в сыворотке крови статистически значимо выше, чем у носителей остальных генотипов (табл. 3).

Таблица 2

Сравнение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта <i>NQO1</i> rs1800566 в группе пациентов, принимающих базовую терапию атипичными антипсихотиками, <i>n</i> (%)								
Полиморфизм		Без МС	С МС	Отношение шансов		χ^2/F	<i>p</i>	
				Значение	95%-й ДИ			
Общая выборка								
<i>rs/1800566</i>	генотипы	<i>CC</i>	309 (65,7)	92 (57,1)	0,69	0,48–1,00	4,71	0,09
		<i>CT</i>	140 (29,8)	63 (39,1)	1,51	1,04–2,20		
		<i>TT</i>	21 (4,5)	6 (3,7)	0,96	0,38–2,45		
	аллели	<i>C</i>	0,806	0,767	0,79	0,58–1,07	2,29	0,13
		<i>T</i>	0,194	0,233	1,26	0,93–1,72		
Пациенты, принимающие конвенциональные антипсихотики в качестве базовой терапии								
<i>rs/1800566</i>	генотипы	<i>CC</i>	182 (65,2)	52 (59,1)	0,77	0,47 – 1,26	2,91	0,23
		<i>CT</i>	84 (30,1)	34 (38,6)	1,42	0,86 – 2,34		
		<i>TT</i>	13 (4,7)	2 (2,3)	0,54	0,12 – 2,46		
	аллели	<i>C</i>	0,803	0,784	0,89	0,59 – 1,35	0,29	0,59
		<i>T</i>	0,197	0,216	1,21	0,74 – 1,69		
Пациенты, принимающие атипичные антипсихотики в качестве базовой терапии								
<i>rs/1800566</i>	генотипы	<i>CC</i>	111 (68,1)	37 (53,6)	0,54	0,30 – 0,96	4,34	0,11
		<i>CT</i>	46 (28,2)	28 (40,6)	1,83	1,00 – 3,32		
		<i>TT</i>	6 (3,7)	4 (5,8)	2,00	0,53 – 7,48		
	аллели	<i>C</i>	0,822	0,739	0,61	0,38 – 0,99	4,13	0,04*
		<i>T</i>	0,178	0,261	1,63	1,01 – 2,62		

* статистически значимые различия (здесь и в табл. 3).

Таблица 3

Сравнение антропометрических и биохимических показателей в группе пациентов, принимающих базовую терапию атипичными антипсихотиками, с различными генотипами полиморфного варианта <i>NQO1</i> rs1800566, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3]					
Показатель	Генотип			<i>H</i>	<i>p</i>
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>		
Объем талии, см	87 [78; 98]	87 [78; 100]	91 [83; 96]	0,61	0,73
ИМТ, кг/см ²	26,2 [22,5; 31,1]	23,2 [20,5; 26,3]	27,6 [22,5; 31,5]	0,31	0,86
Глюкоза, ммоль/л	4,91 [4,5; 5,48]	5,1 [4,5; 5,42]	5,2 [5; 5,8]	1,78	0,41
Триглицериды, ммоль/л	1,32 [1; 1,92]	1,3 [0,9; 1,84]	1,94 [1,6; 2,3]	5,65	0,049*
ЛПВП, ммоль/л	1,01 [0,82; 1,25]	1 [0,82; 1,3]	1,09 [0,6; 1,45]	0,003	0,999

ОБСУЖДЕНИЕ

Наряду с выбором наиболее эффективной фармакотерапевтической тактики при лечении шизофрении, не менее актуальной для биологической психиатрии уже долгое время остается проблема генетической предрасположенности к развитию тех или иных нежелательных метаболических явлений при применении антипсихотических препаратов.

Предполагается, что NQO1, выступая как антиоксидантный фермент, препятствует перепроизводству активных форм кислорода, приводящему к сосудистой дисфункции, способствующей активации факторов транскрипции адипоцитов и нарушению регуляции и синтеза жирных кислот и липидов [26]. Полученные в ходе исследования результаты могут означать, что носители мутантного аллеля обладают пониженной активностью NQO1 и, следовательно, смещение баланса происходит в сторону прооксидантной системы. Вместе с повышенным риском кардиометаболических нарушений при приеме некоторых атипичных антипсихотиков и развитием окислительного стресса при повышенном формировании жировой ткани этот факт мог бы объяснить полученные различия.

