

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА VNTR ГЕНА *AS3MT* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ

© 2023 г. Г. И. Коровайцева¹, *, Т. В. Лежейко¹, И. В. Олейчик¹, В. Е. Голимбет¹, **

¹Научный центр психического здоровья, Москва, 115522 Россия

*e-mail: korovaitseva@mail.ru

**e-mail: golimbet@mail.ru

Поступила в редакцию 26.05.2022 г.

После доработки 27.06.2022 г.

Принята к публикации 20.09.2022 г.

Ген *AS3MT* кодирует метилтрансферазу мышьяка(III). VNTR-полиморфизм гена *AS3MT*, характерен только для генома человека и связан с экспрессией специфичной для человека изоформы белка *AS3MT*^{d2d3}, которая является потенциальным фактором риска развития шизофрении. Нами проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма VNTR на большой выборке этнических русских. Изучена ассоциация VNTR с риском развития шизофрении. Анализ проводили на выборке, включающей в себя 1002 больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и 1510 человек контрольной группы. Обнаружено, что у женщин, носителей генотипа *V3/V3*, риск развития шизофрении увеличивается (ОШ = 1.4, 95% ДИ: 1.11–1.77).

Ключевые слова: полиморфизм VNTR, ген *AS3MT*, шизофрения.

DOI: 10.31857/S0016675823040045, **EDN:** AVFLVA

Шизофрения является многофакторным заболеванием, причем генетический фактор играет значительную роль в развитии этого тяжелого психического расстройства [1, 2]. Проведенные полнотеломные исследования ассоциаций (GWAS от англ. genome-wide association studies) выявили множество геномных локусов, связанных с риском шизофрении в мировых популяциях [3, 4]. Показано, что большинство вариантов риска, зарегистрированных в этих локусах, расположено в некодирующих областях генома, обогащенных регуляторными элементами, которые влияют на сплайсинг или транскрипцию генов-мишеней [5, 6].

Исследования механизмов регуляции генов, связанных с подобными генетическими вариантами, проводятся систематически [7]. Однако анализ генетических ассоциаций сохраняет, на наш взгляд, свою актуальность. Анализ частотного распределения изучаемых полиморфизмов в различных популяциях позволяет охарактеризовать их генетические особенности и оценить связь заболевания с фактором риска.

Полиморфизм вариабельного числа tandemных повторов (VNTR-полиморфизм) в экзоне 1 гена *AS3MT*, кодирующего метилтрансферазу мышьяка(III), является важным функциональным элементом, влияющим на активность промотора гена. Этот VNTR-полиморфизм присутствует только в геноме человека и ассоциирован с экспрессией

специфичной для человека изоформы белка *AS3MT*^{d2d3}, являющейся потенциальным фактором риска развития шизофрении [8].

Цель настоящего исследования — анализ распределения частот генотипов VNTR-полиморфизма *AS3MT* в группе этнических русских и изучение ассоциации этого полиморфизма с риском развития шизофрении.

Общая выборка больных включала в себя 1002 человека с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (рубрики F20, F21, F23 и F25 по МКБ-10; средний возраст 30.8 ± 11.2 лет; 500 женщин и 502 мужчины). В выборку не включали лиц с относительно острой и тяжелой хронической соматической патологией в стадии декомпенсации. Группу контроля, которая была сопоставима по полу и возрасту с группой пациентов, составили 1510 психически здоровых человек без наследственной отягощенности психическими заболеваниями (средний возраст 29.1 ± 11.3 лет; 761 женщина и 749 мужчин). Более 95% в каждой группе являлись этническими русскими.

Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол/хлороформной экстракции. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), выполненной по стандартной процедуре с небольшими модификациями на амплификаторе C1000 Touch (Bio-Rad). Использовали олигонуклеотидные праймеры: прямой

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов VNTR-полиморфизма гена *AS3MT* у больных шизофренией и здоровых индивидов

Генотип, аллель	Больные шизофренией (<i>n</i> = 1000)		Контрольная группа (<i>n</i> = 1510)	
	женщины (<i>n</i> = 492)	мужчины (<i>n</i> = 508)	женщины (<i>n</i> = 761)	мужчины (<i>n</i> = 749)
<i>V3/V3</i>	201 (0.41)*	190 (0.37)	251 (0.33)	246 (0.33)
<i>V2/V3</i>	222 (0.45)	240 (0.47)	362 (0.48)	384 (0.51)
<i>V2/V2</i>	69 (0.14)	78 (0.15)	148 (0.19)	119 (0.16)
<i>V3</i>	624 (0.63)*	620 (0.61)	864 (0.57)	876 (0.58)
<i>V2</i>	360 (0.37)	396 (0.39)	658 (0.43)	622 (0.42)

Примечание. Для каждой группы приведено количество человек с определенным генотипом/аллелем, в скобках указана частота генотипа/аллеля; * — достоверные различия частот ($p < 0.05$).

5'-ATG CTG ATA CCG ACC TCC TG-3' и обратный 5'-GGT GAG GGG AGG ACA AAG G-3'. Полученные ПЦР-фрагменты разделяли в 8%-ном полиакриламидном геле. Аллель *V2* (ПЦР-фрагмент из 419 пн) содержал две повторяющихся единицы, аллель *V3* (ПЦР-фрагмент 455 пн) — три повторяющихся единицы. Аллель *V4* включал четыре повтора, а ПЦР-фрагмент составлял 491 пн.

При анализе данных соответствие распределения частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга оценивали с помощью критерия χ^2 . Для оценки значимости различий в распределении аллелей и генотипов полиморфного локуса в изучаемых подгруппах использовали критерий χ^2 Пирсона. Риск того или иного аллеля или генотипа в развитии шизофрении определяли с помощью показателя отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). За порог статистической значимости при определении ОШ и χ^2 был принят стандартный уровень $p = 0.05$. Для анализа количественных данных применяли факторный дисперсионный анализ. Апостериорный анализ проводили с использованием поправки Бонферрони на множественность сравнений.

Молекулярно-генетическое исследование, проведенное на выборке больных шизофренией (1002 человек), показало следующее распределение генотипов VNTR-полиморфизма гена *AS3MT*: *V3/V3* — 391 (39.0%), *V2/V3* — 462 (46.1%), *V2/V2* — 147 (14.7%), *V3/V4* 2 (0.19%). Частота аллеля *V4* являлась очень низкой, поэтому мы исключили двух пациентов (один мужчина и одна женщина) с генотипами *V3/V4* из дальнейшего анализа. Выборка больных шизофренией в результате составила 1000 человек. Распределение частот генотипов в ней соответствовало равновесию Харди–

Вайнберга ($\chi^2 = 0.31$; $p = 0.59$). Частоты аллелей и генотипов у женщин и мужчин значимо не отличались. Распределение генотипов в группе здорового контроля было: *V3/V3* — 497 (32.9%), *V2/V3* — 746 (49.4%), *V2/V2* — 267 (17.7%). Распределение частот генотипов соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 0.2$; $p = 0.67$). Достоверных отличий частот аллелей и генотипов у женщин и мужчин в контрольной группе не обнаружено.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов выявил достоверное увеличение частоты генотипа *V3/V3* у больных шизофренией по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 10.07$, $p = 0.0015$). Для того чтобы выяснить, связано ли это различие с полом, мы проанализировали распределение частот генотипов в группах мужчин и женщин. Значения частот генотипов и аллелей у больных шизофренией и людей из контрольной группы, представлены в табл. 1.

Обнаружено значимое увеличение как частоты аллеля *V3*, так и генотипа *V3/V3* у женщин больных шизофренией по сравнению с женщинами из контрольной группы (табл. 2). Частоты аллелей и генотипов у мужчин в группах достоверно не отличались. В качестве количественной меры эффекта при сравнении данных, мы использовали показатель отношения шансов (ОШ). Полученные значения ОШ указывают на то, что наличие генотипа *V3/V3* повышает риск развития шизофрении у женщин (табл. 2).

