



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-2-18-26

АССОЦИАЦИЯ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА *NOS1AP* С ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ИНТЕРВАЛА QT

А.М. Нестерец^{1,2}, А.А. Кузнецов¹, А.А. Иванова¹, А.А. Гуражева¹, С.К. Малютина¹,
Д.В. Денисова¹, В.Н. Максимов^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, Российская Федерация, 630089; ² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», просп. Академика Лаврентьева, 10, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

• У мужчин сибирской популяции обнаружена ассоциация однонуклеотидных полиморфных вариантов rs12143842 и rs4657139 гена *NOS1AP* с продолжительностью интервала QT.

Цель	Изучить ассоциацию однонуклеотидных полиморфных вариантов rs12143842 и rs4657139 гена <i>NOS1AP</i> с длительностью интервала QT.
Материалы и методы	Исследуемая выборка мужчин (1 353 человека) в возрасте 25–69 лет сформирована из банка ДНК участников международного проекта HAPIEE и скрининга молодых людей 25–44 лет, жителей Новосибирска. Из каждой возрастной подгруппы (25–29, 30–34, ..., 65–69 лет) отобраны около 10–15% мужчин с коротким, средним и длинным интервалом QT и сформированы соответствующие группы. Генотипирование rs4657139 проведено с помощью полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Генотипирование rs12143842 – с использованием полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.
Результаты	В возрасте старше 50 лет генотип CC rs12143842 выявлен у 66,1% мужчин в группе короткого и среднего интервала QT и у 50,6% в группе длинного интервала QT, в то время как генотип TT преобладал в группе с длинным интервалом QT, 10,8% случаев (отношение шансов (ОШ) 3,345, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,149–9,739, $p = 0,02$). Гомозиготный генотип TT rs4657139 чаще встречался в группе длинного интервала QT, в 20,1% случаев, в то время как в группах короткого, среднего QT преобладали генотипы AA и AT ($p = 0,041$). Аналогичная тенденция сохранялась при разделении по возрасту у лиц старше 50 лет ($p = 0,031$) и в результате сравнения частот генотипов в группах длинного и среднего интервала QT в модели TT vs AA + AT и длинный vs короткий + средний QT ($p = 0,003$).
Заключение	Однонуклеотидные варианты rs12143842 и rs4657139 гена <i>NOS1AP</i> ассоциированы с длительностью интервала QT у мужчин, проживающих в Новосибирске.
Ключевые слова	Однонуклеотидный вариант • <i>NOS1AP</i> • rs12143842 • rs4657139 • Интервал QT • Синдром удлинённого интервала QT • Внезапная сердечная смерть

Поступила в редакцию: 18.01.2022; поступила после доработки: 16.02.2022; принята к печати: 17.03.2022

ASSOCIATION OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHIC VARIANTS OF THE *NOS1AP* GENE WITH QT INTERVAL DURATION

A.M. Nesterets^{1,2}, A.A. Kuznetsov¹, A.A. Ivanova¹, A.A. Gurazheva¹, S.K. Maliutina¹,
D.V. Denisova¹, V.N. Maksimov^{1,2}

Для корреспонденции: Алина Михайловна Нестерец, alinvaleeva1994@gmail.com; адрес: ул. Бориса Богаткова, 175/1, Новосибирск, Россия, 630089

Corresponding author: Alina M. Nesterets, alinvaleeva1994@gmail.com; address: 175/1, B. Bogatkova Str., Novosibirsk, Russia, 630089

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 175/1, B. Bogatkova Str., Novosibirsk, Russian Federation, 630089; ² Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 10, Lavrentyeva Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

- The association of single nucleotide polymorphic variants rs12143842 and rs4657139 of the *NOS1AP* gene with the duration of the QT interval was found in men of the Siberian population.

Aim

To study the association of single nucleotide variants rs12143842 and rs4657139 of the *NOS1AP* gene with the duration of the QT interval.

Methods

The study sample of men (1353 people) aged 25–69 years was formed from the DNA bank of participants in the international HAPIEE project and screening of young people 25–44 years old, residents of Novosibirsk. From each age subgroup (25–29, 30–34, ..., 65–69 years old), about 10–15% of men with the shortest, average and longest QT interval were selected and the corresponding groups were formed. Genotyping of rs4657139 was carried out using PCR with RFLP (polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis). Genotyping rs12143842 – using RT-PCR (real-time polymerase chain reaction).

Results

At the age of over 50 years, the CC genotype rs12143842 was detected in 66.1% of men in the group with a short and average QT interval and in 50.6% in the group with a long QT interval, while the TT genotype prevailed in the group with a long QT interval, 10, 8% of cases (odds ratio (OR) = 3.345, 95% confidence interval (CI) 1.149–9.739, $p = 0.02$). The homozygous TT genotype rs4657139 was more common in the long QT group, in 20.1% of cases, while the AA and AT genotypes predominated in the short, average QT groups ($p = 0.041$). A similar trend persists when separating by age in people over 50 years of age ($p = 0.031$) and when comparing genotype frequencies in the long and average QT groups in the model TT vs AA + AT & long QT vs short + average QT ($p = 0.003$).