В литературе не обнаружено информации об исследованиях ассоциации полиморфных вариантов гена NQO1 с антипсихотик-индуцированными метаболическими нарушениями. Подавляющее большинство публикаций об искомом полиморфном варианте посвящено его ассоциации с онкологическими заболеваниями [26–28], так как окислительный стресс играет важную роль в процессах канцерогенеза. Поэтому настоящее исследование мы считаем пилотным. Представлены единичные данные о наличии либо отсутствии ассоциации указанного полиморфного варианта, а также иных полиморфных вариантов гена NQO1 с развитием метаболических нарушений, ожирения либо МС.

В мексиканской популяции пациентов, страдающих МС, выявлена взаимосвязь аллеля T с гипертриглицеридемией и сниженным уровнем ЛПВП [30]. Повышенные уровни триглицеридов были ассоциированы с носительством гомозиготного аллеля T [31]. У мышей, гомозиготных по нокауту гена NQO1, продемонстрировано повышение уровня ТГ [32]. В то время как введение мышам бета-лапахона – естественного субстрата NQO1, приводящего к активации фермента, сопровождалось снижением концентрации ТГ, холестерина, свободных жирных кислот, лептина, глюкозы, инсулина и массы тела мышей с экспериментальной моделью ожирения и сахарного диабета [33].

В ряде исследований с участием пациентов с сахарным диабетом типа 2 не выявили ассоциаций между этим заболеванием и полиморфным вариантом NQO1 rs1800566 [34, 35]. По мнению авторов, отсутствие ассоциаций может быть обусловлено влиянием сопутствующей терапии фибратами и статинами [34]. Это дополнительно подчеркивает важность оценки влияния антипсихотической терапии в проведенном нами исследовании.

Среди ограничений данного исследования стоит указать тот факт, что выборка набиралась из больных с хроническим течением шизофрении. Пациенты получали длительную антипсихотическую терапию, тем не менее нельзя подтвердить, что все пациенты обладали высоким комплаенсом в долгосрочной перспективе. И все же результаты были получены на достаточном объеме выборки и посредством корректной статистической обработки, а потому отражают объективные клинические данные. В дальнейшем они могут стать основой для более детального изучения того, какой вклад вносит окислительный стресс в развитие индуцированного антипсихотиками ожирения у больных шизофренией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами впервые обнаружены ассоциации полиморфного варианта NQO1 rs1800566 с МС и гипертриглицеридемией у больных шизофренией, принимающих фармакотерапию антипсихотиками второго поколения. Полученные данные подтверждают вклад генетической компоненты в развитие метаболических нарушений у больных шизофренией и открывают перспективы для дальнейшего поиска генетических маркеров с целью превенции и коррекции этого нежелательного явления терапии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ceraso A., Lin J.J., Schneider-Thoma J., Sifakis S., Tardy M., Komossa K. et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;8(8):CD008016. DOI: 10.1002/14651858.CD008016.pub3.
2. Leucht S., Priller J., Davis J.M. Antipsychotic Drugs: A Concise Review of History, Classification, Indications, Mechanism, Efficacy, Side Effects, Dosing, and Clinical Application. *Am J. Psychiatry.* 2024;181(10):865–878. DOI: 10.1176/appi.ajp.20240738.
3. Галкин С.А., Корнетова Е.Г., Меднова И.А., Тигунцев В.В., Корнетов А.Н. 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.
4. Вайман Е.Э., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф. Лечение антипсихотик-индуцированной тардивной дискинезии

