

# Ассоциация полиморфизма ANKK1 с шизофренией: отрицательные результаты генетического исследования

Федоренко О.Ю.<sup>1</sup>, Падерина Д.З.<sup>1,2</sup>, Пожидаев И.В.<sup>1,2</sup>, Бойко А.С.<sup>1</sup>,  
Корнетова Е.Г.<sup>1</sup>, Бохан Н.А.<sup>1,2</sup>, Иванова С.А.<sup>1</sup>

1 — Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН  
Томск, Россия

2 — ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»  
Томск, Россия

**Введение.** Шизофрения – тяжелое мультифакториальное психическое расстройство, патогенез которого связан с нарушением функционирования дофаминергической нейротрансмиссии. Ген белка 1, содержащего анкириновый повтор и киназный домен (*ANKK1*, ankyrin repeat and kinase domain containing 1), тесно связан с функционированием гена дофаминового рецептора типа D2 (*DRD2*). Полиморфный вариант гена *ANKK1* rs2734849 модулирует плотность экспрессии рецепторов дофамина *DRD2* посредством регуляции фактора транскрипции NF-κB. В данной работе исследована ассоциация функционального полиморфного варианта rs2734849 гена *ANKK1* с шизофренией.

**Методы.** Обследовано 468 русских больных шизофренией (235 женщин/233 мужчины) и 126 здоровых лиц (62 женщины/44 мужчины) из Сибирского региона. Полиморфизм *ANKK1* rs2734849 определяли методом ПЦР в реальном времени на приборе «Step One Plus» с использованием набора реагентов «TaqMan SNP Genotyping Assay» (Applied Biosystems, США). Статистическая обработка результатов генотипирования проводилась с использованием пакета программ SPSS для Windows, версия 21.0. Частоты генотипов и аллелей сравнивали между группами пациентов с шизофренией и здоровых лиц, используя тест  $\chi^2$  Фишера.

**Результаты.** Средний возраст больных шизофренией в общей группе составил  $42,1 \pm 12,4$  года, в группе мужчин, больных шизофренией,  $37,8 \pm 11$ , лет, в группе женщин, больных шизофренией,  $45,2 \pm 13,9$  лет. Продолжительность заболевания в общей группе (Me; 25%Q–75%Q) составила 13 (6; 22), в группе мужчин, больных шизофренией, 11, (5; 18), в группе женщин, больных шизофренией, 15 (7; 26). Результаты по частотам аллелей *ANKK1* rs2734849, полученные для контрольной группы в нашем исследовании (rs2734849 MAF 45%), сопоставимы с данными для европеоидов (MAF 50%), приведенными в проекте «1000 геномов». Частоты генотипов ( $p = 0,37$ ) и аллелей ( $p = 0,73$ ) полиморфного варианта гена *ANKK1* rs2734849 не различались в группах больных шизофренией и здоровых лиц. Сравнение распределения генотипов и аллелей *ANKK1* rs2734849 в группах мужчин и женщин, больных шизофренией, а также сопоставление этих групп с соответствующим по полу контролем не выявило статистически значимых различий. Возможно, это связано с недостаточным размером группы здоровых доноров. Не исключено, что это обусловлено сложной природой патофизиологических процессов, лежащих в основе шизофрении.

**Выводы.** Функциональный полиморфизм *ANKK1* rs2734849 не ассоциирован с шизофренией в выборке русских Сибирского региона.

**Ключевые слова:** шизофрения, полиморфизм, *ANKK1*

**Для цитирования:** Федоренко О.Ю., Падерина Д.З., Пожидаев И.В., Бойко А.С., Корнетова Е.Г., Бохан Н.А., Иванова С.А. Ассоциация полиморфизма *ANKK1* с шизофренией: отрицательные результаты генетического исследования. *Медицинская генетика* 2020; 19(2): 11-16.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.02.11-16

**Автор для корреспонденции:** Федоренко Ольга Юрьевна; e-mail: f\_o\_y@mail.ru

**Финансирование:** Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 18-315-20019 «Новые подходы к генетике клинического полиморфизма и нейрокогнитивного дефицита при шизофрении»).

