https://doi.org/10.17116/patol201880461

Роль межклеточных щелевидных контактов (коннексинов) в патогенезе эритродермий

Н.М. АНИЧКОВ[1], А.А. СЫДИКОВ[2], И.Н. ЧУПРОВ[1], Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ[2], Р.А. НАСЫРОВ[2]

[1]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Эритродермия — поражение кожи, характеризующееся покраснением, отечностью, инфильтрацией и шелушением более 90% кожного покрова. Этиология эритродермии окончательно не ясна и может быть проявлением различных хронических дерматозов, в том числе атопического дерматита, псориаза, экземы, токсидермии, а также представлять эритродермическую форму грибовидного микоза. Ранее мы описали алгоритм маршрутизации больных с различными формами эритродермии с учетом клинических и морфологических проявлений. В то же время малоизученными остаются вопросы патогенеза эритродермии, особенно на генетическом уровне. Таким образом, одно заболевание (эритродермия) может быть проявлением различных дерматозов, иметь сходные клинические и гистологические признаки. Приведен обзор современной литературы по изучению морфологии и генетических аспектов эритродермии.

Ключевые слова: эритродермия, алгоритм диагностики, гистологические модели воспаления эритродермии, иммуногистохимия, коннексины, межклеточные щелевидные контакты.

Role of intercellular slit-like contacts (connexins) in the pathogenesis of erythroderma

N.M. ANICHKOV[1], A.A. SYDIKOV[2], I.N. CHUPROV[1], D.V. ZASLAVSKY[2], R.A. NASYROV[2]

[1]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; [2]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Erythroderma is a skin lesion characterized by redness, swelling, infiltration, and desquamation of greater than 90% of the skin. The etiology of erythroderma is not completely clear and the lesion can be manifestations of various chronic dermatoses, including atopic dermatitis, psoriasis, eczema, and toxicodermia, and be represented by erythrodermic mycosis fungoides. The pathogenesis of erythroderma especially at the genetic level remains little studied. Thus, one disease (erythroderma) can be a manifestation of different dermatoses and have similar clinical and histological signs. This paper gives a review of modern literature on the study of erythroderma in terms of morphology and genetic aspects.

Keywords: erythroderma, diagnostic algorithm, histological models of erythroderma, immunohistochemistry, connexins, intercellular slit-like contacts.

Эритродермия — один из простейших диагнозов в дерматологии, однако это самое тяжелое и угрожающее жизни заболевание с высокой летальностью. Изучению эритродермии в последние годы в мировой дерматологии уделяется большое внимание, ему посвящены многочисленные исследования [1—3]. Это связано с резким учащением и трудностью ее диагностики. Частота летальных исходов колеблется от 18 до 64% [4, 5]. В то же время, по данным некоторых авторов [6, 7], продолжительность жизни мужчин с эритродермией значимо ниже, чем в общей популяции. Причинами повышенной летальности этой категории больных являются различные осложнения: пневмония, сердечная недостаточность, сепсис, а также последствия кортикостероидной терапии .

Дифференциальная диагностика различных форм эритродермий на основании только клинической картины весьма сложна, так как во всех случаях они представлены диффузным покраснением и шелушением (или без него) более чем 80% поверхности кожного покрова. Анамнестические данные помогают дифференцировать эти заболевания друг от друга, но зачастую эритродермия возникает на фоне полного благополучия и/или у пациентов с незначительными клиническими проявлениями хронических дерматозов, на которые больные мало обращают внимания.

Вместе с тем гистологический метод верификации является одним из основных для проведения дифференциальной диагностики эритродермий. Ранее мы предложили основные гистологические модели воспаления для обнаружения гистологических признаков предшествующих эритродермии дерматозов [8].

Целесообразно отметить, что с точки зрения иммуногистохимического исследования, актуального на сегодняшний день метода диагностики различных дерматозов и злокачественных заболеваний, в том числе и для выяв-

Сыдиков Акмаль Абдикахарович — канд. мед. наук, асс. каф. патологической анатомии с курсом судебной медицины; https://orcid.org/0000-0002-0909-7588; e-mail: medik-85@bk.ru

© Коллектив авторов, 2018

ления одной из частых форм эритродермии — псориатической эритродермии, является использование маркера IL36γ/IL-1F9 [9].

