

УДК 575.162+575.164

ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИИ VNTR ПОЛИМОРФИЗМА rs58335419 ГЕНА *MIR137* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ

© 2024 г. Г. И. Коровайцева^{1, *}, И. В. Олейчик¹, Т. В. Лежейко¹, В. Е. Голимбет^{1, **}¹Научный центр психического здоровья, Москва, 115522, Россия

*e-mail: korovaitseva@mail.ru

**e-mail: golimbet@mail.ru

Поступила в редакцию 07.07.2023 г.

После доработки 27.07.2023 г.

Принята к публикации 31.07.2023 г.

Ген *MIR137* кодирует микроРНК-137 (miR-137), которая активно экспрессируется в различных областях головного мозга и была идентифицирована как модулятор процессов, участвующих в патогенезе нервно-психических расстройств. В регуляторной области *MIR137* обнаружен функциональный полиморфизм вариативного числа tandemных повторов (VNTR) rs58335419, связанный с изменением экспрессии miR-137 и, как следствие, с увеличением риска развития психопатологий, в том числе и шизофрении. Нами проведен анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов VNTR *MIR137* на большой выборке этнических русских российской популяции. Изучена ассоциация VNTR с риском развития шизофрении. Обнаружено, что наличие VNTR-аллелей с числом повторов более трех, а также генотипа, гомозиготного по таким аллелям, связано с увеличением риска развития шизофрении (ОШ = 1.4, 95% ДИ: 1.01–1.95).

Ключевые слова: полиморфизм VNTR, ген *MIR137*, miR-137, шизофрения.

DOI: 10.31857/S0016675824020065 **EDN:** DQTXKJ

Шизофрения — тяжелое психическое расстройство с высоким уровнем как клинической, так и генетической гетерогенности. Являясь сложным многофакторным заболеванием, шизофрения имеет очень значительный генетический компонент, наследуемость которого оценивается до 80% [1–3]. Многочисленные исследования выявили более 270 независимых локусов, связанных с риском шизофрении, в различных популяциях [4–6]. Показано, что значительное количество вариантов риска, зарегистрированных в этих локусах, расположено в некодирующих областях генома, обогащенных регуляторными элементами [7, 8]. Одним из таких элементов является вариативное число tandemных повторов (VNTR). Значительная часть идентифицированных VNTR-локусов человека расположена рядом с генами или внутри них. Вследствие этого их потенциальные эффекты на экспрессию генов или белковых продуктов значительны [9, 10]. VNTR могут находиться в неравновесии по сцеплению с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) — факторами риска или являться независимым компонентом развития заболевания [11–13].

Из числа таких VNTR-полиморфизмов особый интерес вызывает VNTR rs58335419 гена

MIR137 (1p21.3), кодирующего последовательность микроРНК-137 (miR-137). MiR-137 играет критическую роль в функционировании головного мозга. С ее экспрессией связаны развитие нервной системы, неопластическая трансформация и регуляция большого количества генов-мишеней, участвующих в различных путях метаболизма [14]. Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS) идентифицировали *MIR137* как один из генов риска шизофрении [4, 6, 15]. VNTR, состоящий из повторов длиной 15 пар нуклеотидов (пн), находится в 5'-области гена в первичном транскрипте на расстоянии 6 пн от начала последовательности предшественника miR-137 [16]. Расположение VNTR в регуляторной области гена предполагает его возможность напрямую участвовать в сложном механизме созревания miR-137 [11].

Особенность функционирования miR связана с подавлением экспрессии генов-мишеней, деградацией транскриптов либо ингибированием трансляции, что делает их роль ключевой в регуляции экспрессии множества генов, в том числе и тех, которые связаны с риском развития шизофрении [17]. Учитывая этот широкий диапазон действия miR, генетические вариации, изменяющие экспрессию генов miR, могут спо-

способствовать развитию шизофрении. Поэтому исследования ассоциации таких генетических полиморфизмов с риском развития заболевания являются актуальными.