Чтобы проверить, не влияет ли генотип риска на некоторые характеристики заболевания, мы изучали возраст начала инициальных проявлений заболевания, не достигающих уровня клинической значимости, и возраст на момент постановки диагноза у носителей различных генотипов в

Таблица 2. Оценка значимости различий в распределении аллеля *V3* и генотипа *V3/V3* VNTR-локуса гена *AS3MT* у мужчин и женщин в группах у больных шизофренией и здоровых индивидов

	Генотип <i>V3/V3</i>	Аллель <i>V3</i>
Женщины, χ^2 , <i>p</i> , ОШ (95% ДИ)	$\chi^2 = 8.03$ $p = 0.0046$ ОШ = 1.4 (ДИ: 1.11–1.77)	$\chi^2 = 10.95$ $p = 0.0009$ ОШ = 1.32 (ДИ: 1.12–1.56)
Мужчины, χ^2 , <i>p</i> , ОШ (95% ДИ)	$\chi^2 = 2.78$ $p = 0.096$ ОШ = 1.22 (ДИ: 0.97–1.55)	$\chi^2 = 1.11$ $p = 0.202$ ОШ = 1.11 (ДИ: 0.94–1.31)

Примечание. Для анализа использовали критерий χ^2 Пирсона, ОШ – отношение шансов, ДИ – 95% доверительный интервал.

Таблица 3. Возраст инициальных проявлений заболевания и возраст на момент постановки диагноза у носителей различных генотипов VNTR-локуса гена *AS3MT* в группе женщин, больных шизофренией

Клинические показатели	Генотип		
	<i>V3/V3</i>	<i>V2/V3</i>	<i>V2/V2</i>
Средний возраст начала инициальных проявлений заболевания, годы, стандартное отклонение	21.2 ± 9.9	19.9 ± 9.2	21.5 ± 10.6
Средний возраст на момент постановки диагноза, годы, стандартное отклонение	25.3 ± 10.4	25.4 ± 9.4	25.8 ± 11.21

группе женщин. Клинические характеристики в зависимости от генотипа представлены в табл. 3.

Нами обнаружено, что генотип VNTR не оказывает влияния на эти клинические показатели. Не выявлено достоверной разницы среднего возраста начала проявления клинических симптомов и возраста проявления выраженной симптоматики у носителей различных генотипов.

Исследования GWAS выявили более 270 независимых локусов риска шизофрении [9, 10]. Лocus 10q24.32–33 является одним из наиболее значимых участков генома, связанных с увеличением риска развития шизофрении как в европейских, так и в азиатских популяциях [3, 11–13]. Этот геномный район содержит блок генов, которые могут быть вовлечены в патогенез шизофрении и среди них ген *AS3MT* [8, 14, 15]. Была обнаружена специфичная только для человека изоформа *AS3MT*^{d2d3}, в которой отсутствуют экзоны 2 и 3 по сравнению с полноразмерной формой. Показано, что эта укороченная изоформа экспрессируется предпочтительно в головном мозге, при этом у больных шизо-

френией экспрессия *AS3MT*^{d2d3} значительно выше, чем у людей без психических патологий [8]. Исследования, проведенные на выборках европейцев, афроамериканцев и азиатов показали, что функциональным полиморфизмом, влияющим не только на активность промотора гена *AS3MT*, но и на экспрессию уникальной изоформы *AS3MT*^{d2d3}, является варибельное число tandemных повторов в экзоне 1 гена *AS3MT* [8, 16]. В дальнейшем изучение VNTR-полиморфизма гена *AS3MT* вели в различных направлениях: анализировали связь VNTR с когнитивными нарушениями, характерными для шизофрении [17], определяли, регулирует ли этот полиморфизм напрямую альтернативный сплайсинг, приводящий к образованию уникальной изоформы *AS3MT*^{d2d3} [16]. Однако до сих пор, как это ни удивительно, не проводили анализ ассоциации вариантов VNTR с риском развития шизофрении в исследованиях “случай–контроль”. Кроме того, частоты аллелей и генотипов VNTR-полиморфизма гена *AS3MT* определяли на очень небольших выборках. Так, например одни авторы анализируют

вали 60 афроамериканцев и 60 европейцев [18], другие — 93 человека из китайской популяции [17]. Небольшой размер выборок был связан с тем, что цели и методы исследований ограничивали авторов в количестве анализируемых образцов.