**Конфликт интересов:** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 20.02.2020

## Association of *ANKK1* polymorphism with schizophrenia: negative findings from a genetic approach

Fedorenko O.Yu.<sup>1</sup>, Paderina D.Z.<sup>1,2</sup>, Pozhidaev I.V.<sup>1,2</sup>, Boiko A.S.<sup>1</sup>, Kornetova E.G.<sup>1</sup>, Bokhan N.A.<sup>1,2</sup>, Ivanova S.A.<sup>1</sup>

1 — Research Institute of Mental Health, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
Tomsk, Russia

2 — National Research Tomsk State University  
Tomsk, Russia

**Objective.** Schizophrenia is a severe highly heritable mental disorder. Genetic polymorphisms of dopaminergic pathways are related to pathogenesis of schizophrenia. Ankyrin Repeat and Kinase Domain containing 1 (*ANKK1*) gene is closely related to Dopamine Receptor D2 type (*DRD2*) gene functioning. Variants of *ANKK1*, specifically rs2734849, may function to affect *DRD2* expression and density via regulating the transcription factor NF- $\kappa$ B. We examined whether the functional polymorphism *ANKK1* rs2734849 is associated with schizophrenia.

**Methods.** We recruited 468 patients with schizophrenia (235 women / 233 men) and 126 healthy individuals (62 women / 44 men) in Russian population of Siberian region. The polymorphism rs2734849 in the *ANKK1* gene was genotyped with "Step One Plus", using the kit "TaqMan SNP Genotyping Assay" (Applied Biosystems, USA). Statistical analysis was carried out using the SPSS software package for Windows, version 21.0. Genotype and allele frequencies were compared between groups of schizophrenia patients and healthy controls using the  $\chi^2$ , Fisher tests.

**Results.** The average age of patients with schizophrenia in the general group was  $42.1 \pm 12.4$  years, in the group of men with schizophrenia –  $37.8 \pm 11.9$  years, in the group of women with schizophrenia –  $45.2 \pm 13.9$  years. The duration of the disease in the general group was 13 (6; 22), in the group of men with schizophrenia 11 (5; 18), in the group of women with schizophrenia 15 (7; 26), Me values were indicated (25% Q – 75% Q). The results on the allele frequencies of *ANKK1* rs2734849 obtained for the control group in our study (rs2734849 MAF 45%) are comparable with the data for Europeoids (MAF 50%) presented in the 1000 Genomes project. The frequency of genotypes ( $p=0.37$ ) and alleles ( $p=0.73$ ) of the polymorphic variant *ANKK1* rs2734849 in patients with schizophrenia did not differ from those in control subjects. Comparison of the *ANKK1* rs2734849 genotypes and alleles distribution in the groups of men and women with schizophrenia, as well as a comparison of these groups with the corresponding by sex control persons, did not reveal statistically significant differences. Perhaps this is due to the insufficient size of the group of healthy controls. It is possible due to the complex nature of the pathophysiological processes underlying schizophrenia.

**Conclusion.** The functional polymorphism rs2734849 in the *ANKK1* gene was not associated with schizophrenia in Russian population of Siberian region.

**Key words:** schizophrenia, polymorphism, *ANKK1*.

**For citation:** Fedorenko O.Yu., Paderina D.Z., Pozhidaev I.V., Boiko A.S., Kornetova E.G., Bokhan N.A., Ivanova S.A. Association of *ANKK1* polymorphism with schizophrenia: negative findings from a genetic approach. *Medical genetics* 2020; 19(2): 11-16. [In Rus].

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.02.11-16

**Corresponding author:** Olga Fedorenko; e-mail: f\_o\_y@mail

**Funding.** The study was supported by the Russian Foundation for Basic Research grant No. 17-29-06035 «New approaches to the genetics of clinical polymorphism and neurocognitive deficiency in schizophrenia».

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Accepted:** 20.02.2020

## Введение

**Ш**изофрения – тяжелое психическое расстройство, которым страдает около 1% населения. Генетические факторы играют важную роль в развитии шизофрении [1, 2].

