

## АССОЦИАЦИЯ VNTR-ПОЛИМОРФИЗМА В ГЕНЕ *MIR137* С КОГНИТИВНЫМИ ФУНКЦИЯМИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

© 2025 г. М. В. Алфимова<sup>1</sup> \*, Г. И. Коровайцева<sup>1</sup>, В. В. Плакунова<sup>1</sup>, В. Е. Голимбет<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научный центр психического здоровья, Москва, 115522 Россия

\*e-mail: m.alfimova@gmail.com

Поступила в редакцию 25.06.2024 г.

После доработки 30.07.2024 г.

Принята к публикации 02.08.2024 г.

Цель исследования состояла в анализе ассоциаций между когнитивными доменами, нарушенными при шизофрении, и полиморфизмом rs58335419, расположенным в GWAS-значимом локусе риска шизофрении – в гене *MIR137*, кодирующем miR-137. Больные с диагнозами шизофренического спектра ( $n = 787$ ) и здоровые добровольцы без наследственной отягощенности психозами ( $n = 622$ ) выполнили тесты на семантическую вербальную беглость (ВБ), внимание/рабочую память, вербальную эпизодическую память и управляющие функции. После коррекции на множественность сравнений нарушения ВБ были ассоциированы с гомозиготным носительством распространенного аллеля (с тремя повторами) у больных мужчин. Аналогичные тенденции имели место в объединенной выборке для внимания/рабочей памяти и общего индекса когнитивного функционирования. Аллель с четырьмя повторами не был связан с вариативностью когнитивных функций. Полученные результаты указывают на ассоциацию между гомозиготным носительством распространенного аллеля rs58335419 и более низкими показателями когнитивных функций, что противоположно действию данного полиморфизма на риск развития заболевания.

**Ключевые слова:** шизофрения, микроРНК, miR-137, VNTR, когнитивные функции, вербальная беглость.

**DOI:** 10.31857/S0016675825010103 **EDN:** VECUEW

Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS), проведенные Консорциумом по психиатрической геномике, обнаружили высоко значимые связи риска шизофрении с полиморфными сайтами в гене *MIR137*, кодирующем микроРНК-137 (miR-137) [1]. Современные данные позволяют предположить существование в этом локусе нескольких автономных генетических вариантов, связанных с шизофренией [2]. Одним из них может быть расположенный внутри транскрипта pri-miR-137 вблизи последовательности pre-miR-137 полиморфизм rs58335419, представляющий собой вариабельное число tandemных повторов (VNTR) длиной 15 п.н. В популяциях обнаруживаются аллели с числом повторов от 3 до 14. Распространенным является аллель с тремя повторами ( $R3$ ). VNTR не сцеплен с однонуклеотидными маркерами, обнаруженными в GWAS шизофрении [2], и данные о направлении его влияния на риск развития болезни неоднозначны: имеются указания как на протективную роль мутантных аллелей (с

числом повторов больше трех,  $R>3$ ) [2], так и на их связь с возрастанием риска [3, 4].

Полиморфизм rs58335419 предположительно влияет на альтернативный сплайсинг pri-miR-137: аллели  $R > 3$  связаны с повышением числа транскриптов, конкурирующих с классическим вариантом miR-137; и таким образом их носительство может вести к усилению функционирования генов-мишеней miR-137. Один из потенциальных механизмов этого влияния – изменение длины CpG-островка, внутри которого находится *MIR137*, что сказывается на содержании динуклеотидов CpG и, возможно, на метилировании данного локуса [2].

Помимо шизофрении, генетические варианты в гене *MIR137* также ассоциированы с когнитивными способностями (по данным GWAS интеллекта [5]). Это позволяет предположить, что полиморфизм *MIR137* может влиять не только на риск заболевания, но и на вариативность сопутствующего заболеванию когнитивного дефицита. В ряде работ показана связь аллелей риска индексных

полиморфизмов GWAS шизофрении с нарушением скорости обработки информации, внимания, рабочей и эпизодической памяти [6–8], в других исследованиях связей с когнициями не найдено [9, 10]. Относительно ассоциаций с rs58335419 опубликовано две работы. В одной из них показано накопление *R4* в группе больных шизофренией с выраженным когнитивным дефицитом по сравнению с группами когнитивно сохранных больных и здорового контроля [4]. В другой здоровые выполняли тест на оценку управляющих функций (тест Струпа), и носители распространенного аллеля продемонстрировали более высокие значения одного из нестандартных показателей теста [11]. Таким образом, в обеих работах более высокие когнитивные показатели были связаны с распространенным аллелем. Однако эти данные получены на небольших выборках и для ограниченного числа когнитивных доменов и требуют подтверждения и расширения.