Цель настоящего исследования — анализ распределения частот аллелей и генотипов VNTR-полиморфизма *MIR137* в российской популяции и изучение ассоциации этого полиморфизма с риском развития шизофрении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования — “случай–контроль”. Группу контроля составили 1257 психически здоровых человек без наследственной отягощенности психическими заболеваниями (средний возраст 29.9 ± 11.5 лет; 58% женщин и 42% мужчин). Выборка больных включала в себя 1336 человек с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (рубрики F20, F21, F23 и F25 по МКБ-10). В выборку не включали лиц с относительно острой и тяжелой хронической соматической патологией в стадии декомпенсации. По полу и возрасту она была сопоставима с группой контроля (средний возраст 35.9 ± 12.3 лет; 56% женщин и 44% мужчин). Более 95% в каждой группе являлись этническими русскими. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ № 98 от 11.09.2007.

Геномная ДНК была выделена из лейкоцитов периферической крови с помощью стандартной методики 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 5'-GCT CAG CGA GCA GCA AGA GT-3' и обратный 5'-GTC ACC GAA GAG AGT CAG AGG ACC-3' [16]. Учитывая высокое содержание GC в последовательности VNTR, для уменьшения вероятности возникновения неспецифики при ПЦР использовали Hot Start Taq ДНК-полимеразу (Genterra TaqF, Россия) в соответствии с рекомендациями производителя. Амплифицируемый фрагмент для аллеля с тремя повторяющимися единицами составлял 118 пн, и длина ПЦР-фрагмента увеличивалась на 15 пн для каждого дополнительного повтора. Полученные ПЦР-фрагменты разделяли в 8%-ном полиакриламидном геле. После анализа достаточного количества образцов была создана лестница из ранжированных по длине VNTR в диапазоне

от 3 до 12 повторов. В дальнейшем эта лестница использовалась в качестве маркера длины для определения генотипов остальных образцов. Аллели обозначали *R3*, *R4* и т.д., в соответствии с количеством содержащихся в них повторов.

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 или наступлении определенного функционального исхода оценивали с помощью показателя отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). За порог статистической значимости при определении ОШ и χ^2 был принят стандартный уровень $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Генотипирование выявило 11 VNTR аллелей в выборке больных (от 3 до 13 повторов). В группе контроля длина VNTR варьировала от 2 до 14 повторов, образуя 13 аллелей.

Результаты исследования распределения генотипов VNTR-полиморфизма гена *MIR137* в выборке больных шизофренией и в группе здорового контроля представлены в табл. 1.

Аллель дикого типа *R3* являлся мажорным. Частота *R3* составила 78% в контрольной группе и 74.7% в группе больных. Для последующего анализа все аллели с количеством повторов больше трех (минорные аллели) мы объединили в одну группу и обозначили ее как *R>3*. Один образец в контрольной группе с генотипом *R2/R3* был исключен из анализа. Выборка в результате составила 1256 человек. После группировки минорных аллелей генотипы VNTR *MIR137* распределялись следующим образом: в выборке больных *R3/R3* — 752 (56.3%), *R3/R>3* — 492 (36.8%), *R>3/R>3* — 92 (6.9%); в группе здорового контроля *R3/R3* — 770 (61.3%), *R3/R>3* — 423 (33.7%), *R>3/R>3* — 63 (5%). Распределение частот генотипов в обеих выборках соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 0.88$, $p = 0.35$ — в группе больных; $\chi^2 = 0.25$, $p = 0.88$ — в контрольной группе). Частоты аллелей и генотипов у мужчин и женщин значимо не отличалась между собой как в группе больных шизофренией, так и в группе контроля.