Ген белка 1, содержащего анкириновый повтор и киназный домен (*ANKK1*, ankyrin repeat and kinase domain containing 1), тесно связан с геном *DRD2*, кодирующим дофаминовый D2 рецептор, который является главной мишенью антипсихотических препаратов при лечении шизофрении. Белок системы передачи пострецепторных внутриклеточных сигналов *ANKK1*, также известный как протеинкиназа PKK2, является важным внутриклеточным сигнальным звеном при пролиферации и дифференцировке клеток, транскрипции генов. В контексте данной статьи он интересен своим участием в транскрипции гена *DRD2* [3, 4].

Наиболее часто исследуемым при психических расстройствах является функциональный полиморфизм этого гена Taq1A (замена нуклеотидов C/T; rs1800497) [4–8]. Первоначально его картировали в гене *DRD2*, но позже в результате секвенирования выяснилось, что он

локализован в соседнем гене *ANKK1* рядом с терминирующим кодоном *DRD2* на хромосоме 11q22-q23 [3, 5].

Полиморфизм гена *ANKK1* изучался при алкогольной, никотиновой и наркотической зависимостях, расстройствах пищевого поведения, синдроме дефицита внимания и гиперактивности, шизофрении [6]. В результате этих исследований аллель A1 (вариант T) связывали с аддикциями [9], а аллель A2 (вариант C) – с шизофренией [7, 10]. На сегодняшний день имеются противоречивые результаты исследований ассоциации полиморфизма *ANKK1* rs1800497 с шизофренией и ее клиническими фенотипами [4, 7, 10–16].

Выявлена ассоциация аллеля A2 (C) Taq1A с риском развития шизофрении [13]. Кибитов и соавт. получили данные о снижении генетического риска развития параноидной шизофрении при сочетании полиморфизмов генов *DRD2*-141C Ins/Del (rs1799732) и *DRD2/ANKK1* Taq1A (rs1800497) [7].

С другой стороны, исследование *ANKK1* rs1800497 в Китае и Франции не выявило существенных различий в частоте аллелей и генотипов между пациентами с ши-

зофренией и контрольной группой [10, 15]. Масштабный мета-анализ 76 исследований (более 16 тысяч пациентов и около 19 тысяч здоровых лиц) полиморфизма генов *DRD2* и *ANKK1* не обнаружил достоверных ассоциаций *ANKK1* rs1800497 с шизофренией [12]. При этом возраст начала шизофрении был достоверно связан с полиморфизмом rs1800497 у пациентов женского пола. Женщины-носители Т-аллеля имели более молодой возраст начала заболевания. Результаты Zhang с соавт. подтверждают гипотезу о том, что полиморфизм rs1800497, скорее всего, является модифицирующим, а не причинным фактором при шизофрении [10].

Согласно данным нейровизуализации, полиморфизм в гене *ANKK1* может влиять на потенциал связывания стриарных рецепторов D2 у людей [17, 18]. При шизофрении это может быть связано с волевыми симптомами.

В гене *ANKK1* рядом с rs1800497 находится другой функциональный полиморфизм rs2734849, который вызывает несинонимичную нуклеотидную замену G на A, приводящую к замене аминокислоты аргинина на гистидин в С-концевом анкириновом повторном домене белка ANKK1 [19]. Интересно, что аллель А полиморфного варианта rs2734849 в *ANKK1* обладает большей супрессивной активностью по сравнению с аллелем С в отношении экспрессии NF- $\kappa$ B-регулируемого гена. Поскольку транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B является необходимым и достаточным сигналом для индукции экспрессии *DRD2* [20], полиморфный вариант *ANKK1* rs2734849 может влиять на экспрессию *DRD2* [19].

На сегодняшний день опубликовано гораздо меньше научных данных о возможной роли полиморфного варианта *ANKK1* rs2734849 в развитии психических расстройств, при этом нет ни одного исследования данного полиморфизма при шизофрении.

В основе психотической симптоматики при шизофрении, постулируется, прежде всего, дисрегуляция дофаминергической нейротрансмиссии с наибольшей ролью нарушений дофаминовых D2 рецепторов [21–23]. Поэтому мы предположили, что модуляция полиморфизмом *ANKK1* rs2734849 экспрессии *DRD2* может быть вовлечена в механизмы этого психического расстройства. В настоящей работе мы исследовали ассоциацию полиморфизма *ANKK1* rs2734849 с шизофренией у русских, проживающих в Сибирском регионе.