Определяя частоты аллелей и генотипов данного полиморфного локуса, мы впервые провели анализ на большой выборке этнических русских (1510 психически здоровых человек). Следует отметить, что определенные нами частоты гетерозиготы $V2/V3$ (49.4%) и гомозиготы $V3/V3$ (32.9%) отличались от значений, полученных ранее другими авторами для европейцев: частота встречаемости $V2/V3$ (38.3%) была ниже $V3/V3$ (43.3%) [18]. Возможно это отличие вызвано тем, что группа, на которой авторы проводили исследование, была невелика и включала всего 60 человек. В то же время частоты генотипов в выборках китайской популяции ($V2/V3$ — 50.5% и $V3/V3$ — 25.8%) и афроамериканцев ($V2/V3$ — 43.3% и $V3/V3$ — 33.3%) были сравнимы с полученными нами результатами [17, 18]. В 2006 г. С. Wood с соавт. опубликовали результаты исследования, согласно которым полиморфизм VNTR $AS3MT$ является триаллельным у афроамериканцев (аллели с двумя, тремя и четырьмя повторами) и дуаллельным у европейцев (два и три повтора) [18]. В нашей работе в группе контроля (1510 человек) ни одного носителя аллеля $V4$ обнаружено не было. Однако анализ генотипов выборки больных шизофренией (1002 человека) выявил двух носителей $V3/V4$. У нас была возможность исследовать ДНК родителей одного из этих пациентов. Оказалось, что мать больного, не имеющая симптомов какого-либо психического расстройства, также является носителем этого аллеля. Такое отличие генотипических характеристик разнородных европейских популяций может быть объяснено либо мутацией *de novo*, либо очень низкой частотой $V4$, в результате чего этот аллель может быть обнаружен только в крупных выборках. Интересно, что при анализе небольшой выборки китайской популяции авторы также обнаружили образцы с аллелем, несущим четыре повтора, и его частота составляла 1.5% [17]. Таким образом, нельзя утверждать, что аллель $V4$ присутствует только у африканцев и полностью отсутствует в популяциях Европы и Азии. Однако его частота в последних значительно ниже.

Проведенный нами анализ ассоциаций вариантов VNTR гена $AS3MT$ в исследованиях “случай—контроль” в группе этнических русских выявил связь генотипа $V3/V3$ с риском развития шизофрении. Полученные в настоящей работе результаты согласуются с данными исследований других авторов. Так, известно об увеличении уровня экспрессии специфичной изоформы $AS3MT^{d2d3}$ в мозге больных шизофренией, носителей аллеля с тремя VNTR-повторами [8, 16]. Помимо этого, имеются данные о нарушении пластичности префронтальной

кору у людей с аллелем $V3$ [17]. По мнению авторов статьи, это может объяснить механизм вклада VNTR $AS3MT$ в развитие шизофрении, учитывая то, что у больных наблюдается задержка развития некоторых областей мозга, включая префронтальную кору [19, 20]. Кроме того, Х. Саи с соавт. в 2021 г. обнаружили, что повышенная экспрессия $AS3MT^{d2d3}$, на которую влияет VNTR-полиморфизм гена $AS3MT$, значительно снижает плотность грибовидных дендритных шипиков [16]. Являясь наиболее зрелым типом шипиков, они отвечают за синаптическую пластичность и долговременную память [21], а потому являются важным эндотипом шизофрении. Во всех этих исследованиях продемонстрировано потенциальное регулирующее влияние VNTR $AS3MT$ на риск развития шизофрении и роль аллеля $V3$ в этом процессе.