Цель исследования – оценка ассоциации rs58335419 с когнитивными функциями, нарушенными при шизофрении, у больных расстройствами шизофренического спектра и здоровых лиц в популяции русских. На основании описанных выше данных [3, 4, 11] мы предполагали, что носительство аллелей  $R > 3$  будет приводить к снижению когнитивных показателей в обеих группах. Дополнительно, основываясь на гипотезе о механизме действия VNTR на сплайсинг pri-miR-137 [2] и наших данных о связи единственного вариативно метилированного CpG (chr1:98511049, hg19) в CpG-островке *MIR137* с когнитивным дефицитом при шизофрении [14], мы оценили в подгруппах больных и здоровых ассоциацию между VNTR и метилированием этого CpG.

Выборка состояла из 787 больных психозами (средний возраст  $33.97 \pm 10.96$  лет; 56% женщин; рубрики МКБ-10: F20 – 687 человек, F23 – 45, F25 – 55; длительность заболевания  $8.38 \pm 8.63$  лет). Также обследовали 622 здоровых добровольца без наследственной отягощенности психозами ( $28.97 \pm 9.79$  лет; 61% женщин), прошедших когнитивное тестирование. Среди больных имели или получали высшее образование 63%, среди здоровых – 78%. Все участники были частью описанной ранее выборки, в которой показана ассоциация аллелей  $R > 3$  с риском шизофрении [3]. Критериями включения в данное исследование для больных и здоровых были: 1) возраст от 16 до 65 лет, 2) образование не менее девяти классов, 3) отсутствие дополнительных диагнозов, связанных с нарушением когнитивных функций. Когнитивное обследование больных проводили после стабилизации состояния. На момент обследования выраженность симптомов по Шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) составляла: позитивных

$- 26.99 \pm 8.42$  балла, негативных  $- 21.17 \pm 7.84$ , общих психопатологических  $- 33.76 \pm 12.31$ .

Когнитивное обследование включало стандартные методики для оценки различных доменов и занимало около 30 минут [12]. В настоящей работе были использованы результаты выполнения тестов на скорость обработки информации (семантическая вербальная беглость, ВБ), эпизодическую вербальную память (суммарное количество слов, воспроизведенных за пять повторений в Тесте слухоречевой памяти Рея, RAVLT), внимание и рабочую память (количество верно выполненных за одну минуту операций при обратном отсчетывании от 200 по 2 и 5), когнитивную гибкость (время выполнения Теста следования по маршруту, часть Б; TMT-В) и когнитивное торможение (коэффициент интерференции в тесте Струпа). Показатели были стандартизованы с помощью среднего и стандартного отклонения группы здоровых. Для лиц, которые полностью выполнили не менее трех тестов из пяти, также вычисляли общий когнитивный индекс, который представлял собой усредненную оценку по всем тестам. Генотипы в сайте rs58335419 определяли методом полимеразной цепной реакции, как подробно описано в предыдущей работе [3]. Использовали полученные ранее данные по метилированию для 43 больных и 38 здоровых [12]. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (№ 98 от 11.09.2007). Все участники подписали информированное согласие.

Связь между генотипом и когнитивными признаками оценивали с помощью ковариационного анализа (ANCOVA) с использованием программы JASP 0.18.3 [13]. Решение о применении данного параметрического метода принимали в соответствии с рекомендациями для больших выборок ( $n > 500$ ) на основании значений асимметрии и эксцесса распределения когнитивных показателей [14]. Гомозигот по аллелю  $R > 3$  объединили с гетерозиготами, в качестве ковариат вводили пол и возраст. Рассматривали главный эффект генотипа ( $R3/R3$  vs  $R > 3$ ) и эффекты его взаимодействия с диагностической группой (больные vs здоровые) и полом. Post-hoc – попарные сравнения – проводили методом Тьюки с использованием 1000 бутстреп-выборок. Учитывая, что мы анализировали пять когнитивных доменов, для основного анализа уровень значимости принимали равным  $p < 0.01$ . В остальных случаях использовали стандартный порог  $p < 0.05$ . Основываясь на данных о накоплении аллеля *R4* в группе больных с когнитивным дефектом [4], анализ повторяли для выявления эффекта данного аллеля.

