

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Клинико-молекулярно-генетические характеристики глазо-зубо-пальцевого синдрома

Руденская Г.Е., Близнец Е.А., Демина Н.А., Хлебникова О.В., Дадали Е.Л., Поляков А.В.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (МГНЦ), rudenskaya@med-gen.ru

Глазо-зубо-пальцевой синдром (ГЗПС; oculodentodigital dysplasia) — аутосомно-доминантная болезнь, обусловленная мутациями гена коннексина 43 *GJA1*. Типичная картина включает синдактилию кистей III типа (ульnarную), иногда в сочетании с синдактилией стоп, аномалии глаз, зубов, волос, носа. У трети больных в разном возрасте присоединяются неврологические симптомы: прогрессирующий спастический парапарез, расстройства тазовых функций, атаксия, очаговое поражение белого вещества при МРТ. Мутации гена *GJA1* разнообразны. Около половины случаев ГЗПС обусловлены мутациями *de novo*. Представлены первые молекулярно верифицированные российские наблюдения ГЗПС: 4 неродственные семьи с 5 больными женщинами 10–59 лет. У всех имелись типичные аномалии развития и неврологические расстройства с меж- и внутрисемейными различиями. В трех семьях предварительными диагнозами были наследственные нейродегенерации, лишь у одной больной ГЗПС был клинически диагностирован в раннем возрасте. В экзоне 2 гена *GJA1* найдены три не описанные ранее мутации в гетерозиготном состоянии: c.400_402delAAG (в двух семьях), c.461C>T (p.Thr154Ile) и c.94T>G (p.Phe32Val). В 3 несемейных случаях возникновение мутаций *de novo* доказано анализом ДНК родителей больных; в семье с больными матерью и дочерью мутация у матери, чьи родители здоровы, тоже, очевидно, возникла *de novo*.

Ключевые слова: глазо-зубо-пальцевой синдром, ген *GJA1*, коннексин 43, врожденные аномалии развития, синдактилия III типа, спастический парапарез, лейкоэнцефалопатия.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Clinical and molecular characteristics of oculodentodigital dysplasia

Rudenskaya G.E., Bliznetz E.A., Dyomina N.A., Khlebnikova O.V., Dadaly E.L., Polyakov A.V.

FSBI Research Centre for Medical Genetics, Moskvorechie 1, 115478 Moscow, rudenskaya@med-gen.ru

Oculodentodigital dysplasia (ODDD) is autosomal dominant disorder caused by mutations in connexin 43 gene caused by heterozygous mutation in the connexin-43 gene (*GJA1*) caused by heterozygous mutation in the connexin-43 gene (*GJA1*) caused by heterozygous mutation in the connexin-43 gene (*GJA1*) caused by heterozygous mutation in the connexin-43 gene (*GJA1*). Typical features are syndactyly IV—V or III—V fingers with or without feet syndactyly, anomalies of eyes, teeth, nose and hair. In about 30% of patients neurological disorders appear later in life: progressive spastic paraparesis (most common), neurogenic bladder/bowel, ataxia, white matter lesions on MRI. *GJA1* mutations are numerous with no common, about 50% of cases are produced by mutations *de novo*. First Russian DNA-confirmed ODDD cases are presented: 4 unrelated families with 5 affected women age 10–59 yrs. All patients had typical anomalies and neurological symptoms with some inter- and intrafamilial differences. In three cases ODDD was not recognized earlier, preliminary diagnoses were hereditary neurodegenerations, only in 17-year-old patient ODDD was clinically diagnosed in early age. In *GJA1* gene(exon 2) three novel mutations were detected: .400_402delAAG (in two families), c.461C>T (p.Thr154Ile) and c.94T>G (p.Phe32Val). In three sporadic cases *de novo* origin of mutations was proved by parents DNA testing; in family with affected mother and daughter mutation in the mother whose parents were unaffected also evidently occurred *de novo*.

Key words: oculodentodigital dysplasia, gene *GJA1*, connexin 43, congenital anomalies, syndactyly type III, spastic paraparesis, leukoencephalopathy.

Введение

Глазо-зубо-пальцевой синдром (ГЗПС; в англоязычной литературе: oculodentodigital dysplasia — окулодентодигитальная дисплазия), OMIM 164200, — редкая аутосомно-доминантная (АД) болезнь, обусловленная мутациями гена коннексина 43 *GJA1* (*Gap Junction Protein Alpha-1*; белок щелевого контакта альфа-1) в локусе 6q22.31.

Основные вовлеченные органы отражены в названии. Характерная патология глаз — микрофтальм, микрокорнеа, истонченная радужка, узкие и укороченные глазные щели, гипотелоризм, эпикант. Кроме особенностей орбитальной области необычный вид лицу придает тонкий нос

с гипоплазией крыльев, маленькими ноздрями, опущенной носовой перегородкой; очень часто изменены волосы: тонкие, сухие, редкие, плохо растущие. Типичные аномалии зубов — гипоплазия эмали, микродонтия, карies, преждевременное выпадение. Самый яркий признак — синдактилия IV—V, реже III—V пальцев кистей (так называемая синдактилия III типа), обычно с камптодактилией V пальцев, нередко в сочетании с синдактилией III—IV пальцев стоп. Возможны другие глазные и костные аномалии, более редки кондуктивная тугоухость, поражение сердца [1–3]. Помимо варьирующих признаков диморфогенеза, в значительной части случаев в разном возрасте присоединяются неврологические расстройства, вы-

ходящие на первый план в клинической картине. Наиболее типичны прогрессирующий спастический парапарез, расстройства мочеиспускания и/или дефекации, атаксия; нейровизуализация выявляет очаговые изменения белого вещества, реже — кальцинаты базальных ганглиев. Таким образом, болезнь принадлежит и к синдромам множественных врожденных пороков развития, и к церебральным нейродегенерациям из группы лейкоэнцефалопатий. ГЗПС с неврологическими симптомами, особенно у взрослых, не всегда распознается и расценивается как «чисто» неврологическая патология; экстрапоневральные симптомы не замечают (синдактилия обычно скорректирована в детстве, другие аномалии бывают не столь наглядны) либо считают независимыми.

Представляем наши молекулярно верифицированные наблюдения ГЗПС.

Общая характеристика семей и методы исследования

Клиническим материалом работы являются 4 семьи (3 русские и русско-армянская) с пятью обследованными больными женщинами. Один случай — семейный, три — спорадические. Три семьи были направлены в консультативный отдел МГНЦ с диагнозами болезней ЦНС, у одной больной клинический диагноз ГЗПС установили ранее. Клиническое обследование включало общий, неврологический и офтальмологический осмотр, анализ родословных, данных нейровизуализации, рентгенологических и инструментальных офтальмологических исследований.

Молекулярно-генетическое исследование проведено в образцах геномной ДНК, выделенной из клеток венозной крови 5 больных и 8 здоровых родственников. Исследование выполняли методом прямого секвенирования по Сэнгеру экзонов 1 и 2 и экзон-инtronных соединений гена *GJA1* с использованием трех пар праймеров со следующей 5'-3' последовательностью: ex1F-gccctcccccattcttagc, ex1R-gaaacacttcaatccatcaatgc, ex2F1-ctgtaatttgcataatctgtgatcc, ex2R1-gtggggcgagagaggaaacatgc, ex2F2-gtctattttgagggtggccttc, ex2R2-ttctccacaatttgagtggaaatc.