Клиническая медицина на современном этапе развития обладает разнообразным набором высокотехнологических, в том числе генетических, методик изучения, диагностики, терапии и прогноза заболеваний [10, 11]. Участие различных генетических и эпигенетических факторов в развитии заболеваний кожи различного происхождения является неоспоримым и весьма перспективным направлением в клинико-морфологической оценке данного раздела патологии. Одной из таких структурно-морфологических единиц являются щелевые контакты, играющие очень важную роль в межклеточных взаимодействиях и поддержании метаболического гомеостаза, оценка которых при помощи молекулярно-генетических методов изучения может дать новые важные данные в клинической оценке заболеваний кожи различного генеза. Для понимания функции и роли белков-коннексинов в развитии заболеваний приводим их детальное описание.

Функция и структура белков-коннексинов

Коннексины (Кс) формируют межклеточные соединения, которые позволяют обмениваться между соседними клетками маленькими молекулами и ионами [12]. Они играют важную роль в пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, а также в клеточной адгезии и воспалении [13, 14]. Семейство белков-коннексинов включает 21 подтип, из которых по крайней мере 10 экспрессируются во всех слоях эпидермиса. В коже человека преобладает коннексин 43 (Кс43), располагающийся в большей степени в пролиферирующих базальных клетках эпидермиса. Кроме того, в шиповатом и зернистом слоях может отмечаться экспрессия Кс45, Кс40, Кс43, Кс31.1, Кс31, Кс30.3 и Кс26 [15]. Для всех этих белков характерна общая топология, характеризующаяся четырьмя трансмембранными доменами (ТМ1—ТМ4), двумя внеклеточными ганглиями (Е1 и Е2) и одной внутриклеточной петлей (ганглием). Важной особенностью является сохранение внеклеточных ганглиев, связывающихся через дисульфидные соединения для образования межклеточных контактов [16]. Вместе с тем семейства белков-коннексинов подразделяются на две подгруппы — альфа- и бета-коннексины [17].

Альфа-коннексины (кодируются как GJA, гены 1—4) включают белки Кс45, Кс43 и Кс40 и характеризуются длинными карбоксильными цепями. В то же время Кс43 в отличие от других белков подвергается определенному фосфорилированию через различные киназообусловленные пути — киназа-белок С (серия 368), активированная митогеном киназа-белок (МАРК) (серии 255, 279 и 282), киназа-белок А (серия 373) и киназа АКТ [18, 19]. Последние способствуют быстрому взаимодействию Кс43 с цитоскелетными адаптерными белками ZO-1, что позволяет влиять на клеточную адгезию, пролиферацию, миграцию, необходимые для формирования эпидермального барьера [20].

Бета-коннексины (кодируются как GJB, гены 1—6) включают белки Кс31, Кс30.3, Кс30 и Кс26, которые характеризуются короткими карбоксильными цепями и не взаимодействует с цитоскелетными белками ZO-1 [19].