Conclusion

Single nucleotide variants rs12143842 and rs4657139 of the *NOS1AP* gene are associated with the duration of the QT interval in male residents of Novosibirsk.

Keywords

Single nucleotide variant • *NOS1AP* • rs12143842 • rs4657139 • QT interval • Long QT syndrome • Sudden cardiac death

Received: 18.01.2022; received in revised form: 16.02.2022; accepted: 17.03.2022

Список сокращений

ВСС – внезапная сердечная смерть

ДИ – доверительный интервал

ОНП – однонуклеотидный полиморфный вариант

ОШ – отношение шансов

ЭКГ – электрокардиограмма

Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС) составляет около 20–25% общей летальности и 50% летальности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ежегодно ВСС регистрируют у ~350 тыс. человек в Европе и у 300–400 тыс. человек в США [1]. В 2019 г. С.Х. Wong и соавт. резюмировали и опубликовали известные данные о распространенности ВСС в различных регионах. Наибольшая ежегодная распространенность наблюдалась в нескольких регионах США с 2005 по 2015 г., составив 110,8 на 100 тыс. населения, в то время как в Канаде – 73,6–91,7;

общая распространенность в 27 европейских странах в 2014 г. составила 84,0 на 100 тыс. населения, в Китае – 41,8, в Японии и Южной Корее – от 14,0 до 20,1 [2]. В Российской Федерации регистрируют около 150 тыс. случаев ВСС в год [3], также доступны данные о распространенности в некоторых регионах. Так, в Брянской области среди популяции трудоспособного населения ВСС встречается в 25,4 случая на 100 тыс. населения в год, преимущественно у лиц мужского пола [4]. С 2017 по 2019 г. распространенность ВСС в Забайкальском крае составила 29,6 на 100 тыс. населения в год [5].

Изучение возможных причин и обнаружение генетических предикторов на протяжении более 20 лет способствовало лучшему пониманию патогенетических механизмов ВСС. Так, около 40–50% случаев ВСС у лиц младше 35 лет связывают с наличием моногенных аритмических синдромов, включая синдромы удлиненного и укороченного интервала QT [6].

Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов 2015 г., синдром удлиненного интервала QT следует считать диагностированным при выявлении патологической мутации независимо от длительности интервала QT (класс рекомендаций IC) [7]. Однако зачастую наличие характерной мутации удается определить при отсутствии типичных электрокардиографических и клинических признаков. В данном случае стоит помнить о клинической гетерогенности синдромов, обусловленной неполной пенетрантностью генов, полигенным типом наследования фенотипических признаков и иными предрасполагающими факторами [6].

На сегодняшний день известен ряд генетических вариантов генов, которые способствуют изменению длительности интервала QT и определяют тяжесть синдрома [6]. Ген *NOS1AP* относят к основным генетическим маркерам удлинения интервала QT, полиморфные варианты которого могут способствовать развитию аритмий как в общей популяции, так и у лиц с подтвержденным синдромом удлиненного интервала QT [8, 9], а также повышают риск ВСС [8, 10]. В 2010 г. М. Tomás и коллеги предложили определять генотип некоторых вариантов гена *NOS1AP* для стратификации риска и выбора терапевтической тактики у данных пациентов [11]. Более того, определена роль распространенных вариантов гена *NOS1AP* в патогенетических механизмах удлинения интервала QT и развитии желудочковых аритмий, вызванных лекарственными препаратами, в частности амиодарон-индуцированных [12].

Цель настоящего исследования – изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОНП) гена *NOS1AP* (rs12143842, rs4657139) с длительностью интервала QT у мужчин сибирской популяции.

Материалы и методы

Исследуемая выборка мужчин (1 353 человека) в возрасте 25–69 лет сформирована из банка ДНК участников международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) и скрининга молодых людей 25–44 лет, жителей Новосибирска, в период с 2003 по 2017 г. с помощью таблиц случайных чисел [13, 14]. С целью нивелирования влияния возраста на длину интервала QT выборка разделена на возрастные подгруппы (25–29, 30–34, ..., 65–69 лет). В дальнейшем из каждой возрастной подгруппы отобраны около 10–15% мужчин с коротким (всего 185

человек), средним (178 человек) и длинным интервалом QT (179 человек) и сформированы соответствующие группы.

Критериями включения служили мужской пол, возраст старше 24 лет и младше 70, наличие электрокардиограммы (ЭКГ).

Из исследования исключены женщины, лица младше 24 лет и старше 70, а также лица с наличием по данным ЭКГ блокады ножек пучка Гиса и их ветвей, феномена предвозбуждения желудочков, эктопии более 25% от основных комплексов, трепетания/фибрилляции предсердий, признаков Q-позитивного инфаркта миокарда.