Результаты

1. В семье К. больны proband, К.Н. 59 лет, и ее единственная дочь, К.О. 37 лет. Обратились по направлению генетика с подозрением на наследственную спастическую параплегию (болезнь Штюремпеля). Умершие родители К.Н. не имели симптомов болезни, сибсов нет; 10-летняя дочь К.О. здорова. У обеих женщин синдактилия кистей (оперированы) и стоп, по этому поводу к генетику не обращались.

У К.Н. примерно с 40 лет появились напряжение, «неловкость» в левой ноге без ухудшения в течение ряда лет: ходила без ограничений, работала. В 52 года обратилась к врачу; по данным неврологического обследования, включая МРТ, диагностировали рассеянный склероз,

с этого времени инвалид III гр. Прогрессирования не было до 56 лет, когда после ОРВИ произошло быстрое ухудшение: с трудом ходила из-за напряжения ног и неустойчивости, появилось дрожание рук (не могла писать). Затем состояние немного улучшилось, но трудности ходьбы нарастают, с 57 лет ходит с тростью, левая нога по-прежнему «ухуже». В начале болезни был период недержания мочи, сейчас — задержка мочеиспускания. При осмотре отмечены признаки дисморфогенеза: сухие тонкие волосы; тонкий нос с гипоплазией крыльев, маленькими ноздрями и низкой перегородкой; ранний кариес, мелкие резцы и клыки с гипоплазией эмали, остальные зубы отсутствуют (частично протезированы) (рис. 1а); синдактилия кистей, состояние после операций (справа была полная костная синдактилия III—V, слева — костная IV—V и кожная III—IV), камптоактилия IV и V (рис. 1б); синдактилия стоп: частичная II—III, полная III—IV. Изменения в неврологическом статусе: гиперрефлексия в руках; нижний спастический парапарез с гиперрефлексией, рефлексом Россолимо, клонусом стоп; отсутствие брюшных рефлексов, умеренные расстройства мочеиспускания; походка спастическая, с опорой; легкий трепет рук при статическом напряжении, умеренная неустойчивость в позе Ромберга. МРТ головного мозга: в белом веществе полушарий диффузно, особенно субкортикально и перивентрикулярно у задних рогов визуализируются множественные обширные зоны повышенной интенсивности сигнала в режимах T2 и FLAIR, также отмечены негрубые атрофические изменения (рис. 2а); повторные исследования — без динамики. Офтальмолог: гиперметропический астигматизм OU, микрокорnea OU, микрофтальм I-й степени OU (?), гипоплазия макулярной области.

У К.О. с 34—35 лет тяжесть в ногах (больше правой), затруднение ходьбы с медленным ухудшением; ходит без опоры, быстро («несет вперед»), иногда падает; бывает задержка мочи; с 37 лет инвалид III гр. В юности одностороннее удаление яичника в связи с кистой, с 30 лет вторичная amenорея. При осмотре отмечены те же особенности лица, что у матери. Передние зубы разрушены, другие кариозные, с гипоплазией эмали. Синдактилия кистей III—V (состояние после операции), Синдактилия стоп III—IV полная, II—III и IV—V — основных и средних фаланг (рис. 1в). В неврологическом статусе: рефлексы с рук оживлены, коленные резко повышены, клонид стоп; брюшные рефлексы отсутствуют; нетяжелые расстройства мочеиспускания; атаксии нет; походка негрубо спастическая, без опоры. Патология глаз — та же, что у матери. Изменения МРТ качественно такие же, но менее выражены.

Клинико-генеалогические данные указывали на ГЗПС. Исследование методом секвенирования экзонов и экзон-инtronных соединений гена *GJA1* у К.Н. выявило в экзоне 2 ранее не описанный патогенный вариант c.400_402delAAAG в гетерозиготном состоянии, приводящий к делеции аминокислоты p.Lys134del. Мутация обнаружена также у К.О. и исключена у ее здоровой дочери (рис. 3).

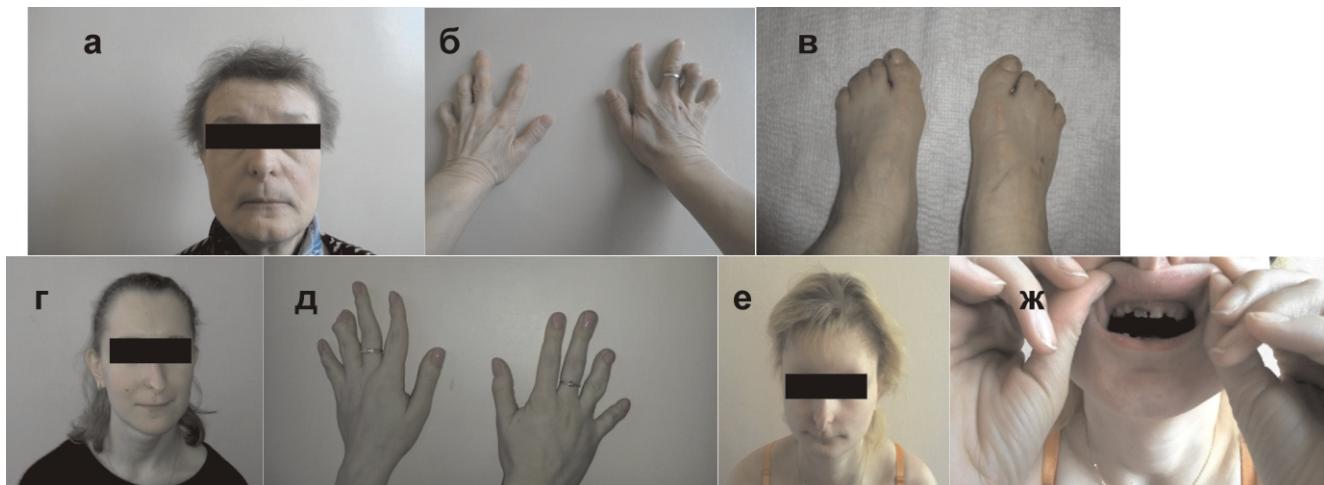


Рис. 1. Признаки дисморфогенеза при глазо-зубо-пальцевом синдроме: а) больная К.Н.; б) кисти больной К.Н.; в) стопы больной К.О.; г) больная О.; д) кисти больной О.; е) больная Н.; ж) зубы больной Н.