В настоящей работе мы показали, что $V3/V3$ повышает риск шизофрении у женщин, но не является фактором риска у мужчин. Значение показателя ОШ свидетельствует о том, что изучаемый полиморфизм вносит определенный вклад в риск развития заболевания, хотя и не обладает большим самостоятельным эффектом. Ранее мы изучали влияние генотипов VNTR на выраженность симптомов шизофрении в группах с родовыми осложнениями и без них, учитывая фактор пола [22]. Примечательно, что определенные закономерности также были выявлены в группе женщин: у носителей генотипа $V2/V2$ при наличии родовых осложнений отмечено увеличение средних балльных значений негативных симптомов, что связано с плохим прогнозом заболевания.

Наши исследования показали, что генотип $V3/V3$ влияет на риск развития шизофрении, но не связан с тяжестью заболевания. В то время как гомозигота по аллелю $V2$ оказывает влияние на тяжесть заболевания, увеличивая негативную симптоматику, но только у женщин и только при взаимодействии с дополнительным фактором — родовыми осложнениями. Таким образом, роль VNTR-полиморфизма гена $AS3MT$ в опосредовании развития шизофрении и связанных с ней патологических изменений очевидна. Однако мы видим, что существуют отличия в том, как этот полиморфизм влияет на развитие и протекание заболевания у мужчин и женщин. Кроме того, необходимо учитывать возможное наличие ряда других генетических и средовых факторов, которые при взаимодействии с VNTR $AS3MT$ могут определять особенности развития и протекания шизофрении.

Итак, в настоящей работе нами впервые было изучено распределение частот аллелей и генотипов VNTR $AS3MT$ на большой выборке этнических русских и показана ассоциация данного VNTR-полиморфизма с риском развития шизофрении. Мы обнаружили, что женщины, носители генотипа