Запись ЭКГ осуществляли в 12 общепринятых отделениях на 3-канальном электрокардиографе FUKUDA DENSHI (Япония) со скоростью 25 мм/с в положении лежа на спине. Измерение интервала QT выполнено во II стандартном отведении в соответствии с общепринятыми рекомендациями. Началом интервала QT считали самую раннюю точку перехода изоэлектрической линии сегмента PQ (R) в зубец Q (R), окончанием – максимально позднюю точку зубца T (место его перехода в изоэлектрическую линию TP). В случаях нечеткого окончания зубца T использовали метод касательной. Единицами измерения являлись мс. Для расчета скорректированного интервала QT (QTc) применяли преобразованную L. Taran и N. Szilagyí формулу H. Bazett: $QTc = QT / \sqrt{RR}$. Значения интервала QTc выражали в мс. Анализ ЭКГ проводили «слепо» по отношению к остальным данным исследования.

Кроме того, в исследуемых группах учтены некоторые клинико-анамнестические данные, в том числе наличие вредных привычек (курение), данные объективного осмотра (индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, систолическое и диастолическое артериальное давление, пульсовое артериальное давление, частота сердечных сокращений), биохимические показатели (общий холестерин, липопротеиды низкой и высокой плотности, триглицериды, глюкоза сыворотки крови). Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в группах статистически значимо не различалась.

Выделение ДНК из 10 мл венозной крови выполнено методом фенол-хлороформной экстракции. Возможные молекулярно-генетические маркеры выбирали на основании данных ряда популяционных исследований о связи вариантов гена *NOS1AP* с длительностью интервала QT. Выбраны следующие ОНП гена *NOS1AP*: rs12143842 и rs4657139.

Генотипирование ОНП rs12143842 гена *NOS1AP* выполнено с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в соответствии с протоколом фирмы-производителя (зонды TaqMan; Thermo Fisher Scientific, США) на приборе StepOnePlus (Thermo Fisher Scientific, США).

Для генотипирования rs4657139 гена *NOS1AP* использовали праймеры 5'-CCACAGAGGATAGAAAGTGAAATG-3'(F) и 5'-TATTGGCTAAAATAGGAGGACG-3'(R). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 циклов, включающих денатурацию 95 °С 30 с, отжиг праймеров 54 °С 30 с и элонгацию 72 °С 30 с. Рестриктику проводили с 10 единицами активности рестриктазы Hinf I («СибЭнзим», Новосибирск) при 37 °С в течение 16 ч. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. Размер продукта амплификации – 140 п.н.

После рестрикции при генотипе АА детектирован продукт 140 п.н., при генотипе ТТ – 118 и 22 п.н.; при генотипе АТ обнаружены все перечисленные продукты: 140, 118 и 22 п.н.

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием пакета программ SPSS (версия 23.0; IBM SPSS Statistics, США). Применяли таблицы сопряженности, критерий χ^2 для оценки соответствия частот равновесию Харди – Вайнберга, критерий χ^2 (Пирсона), точный двусторонний критерий Фишера с поправкой Йетса на непрерывность для таблиц 2×2 для оценки достоверности различий частот генотипов между группами. Уровнем значимости считали $p < 0,05$. Относительный риск по каждому генотипу рассмотрен как отношение шансов (ОШ). С целью проверки подчинения распределения признаков нормальному закону использовали критерии Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. При соответствии признака критериям нормального распределения применяли однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA), при отсутствии нормального распределения – тест Краскела – Уоллиса.

Исследование выполнено с разрешения этического комитета НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 73 от 15.12.2017).

Результаты

Частоты генотипов rs12143842, rs4657139 гена *NOS1AP* находились в равновесии Харди – Вайнберга ($\chi^2 = 0,39; 0,76$) (табл. 1).

По частотам генотипов ОНП rs12143842 гена *NOS1AP* в модели СС vs СТ + ТТ и длинный vs короткий + средний QT гомозиготный генотип СС определен у 61,2% мужчин (ОШ 0,657, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,456–0,948, $p = 0,024$). Данная тенденция сохранялась при разделении групп по возрасту, у лиц старше 50 лет (ОШ 0,526, 95% ДИ 0,308–0,897, $p = 0,018$) (табл. 2), в то время как гомозиготный генотип ТТ преобладал в группе с длинным интервалом QT, в 10,8% случаев (ТТ vs СТ + СС и длинный vs короткий + средний QT; ОШ 3,345, 95% ДИ 1,149–9,739, $p = 0,02$) (рис. 1).