Пациенты отличались от здоровых по возрасту ( $t = 8.91$ ,  $p < 0.001$ ) и уровню образования ( $\chi^2 = 35.23$ ,  $p < 0.001$ ). Все когнитивные показатели

пациентов были снижены относительно здоровых на 0.9 стандартного отклонения и более (для всех главных эффектов диагностической группы в ANCOVA  $p < 0.001$ ). Частоты генотипов и аллелей были такими же, как в выборке, частью которой являлась выборка настоящего исследования [3]. Больные:  $R3/R3 = 0.56$ ;  $R3/R > 3 = 0.38$ ;  $R > 3/R > 3 = 0.06$ . Здоровые:  $R3/R3 = 0.61$ ;  $R3/R > 3 = 0.34$ ;  $R > 3/R > 3 = 0.05$ . Для аллеля  $R3$  частоты составили 0.75 и 0.78, для  $R4 = 0.09$  и 0.08 у больных и здоровых соответственно. У больных наблюдалось повышение (относительно здоровых) частоты аллеля  $R > 3$  ( $\chi^2 = 4.22$ ,  $p = 0.040$ ) и тенденция к снижению количества гомозигот  $R3/R3$  ( $\chi^2 = 4.69$ ,  $p = 0.096$ ); по частоте  $R4$  различия между больными и здоровыми не были значимы ( $\chi^2 = 0.26$ ,  $p = 0.608$ ).

ANCOVA выявил главный эффект генотипа и эффект взаимодействия генотипа и пола на ВБ (табл. 1). Тест Тьюки подтвердил влияние генотипа на ВБ в группе больных мужчин ( $p = 0.002$ , Cohen's  $d = 0.43$ ). Пациенты-мужчины с генотипом  $R3/R3$  имели худшие показатели ВБ среди всех участников. Дальнейший анализ показал, что у больных различия по ВБ остаются значимыми при учете длительности болезни и выраженности трех синдромов PANSS (главный эффект генотипа:  $F(1, 562) = 8.30$ ,  $p = 0.004$ ,  $\eta^2_p = 0.02$ ; эффект взаимодействия пол x генотип:  $F(1, 562) = 4.04$ ,  $p = 0.045$ ;  $\eta^2_p = 0.01$ ). Общий когнитивный индекс отчасти повторял этот паттерн: самые низкие значения когнитивного индекса наблюдались у пациентов-мужчин с генотипом  $R3/R3$ , однако различия не были достоверны. Анализ для  $R4$  не выявил значимых эффектов генотипа на когнитивные показатели.

Ни главный эффект генотипа, ни эффекты его взаимодействия с группой и полом на метилирование CpG с координатой chr1:98511049 не были значимы. При учете выраженности симптомов и длительности болезни у больных имела место тенденция к взаимодействию генотипа с полом ( $F(1, 19) = 5.23$ ,  $p = 0.034$ ,  $\eta^2_p = 0.22$ ). Самые высокие показатели метилирования наблюдались у пациентов-мужчин с генотипом  $R3/R3$ . При этом у больных метилирование коррелировало с ВБ ( $r = -0.33$ ,  $p = 0.036$ ).

Таким образом, в настоящей работе мы впервые в большой когорте больных шизофренией и здоровых лиц проанализировали ассоциации rs58335419 в гене *MIR137* с когнитивными доменами, обычно нарушенными у пациентов, а также выявили у больных пол-специфичный эффект данного VNTR-полиморфизма на семантическую вербальную беглость, которая рассматривается в качестве показателя скорости обработки информации. Вопреки гипотезе, распространенный аллель

был связан с ухудшением ВБ у пациентов-мужчин. Аналогичные тенденции наблюдались для объединенной группы больных и здоровых: гомозиготы по общему аллелю демонстрировали тенденцию к снижению продуктивности внимания/рабочей памяти и индекса общего когнитивного функционирования. Отличие этого результата от данных двух предыдущих исследований – австралийского и колумбийского [4, 11] – может объясняться как этническими особенностями выборок, так и различиями в оценке когниций. Первое предположение представляется маловероятным в связи со сходством частот аллелей в нашей работе и в этих исследованиях. Относительно когнитивных показателей следует отметить, что Y. González-Giraldo с соавт. [11], как и мы, не нашли связи генотипа с главным показателем теста Струпа, отражающим когнитивное торможение, а при сравнении групп с выраженным когнитивным дефицитом и без такого в работе E. Mahmoudi с соавт. [4] на результаты могла повлиять общая тяжесть заболевания. На это указывает тенденция к накоплению аллеля  $R4$  не только у пациентов с выраженным дефицитом, но и, хотя и в меньшей степени, у когнитивно сохранных пациентов относительно контроля.