Таблица 1. Распределение частот аллелей и генотипов VNTR-полиморфизма гена *MIR137* у больных шизофренией и здоровых индивидов

Аллель, генотип	Больные шизофренией (N = 1336)		Контрольная группа (N = 1257)		Аллель, генотип	Больные шизофренией (N = 1336)		Контрольная группа (N = 1257)	
	n	частота (%)	n	частота (%)		n	частота (%)	n	частота (%)
R2	—	—	1	0.0398	R4/R11	3	0.22	1	0.08
R3	1996	74.70	1964	78.12	R4/R12	2	0.15	2	0.16
R4	250	9.36	207	8.47	R4/R13	1	0.07	—	—
R5	78	2.92	73	2.90	R4/R14	—	—	1	0.08
R6	65	2.43	51	2.03	R5/R5	2	0.15	4	0.32
R7	77	2.88	44	1.75	R5/R6	2	0.15	1	0.08
R8	52	1.95	38	1.51	R5/R7	6	0.45	—	—
R9	52	1.95	41	1.63	R5/R8	2	0.15	1	0.08
R10	58	2.17	46	1.83	R5/R9	—	—	2	0.16
R11	28	1.05	34	1.35	R5/R10	1	0.07	2	0.16
R12	14	0.52	13	0.52	R5/R11	—	—	3	0.24
R13	2	0.075	1	0.0398	R5/R12	—	—	1	0.08
R14	—	—	1	0.0398	R6/R6	1	0.07	—	—
R2/R3	—	—	1	0.08	R6/R7	2	0.15	2	0.16
R3/R3	752	56.29	770	61.26	R6/R8	—	—	1	0.08
R3/R4	176	13.17	163	12.97	R6/R9	—	—	2	0.16
R3/R5	58	4.34	54	4.30	R6/R10	2	0.15	1	0.08
R3/R6	52	3.89	36	2.86	R6/R11	—	—	2	0.16
R3/R7	53	3.97	38	3.02	R6/R12	—	—	1	0.08
R3/R8	39	2.92	27	2.15	R7/R7	4	0.30	—	—
R3/R9	41	3.07	31	2.47	R7/R8	1	0.07	—	—
R3/R10	39	2.92	36	2.86	R7/R9	1	0.07	2	0.16
R3/R11	22	1.65	28	2.23	R7/R11	1	0.07	—	—
R3/R12	11	0.82	9	0.72	R7/R12	1	0.07	—	—
R3/R13	1	0.07	1	0.08	R8/R9	—	—	1	0.08
R4/R4	15	1.27	10	0.80	R8/R10	4	0.30	2	0.16
R4/R5	5	0.37	1	0.08	R8/R11	1	0.07	—	—
R4/R6	5	0.37	5	0.40	R9/R9	1	0.07	—	—
R4/R7	4	0.30	2	0.16	R9/R10	2	0.15	1	0.08
R4/R8	5	0.37	6	0.48	R10/R11	1	0.07	—	—
R4/R9	6	0.45	2	0.16					
R4/R10	9	0.67	4	0.32					

Примечание. “—” – генотипы отсутствуют в анализируемой выборке.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов выявил достоверное увеличение как частоты генотипа $R>3/R>3$, ($\chi^2 = 4.03, p = 0.044$; ОШ = 1.4, 95%ДИ (1.01–1.95)), так и аллеля $R>3$ ($\chi^2 = 8.51, p = 0.0035$; ОШ = 1.21, 95%ДИ (1.06–1.38)) у больных шизофренией по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

В качестве количественной меры эффекта при сравнении данных, нами использовался показатель отношения шансов (ОШ). Полученные значения ОШ указывают на то, что наличие VNTR-аллелей с числом повторов более трех повышает риск развития шизофрении. Аллель дикого типа, наиболее распространенный в по-

пуляции ($R3$), напротив, обладает защитным эффектом (табл. 2). Для того чтобы выяснить, связан ли риск шизофрении с полом, мы проанализировали распределение частот генотипов в группах мужчин и женщин. Достоверных отличий распределения генотипов между этими группами в выборках больных и контроля не обнаружено.

Самую высокую частоту среди аллелей, более чем с тремя VNTR-повторами, имел аллель $R4$. Поэтому мы проверили, связан ли данный аллель с риском развития шизофрении. Анализ не выявил достоверных отличий распределения $R4$ в выборках больных и контроля.