ОНП rs12143842 включен в логистический регрессионный анализ, по результатам которого генотип ТТ в возрастной группе старше 50 лет был связан с увеличением шансов удлинения интервала QT в 4,036 раза по отношению к мужчинам с носительством генотипов СС и СТ (ОШ 4,036, 95% ДИ 1,354–12,028, $p = 0,012$). Зависимая переменная – группа QT. Процент правильных предсказаний составил 68,5%. При добавлении в модель независимых переменных (индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление, пульсовое артериальное давление, общий холестерин, липопротеиды низкой и высокой плотности, триглицериды, глюкоза,

Таблица 2. Частоты генотипов однонуклеотидного полиморфного варианта rs12143842 гена *NOS1AP* в исследуемых группах

Table 2. Frequencies of genotypes of single nucleotide variant rs12143842 of the *NOS1AP* gene in the studied groups

Генотип / Genotype	Группа 1, длинный QT / Group 2, long QT		Группа 2, короткий и средний QT / Group 2, short and average QT	
	n	%	n	%
СС	88	50,9	219	61,2
СТ + ТТ	85	49,1	139	38,8

Таблица 1. Частоты генотипов однонуклеотидных полиморфных вариантов в исследуемых группах

Table 1. Frequencies of genotypes of single nucleotide variants s in the studied groups

Однонуклеотидный полиморфный вариант / Single nucleotide variant	Генотип / Genotype	Группа 1, короткий QT / Group 1, short QT		Группа 2, средний QT / Group 2, average QT		Группа 3, длинный QT / Group 3, long QT	
		n	%	n	%	n	%
rs12143842	СС	113	62,1	106	60,2	88	50,9
	СТ	58	31,9	62	35,2	70	40,5
	ТТ	11	6,0	8	4,5	15	8,7
rs4657139	АА	77	44,4	75	43,6	64	37,9
	АТ	75	43,1	82	47,7	71	42
	ТТ	22	12,6	15	8,7	34	20,1

индекс атерогенности) отношение шансов попадания в группу с удлинением интервала QT у мужчин с генотипом ТТ оставалось значимым ($p < 0,05$), как и влияние частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления, пульсового давления ($p < 0,05$).

Обнаружены статистически значимые различия частоты генотипов rs4657139 в группах. Гомозиготный генотип ТТ rs4657139 встречался чаще в группе длинного интервала QT, в 20,1% случаев, в то время как в группах короткого и среднего QT преобладали генотипы АА и АТ ($p = 0,041$) (см. табл. 1; рис. 2). Аналогичная тенденция сохранялась при разделении по возрасту у лиц старше 50 лет ($p = 0,031$) и сравнении частот генотипов в группах длинного и среднего интервала QT в модели ТТ vs АА + АТ и длинный QT vs короткий + средний QT ($p = 0,003$).

При логистическом регрессионном анализе (зависимая переменная – группа QT) генотип ТТ rs4567139 оказывал значимое влияние на длину интервала QT (ОШ 2,656, 95% ДИ 1,328–5,312, $p = 0,006$) вне зависимости от вклада дополнительных факторов: возраста, курения, индекса массы тела, отношения окружности талии к окружности бедер, средней частоты сердечных сокращений, систолического и диастолического артериального давления, пульсового давления, глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, триглицеридов. Кроме того, в данной модели отмечено дополнительное влияние возраста, систолического артериального и пульсового давления, средней частоты сердечных сокращений ($p < 0,05$) на длину интервала QT.

Обсуждение

Ген *NOS1AP*, расположенный на длинном плече

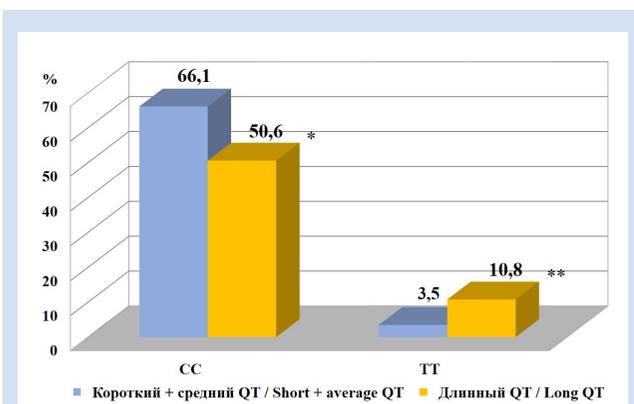


Рисунок 1. Частоты генотипов однонуклеотидного полиморфного варианта rs12143842 гена *NOS1AP* в исследуемых группах

Примечание: * CC vs CT + TT: ОШ 0,539, 95% ДИ 0,335–0,868, $p = 0,011$; ** TT vs CT + CC: ОШ 3,068, 95% ДИ 1,133–8,306, $p = 0,021$.

Figure 1. Frequencies of genotypes of single nucleotide variant rs12143842 of the *NOS1AP* gene in the studied groups

Note: * CC vs CT + TT: OR = 0,539, 95% CI 0,335–0,868, $p = 0,011$; ** TT vs CT + CC: OR = 3,068, 95% CI 1,133–8,306, $p = 0,021$.