Расхождение в направлении влияния распространенного аллеля на риск заболевания и уровень когнитивного функционирования является неожиданным и требует дальнейшего изучения. Ранее, основываясь на том, что увеличение числа повторов с двух до трех и более является характеристикой линии человека и отличает его от других приматов, A. Pacheco с соавт. [2] предположили, что экспансия VNTR эволюционно выгодна для когнитивных функций из-за потенциальной негативной регуляции miR-137 со стороны длинных аллелей. Наши данные согласуются с этой гипотезой, однако содержательный анализ связи когниций с VNTR затруднен из-за того, что miR-137 принадлежит к числу микроРНК, которые могут оказывать как активирующее, так и ингибирующее воздействие на когнитивные процессы, в частности, связанные с обучением и долговременной памятью [15], а также из-за противоречивости данных о направлении изменений концентрации miR-137 при шизофрении [16, 17].

Для метилирования CpG с координатой chr1:98511049 мы не нашли значимого влияния со стороны VNTR. Однако имелась тенденция, указывающая на повышение метилирования у больных мужчин с генотипом  $R3/R3$ , что перекликается с нашими данными об отрицательной корреляции метилирования в этом сайте и когнитивным индексом у пациентов мужского пола [12]. Кроме того, выявленный нами пол-специфичный эффект VNTR в определенной степени соответствует доклиническим данным о половых различиях

**Таблица 1.** Значения когнитивных показателей и метилирования у больных и здоровых лиц в зависимости от пола и генотипа в сайте rs58335419

Признак	Пациенты		Контроль		Значимость эффекта
	гомозиготы <i>R3/R3</i>	носители аллеля <i>R &gt; 3</i>	гомозиготы <i>R3/R3</i>	носители аллеля <i>R &gt; 3</i>	
Вербальная беглость					
Мужчины	$-1.73 \pm 0.95$ <i>n</i> = 179	$-1.28 \pm 1.03$ <i>n</i> = 159	$-0.28 \pm 1.02$ <i>n</i> = 139	$0.01 \pm 0.94$ <i>n</i> = 93	Г: $F = 10.06$ , $p = 0.002^*$ ; ГхД: ns; ГхП: $F = 10.07$ , $p = 0.002^*$ ; ГхДхП: ns
Женщины	$-1.15 \pm 1.19$ <i>n</i> = 250	$-1.14 \pm 1.16$ <i>n</i> = 184	$0.11 \pm 0.97$ <i>n</i> = 231	$0.09 \pm 1.02$ <i>n</i> = 143	