ОБСУЖДЕНИЕ

MIR137 кодирует miR-137, которая активно экспрессируется во всех областях головного мозга, за исключением мозжечка [18, 19], и была идентифицирована как модулятор процессов, участвующих в патогенезе нервно-психических расстройств, включая развитие нервной системы, нейрогенез у взрослых, синаптогенез и нервную передачу [14, 20–24]. Ряд генов-кандидатов шизофрении, выявленных в исследованиях GWAS, являлись мишенями miR-137 [6, 25–27]. А количество генов-мишеней для miR-137, прогнозируемое в результате биоинформационных исследований, превышает 1300 [28]. Кроме того, показано, что SNP гена *MIR137* увеличивают риск развития заболевания [4, 6, 15], влияют на уровень экспрессии miR-137 в мозге [20, 23, 29, 30], а также на структурные характеристики головного мозга и концентрацию серого вещества при шизофрении [29, 31]. Несмотря на все эти многочисленные данные, подтверждающие роль miR в этиологии шизофрении, молекулярные механизмы, лежащие в основе ассоциации miR-137 с шизофренией, до сих пор не ясны.

Наряду с SNP в гене *MIR137* обнаружен новый функциональный вариант – переменное число tandemных повторов (VNTR) rs58335419. Показано, что он вовлечен в регуляцию альтернативного сплайсинга первичного транскрипта miR-137, который приводит к образованию изоформ, подавляющих экспрессию зрелой miR-137 [16]. Обнаружена роль аллелей VNTR в модулировании уровня экспрессии miR-137 [12, 21]. Кроме того, последовательность VNTR имеет высокое содержание GC и находится в области CpG-островков (CGI), так же, как и последовательность зрелой miR-137. Таким образом, увеличение числа копий повторов увеличивает протяженность CGI и может способствовать различным эпигенетическим модификациям этого участка, влияя на регуляцию экспрессии miR-137 [16].

Анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов VNTR *MIR137* в разных популяциях демонстрирует различные результаты. Во всех исследованиях аллель дикого типа с тремя повторами *R3* является самым распространенным, однако его частота заметно различается и варьирует от 56 до 91% [11, 16, 32, 33]. В нашей работе это значение составляет 78% и превышает частоту *R3* (68%) в европейской популяции, полученную ранее другими авторами [16], причем оба эти значения отличаются от данных для европейских популяций, представленных в проек-

те “1000 геномов”, – 92% [34]. Следует отметить, что ранее некоторые исследователи уже отмечали сложности в определении длины VNTR при числе повторов более девяти и предполагали, что несопоставимость частот аллелей в разных исследованиях связана с различиями в протоколах амплификации [16].

Проведенный нами анализ ассоциаций вариантов VNTR гена *MIR137* в исследованиях “случай–контроль” в российской популяции выявил ассоциацию как генотипа $R>3/R>3$, так и аллеля $R>3$ с увеличением риска развития шизофрении. Значение показателя ОШ свидетельствует о том, что изучаемый полиморфизм вносит определенный вклад в риск развития заболевания, хотя и не обладает большим самостоятельным эффектом. Это вполне естественно, так как возможно существование ряда других генетических и средовых факторов, которые при взаимодействии с VNTR *MIR137* могут определять особенности развития и протекания шизофрении.

Подобные исследования, выполненные ранее, показали различные результаты. При анализе японской популяции изучали ассоциацию отдельных вариантов VNTR и шизофрении [33]. Ни для одного варианта ассоциация не была обнаружена, однако частота аллеля $R>3$ в группе больных шизофренией была выше, чем в группе контроля, что согласуется с результатами, полученными нами. В другом исследовании, напротив, было обнаружено, что у больных повышена частота аллеля дикого типа *R3* и генотипа $R3/R3$ [16]. Это различие не достигало статистической значимости, но авторы прогнозировали значительный эффект при увеличении объема выборки. При изучении роли VNTR *MIR-137* в механизме альтернативного сплайсинга первичного транскрипта miR-137 была обнаружена ассоциация между VNTR, содержащими более трех повторов, и изоформами транскриптов, снижающих уровень экспрессии зрелой miR-137 [16]. Поэтому авторы предположили, что именно короткая длина VNTR связана с риском, а большая длина ($R>3$) обеспечивает защитный эффект. Существует ряд других подтверждений того, что наличие некоторых “длинных” аллелей VNTR может приводить к снижению экспрессии miR-137 [11, 21, 35, 36]. Между тем, при изучении гаплотипов SNP гена *MIR137*, ассоциированных с шизофренией, были получены данные, позволяющие предположить наличие гаплотипа, обуславливающего риск развития заболевания, который может включать редкие варианты VNTR