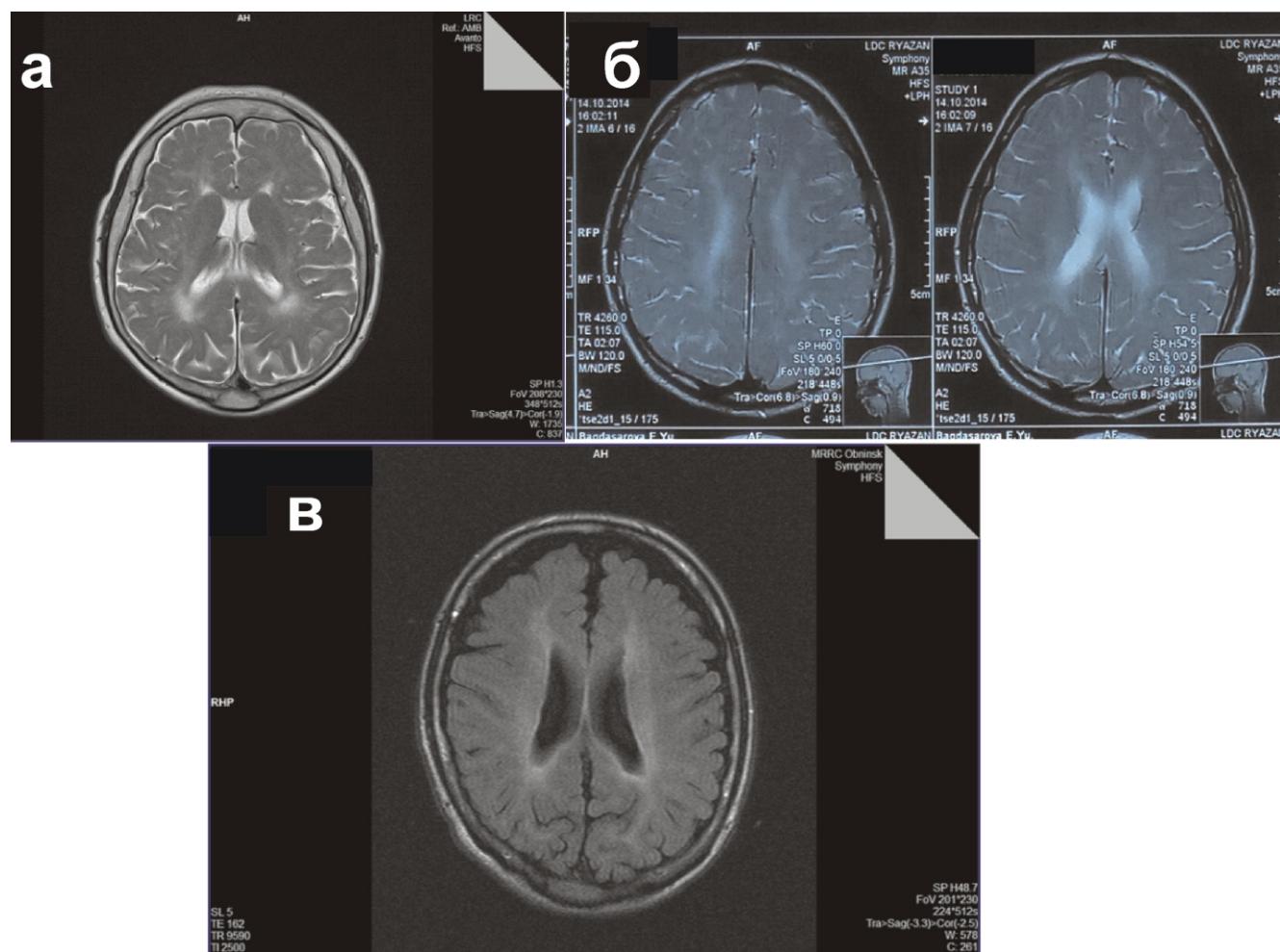


Рис. 2. МРТ-картина лейкоэнцефалопатии при глазо-зубо-пальцевом синдроме:

- МРТ больной К.Н.
- МРТ больной Б.
- МРТ больной О.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

2. Больная Б. 10 лет, была направлена в МГНЦ с подозрением на наследственную атаксию. Девочка — единственный ребенок в смешанном браке (мать — русская, отец — армянин). Родилась с синдактилией кистей IV—V, оперирована. Пошла в 1 г. 2 мес., нормально ходила и бегала. С 8 лет — «подволакивание» ног, трудность бега, с 9 лет — умеренное пошатывание. С раннего возраста сходящееся косоглазие; с 7 лет гиперметропический астигматизм, снижено зрение. Раннее менархе (в 9 лет). При осмотре отмечены гипертрихоз, миндалевидный разрез глаз, гипотелоризм, страбизм, узкий нос с гипоплазией крыльев, выступающая верхняя губа,

мелкие зубы с гипоплазией эмали; кисти: состояние после операции по поводу синдактилии, укорочение IV пальца правой кисти; в неврологическом статусе спастический парапарез. МРТ в 9 лет: диффузное неоднородное повышение сигнала в режиме T2 от белого вещества полушарий и проводящих путей в области базальных структур и ствола (рис. 2б). Офтальмолог: микрокорnea OU; гиперметропия; гипоплазия макулярной области дисков зрительных нервов, хориоидит. Не вызывающий сомнений диагноз ГЗПС подтвержден анализом ДНК: методом секвенирования экзонов гена *GJA1* найдена мутация c.400_402delAAG в гетерозиготном со-

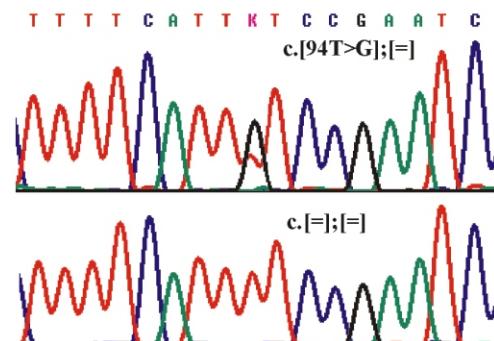
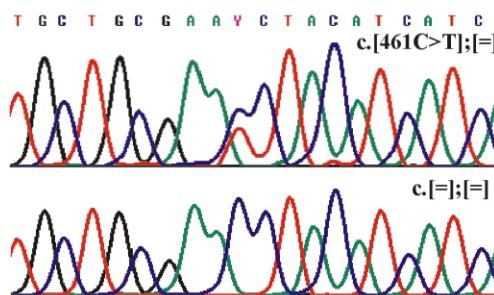
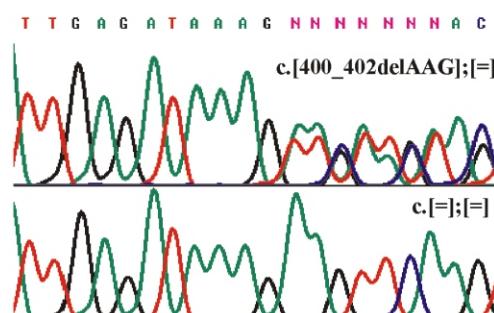
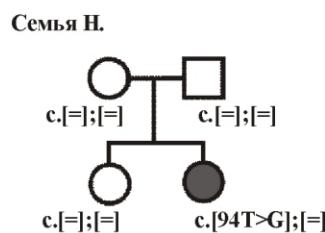
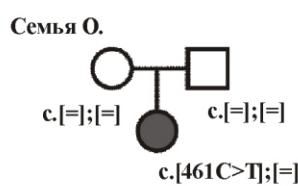
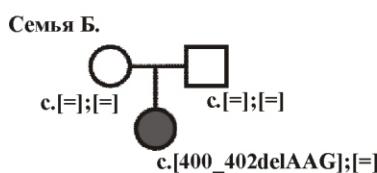
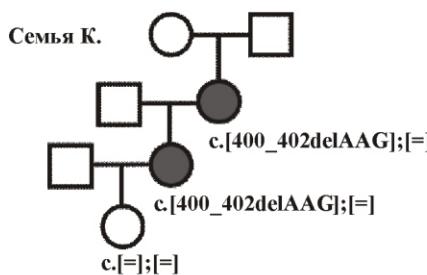


Рис. 3. Родословные 4 семей с глазо-зубо-пальцевым синдромом и результаты молекулярного исследования. Слева — родословные с указанием генотипов. Справа — фрагменты хроматограмм секвенирования по Сэнгеру с локализацией трех выявленных мутаций: вверху — последовательность с мутацией, внизу — та же последовательность дикого типа.

стоянии — та же, что в семье К. В ДНК клеток крови родителей мутация не обнаружена (рис. 3), т.е. возникла *de novo* в половых клетках одного из них.