1-й хромосомы (1q23.3), кодирует цитозольный белок, который связывается с сигнальной молекулой, нейрональной синтазой оксида азота (nNOS), способствующей ее взаимодействию с внутриклеточными эффекторами. Предполагается, что минорные аллели rs12143842, rs4657139 гена *NOS1AP* вызывают дисфункцию NOS1, усиливают I CaL посредством ингибирования цГМФ и I NaL, приводят к нестабильности саркоплазматического ретикулула, что пролонгирует потенциал действия кардиомиоцитов, влияя на длину интервала QT и облегчая развитие аритмий. При изучении влияния ингибирования NOS1 С. Ronchi и коллеги (2021) зафиксировали незначительное влияние на внешние компоненты реполяризационного тока (I K_r и I K_s), при этом небольшое замедление активации I K_s было единственным значимым эффектом [10]. В настоящее время известен ряд ОНП данного гена, связанных с синдромом удлиненного интервала QT и ВСС, включая rs10494366, rs12143842, rs10918594, rs4657139, rs16847548 и др. [8, 9, 15, 16]. В метаанализе D.E. Arking и соавт. (2014) методом GWAS идентифицированы 35 распространенных вариантов, которые в совокупности объясняют около 8–10% вариабельности интервала QT, показана ассоциация аллеля Т rs12143842 с увеличением интервала QT на 3,5 мс ($p = 1 \times 10^{-213}$) [17], что в дальнейшем нашло подтверждение в исследованиях «случай – контроль» финской [18] и шведской [8] популяций. Стоит отметить, что в исследовании R.N. Mitchell и коллег (2019) зарегистрирован высокий риск удлинения интервала QT в группе с неишемической ВСС, преимущественно среди лиц женского пола, по сравнению с группой с ишемической ВСС среди представителей мужского пола [18].

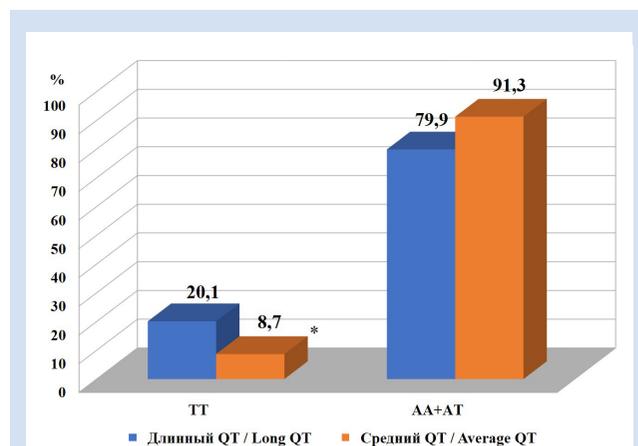


Рисунок 2. Частоты генотипов однонуклеотидного полиморфного варианта rs4657139 гена *NOS1AP* в исследуемых группах

Примечание: * TT vs AA + AT: ОШ 2,636, 95% ДИ 1,377–5,048, $p = 0,003$.

Figure 2. Frequencies of genotypes of single nucleotide variant rs12143842 of the *NOS1AP* gene in the studied groups

Note: * TT vs AA + AT: OR = 2,636, 95% CI 1,377–5,048, $p = 0,003$.

Согласно результатам, полученным в нашем исследовании, между изучаемыми группами не выявлено значимых различий по частотам генотипов rs12143842 гена *NOS1AP*. Однако при разделении по возрасту в модели у мужчин в возрасте старше 50 лет генотип CC выявлен у 66,1% лиц в группе короткого и среднего интервала QT, тогда как генотип TT преобладал в группе с длинным интервалом QT. Следовательно, можно предположить, что гомозиготный генотип TT полиморфного варианта rs12143842 гена *NOS1AP* является генотипом риска в отношении развития длинного интервала QT, что согласуется с ранее приведенными результатами. Кроме того, данный ОНП был включен в исследование П.С. Орлова и соавт. (2018), в ходе которого rs12143842 подтвердил ассоциацию с ВСС у лиц, проживающих в Новосибирске ($p < 0,05$) [19].

Вариант rs4657139 гена *NOS1AP* в 2009 г. в работе под руководством L. Crotti показал связь с возникновением симптомов и клинической тяжестью синдрома удлинённого интервала QT ($p = 0,019$), которые определяются высоким риском ВСС ($p = 0,028$) и выраженным удлинением интервала QT по сравнению с другими носителями мутаций LQT1 ($p = 0,03$) [8]. В исследовании М. Tomás и коллег (2010) минорный аллель T ассоциирован с удлинением интервала QTc на 7 мс ($p = 0,047$) [11]. В дополнение К. Porthan и соавт. (2010) обнаружили его связь с укорочением интервала TPE [20]. Однако в 2019 г. при изучении ассоциации полиморфного варианта rs4657139 гена *NOS1AP* с длительностью

интервала QT в шведской популяции значимой связи не выявлено [9]. В нашем исследовании гомозиготный генотип TT rs4657139 гена *NOS1AP* встречался чаще в группе длинного интервала QT независимо от влияния дополнительных факторов, что подтверждает ассоциацию ОНП с длиной интервала QT.

Заключение

Полиморфные варианты rs12143842 и rs4657139 гена *NOS1AP* ассоциированы с длительностью интервала QT у мужчин, проживающих в Новосибирске. Носительство генотипов TT rs12143842 и TT rs4657139 гена *NOS1AP* у мужчин способствует удлинению интервала QT.