## Методы

### Пациенты

Обследовано 468 пациентов (235 женщин/233 мужчины) с шизофренией, проходивших курс ста-

ционарного лечения в отделении эндогенных расстройств НИИ психического здоровья ТНИМЦ, Томской клинической психиатрической больницы (ОГБУЗ «ТКПБ»), Кемеровской областной клинической психиатрической больницы (КОКПБ), Читинской областной клинической психиатрической больницы. Критериями включения являлись: клинический диагноз шизофрении в соответствии с МКБ-10 (F20), славянская этническая принадлежность, возраст от 18 до 65 лет, отсутствие органических или неврологических расстройств.

Все пациенты были проинформированы о характере проводимого научного исследования и дали информированное согласие на участие. Работа выполнена с соблюдением протокола №63/7.2014, утвержденного локальным этическим комитетом НИИ психического здоровья, и в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований с участием людей (2000 г.).

Контрольную группу составили 126 здоровых доноров того же региона (44 мужчины от 19 до 60 лет, средний возраст  $33,80 \pm 1,83$ ; 62 женщины от 18 до 66 лет, средний возраст  $33,41 \pm 1,46$ ).

### Выделение ДНК

Кровь брали из локтевой вены, утром, натощак в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА. ДНК выделяли стандартным фенол-хлороформным методом.

### Генотипирование

Генотипирование полиморфного варианта *ANKK1* rs2734849 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на приборе «Step One Plus» с использованием набора реагентов «TaqMan SNP Genotyping Assay» (Applied Biosystems, США).

### Статистический анализ

Статистическая обработка результатов генотипирования проводилась с использованием пакета программ SPSS для Windows, версия 21.0. Для проверки соответствия распределения частот генотипов исследуемого гена равновесному распределению Харди–Вайнберга использовался модифицированный критерий  $\chi^2$ . Сравнение частот генотипов и аллелей анализируемых групп проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Об ассоциации разных генотипов с заболеванием судили по значению отношения шансов (odds ratio; OR), которое оценивалось с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% CI).

## Результаты

Обследовано 468 пациентов (235 женщин/233 мужчины) с шизофренией и 126 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с больными шизофренией из того же Сибирского региона (Томская, Кемеровская, Читинская области).

Средний возраст больных шизофренией в общей группе составил  $42,1 \pm 12,4$  года, в группе мужчин, больных шизофренией,  $37,8 \pm 11,9$  лет, в группе женщин, больных шизофренией,  $45,2 \pm 13$ , лет. Продолжительность заболевания в общей группе составила 13 (6; 22), в группе мужчин, больных шизофренией, 11 (5; 18), в группе женщин, больных шизофренией, 15 (7; 26), указаны значения Me (25%Q–75%Q).

Распределение генотипов полиморфного варианта *ANKK1* rs2734849 в группе пациентов с шизофренией и в группе здоровых лиц соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Анализ частот генотипов ( $p=0,37$ ) и аллелей ( $p=0,73$ ) полиморфного варианта *ANKK1* rs2734849 у больных шизофренией и здоровых добровольцев не выявил статистически значимых различий (таблица). Результаты, полученные для контрольной группы в нашем исследовании (rs2734849 MAF 45%), сопоставимы с данными для европеоидов (MAF 50%), приведенными в проекте «1000 геномов» ([https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=11:113398938-113399938;v=rs2734849;vdb=variation;vf=84396842](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=11:113398938-113399938;v=rs2734849;vdb=variation;vf=84396842)).

Сравнение распределения генотипов и аллелей *ANKK1* rs2734849 в группах мужчин и женщин, больных шизофренией, а также сопоставление этих групп с соответствующим по полу контролем не выявило статистически значимых различий.

## Обсуждение

Ранее проводились исследования функционального полиморфизма *ANKK1* rs1800497 (Taq1A)

при ряде психических расстройств, в том числе при шизофрении, результаты которых были неоднозначными [4–8]. В данной работе мы изучали роль другого функционального полиморфизма *ANKK1* rs2734849 в развитии шизофрении, исходя из предпосылок регуляции этим полиморфным вариантам экспрессии *DRD2* [20], гена дофаминовых D2 рецепторов, играющих ключевую роль в патогенезе шизофрении.