Девочка осмотрена повторно в 12 лет: хорошо учится; трудности ходьбы умеренно прогрессируют, ходит без опоры, но падает; получает антиспастические препараты курсами, после чего отмечает временное улучшение; бывает недержание кала; непостоянно легкая назолалия (из-за узких носовых ходов?); неврологический статус: рефлексы с рук оживлены, коленные резко повышенны, поликинетичны, с расширением зоны, клонус стоп, рефлекс Россолимо S; брюшные рефлексы отсутствуют; минимальная интенция при пальце-носовой пробе, пятично-коленную пробу выполняет хорошо, в позе Ромберга с открытыми глазами устойчива, с закрытыми — слегка пошатывается; походка спастическая с легкими элементами атактической. МРТ без динамики.

3. У **больной О.** 24 лет предварительным диагнозом была лейкодистрофия. В возрасте 3—16 лет неоднократно оперирована по поводу синдактилии кистей (IV—V справа, III—V слева). С 3 лет косоглазие, оперирована с частичным эффектом. Молочные и постоянные зубы были подвержены кариесу, легко крошились.

С 18 лет — симптомы спастического парапареза. Тогда же выявлены изменения МРТ: диффузное симметричное слабоинтенсивное повышение МР-сигнала в режимах T2, T2df и слабо пониженное в режиме T1 в глубоких перивентрикулярных, субкортикальных (больше лобных и теменных) отделах, наружных и внутренних капсулах, верхних и средних ножках мозжечка, области пирамид, мозолистом теле; мозолистое тело истончено; субарахноидальные пространства, боковые и 3-й желудочки умеренно расширены (рис. 2в). При осмотре: расходящееся косоглазие OS; узкий тонкий нос с гипоплазией крыльев, маленькими ноздрями, опущенным кончиком, низкой носовой перегородкой (рис. 1г); мелкие зубы с гипоплазией эмали, леченый кариесом, потери зубов нет; послеоперационная остаточная деформация пальцев рук (рис. 1д); спастический парапарез, легкая атаксия. Офтальмолог: миопия легкой степени, косоглазие, микрокорnea, гипоплазия радужек в области дилататора; глазное дно: частичная атрофия зрительного нерва OD, легкая деколорация OS, гипоплазия макулы OU.

По клинической картине был диагностирован ГЗПС. Для ДНК-диагностики больная обратилась через 3 года, когда возник вопрос прогноза потомства (состоит

Характеристики глазо-зубо-пальцевого синдрома у 5 больных

Таблица

Характеристики	Больные, возраст				
	Семья К.		Б., 10 лет	О., 24 года	Н., 17 лет
	К.Н. 59 лет	К.О. 36 лет			
Синдактилия кистей	+	+	+	+	—
Синдактилия стоп	+	+	—	—	—
Др. аномалии пальцев	+	+	+	+	+
Патология зубов	+	+	+	+	+
Микрофталм	+ / —	+ / —	+ / —	—	
Микрокорnea	+	+	+	+	
Страбизм	—	—	+	+	+
Другая патология глаз	+ / —	+ / —	+	+	++
Типичная форма носа	+	+	+	+	+
Изменение волос	+	+ / —	—	—	++
Спастический парапарез, возраст начала (годы)	+ 40	+ 35	+ 8	+ 18	+ Суб-/доклинический
Атаксия	—	—	+ (негрубая)	+ (негрубая)	—
Тазовые расстройства	+	+	+	+	+
Лейкоэнцефалопатия при МРТ	+	+	+	+	MРТ не делали, КТ: кальцинаты
Мутация гена GJA1	c. 400_402delAAG (p.Lys134del)*		c. 400_402delAAG (p.Lys134del)* <i>de novo</i>	c.461C>T (p.Thr154Ile)* <i>de novo</i>	c.94T>G (p.Phe32Val)* <i>de novo</i>
Диагноз при обращении в МГНЦ	Болезнь Штрюм-пеля		Атаксия?	Лейкодистрофия?	Глазо-зубо-пальцевой синдром

Примечание. * мутация ранее не описана

в гражданском браке). В 27 лет: инвалид III гр., работает в международной фирме, ездит в зарубежные командировки. Кроме медленно прогрессирующей спастичности ног отмечает умеренное пошатывание, дрожание рук (не мешающее в быту), частые позывы к мочеиспусканию. Вне дома ходит в сопровождении или с тростью, в привычном помещении — без опоры. Изменения в неврологическом статусе: рефлексы с рук и ног резко повышенны, коленные поликинетичны, с расширением зоны, рефлексы Бабинского и Россолимо, клонус стоп; брюшные рефлексы отсутствуют; тазовые расстройства; трепомор кистей при статическом напряжении, легкая интенсия при пальце-носовой пробе, нечеткость выполнения пяточно-коленной пробы; походка спастическая с легким атактическим компонентом. МРТ без динамики. В гене *GJA1* (экзон 2) найден ранее не описанный патогенный вариант *c.461C>T* в гетерозиготном состоянии, приводящий к аминокислотной замене *p.Thr154Ile* и отсутствующий в клетках крови родителей (рис. 3). Больная информирована о возможности дородовой/доимплантационной ДНК-диагностики.

4. Больная Н. 17 лет, — единственная, у кого ГЗПС клинически диагностировали ранее: уже в роддоме (хотя именно у нее не было синдактилии). Страдает ранним кариесом. В 6 лет оперирована по поводу косоглазия с частичным эффектом, с 14 лет на фоне быстро прогрессирующей миопии резко снизилось зрение. Менархе в 12 лет, выражена дисменорея (лечится). Бывают императивные позывы к мочеиспусканию, иногда недержание мочи. Жалоб со стороны двигательной сферы нет, ограничения ходьбы — только из-за зрения, Окончила школу; имеет инвалидность с детства. КТ головного мозга в 4 года: легкие атрофические изменения лобных долей и расширение субарахноидальных пространств, кальцинаты латеральных ядер таламусов, состояние белого вещества не описано; МРТ не проводили. Осмотр: выглядит моложе своего возраста; светлые тонкие, сухие, плохо растущие «взлохмаченные волосы», на детских фотографиях — мелко кудрявые (*kinky hair*); узкие глазные щели, гипотелоризм, сходящееся косоглазие, тонкий нос с гипоплазией крыльев, маленькими ноздрями и опущенной перегородкой (рис. 1e); мелкие кариозные зубы (рис. 1ж); кисти: укорочение V пальцев за счет отсутствия ногтевых фаланг, клинодактилия V пальцев; стопы: синдактилия основных фаланг II—III (частый популяционный признак), *hallux valgus*. В неврологическом статусе: сходящееся косоглазие (состояние после операции), нистагм слабовидящих; парезов нет, рефлексы с рук средней живости, коленные резко повышенны, поликинетичны, с расширением зоны, слева клонус надколенника, клоноид стопы и рефлекс Россолимо; брюшные рефлексы снижены, атаксии нет; походка обычная (неуверенная из-за низкого зрения). Офтальмолог: миопия высокой степени, миопический астигматизм; микрокорnea (9 мм), персистирующая зрачковая мембрана; *visus OD 0, OS с кор-*

рекцией 0,1 (без коррекции — счет пальцев у лица), диски зрительных нервов бледные, задняя стафилома, гипоплазия ямки, диспигментация сетчатки. Оптическая когерентная томография: OD — витреоретинальная трякция в fovea, вызывающая ретинонитизис; OS — норма; скотопическая электроретинография: снижена амплитуда, удлинена латентность; ритмическая электроретинография: снижена амплитуда.