Внимание/рабочая память					
Мужчины	$-1.01 \pm 1.05$ <i>n</i> = 130	$-0.88 \pm 1.01$ <i>n</i> = 121	$0.10 \pm 1.06$ <i>n</i> = 129	$0.18 \pm 1.11$ <i>n</i> = 91	Г: $F = 5.24$ , $p = 0.022$ ; ГхД: ns; ГхП: ns; ГхДхП: ns
Женщины	$-1.21 \pm 0.92$ <i>n</i> = 203	$-1.10 \pm 0.97$ <i>n</i> = 156	$-0.17 \pm 0.91$ <i>n</i> = 203	$0.05 \pm 0.96$ <i>n</i> = 119	
Эпизодическая вербальная память					
Мужчины	$-1.68 \pm 1.02$ <i>n</i> = 138	$-1.42 \pm 1.04$ <i>n</i> = 145	$-0.46 \pm 1.00$ <i>n</i> = 90	$-0.37 \pm 0.92$ <i>n</i> = 55	Г: ns; ГхД: ns; ГхП: ns; ГхДхП: ns
Женщины	$-1.13 \pm 1.02$ <i>n</i> = 207	$-1.01 \pm 1.20$ <i>n</i> = 167	$0.27 \pm 0.92$ <i>n</i> = 157	$0.30 \pm 0.91$ <i>n</i> = 79	
Когнитивная гибкость					
Мужчины	$-2.13 \pm 1.82$ <i>n</i> = 138	$-2.22 \pm 1.94$ <i>n</i> = 137	$-0.14 \pm 1.02$ <i>n</i> = 94	$0.13 \pm 0.80$ <i>n</i> = 60	Г: ns; ГхД: $F = 5.68$ , $p = 0.017$ ; ГхП: ns; ГхДхП: ns
Женщины	$-2.05 \pm 2.08$ <i>n</i> = 199	$-2.46 \pm 2.25$ <i>n</i> = 163	$-0.07 \pm 1.08$ <i>n</i> = 172	$0.18 \pm 0.93$ <i>n</i> = 90	
Когнитивное торможение					
Мужчины	$-0.68 \pm 0.92$ <i>n</i> = 127	$-0.85 \pm 0.91$ <i>n</i> = 125	$-0.004 \pm 1.07$ <i>n</i> = 87	$-0.02 \pm 0.96$ <i>n</i> = 56	Г: ns; ГхД: ns; ГхП: ns; ГхДхП: ns
Женщины	$-0.92 \pm 1.04$ <i>n</i> = 175	$-1.00 \pm 1.00$ <i>n</i> = 143	$-0.06 \pm 1.08$ <i>n</i> = 150	$0.13 \pm 0.84$ <i>n</i> = 88	
Общий когнитивный индекс					
Мужчины	$-1.48 \pm 0.81$ <i>n</i> = 146	$-1.37 \pm 0.84$ <i>n</i> = 145	$-0.16 \pm 0.67$ <i>n</i> = 93	$0.06 \pm 0.62$ <i>n</i> = 60	Г: $F = 4.95$ , $p = 0.026$ ; ГхД: ns; ГхП: ns; ГхДхП: ns
Женщины	$-1.30 \pm 0.90$ <i>n</i> = 212	$-1.38 \pm 1.00$ <i>n</i> = 171	$-0.03 \pm 0.62$ <i>n</i> = 173	$0.19 \pm 0.59$ <i>n</i> = 92	
Метилирование CpG на chr1:98511049. hg19					
Мужчины	$0.42 \pm 0.13$ <i>n</i> = 10	$0.34 \pm 0.18$ <i>n</i> = 9	$0.28 \pm 0.24$ <i>n</i> = 12	$0.35 \pm 0.20$ <i>n</i> = 4	Г: ns; ГхД: ns; ГхП: ns; ГхДхП: ns
Женщины	$0.21 \pm 0.19$ <i>n</i> = 15	$0.34 \pm 0.19$ <i>n</i> = 9	$0.29 \pm 0.18$ <i>n</i> = 17	$0.28 \pm 0.23$ <i>n</i> = 5	