Следует отметить, что полиморфизм *ANKK1* rs2734849 отмечен в качестве генетической детерминанты риска развития никотиновой зависимости, связанной с нарушением дофаминергической системы мозга. Huang с соавт. обнаружили сильную ассоциацию *ANKK1* rs2734849 с никотиновой зависимостью на выборке из более 2000 афро-американских курильщиков [19]. Авторы показали аллель-зависимую супрессивную активность *ANKK1* rs2734849 в отношении NF- $\kappa$ B, свидетельствующую о функциональности данного полиморфного варианта. Это может косвенно влиять на плотность экспрессии рецепторов дофамина DRD2, поскольку она регулируется фактором транскрипции NF- $\kappa$ B. Было сделано заключение, что *ANKK1* rs2734849 может быть ответственным, по крайней мере, частично, за наблюдаемую ассоциацию *ANKK1* rs2734849 с никотиновой зависимостью [19], которая была подтверждена исследованием на выборке из 2626 китайцев-курильщиков [24].

В работе Treble-Barna с соавт. (2017) показана ассоциация *ANKK1* rs2734849 с восстановлением нейрорасположенческих нарушений после черепно-мозговой травмы у детей, которую тоже объясняют регуляцией *ANKK1* rs2734849 экспрессии и плотности дофаминовых рецепторов DRD2 [25].

Мы не обнаружили достоверной ассоциации *ANKK1* rs2734849 с шизофренией. Возможно, это связано с недостаточным размером группы здоровых доноров. Не исключено, что это обусловлено сложной природой патофизиологических процессов, лежащих

Таблица 1

**Распределение генотипов и аллелей полиморфного варианта *ANKK1* rs2734849 у больных шизофренией и здоровых добровольцев (частота, %)**

Генотип Аллель	Больные шизофренией	Здоровые	$\chi^2$	p	OR	
					значение	95% CI
CC	103 (22,0%)	22 (17,5%)	1,991	0,37	1,33	0,80 – 2,22
CT	229 (48,9%)	70 (55,6%)			0,77	0,52 – 1,14
TT	136 (29,1%)	34 (27,0%)			1,11	0,71 – 1,72
C	218 (46,5 %)	57 (45,2%)	0,12	0,73	1,05	0,79 – 1,39
T	250 (53,5%)	69 (54,8%)			0,95	0,72 – 1,26

в основе шизофрении. Предполагаемое нарушение ANKK1-зависимых регуляторных механизмов функционирования дофаминовых рецепторов DRD2 является лишь одним из многих патофизиологических компонентов при шизофрении.

В связи с тем, что есть данные фармакогенетических исследований ANKK1 rs2734849, например, об ассоциации с леводопа-индуцированной дискинезией при болезни Паркинсона [26], было бы интересно проанализировать ANKK1 rs2734849 при шизофрении в контексте, во-первых, ответа на антипсихотическую терапию, т.е. оценить полиморфизм с позиций улучшения симптоматики по шкале PANSS (шкала оценки позитивных и негативных синдромов); во-вторых, с точки зрения безопасности применения антипсихотиков, т.е. развития побочных эффектов (тардивная дискинезия, гиперпролактинемия, метаболический синдром).

## Вывод

Функциональный полиморфизм ANKK1 rs2734849 не ассоциирован с шизофренией у русских из Сибирского региона.