с большим числом копий [15]. Это согласуется с нашими результатами. Данные, полученные нами на больших выборках, свидетельствуют о том, что аллель дикого типа $R3$ обладает защитным эффектом, а $R>3$ является фактором риска.

Кроме того, следует отметить, что связь между уровнем экспрессии miR-137 и патофизиологическими механизмами развития шизофрении до сих пор остается неясной. Одни авторы предполагают, что риск развития шизофрении связан со сверхэкспрессией miR-137, приводящей к подавлению функционирования генов-мишеней [16, 18, 20, 24]. В то же время М. Strazisar с соавт. в результате проведения транскриптомного анализа показал, что именно снижение экспрессии miR-137 приводит к нарушению функционирования ряда генов, участвующих в синаптогенезе и нейрональной передаче, которые, как известно, связаны с психическими расстройствами [21]. Помимо этого исследования показали, что SNP в области гена MIR137, увеличивающие риск шизофрении, могут обуславливать как снижение экспрессии miR-137 [15, 30], так и ее увеличение [23].

Учитывая полученные ранее данные о связи аллеля VNTR с четырьмя повторами ($R4$) с изменениями морфологии головного мозга [11] и тяжестью когнитивных нарушений [11, 37], мы изучали ассоциацию $R4$ с риском развития шизофрении. Наши результаты согласуются с предыдущими исследованиями, в которых также не сообщалось об ассоциации между $R4$ и шизофренией [11, 33]. Соответственно мы подтвердили предположение о том, что $R4$ имеют более сильную связь с когнитивными и нейроанатомическими эндофенотипами шизофрении, чем с заболеванием, как диагностической категорией.

Таким образом, в настоящей работе мы впервые провели анализ VNTR rs58335419 гена *MIR137* на большой выборке этнических русских из российской популяции. В наших исследованиях мы показали, что и аллель $R>3$, и генотип $R>3/R>3$ влияют на риск развития шизофрении, повышая его.

Работа выполнена в рамках Государственного задания.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике

и Хельсинкской 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. *Stefansson H., Ophof R.A., Steinberg S. et al.* Common variants conferring risk of schizophrenia // *Nature*. 2009. V. 460. № 7256. P. 744–747. <https://doi.org/10.1038/nature08186>
2. *Gejman P.V., Sanders A.R., Duan J.* The role of genetics in the etiology of schizophrenia // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2010. V. 33. № 1. P. 35–66. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.12.003>
3. *Polderman T.J., Benyamin B., de Leeuw C.A. et al.* Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies // *Nat. Genet.* 2015. V. 47. № 7. P. 702–709. <https://doi.org/10.1038/ng.3285>
4. *Trubetsky V., Pardiña, A.F., Qi T. et al.* Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia // *Nature*. 2022. V.604. P. 502–508. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>
5. *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>
6. 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. <https://doi.org/10.1101/2020.09.12.20192922>
7. *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>
8. *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>
9. *Bakhtiari M., Park J., Ding Y.C. et al.* Variable number tandem repeats mediate the expression of proximal genes // *Nat. Commun.* 2021. V. 12. № 1. P. 2075–2099. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22206-z>
10. *Eslami R.M., Hernández Y., Drinan S.D. et al.* Genome-wide characterization of human minisatellite VNTRs: Population-specific alleles and gene expression differences // *Nucleic Acids Res.* 2021. V. 49. № 8. P. 4308–4324. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab224>
11. *Mahmoudi E., Atkins J.R., Quidé Y. et al.* The MIR137 VNTR rs58335419 is associated with cognitive impair-