В результате молекулярного исследования найден ранее не описанный вероятно патогенный вариант *c.94T>G* (*p.Phe32Val*) в экзоне 2 гена *GJA1* в гетерозиготном состоянии; в клетках крови здоровых родителей и сестры мутация исключена (рис. 3).

Клинико-генетические характеристики ГЗПС у 5 больных суммированы в таблице.

Во всех случаях имеются типичные признаки с некоторыми различиями. У больной Н. наиболее выражены особенности лица и патология зрения, но нет синдактилии, а спастический парапарез — субклинический (вероятно, доклинический). Синдактилия стоп имеется лишь в семье К. (больше выражена у дочери, чем у матери). Нарушения менструального цикла у К.О. и Н., очевидно, независимые: в литературе указаний на эти симптомы при ГЗПС нет. У всех больных есть неврологические расстройства, хотя, по данным литературы, они наблюдаются лишь в 30% случаев. Наблюдений ГЗПС без вовлечения нервной системы в нашей практике не было.

Три найденные мутации ранее не описаны в литературе и в базах данных о мутациях: HGMD® Professional 2017.1 (<https://portal.biobase-international.com>), 1000 Genomes Project (<http://browser.1000genomes.org>, <http://www.ensembl.org>), gnomAD (<http://gnomad.broadinstitute.org>) и NCBI dbSNP по состоянию на май 2017 года. Миссенс-мутации *c.461C>T* (*p.Thr154Ile*) и *c.94T>G* (*p.Phe32Val*) выявлены однократно. Мутация *c.400_402delAAG*, приводящая к делеции аминокислоты *p.Lys134del* в последовательности белка, обнаружена у 3 больных в двух неродственных семьях К. и Б. В семьях Б., О. и Н. происхождение мутации *de novo* доказано молекулярным исследованием родителей больных (рис. 3); у probanda в семье К. происхождение мутации *de novo* предполагается в связи с отсутствием симптомов ГЗПС у ее родителей и полной пенетрантностью гена (по данным литературы). Анализ эффекта *in silico* трех выявленных мутаций с использованием программы предсказания Mutation t@sting (<http://www.mutationtaster.org>) и двух миссенс-мутаций дополнительно с использованием трех программ PROVEAN, SIFT и PolyPhen-2 (<http://provean.jcvi.org>, <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2>) показал патогенность всех трех мутаций с высокой достоверностью предсказания. Исключением является результат анализа мутации *c.461C>T* с использованием ресурса PolyPhen-2, который предсказал возможный патогенный эффект с достоверностью 0,604 при максимальном по-

казателе 1,0. Полученные клинические, генеалогические и молекулярные данные в совокупности позволяют классифицировать делецию с.400_402delAAG и миссенс-мутацию с.461C>T как патогенные варианты, миссенс-мутацию с.94T>G — как вероятно патогенный вариант, и рассматривать все три мутации как причину ГЗПС согласно практическим рекомендациям ACMG [4].

Обсуждение

Болезнь впервые упомянута в 1920 г. немецким офтальмологом Loman, в 1957 г. подробнее описана Meyer-Schwickerath с соавт., предложившими термин «окулодентодигитальная дисплазия», в 1963 г. — Gorlin с соавт. [цит. по 1, 2]. В литературе имеется около 300 наблюдений. Распространенность менее 1:10⁶ чел. Большинство случаев описаны в европейских популяциях, что может быть связано с межрасовыми различиями, но скорее — с неполным выявлением в других странах. Есть наблюдения из Японии, Китая, Пакистана, Индии, Ирана, Мексики, ЮАР. Наши наблюдения — первые молекулярно верифицированные российские случаи.

Ген *GJA1* локализуется в хромосомной области 6q22.31, вначале он был картирован у человека методом гибридизации соматических клеток человека и мыши в области 6q14-qter [5], позже локализация была уточнена с использованием набора гибридных клонов «человек — грызун» и зонда кДНК коннексина 43 кролика [6]. Локус ГЗПС впервые картирован в 1997 г. в области 6q22-q24 методом анализа сцепления в 6 семьях с заболеванием, причем одна семья была нетипичной: имелаась синдактилия кистей без ряда других симптомов, и уже тогда предполагали вариабельную экспрессию синдрома [7]. В 1999 г. генетический локус заболевания был сужен до области между маркерами D6S266 и D6S1639, в которой при физическом картировании были идентифицированы 14 генов-кандидатов заболевания, но мутации не были обнаружены [8]. В 2003 г. Paznekas с соавт. [9] проанализировали ген *GJA1* как еще один вероятный ген-кандидат в той же хромосомной области и обнаружили мутации во всех 17 исследованных семьях с ГЗПС: 16 разных миссенс-мутаций и дупликацию кодона. Позже мутации в гене *GJA1* были найдены во многих семьях, в том числе с атипичными симптомами, что подтвердило принадлежность этих случаев к ГЗПС [10, 11].

Ген содержит два экзона, экзон 2 кодирует последовательность коннексина 43 (Cx43) — один из коннексинов («связующих» белков), обозначаемых по молекулярному весу — от 26 до 60: Cx26 — Cx60. Эти мембранные белки образуют щелевые контакты — водные межклеточные каналы, соединяющие цитоплазму соседних клеток и позволяющие клеткам быстро обмениваться ионами. Гены семейства коннексинов ответственны за ряд болезней с разными типами наследования. Так, ген *GJB2* (Cx26) вызывает аутосом-

но-рецессивную (АР) несиндромальную нейросенсорную глухоту, *GJB1* (Cx32) — X-сцепленную доминантную наследственную моторно-сенсорную нейропатию, *GJC2* (Cx47) — АР «Пелицеус-Мерцбахер-подобную» лейкодистрофию, *GJB6* (Cx30) — АД и АР несиндромальную тугоухость и гидротическую эктодермальную дисплазию, *GJC2* (Cx47) — наследственную спастическую параплегию, тип 44 и т.д. [2].

Cx43 — один из наиболее широко представленных в организме человека коннексинов. Его широкая экспрессия обусловливает плейотропное действие: поражение многих органов и систем. Кроме ГЗПС ген *GJA1* ответственен за ряд других редких болезней скелета, сердца, кожи (но не нервной системы): АД изолированную синдактилию III типа (OMIM 186100), АР краниометафизарную дисплазию (OMIM 218400), АД дефект атриовентрикулярной перегородки, тип 3 (OMIM 600309), АР раннелетальную гипоплазию левых отделов сердца, тип 1 (OMIM 241550), АД ладонно-подошвенную кератодерию с врожденной алопецией (OMIM 1004100), АД и АР прогрессирующую эритрокератодерию (OMIM 133200) [2]. Мутации *GJA1* найдены в нескольких случаях внезапной младенческой смерти [12].

Описаны 103 патогенных варианта гена *GJA1*: 94 — миссенс-и нонсенс-мутации, 6 — небольшие делеции, 3 — небольшие вставки (HGMD professional 2017.1; <https://portal.biobase-international.com>). Из 103 мутаций 13 ассоциированы с аномалиями сердца, все они являются миссенс-заменами и локализуются в цитоплазматическом С-концевом хвосте коннексина 43. Остальные мутации, из которых 73 описаны при ГЗПС, 17 — при других болезнях, затрагивают все остальные домены белка: мембранные, внеклеточные и цитоплазматическую петли, N-концевой. Исключением являются 3 делеции, вызывающие ГЗПС, которые приводят к сдвигу трансляционной рамки считывания, образованию преждевременного стоп-кодона и удалению всего С-концевого хвоста белка [13]. Локализация выявленных нами мутаций согласуется с отмеченной закономерностью расположения мутаций при ГЗПС: мутация с.94T>G (p.Phe32Val) затрагивает мембранный домен M1, мутация с.461C>T (p.Thr154Ile) — мембранный домен M3, мутация с.400_402delAAG (p.Lys134del) — цитоплазматическую петлю коннексина 43.