Образование и распад межклеточных щелевидных контактов

Несмотря на различные подгруппы, жизненный цикл коннексинов короткий, от 2 до 4 ч. В эпидермисе экспрессируются несколько изоморфных коннексинов (Кс26, Кс30, Кс30.3, Кс31.1, Кс37 и Кс43), которые могут сочетаться друг с другом в различных слоях [14, 21]. Кератиноциты постоянно формируют новые щелевидные контакты взамен старых. Процесс формирования начинается с синтеза специфических белков-коннексинов [22]. Последние образуют так называемые полуканалы, которые встраиваются в плазматическую мембрану одной клетки и соединяются с полуканалами соседней. Через образуемые в результате полноразмерные каналы цитоплазмы клеток сообщаются между собой. Каналы постоянно разрушаются и образуются вновь. Схема выглядит примерно следующим образом: коннексины, строительные блоки щелевидных контактов, синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме — системе однослойных мембран, образующих единую сеть. Везикулы, расположенные в эндоплазматическом ретикулуме, транспортируют коннексин к другой клеточной органелле — аппарату Гольджи. Здесь 6 молекул коннексина объединяются, образуя полуканал. Следовательно, высвобожденные из везикул полуканалы встраиваются в плазматическую мембрану. Через их центральную пору в клетку и из клетки проходят малые молекулы и ионы. Вместе с тем полуканалы перемещаются вдоль мембраны и, дойдя до места расположения полуканала соседней клетки, образуют полноразмерные поры. Они соединяют цитоплазмы примыкающих друг к другу клеток. Щелевидный контакт может содержать тысячи таких пор. Периодически группы каналов отсоединяются от контакта и заменяются новыми. Отделившаяся часть (коннексома) расщепляется лизосомами — клеточными органеллами, содержащими гидролитические ферменты. Лизосомы расщепляют белки щелевидных контактов до аминокислот, из которых затем строятся новые белки [22].

Каждая подгруппа коннексинов имеет уникальные свойства и пропускные особенности [23]. Например, полуканалы Кс26 имеют ограниченный размер пор и пропускные свойства по сравнению с Кс43 [24, 25]. Следует отметить, что вследствие этого альфа- и бета-подгруппы коннексинов не формируют щелевидные контакты друг с другом [15]. Это явление, вероятно, позволяет определенным соединяющим частям кератиноцитов сохранять и восстанавливать эпидермис [26].

В последние 10 лет многочисленные данные свидетельствуют, что под воздействием стресса, провоспалительных медиаторов, при изменении концентрации ионов, температуры кожи закрытые гемиканалы стимулируются, чтобы открыться, высвобождая при этом АТФ из клеток с последующим пуринергическим сигнальным каскадом [27—32]. Кроме того, в ряде исследований [33] показано, что активность Кс43 контролируется через контрактильную систему путем активации Rac и RhoA GTP-фазы. По мнению G. Burnstock и соавт. [32], такие события могут впоследствии влиять на пуринергические сигнальные пути, которые очень важны для пролиферации и дифференцировки клеток, а также необходимы для восстановления эпидермиса. В дерматопатологии большое внимание уделяется изучению белка-коннексина 26 и нарушению его экспрессии при различных хронических дерматозах, в том числе и при псориазе [34].

Коннексин 26 при псориазе

Псориаз — это воспалительное, хроническое гиперпролиферативное заболевание кожи, ассоциирующееся с неполноценной дифференцировкой кератиноцитов и от-

сутствием зернистого слоя кожи. Дисфункция эпидермального барьера кожи является наиболее важной причиной развития псориатических бляшек. Остается спорным вопрос, является ли ключевым фактором для псориаза нарушение функции кератиноцитов, приводящее к вовлечению иммунных клеток, или же нарушение иммунных клеток приводит к активации кератиноцитов. Рядом авторов [35, 36] доказана важная роль Кс26 в поддержании правильного баланса и функции кожи при псориазе. Выраженная экспрессия Кс26 при гиперпролиферирующем эпидермисе и псориатических бляшках впервые иммуноцитохимически выявлена более 16 лет назад [37, 38]. Ранее Кс26 был описан как маркер псориаза с генетическим полиморфизмом гена *GJB2*, связанный с генетической предрасположенностью к заболеванию у жителей Китая [37]. N. Li и соавт. [39] также провели анализ экспрессии RNAseq- и mRNA-профиля в биоптатах кожи больных псориазом и здоровых, при этом большая часть исследований была направлена на изучение генов, регулирующих связь межклеточных щелевидных контактов. По данным авторов, наиболее выраженная экспрессия гена *GJB2*, кодирующего Кс26, наблюдалась в коже больных псориазом по сравнению со здоровыми. В другом исследовании [40] также обнаружена высокая экспрессия гена *GJB6*, кодирующего Кс30, в биоптате кожи пациентов с псориазом по сравнению с нормальной кожей здоровых, а остальные белки-коннексины не были модифицированы уже на транскриптном уровне. Несмотря на многочисленные исследования, точная причина выраженной экспрессии Кс26 при псориатических поражениях и его роль в функциях эпидермального барьера остаются нерешенными. Мутации в генах (*GJB6*, *GJB***2**, *GJB4*, *GJB5*) данных коннексинов также ранее описаны при исследовании геномной ДНК крови пациентов с эритрокератодермией, ладонно-подошвенной кератодермией и синдромом KID [37, 41—43].