- ment in schizophrenia and altered cortical morphology // *Schizophr. Bull.* 2021. V. 47. № 2. P. 495–504. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa123>
12. Warburton A., Breen G., Rujescu D. et al. Characterization of a REST-regulated internal promoter in the schizophrenia genome-wide associated gene MIR137 // *Schizophr. Bull.* 2015. V. 41. № 3. P. 698–707. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu117>
 13. 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 // *Nature Med.* 2016. V. 22. P. 649–656. <https://doi.org/10.1038/nm.4096>
 14. Mahmoudi E., Cairns M.J. MiR-137: An important player in neural development and neoplastic transformation // *Mol. Psychiatry.* 2017. V. 22. № 1. P. 44–55. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.150>
 15. Warburton A., Breen G., Bubb V.J. et al. A GWAS SNP for schizophrenia is linked to the internal MIR137 promoter and supports differential allele-specific expression // *Schizophr. Bull.* 2016. V. 42. № 4. P. 1003–1008. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv144>
 16. Pacheco A., Berger R., Freedman R., Law A.J. A VNTR regulates miR-137 expression through novel alternative splicing and contributes to risk for schizophrenia // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. P. 11793–11804. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48141-0>
 17. O'Connor R.M., Gururajan A., Dinant T.G. et al. All Roads Lead to the miRNome: miRNAs have a central role in the molecular pathophysiology of psychiatric disorders // *Trends in pharmacological sciences.* 2016. V. 37. № 12. P. 1029–1044. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.10.004>
 18. Arakawa Y., Yokoyama K., Tasaki S. et al. Transgenic mice overexpressing miR-137 in the brain show schizophrenia-associated behavioral deficits and transcriptome profiles // *PLoS One.* 2019. V. 14. № 7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220389>
 19. Forero D.A., van der Ven K., Callaerts P., Del-Favero J. miRNA genes and the brain: Implications for psychiatric disorders // *Hum. Mutat.* 2010. V. 31. № 11. P. 1195–1204. <https://doi.org/10.1002/humu.21344>
 20. He E., Lozano M.A.G., Stringer S. et al. MIR137 schizophrenia-associated locus controls synaptic function by regulating synaptogenesis, synapse maturation and synaptic transmission // *Hum. Mol. Genet.* 2018. V. 27. № 11. P. 1879–1891. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy089>
 21. Strazisar M., Cammaerts S., van der Ven K. et al. MIR137 variants identified in psychiatric patients affect synaptogenesis and neuronal transmission gene sets // *Mol. Psychiatry.* 2015. V. 20. № 4. P. 472–481. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.53>
 22. Hill M.J., Donocik J.G., Nuamah R.A. et al. Transcriptional consequences of schizophrenia candidate miR-137 manipulation in human neural progenitor cells // *Schizophr. Res.* 2014. V. 153. № 1–3. P. 225–230. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.01.034>
 23. Siegert S., Seo J., Kwon E.J. et al. The schizophrenia risk gene product miR-137 alters presynaptic plasticity // *Nat. Neurosci.* 2015. V. 18. № 7. P. 1008–1016. <https://doi.org/10.1038/nn.4023>
 24. He E., Lozano M.A.G., Stringer S. et al. MIR137 schizophrenia-associated locus controls synaptic function by regulating synaptogenesis, synapse maturation and synaptic transmission // *Hum. Mol. Genet.* 2018. V. 27. № 11. P. 1879–1891. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy089>
 25. Collins A.L., Kim Y., Bloom R.J. et al. Transcriptional targets of the schizophrenia risk gene MIR137 // *Transl. Psychiatry.* 2014. V. 4. № 7. e404. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.42>
 26. Kwon E., Wang W., Tsai L.H. Validation of schizophrenia-associated genes CSMD1, C10orf26, CACNA1C and TCF4 as miR-137 targets // *Mol. Psychiatry.* 2013. V. 18. P. 11–12. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.170>
 27. Kim A.H., Parker E.K., Williamson V. et al. Experimental validation of candidate schizophrenia gene ZNF804A as target for hsa-miR-137 // *Schizophr. Res.* 2012. V. 141. № 1. P. 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.06.038>
 28. Agarwal V., Bell G.W., Nam J.-W., Bartel, D.P. Predicting effective microRNA target sites in mammalian mRNAs. // *eLife.* 2015. V. 4. e05005. <https://doi.org/10.7554/eLife.05005>
 29. Wright C., Gupta C.N., Chen J. et al. Polymorphisms in MIR137HG and microRNA-137-regulated genes influence gray matter structure in schizophrenia // *Transl. Psychiatry.* 2016. V. 6. № 2. e724. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.211>
 30. Guella I., Sequeira A., Rollins B. et al. Analysis of miR-137 expression and rs1625579 in dorsolateral prefrontal cortex // *J. Psychiatr. Res.* 2013. V. 47. № 9. P. 1215–1221. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.021>
 31. Zhang Z., Yan T., Wang Y. et al. Polymorphism in schizophrenia risk gene MIR137 is associated with the posterior cingulate Cortex's activation and functional and structural connectivity in healthy controls // *Neuroimage Clin.* 2018. V. 19. P. 160–166. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.03.039>
 32. Jafari P., Baghernia S., Moghanibashi M., Mohamadynejad P. Significant association of variable number tandem repeat polymorphism rs58335419 in the MIR137 gene with the risk of gastric and colon cancers // *Br. J. Biomed. Sci.* 2022. V. 79. P. 10095–10099. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2021.10095>
 33. Egawa J., Nunokawa A., Shibuya M. et al. Resequencing and association analysis of MIR137 with schizophrenia in a Japanese population // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2013. V. 67. № 4. P. 277–279. <https://doi.org/10.1111/pcn.12047>
 34. Проект “1000 геномов”. <http://www.internationalgenome.org>
 35. Mamdani M., McMichael G.O., Gadepalli V. et al. Differential regulation of schizophrenia-associated microRNA gene function by variable number tandem repeats (VNTR) polymorphism // *Schizophr. Res.* 2013. V. 151. № 1–3. P. 284–286. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.024>
 36. Bemis L.T., Chen R., Amato C.M. et al. MicroRNA-137 targets microphthalmia-associated transcription factor in melanoma cell lines // *Cancer Res.* 2008. V. 68. P. 1362–1368.