Все известные патогенные варианты гена обнаружены в кодирующем экзоне 2, распределены по последовательности равномерно, частых мутаций нет, хотя несколько мутаций описаны в нескольких семьях, в том числе мутации *de novo* [14]. В наших неродственных семьях К. и Б. также обнаружена общая патогенная делеция с.400_402delAAG *de novo*. Эти наблюдения свидетельствуют о наличии нескольких «горячих» мутационных точек в белок-кодирующем последовательности гена. Тот факт, что мутации наших больных ранее не описаны и возникли *de novo*, закономерен: около 50% случаев ГЗПС обусловлены мутациями *de novo*, по некоторым

рым данным, они чаще возникают у женщин, тогда как в семейных случаях соотношение полов среди больных равное [14, 15]. Женский состав нашей маленькой группы может быть и случайным. Есть указания на увеличение возраста отцов при мутациях *de novo*; в наших наблюдениях это не прослеживается: возраст 4 отцов при рождении больных дочерей (включая отца К.Н.) составил 24–39 лет. Неполная пенетрантность при ГЗПС не описана, но в семейных случаях наблюдается вариабельная экспрессивность.

Описания отдельных случаев и групп больных характеризуют спектр и частоту симптомов, в частности, неврологических.

Первым семейным наблюдением с выраженным неврологическим симптомами можно считать норвежскую семью с 9 больными (7 мужчин, 2 женщины) в 3 поколениях. У 8 больных была синдактилия III типа, у всех — спастический парапарез, возраст начала которого варьировал от 6 до 40 лет, и расстройства мочеиспускания с 1-го десятилетия (у некоторых с первых лет жизни); двое больных страдали тугоухостью, один — умственной отсталостью и эпилепсией [16]. Авторы, однако, не диагностировали ГЗПД и обозначили болезнь как новую форму «осложненной» АД спастической параплегии с синдактилией III типа и атипично ранним для спастических параплелий расстройством тазовых функций. Высокая частота и относительно раннее начало нарушений тазовых функций (не только мочеиспускания, но и дефекации) оказалось типичным для ГЗСП. Colazza с соавт. [17] также расценили свое несемейное наблюдение как «осложненную» спастическую параплегию, дополнительно отметив поражение белого вещества при МРТ. Guttmann с соавт. [18], описавшие больного с полной картиной ГЗПС, включая спастический парапарез, подчеркнули диагностическую роль поражения белого вещества, в основном субкортикального.

Loddenkemper с соавт. [3] описали семейный случай ГЗПС с неврологическими симптомами и изменениями МРТ и проанализировали неврологические проявления ГЗПС по публикациям в английской, немецкой, французской и итальянской литературе. Из 245 больных у 25 был спастический парапарез, у 28 — глазодвигательные нарушения, особенно косоглазие, у 20 — расстройства тазовых функций, у 11 — атаксия, у 5 — мышечная слабость, у 3 — парестезии, у 24 — снижение зрения (в том числе у 4 слепота), у 15 — глухота; при МРТ в 9 случаях выявлено поражение подкоркового белого вещества, в 6 — базальных ганглиев. Авторы отметили, что получили заниженную оценку частоты некоторых признаков: ряд описаний имел избирательную клиническую направленность (офтальмологическую, ортопедическую, стоматологическую) и не учитывал полную картину; многим больным не проводили МРТ. Добавим, что в этот анализ вошли больные всех возрастов, включая детей, у которых неврологические симптомы еще не проявились. Кроме перечисленных симптомов, надо указать на

описанную в единичных случаях эпилепсию [14, 16, 19, 20]. У 11-летнего иранского больного с эпилепсией при МРТ кроме поражения базальных ганглиев обнаружена пахигирия [20]. Особенностью одного из японских случаев были выраженность сенсорных нарушений и обширные изменения МРТ [21]. Неврологические симптомы чаще возникают на 2-м десятилетии, но возраст начала широко варьирует, что иллюстрируют и наши случаи. В собственном наблюдении Loddenkemper с соавт. [3] спастический парапарез у 35-летнего сына проявился в 10 лет, а у 63-летней матери — в 58 лет (!), и лишь тогда в семье диагностировали ГЗПС; это яркий пример внутрисемейных различий.

Jones с соавт. [22] проанализировали материал одной из детских хирургических больниц США, через которую за 1980—2009 гг. прошли 73 ребенка из 47 семей с ГЗПС. Из 38 больных — членов 31 семьи, обследованных катамнестически, двусторонняя синдактилия была у 32 (часто встречалась также аномалия средней фаланги V пальцев), патология глаз — у 31, зубов — у 33, неврологические симптомы — у 11 (29%); отмечена взаимосвязь тяжести поражения кистей, зубов и нейроурологических симптомов, но не других неврологических и глазных.

Paznekas с соавт. [14] описали 18 новых мутаций *GJA1*, проанализировали 62 описанные ранее, а также клинико-генеалогические характеристики 54 генотипированных семей со 177 больными. Характерные черты лица отмечены в 92% семей, патология глаз, зубов и пальцев — в 68%, 70% и 80%, соответственно, неврологические симптомы — в 30%, кондуктивная глухота — в 26%, гипотрихоз — в 26%.

Отмечены внутрисемейные различия, отсутствие частых мутаций, затрудняющее поиск гено-фенотипических корреляций, равномерное распределение мутаций в большинстве белковых доменов. Появление неврологических симптомов чаще непредсказуемо, но такие мутации, как p.Leu90Val, p.Leu113Pro, p.Lys134Asn, p.Gly138Arg всегда сопряжены с этими симптомами.

В семье из США с больными в 4 поколениях неврологические симптомы проявлялись раньше и/или были более тяжелыми в нисходящих поколениях, авторы расценили это как антиципацию и предположили, что ГЗПС относится к болезням динамических мутаций [23], что не подтвердилось. В испанской семье с ранее описанной мутацией p.Ile130Thr у всех больных в 4 поколениях наряду с типичными экстранными симптомами имелись неврологические расстройства, варьирующие от легкой спастичности до тяжелого спастического тетрапареза с эпилепсией; степень изменений МРТ головного и спинного мозга также варьировала; антиципация не прослеживалась [19]. В одном из описаний «домолекулярного» периода неврологические симптомы были у матери и отсутствовали у дочери, но обе имели сходные изменения МРТ, а возраст дочери не исключал появление неврологических расстройств по-

зже [24]. В итальянской семье с 14 больными в 4 поколениях и полной пенетрантностью ни у кого не было неврологических симптомов и синдактилии (поражение кистей проявлялось только клинодактилией V пальцев), что позволило вначале предположить другую нозологическую форму, но позже обнаружили мутацию в гене *GJA1* [11].

Таким образом, возраст начала и тяжесть неврологических симптомов внутрисемейно могут варьировать, но по их наличию или отсутствию больные родственники совпадают, что говорит в пользу гено-фенотипических корреляций.

Внутрисемейные различия по другим признакам могут быть более выраженным. Так, у девочки 9 лет была полная картина ГЗПС без поражения нервной системы, у отца — только синдактилия III типа [25].

Экстравербальные проявления ГЗПС не исчерпываются типичными симптомами.