- у пациентов с шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020;30(2):62–70.
5. Евсегнеев Р.А. Гиперпролактинемия, вызванная антипсихотиками. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2020;11(2):297–307. DOI: 10.34883/PI.2020.11.2.007.
 6. Куртмамбетова С.Э., Андрух Я.В., Куртмамбетов Р.Э., Примышева Е.Н., Репинская И.Н. Влияние атипичных антипсихотиков на развитие сахарного диабета 2-го типа. *Клинический разбор в общей медицине*. 2024;5(4):9–14. DOI: 10.47407/kr2024.5.4.00414.
 7. Абдуллозода С.М., Усманова Г.М., Гулбекова З.А. Маркеры окислительного стресса и антиоксидантной защиты при ожирении. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2023;3:5–13.
 8. Reddy R., Yao J.K. Free radical pathology in schizophrenia: A review. *PLEFA*. 1996;55(1–2):33–43. DOI: 10.1016/s0952-3278(96)90143-x.
 9. Li X.F., Zheng Y.L., Xiu M.H., da Chen C., Kosten T.R., Zhang X.Y. Reduced plasma total antioxidant status in first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2011;35(4):1064–1067. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.03.001.
 10. Zhang X.Y., Tan Y.L., Cao L.Y., Wu G.Y., Xu Q., Shen Y. et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different forms of schizophrenia treated with typical and atypical antipsychotics. *Schizophrenia Res.* 2006;81(2–3):291–300. DOI: 10.1016/j.schres.2005.10.011.
 11. Caroff S.N., Campbell E.C. Drug-induced extrapyramidal syndromes: implications for contemporary practice. *Psychiatr Clin. North. Am.* 2016;39(3):391–411. DOI: 10.1016/j.psc.2016.04.003.
 12. Жилиева Т.В., Швачкина Д.С., Пятойкина А.С., Жукова Е.С., Костина О.В., Щербатюк Т.Г. и др. Пилотное исследование связи окислительно-восстановительного дисбаланса, маркеров метаболизма птеринов и ранних экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков при шизофрении. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(2):18–25. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-2-18-25.
 13. Cardoso G.A., Ribeiro M.D., Ferreira A.P., de Oliveira Y., Medeiros T.O., de Sousa B.R. et al. Oxidative stress does not influence weight loss induced by aerobic training in adults: randomized clinical trials. *J. Sports Med. Phys. Fitness*. 2020;60(6):875882. DOI: 10.23736/s0022-4707.20.10528-0.
 14. Jakubiak G.K., Osadnik K., Lejawa M., Kasperczyk S., Osadnik T., Pawlas N. Oxidative stress in association with metabolic health and obesity in young adults. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021;20:9987352. DOI: 10.1155/2021/9987352.
 15. Gonzalez A., Simon F., Achiardi O., Vilos C., Cabrera D., Cabello-Verrugio C. The critical role of oxidative stress in sarcopenic obesity. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021;20:4493817. DOI: 10.1155/2021/4493817.
 16. Siegel D., Gustafson D.L., Dehn D.L., Han J.Y., Boonchoong P., Berliner L.J. et al. NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1: role as a superoxide scavenger. *Molecular Pharmacology*. 2004;65(5):1238–1247. DOI: 10.1124/mol.65.5.123.
 17. Go J., Ryu Y.K., Park H.Y., Choi D.H., Choi Y.K., Hwang D.Y. et al. NQO1 regulates pharmaco-behavioral effects of D-amphetamine in striatal dopaminergic system in mice. *Neuropharmacology*. 2020;170:108039. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108039.
 18. Duffy S., So A., Murphy T.H. Activation of endogenous antioxidant defenses in neuronal cells prevents free radicals-mediated damage. *Journal of Neurochemistry*. 1998;71(1):69–77. DOI: 10.1046/j.14714159.1998.71010069.x.
 19. Федоренко О.Ю., Иванова С.А., Корнетова Е.Г. Роль полиморфизма генов дофаминовой и глутаматной систем в клинической гетерогенности шизофрении и развитии антипсихотик-индуцированных побочных эффектов. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2023;1(118):5–13. DOI: 10.26617/1810-3111-2023-1(118)-5-13.
 20. Stauffer E.M., Bethlehem R.A.I., Dorfschmidt L., Won H., Warrior V., Bullmore E.T. The genetic relationships between brain structure and schizophrenia. *Nat. Commun.* 2023;14(1):7820. DOI: 10.1038/s41467-023-43567-7.
 21. Palming J., Sjöholm K., Jernäs M., Lystig T.C., Gummesson A., Romeo S. et al. The expression of NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 is high in human adipose tissue, reduced by weight loss, and correlates with adiposity, insulin sensitivity, and markers of liver dysfunction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(6):2346–2352. DOI: 10.1210/jc.2006-2476.
 22. Корнетова Е.Г., Гончарова А.А., Корнетов А.Н., Давыдов А.А., Дубровская В.В., Семке А.В. и др. Связь суицидального поведения и безнадежности с акатизией у больных шизофренией. *Суицидология*. 2018;3(32):63–70. DOI: 10.32878/suiciderus.18-09-03(32)-63-70.
 23. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 1987;13(2):261–276.
 24. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. М.: Новый цвет, 2001:238.
 25. International Diabetes Federation. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
 26. Han S.J., Kang E.S., Kim H.J., Kim S.H., Chum S.W., Ahn C.H.W. The C609T variant of NQO1 is associated with carotid artery plaques in patients with type 2 diabetes. *Mol. Genet. Metab.* 2009;97:85–90. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.01.012.
 27. Yang S., Zhao J., Li L. NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 gene rs1800566 polymorphism increases the risk of cervical cancer in a Chinese Han sample: A STROBE-complaint case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(20):e19941. DOI: 10.1097/MD.00000000000019941.
 28. Abedinzadeh M., Moghimi M., Dastgheib S.A., Maleki H., Salehi E., Zare M. et al. Association of NAD(P)H Quinone Oxidoreductase 1 rs1800566 Polymorphism with Bladder and Prostate Cancers - a Systematic Review and Meta-Analysis. *Klin. Onkol.* 2020;33(2):92–100. DOI: 10.14735/amko202092.
 29. Cura Y., Pérez Ramírez C., Sánchez Martín A., Martínez Martínez F., Calleja Hernández M.Á., Ramírez Tortosa M.D.C. et al. Genetic polymorphisms on the effectiveness or safety of breast cancer treatment: Clinical relevance and future