Конфликт интересов

А.М. Нестерец заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Кузнецов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Иванова заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Гуражева заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.К. Малютина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Денисова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Н. Максимов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФИ № 17-29-06026, бюджетными проектами № АААА-А17-117112850280-2, № АААА-А19-119100990053-4.

Информация об авторах

Нестерец Алина Михайловна, аспирант Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; младший научный сотрудник сектора изучения моногенных форм распространенных заболеваний человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1432-0473

Кузнецов Александр Александрович, доктор медицинских наук ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3502-7599

Иванова Анастасия Андреевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального

Author Information Form

Nesterets Alina M., Postgraduate Student of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; Junior Researcher of the Sector for the Study of Monogenic Forms of Common Human Diseases of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1432-0473

Kuznetsov Alexander A., MD, Leading Researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3502-7599

Ivanova Anastasia A., Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center

государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9460-6294

Гуражева Анна Александровна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1547-624X

Малютина Софья Константиновна, доктор медицинских наук, профессор заведующая лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних болезней Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6539-0466

Денисова Диана Вахтанговна, доктор медицинских наук главный научный сотрудник лаборатории профилактической медицины Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2470-2133

Максимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; главный научный сотрудник межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека с возложением обязанностей заведующего лабораторией молекулярной генетики человека федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7165-4496

Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9460-6294

Gurazheva Anna A., Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1547-624X

Malyutina Sofya K., MD, Professor, Head of the Laboratory of Etiopathogenesis and Clinic of Internal Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6539-0466

Denisova Diana V., MD, Chief Researcher of the Laboratory of Preventive Medicine of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2470-2133

Maximov Vladimir N., MD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; Chief Researcher of the Interinstitutional Sector of Molecular Epidemiology and Human Evolution with the assignment of duties of the Head of the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Federal State Budgetary Scientific Institution "Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7165-4496

Вклад авторов в статью

НАМ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАА – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ИАА – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГАА – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

NAM – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAA – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

IAA – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GAA – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

МСК – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ДДВ – анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МВН – вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