<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-2912>
37. *González-Giraldo Y., González-Reyes R.E., Forero D.A.* A functional variant in MIR137, a candidate gene for schizo-

phrenia, affects Stroop test performance in young adults // *Psychiatry. Res.* 2016. V. 236. P. 202–205. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.01.006>

A STUDY OF ASSOCIATION OF THE VNTR miR-137 rs58335419 WITH SCHIZOPHRENIA

G. I. Korovaitseva^{a, *}, I. V. Oleichik^a, T. V. Lezheiko^a, V. E. Golimbet^{a, **}

^a*Mental Health Research Centre, 115522 Moscow, Russia*

^{*}*e-mail: korovaitseva@mail.ru*

^{**}*e-mail: golimbet@mail.ru*

The MIR137 gene encodes microRNA-137 (miR-137), which is a brain-enriched miR that is highly expressed in various brain regions. miR-137 has been identified as a modulator of processes involved in the pathogenesis of neuropsychiatric disorders. Functional polymorphism of variable number of tandem repeats (VNTR) rs58335419 was found in the regulatory region of the MIR137 gene. It is associated with a change in the expression of miR-137 and, as a result, with an increased risk of developing psychopathologies, including schizophrenia. In this study, we for the first time have analyzed the distribution of frequencies of alleles and genotypes of VNTR MIR137 in a large sample from the Russian population. The association of VNTR with the risk of schizophrenia has been studied. It was found that the presence of VNTR alleles with more than three repeats, as well as a genotype homozygous for such alleles, is associated with an increased risk of developing schizophrenia (OR = 1.4, 95% CI: 1.01-1.95).

Keywords: VNTR polymorphism, MIR137 gene, miR-137, schizophrenia.