V3/V3, имеют повышенный риск развития заболевания.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национально-го комитета по исследовательской этике и Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Riley B., Kendler K.S. Molecular genetic studies of schizophrenia // *Eur. J. Hum. Genet.* 2006. V. 14. № 6. P. 669–680. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201571>
2. Marder S.R., Cannon T.D. Schizophrenia. // *N. Engl. J. Med.* 2019. V. 381. № 18. P. 1753–1761. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1808803>
3. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // *Nature.* 2014. V. 511. P. 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
4. Lam M., Chen C.Y., Li Z. et al. Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations // *Nat. Genet.* 2019. V. 51. № 12. P. 1670–1678. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0512-x>
5. Jaffe A.E., Straub R.E., Shin J.H. et al. Developmental and genetic regulation of the human cortex transcriptome illuminate schizophrenia pathogenesis // *Nat. Neurosci.* 2018. V. 21. № 8. P. 1117–1125. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0197-y>
6. Takata A., Matsumoto N., Kato T. Genome-wide identification of splicing QTLs in the human brain and their enrichment among schizophrenia-associated loci // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. P. 14519–14529. <https://doi.org/10.1038/ncomms14519>
7. Huo Y., Li S., Liu J. et al. Functional genomics reveal gene regulatory mechanisms underlying schizophrenia risk // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 670–688. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08666-4>
8. Li M., Jaffe A.E., Straub R.E. et al. A human-specific *AS3MT* isoform and *BORCS7* are molecular risk factors in the 10q24.32 schizophrenia-associated locus // *Nat. Med.* 2016. V. 22. № 6. P. 649–656. <https://doi.org/10.1038/nm.4096>
9. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Ripke S., Walters J.T., O'Donovan M.C. Mapping genomic loci prioritises genes and implicates synaptic biology in schizophrenia // *MedRxiv.* 2020.09.12. <https://doi.org/10.1101/2020.09.12.20192922>
10. Trubetskoy V., Pardiñas A.F., Qi T. et al. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia // *Nature.* 2022. Apr 8. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>
11. Li L., Chang H., Huang T. et al. Recent positive selection drives the expansion of a schizophrenia-associated variant within 10q24.33 in human populations through its pleiotropic effects on diverse human complex traits // *J. Psychiatry Brain Sci.* 2017. V. 2. № 1. P. 1–17. <https://doi.org/10.20900/jpbs.20170001>
12. Yu H., Yan H., Li J. et al. Common variants on 2p16.1, 6p22.1 and 10q24.32 are associated with schizophrenia in Han Chinese population // *Mol. Psychiatry.* 2017. V. 22. № 7. P. 954–960. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.212>
13. Xiao X., Luo X.J., Chang H. et al. Evaluation of European schizophrenia GWAS loci in Asian populations via comprehensive meta-analyses // *Mol. Neurobiol.* 2017. V. 54. № 6. P. 4071–4080. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-9990-3>
14. Duarte R.R.R., Troakes C., Nolan M. et al. Genome-wide significant schizophrenia risk variation on chromosome 10q24 is associated with altered cis-regulation of *BORCS7*, *AS3MT*, and *NT5C2* in the human brain // *Am. J. Med. Genet. (part B Neuropsychiatr. Genet.)* 2016. V. 171. № 6. P. 806–814. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32445>
15. Guan F., Zhang T., Li L. et al. Two-stage replication of previous genome-wide association studies of *AS3MT*-*CNNM2*-*NT5C2* gene cluster region in a large schizophrenia case-control sample from Han Chinese population // *Schizophrenia Research.* 2016. V. 176. P. 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.004>
16. Cai X., Yang Z.H., Li H.J. et al. A human-specific schizophrenia risk tandem repeat affects alternative splicing of a human-unique isoform *AS3MT*^{d2d3} and mushroom dendritic spine density // *Schizophr. Bull.* 2021. V. 47. № 1. P. 219–227. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa098>
17. Zhao W., Zhang Q., Chen X. et al. The VNTR of the *AS3MT* gene is associated with brain activations during a memory span task and their training-induced plasticity // *Psychol. Med.* 2021. V. 51. № 11. P. 1927–1932. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000720>
18. Wood T.C., Salavagionne O.E., Mukherjee B. et al. Human arsenic methyltransferase (*AS3MT*) pharmacogenetics: gene resequencing and functional genomics studies // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. № 11. P. 7364–7373. <https://doi.org/10.1074/jbc.M512227200>
19. Li X., Xiao Y., Zhao Q. et al. The neuroplastic effect of working memory training in healthy volunteers and patients with schizophrenia: Implications for cognitive rehabilitation // *Neuropsychologia.* 2015. V. 75. P. 149–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.05.029>
20. Thermenos H.W., Keshavan M.S., Juelich R.J. et al. A review of neuroimaging studies of young relatives of individuals with schizophrenia: a developmental perspective from schizotaxia to schizophrenia // *Am. J. Med. Genet. (part B Neuropsychiatr. Genet.)* 2013. V. 162. № 7. P. 604–635. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32170>
21. Berry K.P., Nedivi E. Spine dynamics: Are they all the same? // *Neuron.* 2017. V. 96. № 1. P. 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.08.008>
22. Korovaitseva G.I., Gabaeva M.V., Yunilainen O.A., Golimbet V.E. Effect of VNTR polymorphism of the *AS3MT* gene and obstetrical complications on the severity of schizophrenia // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2019. V. 168. № 1. P. 84–86. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04653-3>

Association of VNTR Polymorphism of the *AS3MT* Gene with the Risk of Schizophrenia**G. I. Korovaitseva^{a, *}, T. V. Lezheiko^a, I. V. Oleichik^a, and V. E. Golimbet^{a, **}**^a*Mental Health Research Centre, Moscow, 115522 Russia*^{*}*e-mail: korovaitseva@mail.ru*^{**}*e-mail: golimbet@mail.ru*

The *AS3MT* gene encodes arsenic(III) methyltransferase. VNTR polymorphism of the *AS3MT* gene is characteristic only for the human genome. It is associated with the expression of a human-specific *AS3MT*^{d2d3} protein isoform, which is a potential risk factor for the development of schizophrenia. In this study, we for the first time have analyzed the distribution of frequencies of alleles and genotypes of VNTR polymorphism in a large sample of ethnic Russians. The association of VNTR with the risk of schizophrenia has been studied. The study included 1002 patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders and 1510 people of the control group. Women with the *V3/V3* genotype have an increased risk of schizophrenia (OR = 1.4, 95% CI: 1.11–1.77).

Keywords: VNTR polymorphism, *AS3MT* gene, schizophrenia.