В связи с многочисленными работами по изучению белка-коннексина Кс26 и отсутствием исследований его экспрессии у пациентов с различными формами эритродермии большой интерес представляет выявление соматических мутаций в генах, кодирующих белки-коннексины у больных с эритродермиями. При данной патологии кожа имеет повышенную скорость обновления слоев. Возможно изменение уровня экспрессии генов, кодирующих ключевые белки-коннексины, играющие важную роль в межклеточных взаимодействиях и поддержании метаболического гомеостаза, а также появление в них соматических мутаций. Данные генетические дефекты могут приводить к нарушению функциональных свойств коннексинов, изменяя клеточную дифференцировку, пролиферацию и мобильность кератиноцитов в различных слоях эпидермиса.

Заключение

Перспективным направлением, недостаточно реализованным в настоящее время, является поиск мутаций в генах, кодирующих Кс26, Кс30, Кс30.3, Кс31.1, Кс37, Кс43, и изучение их экспрессии в определенных слоях кожи и/или в крови у больных с различными формами эритродермий. Это является весьма важным для дифференциальной диагностики разных видов эритродермий, определения молекулярных мишеней и последующей разработки лекарственной терапии с целью улучшения прогноза у пациентов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fierro MT, Novelli M, Quaglino P, Comessatti A, Fava P, Ortoncelli M, Ponti R, Bernengo MG. Heterogeneity of circulating CD4+ memory T-cell subsets in erythrodermic patients: CD27 analysis can help to distinguish cutaneous T-cell lymphomas from inflammatory erythrodermas. *Dermatology*. 2008;216(3):213-221. https://doi.org/10.1159/000112928
2. Walsh NMG, Prokopetz R, Tron VA, Sawyer DM, Watters AK, Murray S, Zip C. Histopathology in erythroderma: review of a series of cases by multiple observers. *J Cutan Pathol*. 1994;21(5):419-423.
3. Sigurdsson V, Steegmans PH, van Vloten WA. The incidence of erythroderma: a survey among all dermatologists in the Netherlands. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(5):675-678.
4. Rothe MJ, Bernstein ML, Grant-Kels JM. Life-threatening erythroderma: diagnosing and treating the «red man». *Clin Dermatol*. 2005;23(2):206-217.
5. Hasan T, Jansen CT. Erythroderma: a follow-up of fifty cases. *J Am Acad Dermatol*. 1983;27(8):836-840.
6. Abrahams I, McCarthy JT, Sanders SL. 101 cases of exfoliative dermatitis. *Arch Dermatol*. 1963;87(1):96-101.
7. Sigurdsson V, Hezemans-Boer M, van Vloten WA. Erythroderma: a clinical and follow-up study of 102 patients with special emphasis on survival. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(1):53-57.
8. Сыдиков А.А., Заславский Д.В., Чупров И.Н., Жажоян Л.Ф., Ибрагимов К.Ю., Скрек С.В., Насыров Р.А. Способ диагностики эритродермии. Патент на изобретение RUS 2572722. 20.01.2015. [Sidikov AA, Zaslavsky DV, Chuprov IN, Jajoyan LF, Ibragimov KYu, Skrek SV, Nasyrov RA. The method of diagnosis of erythroderma. A patent for an invention. RUS 2572722.20.01.2015. (In Russ.)].
9. Blanpain C, Fuchs E. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10(3):207-217. https://doi.org/10.1038/nrm2636
10. Bennett MV, Garre JM, Orellana JA, Bukauskas FF, NedergaardM, Saez J.C. Connexin and pannexin hemichannels in inflammatory responses of glia and neurons. *Brain Res*. 2012;1487: 3-15. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.08.042
11. Martin PE, Easton JA, Hodgins MB, Wright CS. Connexins: sensors of epidermal integrity that are therapeutic targets. *FEBS Lett*. 2014;588(8):1304-1314. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.02.048
12. Di WL, Rugg EL, Leigh IM, Kelsell DP. Multiple epidermal connexins are expressed in different keratinocyte subpopulations including connexin 31. *J Invest Dermatol*. 2001;117(4):958-964.
13. Evans WH, Martin PE. Gap junctions: structure and function (Review). *Mol Membr Biol*. 2002;19(2):121-136.
14. Abascal F, Zardoya R. Evolutionary analyses of gap junction protein families. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1828(1):4-14. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2012.02.007
15. Dunn CA, Lampe PD. Injury-triggered Akt phosphorylation of Cx43: a ZO-1-driven molecular switch that regulates gap junction size. *J Cell Sci*. 2014;127(Pt2):455-64. https://doi.org/10.1242/jcs.142497