## Список литературы

- Giegling I., Hosak L., Mössner R., et al. Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. *World J Biol Psychiatry* 2017; 18(7): 492–505. doi: 10.1080/15622975.2016.1268715.
- Bocharova A.V., Stepanov V.A., Marusin A.V., et al. Association study of genetic markers of schizophrenia and its cognitive endophenotypes. *Russian Journal of Genetics* 2017; 53(1): 139–146. DOI: 10.1134/S1022795417010033.
- Neville M.J., Johnstone E.C., Walton R.T. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat* 2004; 23(6): 540–545. DOI:10.1002/humu.20039.
- Ponce G., Pérez-González R., Aragüés M., et al. The ANKK1 kinase gene and psychiatric disorders. *Neurotox Res* 2009; 16(1): 50–59. DOI: 10.1007/s12640-009-9046-9.
- Dubertret C., Gouya L., Hanoun N., et al. The 3' region of the DRD2 gene is involved in genetic susceptibility to schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 67(1): 75–85.
- Suchanek A., Grzywacz A., Samochowiec J. ANKK1 gene in psychiatry. *Psychiatr Pol* 2011; 45(3): 349–356.
- Кибитов А.О., Курьлев А.А., Бродянский А.М., и др. Сочетание полиморфизмов генов дофаминового рецептора типа 2 (DRD2-141C INS/DEL) и протеинкиназы PKK2 (DRD2/ANKK1 TAQ1A) снижает генетический риск развития параноидной шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия* 2017; 27: 63–72.
- Persson J., Stenfors C. Superior cognitive goal maintenance in carriers of genetic markers linked to reduced striatal D2 receptor density (C957T and DRD2/ANKK1-TaQ1A). *PLoS One* 2018; 13(8): e0201837. DOI: 10.1371/journal.pone.0201837.
- Doehring A., Hentig N., Graff J., et al. Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dosage requirements of methadone substitution. *Pharmacogenet. Genomics* 2009; 19: 407–414.
- Zhang C., Zhang J., Fan J., et al. Identification of ANKK1 rs1800497 variant in schizophrenia: new data and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2014; 165B(7): 564–571. DOI:10.1002/ajmg.b.32259.
- Parsons M.J., Mata I., Beperet M., et al. A dopamine D2 receptor gene-related polymorphism is associated with schizophrenia in a Spanish population isolate. *Psychiatr Genet* 2007; 17: 159–163. DOI:10.1097/YPG.0b013e32801f78a4.
- Yao J., Pan Y.Q., Ding M., et al. Association between DRD2 (rs1799732 and rs1801028) and ANKK1 (rs1800497) polymorphisms and schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015; 168B(1): 1–13. DOI:10.1002/ajmg.b.32281.
- Arab A.H., Elhawary N.A. Association between ANKK1 (rs1800497) and LTA (rs909253) Genetic Variants and Risk of Schizophrenia. *Biomed Res Int* 2015: Article ID 821827. DOI: 10.1155/2015/821827.
- Eisenstein S.A., Bogdan R., Chen L., et al. Preliminary evidence that negative symptom severity relates to multilocus genetic profile for dopamine signaling capacity and D2 receptor binding in healthy controls and in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2017; 86: 9–17. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.11.007.
- Nkam I., Ramoz N., Breton F., et al. Impact of DRD2/ANKK1 and COMT Polymorphisms on Attention and Cognitive Functions in Schizophrenia. *PLoS One* 2017; 12(1): e0170147. DOI: 10.1371/journal.pone.0170147.
- Alfimova M.V., Korovaitseva G.I., Lezheiko T.V., et al. The interaction effect of ANKK1/DRD2 Taq1A and HTR2C Cys23Ser on approach motivation in schizophrenic patients and normals. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2018; 118(7): 67–72. DOI: 10.17116/jnev-20181187167.
- Gluskin B.S., Mickey B.J. Genetic variation and dopamine D2 receptor availability: a systematic review and meta-analysis of human in vivo molecular imaging studies. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e747. DOI: 10.1038/tp.2016.22.
- Eisenstein S.A., Bogdan R., Love-Gregory L. et al. Prediction of striatal D2 receptor binding by DRD2/ANKK1 Taq1A allele status. *Synapse* 2016; 70(10): 418–431. DOI: 10.1002/syn.21916.
- Huang W., Payne T.J., Ma J.Z., et al. Significant association of ANKK1 and detection of a functional polymorphism with nicotine dependence in an African-American sample. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(2): 319–330. DOI:10.1038/npp.2008.37.
- Bontempi S., Fiorentini C., Busi C., et al. Identification and characterization of two nuclear factor-kappaB sites in the regulatory region of the dopamine D2 receptor. *Endocrinology* 2007; 148: 2563–2570. DOI:10.1210/en.2006-1618.
- Moriguchi S., Bies R.R., Remington G., et al. Estimated dopamine D2 receptor occupancy and remission in schizophrenia: analysis of the CATIE data. *J. Clin. Psychopharmacol* 2013; 33(5): 682–685. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182979a0a.
- Fedorenko O.Iu., Rudikov E.V., Gavrilova V.A., et al. Association of (N251S)-PIP5K2A with schizophrenic disorders: a study of the Russian population of Siberia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2013; 113(5): 58–61.
- Fedorenko O., Tang C., Sopjani M., et al. E.PIP5K2A-dependent regulation of excitatory amino acid transporter EAAT3. *Psychopharmacology* 2009; 206(3): 429–435. DOI:10.1007/s00213-009-1621-5.
- Liu Q., Xu Y., Mao Y., et al. Genetic and epigenetic analysis revealing variants in the NCAM1-TTC12-ANKK1-DRD2 cluster associated significantly with nicotine dependence in Chinese Han smokers. *Nicotine Tob Res* 2019; Dec 23. pii: ntr240. doi: 10.1093/ntr/ntz240.