У ряда больных наблюдалась открытоугольная глаукома [26, 27]. Риск глаукомы требует офтальмологического наблюдения больных с ГЗПС. У 2 больных кроме типичных глазных симптомов была дисплазия зрительного нерва и сетчатки, у одного из них также кисты цилиарного тела; эти симптомы, усугубляющие нарушения зрения и осложняющие лечение, возможно, не столь редки, но недоучитываются [10]. Тяжелая патология зрения имелась у одной из наших больных. Атипичное поражение глаз описано у больного из Мексики [28]. У 21-летнего индийского больного с выраженным нарушениями зрения и типичными особенностями лица не было неврологических симптомов и синдактилии кистей, отмечались только клино-/кампгодактилия, а также синдактилия II—III стоп [29]. Описаны случаи с расщелиной неба [1, 30, 31]. Особенно выраженная патология зубов описана у больного из ЮАР [32] и больной из Таиланда [33]. В семье с 4 больными дополнительным симптомом у троих из них был лимфатический отек [34].

Хотя ген *GJA1* играет важную роль в формировании сердца и вызывает редкие «сердечные» фенотипы, поражение сердца при ГЗПС нетипично, однако встречается. У отца и двух дочерей с ранее не описанной мутацией p.Pro59Ser фенотип ГЗПС включал раннюю дилатационную кардиомиопатию с аритмией [35]. У двух неродственных больных с впервые описанными мутациями *de novo* был врожденный порок сердца [36].

Помимо изменения волос, которое может быть очень выраженным (*trichorexis nodosa*) нередко наблюдается ломкость ногтей, поражение кожи: ладонно-подшвенный и другой очаговый гиперкератоз, плохое заживление ран [30, 31, 37].

В нескольких инbredных и неинbredных семьях описан ГЗПС с АР наследованием (OMIM 257850). Наряду с клинико-генетическими наблюдениями без ДНК-верификации [38, 39, 40, 41] есть молекулярно подтвержденные случаи. В пакистанской инbredной семье сестры 3 лет и одного года были гомозиготами по

мутации p.Arg33*, здоровые родители — гетерозиготами; девочки имели типичную картину ГЗПС, у старшей наблюдалась задержка психомоторного развития и дисмиелинизация при КТ [42, 43]. Гомозиготность по миссенс-мутации p.Arg76His найдена у больного из неинbredной семьи. Его фенотип включал характерную форму носа, редкие волосы, клинодактилию V пальцев, низкий рост, легкую задержку психомоторного развития; не было микрофтальмии (состояние глаз подробно не описано), аномалий зубов и неврологических симптомов. Авторы отнесли случай к спектру синдрома Халлермана—Штрайфа, с которым ГЗПС имеет частичное внешнее сходство [44]. Предполагают, что мутации p.Arg33* и p.Arg76His, не описанные при АД наследовании, проявляются лишь в состоянии гомозиготности или компаунд-гетерозиготности с другими мутациями [45].

Клиническое разнообразие ГЗПС, два типа наследования, наличие аллельных форм и многочисленность мутаций в гене *GJA1* служат основанием для изучения гено-фенотипических корреляций, механизмов действия мутаций и роли Cx43 в онтогенезе, в частности, развитии нервной системы [13, 14, 31, 37, 46—49], но однозначные данные по этим вопросам не получены. Ряд исследований различных аспектов ГЗПС выполнен на экспериментальных моделях синдрома у мышей [50—57].

Лечение ГЗПС — симптоматическое. При молекулярно подтвержденном диагнозе возможна дородовая или доимплантационная ДНК-диагностика.

Список литературы

1. Джонс К. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту. Атлас-справочник. 6-е изд. Перевод с англ. М.: Практика, 2011. 318–321.
2. OMIM (On-line Mendelian Inheritance in Man) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
3. Loddinkemper T., Grote K., Evers S. et al. Neurological manifestations of the oculodentodigital dysplasia syndrome. J. Neurol. 2002; 49: 584–595.
4. Richards S., Aziz N., Bale S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015; 17: 405–424.
5. Willecke K., Jungbluth S., Dahl E. et al. Six genes of the human connexin gene family coding for gap junctional proteins are assigned to four different human chromosomes. Europ. J. Cell Biol. 1990; 53: 275–280.
6. Corcos I., Meese E., Loch-Caruso R. Human connexin 43 gene locus, *GJA1*, sublocalized to band 6q21-q23.2. Cytogenet. Cell Genet. 1993; 64: 31–32.
7. Gladwin A., Donnai D., Metcalfe K. et al. Localization of a gene for oculodentodigital syndrome to human chromosome 6q22-q24. Hum. Molec. Genet. 1997; 6: 123–127.
8. Boyadjiev S., Jabs E., LaBuda M. et al. Linkage analysis narrows the critical region for oculodentodigital dysplasia to chromosome 6q22-q23. Genomics. 1999; 58: 34–40