16. Solan JL, Lampe PD. Specific Cx43 phosphorylation events regulate gap junction turnover *in vivo*. *FEBS Lett*. 2014;588(8):1423-1429. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.01.049
17. Qu C, Gardner P, Schrijver I. The role of the cytoskeleton in the formation of gap junctions by Connexin 30. *Exp Cell Res*. 2009;315(10):1683-1692. https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2009.03.001
18. Scott CA, Kelsell DP. Key functions for gap junctions in skin and hearing. *Biochem J*. 2011;438(2):245-254. https://doi.org/10.1042/BJ20110278
19. Laird DW. Life cycle of connexins in health and disease. *Biochem J*. 2006;394(Pt3):527-543. https://doi.org/10.1042/BJ20051922
20. Langlois S, Maher AC, Manias JL, Shao Q, Kidder GM, Laired DW. Connexin levels regulate keratinocyte differentiation in the epidermis. *J Biol Chem*. 2007;282(41):30171-30180.
21. Ek-Vitorin JF, Burt JM. Structural basis for the selective permeability of channels made of communicating junction proteins. *Biochem Biophys Acta*. 2013:1828:51-68. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2012.02.003
22. Easton JA, Petersen JS, Martin PE. The anti-arrhythmic peptide AAP10 remodels Cx43 and Cx40 expression and function. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2009;380(1):11-24. https://doi.org/10.1007/s00210-009-0411-2
23. Weber PA, Chang HC, Spaeth KE, Nitsche JM, Nicholson BJ. The permeability of gap junction channels to probes of different size is dependent on connexin composition and permeant-pore affinities. *Biophys J*. 2004;87(2):958-973.
24. Solan JL, Lampe PD. Connexin43 phosphorylation: structural changes and biological effects. *Biochem J*. 2009;419(2):261-272. https://doi.org/10.1042/BJ20082319
25. Clarke TC, Williams OJ, Martin PE, Evans WH. ATP release by cardiac myocytes in a simulated ischaemia model: inhibition by a connexin mimetic and enhancement by an antiarrhythmic peptide. *Eur J Pharmacol*. 2009;605(1-3):9-14. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.12.005
26. Danesh-Meyer HV, Kerr NM, Zhang J, Eady EK, O'Carroll SJ, Nicholson LF, Johnson CS, Green CR. Connexin43 mimetic peptide reduces vascular leak and retinal ganglion cell death following retinal ischaemia. *Brain*. 2012;135(Pt2):506-520. https://doi.org/10.1093/brain/awr338
27. Davidson JO, Green CR, Nicholson LF, O'Carroll SJ, Fraser M, Bennet L, Gunn AJ. Connexin hemichannel blockade improves outcomes in a model of fetal ischemia. *Ann Neurol*. 2012;71(1):121-132. https://doi.org/10.1002/ana.22654
28. De Vuyst E, Decrock E, De Bock M, Yamasaki H, Naus CC, Evans WH, Leybaert L. Connexin hemichannels and gap junction channels are differentially influenced by lipopolysaccharide and basic fibroblast growth factor. *Mol Biol Cell*. 2007;18(1):34-46. https://doi.org/10.1091/mbc.E06-03-0182
29. Kniggendorf AK, Meinhardt-Wollweber M, Yuan X, Roth B, Seifert A, Fertig N, Zeilinger C. Temperature-sensitive gating of hCx26:high-resolution Raman spectroscopy sheds light on conformational changes. *Biomed Opt Express*. 2014;5(7):2054-2065. https://doi.org/10.1364/BOE.5.002054
30. Robertson J, Lang S, Lambert PA, Martin PE. Peptidoglycan derived from Staphylococcus epidermidis induces Connexin 43 hemichannel activity with consequences on the innate immune response in endothelial cells. *Biochem J*. 2010;432(1):133-143. https://doi.org/10.1042/BJ20091753