25. Treble-Barna A., Wade S.L., Martin L.J., et al. Influence of Dopamine-Related Genes on Neurobehavioral Recovery after Traumatic Brain Injury during Early Childhood. *J Neurotrauma* 2017; 34(11): 1919–1931. doi: 10.1089/neu.2016.4840.
  26. Rieck M., Schumacher-Schuh A.F., Altmann V., et al. DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson's disease patients. *Pharmacogenomics* 2012; 13(15): 1701–1710. doi: 10.2217/pgs.12.149.
- ## References
1. Giegling I., Hosak L., Mössner R., et al. Genetics of schizophrenia: A consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics. *World J Biol Psychiatry* 2017; 18(7): 492–505. doi: 10.1080/15622975.2016.1268715.
  2. Bocharova A.V., Stepanov V.A., Marusin A.V., et al. Association study of genetic markers of schizophrenia and its cognitive endophenotypes. *Russian Journal of Genetics* 2017; 53(1): 139–146. DOI: 10.1134/S1022795417010033.
  3. Neville M.J., Johnstone E.C., Walton R.T. Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum Mutat* 2004; 23(6): 540–545. DOI:10.1002/humu.20039.
  4. Ponce G., Pérez-González R., Aragüés M., et al. The ANKK1 kinase gene and psychiatric disorders. *Neurotox Res* 2009; 16(1): 50–59. DOI: 10.1007/s12640-009-9046-9.
  5. Dubertret C., Gouya L., Hanoun N., et al. The 3' region of the DRD2 gene is involved in genetic susceptibility to schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 67(1): 75–85.
  6. Suchancka A., Grzywacz A., Samochowiec J. ANKK1 gene in psychiatry. *Psychiatr Pol* 2011; 45(3): 349–356.
  7. Kibitov A.O., Kurylev A.A., Brodyansky V.M., Chuprova N.A., Ivaschenko D.V., Sulimov G.Yu., Andreyev B.A. Sochetaniye polymorfizmov genov dofaminovogo retseptora tipa 2 (DRD2-141C INS/DEL) i proteinkinazy PKK2 (DRD2/ANKK1 TAQ1A) snizhayet geneticheskiy risk razvitiya paranoidnoy shizofrenii [Combination of dopamine receptor D2 (DRD2-141C INS/DEL) and protein kinase PKK2 (DRD2/ANKK1 TAQ1A) gene polymorphisms reduces genetic risk of paranoid schizophrenia]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya [Social and Clinical Psychiatry]*; 2017; 27: 63–72.
  8. Persson J., Stenfors C. Superior cognitive goal maintenance in carriers of genetic markers linked to reduced striatal D2 receptor density (C957T and DRD2/ANKK1-TaQ1A). *PLoS One* 2018; 13(8): e0201837. DOI: 10.1371/journal.pone.0201837.
  9. Doehring A., Hentig N., Graff J., et al. Genetic variants altering dopamine D2 receptor expression or function modulate the risk of opiate addiction and the dosage requirements of methadone substitution. *Pharmacogenet. Genomics* 2009; 19: 407–414.
  10. Zhang C., Zhang J., Fan J., et al. Identification of ANKK1 rs1800497 variant in schizophrenia: new data and meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2014; 165B(7): 564–571. DOI:10.1002/ajmg.b.32259.
  11. Parsons M.J., Mata I., Beperet M., et al. A dopamine D2 receptor gene-related polymorphism is associated with schizophrenia in a Spanish population isolate. *Psychiatr Genet* 2007; 17: 159–163. DOI:10.1097/YPG.0b013e328017f8a4.
  12. Yao J., Pan Y.Q., Ding M., et al. Association between DRD2 (rs1799732 and rs1801028) and ANKK1 (rs1800497) polymorphisms and schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2015; 168B(1): 1–13. DOI:10.1002/ajmg.b.32281.