- perspectives. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 2021;788:108391. DOI: 10.1016/j.mrrev.2021.108391.
30. Martínez-Hernández A., Córdova E.J., Rosillo-Salazar O., García-Ortiz H., Contreras-Cubas C., Islas-Andrade S. et al. Association of HMOX1 and NQO1 polymorphisms with metabolic syndrome components. *PLoS One.* 2015;10(5):e0123313. DOI: 10.1371/journal.pone.0123313.
31. Ramprasath T., Murugan P.S., Kalaiarasan E., Gomathi P., Rathinavel A., Selvam G.S. Genetic association of glutathione peroxidase-1 (GPx-1) and NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) variants and their association of CAD in patients with type-2 diabetes. *Mol. Cell Biochem.* 2012;361:143–50. DOI: 10.1007/s11010-011-1098-5.
32. Gaikwad A., Long D.J., Stringer J.L., Jaiswal A.K. *In vivo* role of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) in the regulation of intracellular redox state and accumulation of abdominal adipose tissue. *J. Biol. Chem.* 2001;276:22559–22564. DOI: 10.1074/jbc.M101053200.
33. Hwang J.H., Kim D.W., Jo E.J., Kim Y.K., Jo Y.S., Park J.H. et al. Pharmacological stimulation of NADH oxidation ameliorates obesity and related phenotypes in mice. *Diabetes.* 2009;58:965–974. DOI: 10.2337/db08-1183.
34. Jiménez-Osorio A.S., González-Reyes S., García-Niño W.R., Moreno-Macías H., Rodríguez-Arellano M.E., Vargas-Alarcón G. et al. Association of nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, thioredoxin interacting protein, and heme oxygenase-1 gene polymorphisms with diabetes and obesity in Mexican patients. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016;2016:7367641. DOI: 10.1155/2016/7367641.
35. Wang G., Zhang L., Li Q. Genetic polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and NQO1 genes and diabetes mellitus risk in Chinese population. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2006;341(2):310–313. DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.12.195.

Вклад авторов

Тигунцев В.В. – написание текста рукописи, статистический анализ данных. Меднова И.А. – разработка концепции и дизайна, ведение базы данных, написание текста рукописи. Пожидаев И.В. – пробоподготовка, лабораторные исследования, статистический анализ данных. Михалицкая Е.В. – ведение базы данных, лабораторные исследования, редактирование текста рукописи. Петкун Д.А. – клинико-психопатологическое и психометрическое обследование выборки. Вялова Н.М., Падерина Д.З. – лабораторные исследования, редактирование текста рукописи. Корнетова Е.Г. – обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания. Иванова С.А. – разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Информация об авторах

Тигунцев Владимир Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, cristall2009@live.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9083-0339>

Меднова Ирина Андреевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, irinka145@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-8057-3305>

Пожидаев Иван Вячеславович – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, craig1408@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1238-7495>

Михалицкая Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, отделение аффективных состояний, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, uzen63@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7085-2741>

Петкун Дмитрий Александрович – мл. науч. сотрудник, отделение эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, substantia_p@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0008-1878-5084>

Вялова Наталья Михайловна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, Natarakitina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6464-6474>

Падерина Диана Закировна – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, osmanovadiana@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5546-7316>

Корнетова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, зав. отделением эндогенных расстройств, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, ekornetova@outlook.com, <http://orcid.org/0000-0002-5179-9727>

Иванова Светлана Александровна – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, ivanovaniipz@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

✉ Тигунцев Владимир Владимирович, cristall2009@live.ru

Поступила в редакцию 27.12.2024;
одобрена после рецензирования 13.01.2024;
принята к публикации 21.01.2025