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

9. Paznekas W., Boyadjiev S., Shapiro R. et al. Connexin 43 (GJA1).mutations cause the pleiotropic phenotype of oculodentodigital dysplasia. Am. J. Hum. Genet. 2003; 72, 408-418.
10. Gabriel L., Sachdeva R., Marcotty A. et al. Oculodentodigital dysplasia new ocular findings and a novel connexin 43 mutation. Arch. Ophthalmol. 2011; 129: 781-784.
11. Vitiello C., D'Adamo P., Gentile F. et al. A novel GJA1 mutation causes oculodentodigital dysplasia without syndactyly. Am. J. Med Genet 2005; 133A: 58-60.
12. Van Norstrand D., Asimaki A., Rubinos C. et al. Connexin-43 mutation causes heterogeneous gap junction loss and sudden infant death. Circulation. 2012; 125, 474-481.
13. Laird D. Syndromic and non-syndromic disease-linked Cx43 mutations. FEBS Lett. 2014; 588: 1339-1348.
14. Paznekas W., Karczeski B., Vermeer S. et al. GJA1 mutations, variants, and connexin 43 dysfunction as it relates to the oculodentodigital dysplasia phenotype. Hum.Mutat. 2009; 30, 724-733.
15. Avshalumova L., Fabrikant J., Koriakos A. Overview of skin diseases linked to connexin gene mutations. Int. J. Dermatol. 2014; 53: 192-205.
16. Opjordsmoen S., Nyberg-Hansen R. Hereditary spastic paraparesia with neurogenic bladder disturbances and syndactyly. Acta Neurol. Scand. 1980; 61: 35-41.
17. Colazza G., Di Gennaro G., Quarato P. et al. A case of a rare association of spastic paraparesia and type III syndactyly. Eur. J. Neurol. 2002; 9:105-107.
18. Gutmann D., Zackai E., McDonald-McGinn D. et al. Oculodentodigital dysplasia syndrome associated with abnormal cerebral white matter. Am. J. Med. Genet. 1991; 41:18-20.
19. Amador C., Mathews A., Del Carmen Montoya M. et al. Expanding the neurologic phenotype of oculodentodigital dysplasia in a 4-generation Hispanic family. J. Child Neurol. 2008; 23, 901-905.
20. Barzegar M., Sayadnasiri M., Tabrizi A. Epilepsy as a rare neurologic manifestation of oculodentodigitalis dysplasia. Iran J. Child Neurol. 2012; 6: 39-43.
21. Furuta N., Ikeda M., Hirayangi K. et al. A novel GJA1 mutation in oculodentodigital dysplasia with progressive spastic paraparesia and sensory deficits. Intern. Med. 2012; 51, 93-98.
22. Jones C., Baldridge C., Mills J. et al. Oculodentodigital dysplasia: ulnar-sided syndactyly and its associated disorders. J. Hand Surg. Am. 2011; 36: 1816-1821.
23. Shapiro R., Griffin J., Stine O. Evidence for genetic anticipation in the oculodentodigital syndrome. Am. J. Med. Genet. 1997; 71: 36-41.
24. Ginsberg L., Jewett T., Grub R., McLean W. Oculodental digital dysplasia: neuroimaging in a kindred. Neuroradiology. 1996. 38: 84-86.
25. Ioan D., Dimitriu L., Belegeariu V., Fryns J. The oculo-dento-digital syndrome: male-to-male transmission and variable expression in a family. Genet. Couns. 1997; 8: 87-90.
26. Himi M., Fujimaki T., Yokoyama T. et al. A case of oculodentodigital dysplasia syndrome with novel GJA1 gene mutation. Jpn. J. Ophthalmol. 2009; 53: 541-545.
27. Huang X., Wang N., Xiao X., Li S., Zhang Q. A novel truncation mutation in GJA1 associated with open angle glaucoma and microcornea in a large Chinese family. Eye (Lond). 2015; 29: 972-977.
28. De la Parra D., Zenteno J. A new GJA1 (connexin 43) mutation causing oculodentodigital dysplasia associated to uncommon features. Ophthalmic Genet. 2007; 28: 198-202.
29. Doshi D., Limdi P., Parekh N., Gohil N. Oculodentodigital dysplasia. Indian J. Ophthalmol. 2016; 64: 227-230.
30. Amano K., Ishiguchi M., Aikawa T. et al. Cleft lip in oculodentodigital dysplasia suggests novel roles for connexin 43. J. Dent. Res. 2012; 91, 38S-44S.
31. De Bock M., Kerrebrouck M., Wang N., Leybaert L. Neurological manifestations of oculodentodigital dysplasia: a Cx43 channelopathy of the central nervous system? Front. Pharmacol. 2013; 4: 120.
32. Feller L., Wood N., Sluiter M. et al. Report of a black South African child with oculodentodigital dysplasia and a novel GJA1 gene mutation. Am. J. Med. Genet. A. 2008; 146A: 1350-1353.
33. Porntaveetus T., Srichomthong C., Ohazama A., Suphapee-tiporn K., Shotelersuk V. A novel GJA1 mutation in oculodentodigital dysplasia with extensive loss of enamel. Oral Dis. 2017 Mar 4. doi: 10.1111/odi.12663. [Epub ahead of print]
34. Brice G., Ostergaard P., Jeffery S. et al. A novel mutation in GJA1 causing oculodentodigital syndrome and primary lymphedema in a three generation family. Clin. Genet. 2013; 84, 378-381.
35. Wittlieb-Weber C., Haude K., Chin-To Fong, Vinocur J. A novel GJA1 mutation causing familial oculodentodigital dysplasia with dilated cardiomyopathy and arrhythmia. Heart Rhythm Case Reports. 2016; 2: 32-35.
36. Izumi, K., Lippa A., Wilkens A. et al. Congenital heart defects in oculodentodigital dysplasia: report of two cases. Am. J. Med. Genet. A. 2013; 161: 3150-3154.
37. Kelly J., Esseltine J., Laird D. Specific functional pathologies of Cx43 mutations associated with oculodentodigital dysplasia 2016; 15: 2172-2185.
38. Gillespie F. A hereditary syndrome: «Dysplasia oculodentodigitalis». Arch. Ophthalmol. 1964; 71: 187-192.
39. Beighton P., Hamersma H., Raad M. Oculodento-osseous dysplasia: heterogeneity or variable expression? Clin. Genet. 1979; 16: 169-177.
40. Traboulsi E., Faris B., Der Kalustian V. Persistent hyperplastic primary vitreous and recessive oculodento-osseus dysplasia. Am. J. Med. Genet. 1986; 24: 95-10
41. Frasson M., Calixto N., Cronemberger S. et al. Oculodentodigital dysplasia: study of ophthalmological and clinical manifestations in three boys with probably autosomal recessive inheritance. Ophthalmic Genet. 2004; 25: 227-236.
42. Richardson R., Joss S., Tomkin S. et al. A nonsense mutation in the first transmembrane domain of connexin 43 underlies autosomal recessive oculodentodigital syndrome. J. Med. Genet.
43. Joss S., Ghazawy S., Tomkins S. et al. Variable expression of neurological phenotype in autosomal recessive oculodentodigital dysplasia of two sibs and review of the literature. Eur. J. Pediatr. 2008; 167, 341-345.
44. Pizzuti A., Flex E., Mingarelli R., Salpietro C., Zelante L., Dallapiccola B. A homozygous GJA1 gene mutation causes a Hallermann-Streiff/ODDD spectrum phenotype. Hum Mutat 2004; 23: 286.
45. Huang T., Shao Q., Macdonald A. et al. Autosomal recessive GJA1 (Cx43) gene mutations cause oculodentodigital dysplasia by distinct mechanisms. J. Cell Sci. 2013; 126, 2857-2866.
46. Kelly J., Simek J., Laird D. Mechanisms linking connexin mutations to human diseases. Cell Tissue Res. 2015; 360: 701-721.
47. Alao M., Bonneau D., Holder- Espinasse M. et al. Oculo-dento-digital dysplasia: lack of genotype- phenotype correlation for GJA1 mutations and usefulness of neuroimaging. Eur.J.Med.Genet. 2010; 53, 19-22.
48. Wang N., DeVuyst E., Ponsaerts R. et al. Selective inhibition of Cx43 hemichannels by Gap19 and its impact on myocardial ischemia/reperfusion injury. Basic Res. Cardiol. 2013; 108, 309.
49. Wiencken-Barger A., Djukic B., Casper K. et al. A role for Connexin43 during neurodevelopment. Glia. 2007; 55, 675-686.
50. Kalcheva N., Qu J., Sandeep N. et al. Gap junction remodeling and cardiac arrhythmogenesis in a murine model of oculodentodigital dysplasia. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2007; 104: 20512-20516.

51. Dobrowolski R., Sommershof A., Willecke K. Some oculodentodigital dysplasia-associated Cx43 mutations cause increased hemichannel activity in addition to deficient gap junction channels. *J. Membr.Biol.* 2007; 219: 9-17.
52. Dobrowolski R., Sasse P., Schrickel J. et al. The conditional connexin 43 G138R mouse mutant represents a new model of hereditary oculodentodigital dysplasia in humans. *Hum.Mol.Genet.* 2008; 17: 539-554.
53. Fenwick A., Richardson R., Butterworth J. et al. Novel mutations in GJA1 cause oculodentodigital syndrome. *J. Dent. Res.* 2008; 87, 1021-1026.
54. Churko J., Chan J., Shao Q., Laird D. The G60S connexin43 mutant regulates hair growth and hair fiber morphology in a mouse model of human oculodentodigital dysplasia. *J. Invest. Dermatol.* 2011; 131: 2197-2204.
55. Stewart M., Gong X., Barr K. et al. The severity of mammary gland developmental defects is linked to the overall functional status of Cx43 as revealed by genetically modified mice. *Biochem. J.* 2013; 449: 401-413.
56. Huang T., Shao Q., Barr K. et al. Myogenic bladder defects in mouse models of human oculodentodigital dysplasia. *Biochem. J.* 2014; 457:441-449.
57. Shuja Z., Li L., Gupta S. et al. Connexin26 mutations causing palmoplantar keratoderma and deafness interact with connexin43, modifying gap junction and hemichannel properties. *J Invest. Dermatol.* 2016; 136: 225-235.