Примечание.  $F$ -критерий и  $p$  представлены для номинально значимых эффектов. \* — эффекты, выдержавшие поправку на множественность сравнений. Г — генотип, Д — диагностическая группа, П — пол. Даны средние  $\pm$  стандартное отклонение.

уровней miR-137 в префронтальной коре [18], а также данным о негативной корреляции между периферическими уровнями эстрадиола и miR-137 у больных шизофренией женщин [17]. В целом полученные результаты указывают на ассоциацию между гомозиготным носительством распространенного аллеля rs58335419 и снижением скорости обработки информации при шизофрении в популяции русских, что противоположно действию данного полиморфизма на риск развития заболевания.

Работа выполнена в рамках государственного задания.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ, (11.09.2007, № 98).

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. Все обследованные были старше 15 лет и подписали информированное согласие в соответствии с законом РФ “О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании”.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Trubetskoy 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>
2. *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>
3. *Коровайцева Г.И., Олейчик И.В., Лежейко Т.В., Голимбет В.Е.* Изучение ассоциации VNTR-полиморфизма rs58335419 гена *MIR137* с риском развития шизофрении // Генетика 2024. Т. 60. № 2. С. 63–69. <https://doi.org/10.31857/S0016675824020065>.
4. *Mahmoudi E., Atkins J.R., Quidé Y. et al.* The *MIR137* VNTR rs58335419 is associated with cognitive impairment in schizophrenia and altered cortical morphology // *Schizophr. Bull.* 2021. V. 47. № 2. P. 495–504. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa123>
5. *Savage J.E., Jansen P.R., Stringer S. et al.* Genome-wide association meta-analysis in 269,867 individuals identifies new genetic and functional links to intelligence // *Nat. Genet.* 2018. V. 50. P. 912–919. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0152-6>
6. *Cummings E., Donohoe G., Hargreaves A. et al.* Mood congruent psychotic symptoms and specific cognitive deficits in carriers of the novel schizophrenia risk variant at MIR-137 // *Neurosci. Lett.* 2013. V. 532. P. 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.08.065>
7. *Kuswanto C.N., Sum M.Y., Qiu A. et al.* The impact of genome wide supported microRNA-137 (*MIR137*) risk variants on frontal and striatal white matter integrity, neurocognitive functioning, and negative symptoms in schizophrenia // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2015. V. 168B. P. 317–326. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32314>
8. *Cosgrove D., Harold D., Mothersill O. et al.* MiR-137-derived polygenic risk: effects on cognitive performance in patients with schizophrenia and controls // *Transl. Psychiatry*. 2017. V. 7. № 1. P. e1012. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.286>
9. *Van Erp T.G.M., Guella I., Vawter M.P. et al.* Schizophrenia miR-137 locus risk genotype is associated with DLPFC hyperactivation // *Biol. Psychiatry*. 2014. V. 75. № 5. P. 398–405. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.06.016>
10. *Kandratsenka H., Nestsiarovich A., Goloenko I. et al.* Association of *MIR137* with symptom severity and cognitive functioning in Belarusian schizophrenia patients // *Front. Psychiatry*. 2018. V. 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00295>
11. *González-Giraldo Y., González-Reyes R.E., Forero D.A.* A functional variant in *MIR137*, a candidate gene for schizophrenia, 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>
12. *Алфимова М.В., Кондратьев Н.В., Голов А.К., Голимбет В.Е.* Метилирование ДНК в локусе *MIR137HG*, ассоциированном с шизофренией и интеллектом, может быть связано с заболеванием и когнитивными функциями // Генетика. 2019. Т. 55. № 2. С. 207–213.
13. *JASP (version 0.18.3) [Computer software]*. 2024. <https://jasp-stats.org/>, дата обращения 01.03.2024.
14. *Kim H.Y.* Statistical notes for clinical researchers: Assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis // *Restor. Dent. Endod.* 2013. V. 38. P. 52–54. <https://doi.org/10.5395/rde.2013.38.1.52>
15. *Grinkevich L.N.* The role of microRNAs in learning and long-term memory // *Vavilov J. Genet. and Breeding*. 2020. V. 24. № 8. <https://doi.org/10.18699/VJ20.687>
16. *Liu X., Dong L., Jiang Z. et al.* Identifying the differentially expressed peripheral blood microRNAs in psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. // *Front. Psychiatry*. 2024. V. 15. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1390366>

17. Peng Q., Dai Z., Yin J. et al. Schizophrenia plausible protective effect of microRNA-137 is potentially related to estrogen and prolactin in female patients // *Front. Psychiatry*. 2023. V. 14. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1187111>
18. Garcia-Cerro S., Gómez-Garrido A., Garcia G. et al. Exploratory analysis of microRNA alterations in a neurodevelopmental mouse model for autism spectrum disorder and schizophrenia // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. V. 25. № 5. <https://doi.org/10.3390/ijms25052786>

## Association of the VNTR Polymorphism in the *MIR137* Gene with Cognitive Functions in Schizophrenia Patients and Healthy Individuals

M. V. Alfimova<sup>1,\*</sup>, G. I. Korovaitseva<sup>1</sup>, V. V. Plakunova<sup>1</sup>, V. E. Golimbet<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Mental Health Research Center, Moscow, 115522 Russia*

\*e-mail: [m.alfimova@gmail.com](mailto:m.alfimova@gmail.com)

The study aimed to analyze the associations between cognitive domains impaired in schizophrenia and the rs58335419 polymorphism located within the schizophrenia GWAS-significant locus, in the gene *MIR137* encoding miR-137. Schizophrenia spectrum patients (n = 787) and healthy volunteers without a family history of psychosis (n = 622) completed tests of semantic verbal fluency (VF), attention/working memory, verbal episodic memory, and executive functions. After correction for multiple testing, VF abnormalities were associated with homozygosity for the common allele (with three repeats) in male patients. Similar trends occurred in the pooled sample for attention/working memory and the general index of cognitive functioning. The four-repeat allele was not associated with variance in cognitive performance. The results obtained indicate an association between homozygosity for the common allele at rs58335419 and lower levels of cognitive functions, which is opposite to the effect of this polymorphism on the risk of developing schizophrenia.

**Keywords:** schizophrenia, microRNA, miR-137, VNTR, cognition, verbal fluency.