MSK – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

DDV – data analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MVN – contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Markwerth P., Bajanowski T., Tzimas I., Dettmeyer R. Sudden cardiac death-update. *Int J Legal Med.* 2021;135(2):483-495. doi: 10.1007/s00414-020-02481-z
2. Wong C.X., Brown A., Lau D.H., Chugh S.S., Albert C.M., Kalman J.M., Sanders P. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung. Circ.* 2019; 28 (1): 6-14. doi: 10.1016/j.hlc.2018.08.026
3. Пиголкин Ю.И., Шилова М.А., Захаров С.Н., Середа А.П., Жолинский А.В., Круглова И.В., Шигеев С.В. Внезапная смерть лиц молодого возраста при различных видах физической нагрузки. Судебно-медицинская экспертиза. 2019; 62(1): 50-55. doi: 10.17116/sudmed20196201150
4. Линчак Р.М., Недбайкин А.М., Семенцова Е.В., Юсова И.А., Струкова В.В. Частота и структура внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области. Данные регистра ГЕРМИНА (регистр внезапной сердечной смертности трудоспособного населения Брянской области). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (1): 45–50.
5. Зайцев Д.Н., Василенко П.В., Говорин А.В., Василенко Е.А., Муха Н.В., Филёв А.П., Брижко А.Н., Петрова Н.Г., Сазонова Е.А. Результаты регистра внезапной сердечной смертности населения Забайкальского края (ЗОДИАК) 2017-2019гг. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 3997. doi:10.15829/1560-4071-2020-3997
6. Scrocco C., Bezzina C.R., Ackerman M.J., Behr E.R. Genetics and genomics of arrhythmic risk: current and future strategies to prevent sudden cardiac death. *Nature Reviews Cardiology.* *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18 (11): 774-784. doi: 10.1038/s41569-021-00555-y
7. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvål T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J., Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur. Heart J.* 2015; 36 (41): 2793-2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316
8. Crotti L., Monti M.C., Insolia R., Peljto A., Goosen A., Brink P.A., Greenberg D.A., Schwartz P.J., George A.L. Jr. *NOS1AP* is a genetic modifier of the long-QT syndrome. *Circulation.* 2009; 120 (17): 1657-1663. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.879643
9. Winbo A., Stattin E.L., Westin I.M., Norberg A., Persson J., Jensen S.M., Rydberg A. Sex is a moderator of the association between *NOS1AP* sequence variants and QTc in two long QT syndrome founder populations: a pedigree-based measured genotype association analysis. *BMC Med Genet.* 2017; 18 (1): 74. doi: 10.1186/s12881-017-0435-2
10. Ronchi C., Bernardi J., Mura M., Stefanello M., Badone B., Rocchetti M., Crotti L., Brink P., Schwartz P.J., Gneschi 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
11. Tomás M., Napolitano C., De Giuli L., Bloise R., Subirana I., Malovini A., Bellazzi R., Arking D.E., Marban E., Chakravarti A., Spooner P.M., Priori S.G. 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
12. Jamshidi Y., Nolte I.M., Dalageorgou C., Zheng D., Johnson T., Bastiaenen R., Ruddy S., Talbot D., Norris K.P., Snieder H., George A.L., Marshall V., Shakir S., Kannankeril P.J., Munroe P.B., Camm A.J., Jeffery S., Roden D.M., Behr E.R. Common variation in the *NOS1AP* gene is associated with drug-induced QT prolongation and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60 (9): 841–850. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.031
13. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Maljutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health.* 2006; 6: 255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255.
14. Ragino Yu.L., Kuzminykh N.A., Shcherbakova L.V., Denisova D.V., Shramko V.S., Voevoda M.I. Prevalence of coronary heart disease (by epidemiological criteria) and its association with lipid and non-lipid risk factors in the Novosibirsk population of 25-45 years. *Russian Journal of Cardiology.* 2019; (6): 78-84. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-78-84.
15. Aarmoudse A.J., Newton-Cheh C., de Bakker P.I., Straus S.M., Kors J.A., Hofman A., Uitterlinden A.G., Witteman J.C., Stricker B.H. 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
16. Lahrouchi N., Tadros R., Crotti L., Mizusawa Y., Postema P.G., Beekman L., Walsh R., Hasegawa K., Barc J., Ernsting M. et al. Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome. *Circulation.* 2020; 142 (4): 324-338. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045956
17. Arking D.E., Pulit S.L., Crotti L., van der Harst P., Munroe P.B., Koopmann T.T., Sotoodehnia N., Rossin E.J., Morley M. et al. Genetic association study of QT interval highlights role for calcium signaling pathways in myocardial repolarization. *Nat Genet.* 2014; 46 (8): 826–836. doi: 10.1038/ng.3014
18. Mitchell R.N., Ashar F.N., Jarvelin M.R., Froguel P., Sotoodehnia N., Brody J.A., Sebert S., Huikuri H., Rioux J., Goyette P., Newcomb C.E., Junttila M.J., Arking D.E. Effect of Sex and Underlying Disease on the Genetic Association of QT Interval and Sudden Cardiac Death. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (23): e013751. doi: 10.1161/JAHA.119.013751
19. Орлов П.С., Иваношук Д.Е., Иванова А.А., Малюткина С.К., Новоселов В.П., Воевода М.И., Максимов В.Н. Исследование ассоциаций полиморфизмов генов KCNN2 и *NOS1AP* с внезапной сердечной смертью. Российский кардиологический журнал. 2018; (10): 59-63. doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-59-63
20. Porthan K., Marjamaa A., Viitasalo M., Väänänen H., Jula A., Toivonen L., Nieminen M.S., Newton-Cheh C., Salomaa V., Kontula K., Oikarinen L. Relationship of common candidate gene variants to electrocardiographic T-wave peak to T-wave end interval and T-wave morphology parameters. *Heart Rhythm.* 2010; 7 (7): 898-903. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.03.002