  13. Arab A.H., Elhawary N.A. Association between ANKK1 (rs1800497) and LTA (rs909253) Genetic Variants and Risk of Schizophrenia. *Biomed Res Int* 2015; Article ID 821827. DOI: 10.1155/2015/821827.
  14. Eisenstein S.A., Bogdan R., Chen L., et al. Preliminary evidence that negative symptom severity relates to multilocus genetic profile for dopamine signaling capacity and D2 receptor binding in healthy controls and in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2017; 86: 9–17. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.11.007.
  15. Nkam I., Ramoz N., Breton F., et al. Impact of DRD2/ANKK1 and COMT Polymorphisms on Attention and Cognitive Functions in Schizophrenia. *PLoS One* 2017; 12(1): e0170147. DOI: 10.1371/journal.pone.0170147.
  16. Alfimova M.V., Korovaitseva G.I., Lezheiko T.V., et al. The interaction effect of ANKK1/DRD2 TaqIA and HTR2C Cys23Ser on approach motivation in schizophrenic patients and normals. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2018; 118(7): 67–72. DOI: 10.17116/jnevro20181187167.
  17. Gluskin B.S., Mickey B.J. Genetic variation and dopamine D2 receptor availability: a systematic review and meta-analysis of human in vivo molecular imaging studies. *Transl Psychiatry* 2016; 6: e747. DOI: 10.1038/tp.2016.22.
  18. Eisenstein S.A., Bogdan R., Love-Gregory L. et al. Prediction of striatal D2 receptor binding by DRD2/ANKK1 TaqIA allele status. *Synapse* 2016; 70(10): 418–431. DOI: 10.1002/syn.21916.
  19. Huang W., Payne T.J., Ma J.Z., et al. Significant association of ANKK1 and detection of a functional polymorphism with nicotine dependence in an African-American sample. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(2): 319–330. DOI:10.1038/npp.2008.37.
  20. Bontempi S., Fiorentini C., Busi C., et al. Identification and characterization of two nuclear factor-kappaB sites in the regulatory region of the dopamine D2 receptor. *Endocrinology* 2007; 148: 2563–2570. DOI:10.1210/en.2006-1618.
  21. Moriguchi S., Bies R.R., Remington G., et al. Estimated dopamine D2 receptor occupancy and remission in schizophrenia: analysis of the CATIE data. *J. Clin. Psychopharmacol* 2013; 33(5): 682–685. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182979a0a.
  22. Fedorenko O.Iu., Rudikov E.V., Gavrilova V.A., et al. Association of (N251S)-PIP5K2A with schizophrenic disorders: a study of the Russian population of Siberia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2013; 113(5): 58–61.
  23. Fedorenko O., Tang C., Sopjani M., et al. E.PIP5K2A-dependent regulation of excitatory amino acid transporter EAAT3. *Psychopharmacology* 2009; 206(3): 429–435. DOI:10.1007/s00213-009-1621-5.
  24. Liu Q., Xu Y., Mao Y., et al. Genetic and epigenetic analysis revealing variants in the NCAM1-TTC12-ANKK1-DRD2 cluster associated significantly with nicotine dependence in Chinese Han smokers. *Nicotine Tob Res* 2019; Dec 23. pii: ntr240. doi: 10.1093/ntr/ntz240.
  25. Treble-Barna A., Wade S.L., Martin L.J., et al. Influence of Dopamine-Related Genes on Neurobehavioral Recovery after Traumatic Brain Injury during Early Childhood. *J Neurotrauma* 2017; 34(11): 1919–1931. doi: 10.1089/neu.2016.4840.
  26. Rieck M., Schumacher-Schuh A.F., Altmann V., et al. DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson's disease patients. *Pharmacogenomics* 2012; 13(15): 1701–1710. doi: 10.2217/pgs.12.149.