31. Mendoza-Naranjo A, Cormie P, Serrano AE,Wang CM, Thrasivoulou C, Sutcliffe JE, Gilmartin DJ, Tsui J, Serena TE, Phillips AR, Becker DL. Overexpression of the gap junction protein Cx43 as found in diabetic foot ulcers can retard fibroblast migration. *Cell Biol Int*. 2012;36(7):661-667. https://doi.org/10.1042/CBI20110628
32. Burnstock G, Knight GE, Greig AV. Purinergic signaling in healthy and diseased skin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 1):526-546. https://doi.org/10.1038/jid.2011.344
33. Gallo RL, Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(10):1974-1980. https://doi.org/10.1038/jid.2011.182
34. Tschachler E. Psoriasis: the epidermal component. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):589-595. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.09.021
35. Labarthe MP, Bosco D, Saurat JH, Meda P, Salomon D. Upregulation of connexin 26 between keratinocytes of psoriatic lesions. *J Invest Dermatol*. 1998;111(1):72-76.
36. Lucke T, Choudhry R, Thom R, Selmer IS, Burden AD, Hodgins MB. Upregulation of connexin 26 is a feature of keratinocyte differentiation in hyperproliferative epidermis, vaginal epithelium, and buccal epithelium. *J Invest Dermatol*. 1999;112(3):354-361.
37. Sun LD, Cheng H, Wang ZX, Zhang AP, Wang PG, Xu JH, et al. Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population. *Nat Genet*. 2010;42(11):1005-1009. https://doi.org/10.1038/ng.690
38. Penuela S, Gehi R, Laird DW. The biochemistry and function of pannexin channels. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1828(1):15-22. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2012.01.017
39. Li N, Yamasaki K, Saito R, Fukushi-Takahashi S, Shimada-Omori R, Asano M. Alarmin function of cathelicidin antimicrobial peptide LL37 through IL-36gamma induction in human epidermal keratinocytes. *J Immunol*. 2014;193(10):5140-5148. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302574
40. Fuchs-Telem D, Pessach Y, Mevorah B, Shirazi I, Sarig O, Sprecher E. Erythrokeratoderma variabilis caused by a recessive mutation in GJB3. *Clin Exp Dermatol*. 2001;36(4):406-411. https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2010.03986.x
41. De Zwart-Storm EA, Hamm H, Stoevesandt J, Steijlen PM, Martin PE, van Geel M, van Steensel MA. A novel missense mutation in GJB2 disturbs gap junction protein transport and causes focal palmoplantar keratoderma with deafness. *J Med Genet*. 2008;45(3):161-166. https://doi.org/10.1136/jmg.2007.052332
42. De Zwart-Storm EA, van Geel M, van Neer PA, Steijlen PM, Martin PE, van Steensel MA. A novel missense mutation in the second extracellular domain of GJB2, p.Ser183Phe, causes a syndrome of focal palmoplantar keratoderma with deafness. *Am J Pathol*. 2008;173(4):1113-1119. https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.080049
43. Coggshall K, Farsani T, Ruben B, McCalmont TH, Berger TG, Fox LP, Shinkai K. Keratitis, ichthyosis, and deafness syndrome: a review of infectious and neoplastic complications. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(1):127-134. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.12.965

Поступила 08.12.17