REFERENCES

1. Markwerth P., Bajanowski T., Tzimas I., Dettmeyer R. Sudden cardiac death-update. *Int J Legal Med.* 2021;135(2):483-495. doi: 10.1007/s00414-020-02481-z
2. Wong C.X., Brown A., Lau D.H., Chugh S.S., Albert C.M., Kalman J.M., Sanders P. Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Global and Regional Perspectives. *Heart Lung. Circ.* 2019; 28 (1): 6-14. doi: 10.1016/j.hlc.2018.08.026
3. Pigolkin Yu.I., Shylova M.A., Zakharov S.N., Sereda A.P., Zholinskiy A.V., Kruglova I.V., Shigeev S.V. The sudden death among the young persons under effect of the different forms of physical loads. *Sudebno-Meditsinskaya Ekspertisa.* 2019; 62 (1): 50-55. (In Russian). doi: 10.17116/sudmed20196201150
4. Linchak R.M., Nedbajkin A.M., Semencova E.V., Jusova I.A., Strukova V.V. Frequency and structure of sudden cardiac mortality of the working population of the Bryansk region. Data of the register GERMIN (register of sudden cardiac mortality of the working population of the Bryansk region). *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii – Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2016; 12 (1): 45–50. (In Russian)
5. Zaitsev D.N., Vasilenko P.V., Govorin A.V., Vasilenko E.A., Mukha N.V., Filev A.P., Brizhko A.N., Petrova N.G., Sazonova E.A. 2017-2019 Sudden cardiac death registry of the Zabaykalsky Krai population (ZODIAC). *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25 (11): 3997. (In Russian). doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-3997
6. Scrocco C., Bezzina C.R., Ackerman M.J., Behr E.R. Genetics and genomics of arrhythmic risk: current and future strategies to prevent sudden cardiac death. *Nature Reviews Cardiology.* *Nat Rev Cardiol.* 2021; 18 (11): 774-784. doi: 10.1038/s41569-021-00555-y
7. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvål T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J., Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur. Heart J.* 2015; 36 (41): 2793-2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316
8. Crotti L., Monti M.C., Insolia R., Peljto A., Goosen A., Brink P.A., Greenberg D.A., Schwartz P.J., George A.L. Jr. *NOS1AP* is a genetic modifier of the long-QT syndrome. *Circulation.* 2009; 120 (17): 1657-1663. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.879643
9. Winbo A., Stattin E.L., Westin I.M., Norberg A., Persson J., Jensen S.M., Rydberg A. Sex is a moderator of the association between *NOS1AP* sequence variants and QTc in two long QT syndrome founder populations: a pedigree-based measured genotype association analysis. *BMC Med Genet.* 2017; 18 (1): 74. doi: 10.1186/s12881-017-0435-2
10. Ronchi C., Bernardi J., Mura M., Stefanello M., Badone B., Rocchetti M., Crotti L., Brink P., Schwartz P.J., Gneccchi 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
11. Tomás M., Napolitano C., De Giuli L., Bloise R., Subirana I., Malovini A., Bellazzi R., Arking D.E., Marban E., Chakravarti A., Spooner P.M., Priori S.G. 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
12. Jamshidi Y., Nolte I.M., Dalageorgou C., Zheng D., Johnson T., Bastiaenen R., Ruddy S., Talbott D., Norris K.P., Snieder H., George A.L., Marshall V., Shakir S., Kannankeril P.J., Munroe P.B., Camm A.J., Jeffery S., Roden D.M., Behr E.R. Common variation in the *NOS1AP* gene is associated with drug-induced QT prolongation and ventricular arrhythmia. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60 (9): 841–850. doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.031
13. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Tamosiunas A., Pikhart H., Nicholson A., Marmot M. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health.* 2006; 6: 255. doi: 10.1186/1471-2458-6-255.
14. Ragino Yu.I., Kuzminykh N.A., Shcherbakova L.V., Denisova D.V., Shramko V.S., Voevoda M.I. Prevalence of coronary heart disease (by epidemiological criteria) and its association with lipid and non-lipid risk factors in the Novosibirsk population of 25-45 years. *Russian Journal of Cardiology.* 2019; (6): 78-84. doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-78-84.
15. Aarmoudse A.J., Newton-Cheh C., de Bakker P.I., Straus S.M., Kors J.A., Hofman A., Uitterlinden A.G., Witteman J.C., Stricker B.H. 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
16. Lahrouchi N., Tadros R., Crotti L., Mizusawa Y., Postema P.G., Beekman L., Walsh R., Hasegawa K., Barc J., Ernsting M. et al. Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome. *Circulation.* 2020; 142 (4): 324-338. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045956
17. Arking D.E., Pulit S.L., Crotti L., van der Harst P., Munroe P.B., Koopmann T.T., Sotoodehnia N., Rossin E.J., Morley M. et al. Genetic association study of QT interval highlights role for calcium signaling pathways in myocardial repolarization. *Nat Genet.* 2014; 46 (8): 826–836. doi: 10.1038/ng.3014
18. Mitchell R.N., Ashar F.N., Jarvelin M.R., Froguel P., Sotoodehnia N., Brody J.A., Sebert S., Huikuri H., Rioux J., Goyette P., Newcomb C.E., Junttila M.J., Arking D.E. Effect of Sex and Underlying Disease on the Genetic Association of QT Interval and Sudden Cardiac Death. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (23): e013751. doi: 10.1161/JAHA.119.013751
19. Orlov P.S., Ivanoshchuk D.E., Ivanova A.A., Malyutina S.K., Novosyolov V.P., Voevoda M.I., Maximov V.N. Association of polymorphisms *KCNN2* and *NOS1AP* with sudden cardiac death. *Russian Journal of Cardiology.* 2018; (10): 59-63. (In Russ). doi: 10.15829/1560-4071-2018-10-59-63
20. Porthan K., Marjamaa A., Viitasalo M., Väänänen H., Jula A., Toivonen L., Nieminen M.S., Newton-Cheh C., Salomaa V., Kontula K., Oikarinen L. Relationship of common candidate gene variants to electrocardiographic T-wave peak to T-wave end interval and T-wave morphology parameters. *Heart Rhythm.* 2010; 7 (7): 898-903. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.03.002

Для цитирования: Нестерец А.М., Кузнецов А.А., Иванова А.А., Гуражева А.А., Малиютина С.К., Денисова Д.В., Максимов В.Н. Ассоциация однонуклеотидных полиморфных вариантов гена *NOS1AP* с длительностью интервала QT. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2022;11(2): 18-26. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-2-18-26

To cite: Nesterets A.M., Kuznetsov A.A., Ivanova A.A., Gurazheva A.A., Maliutina S.K., Denisova D.V., Maksimov V.N. Association of single nucleotide polymorphic variants of the *NOS1AP* gene with QT interval duration. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(2): 18-26. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-2-18-26