

# ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

## INTERNAL MEDICINE

DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-2-32-46

УДК 618.1

### ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ

*А.И. Шаповалова, В.О. Полякова, Т.С. Клейменова*

**Обоснование.** Миома матки представляет собой доброкачественные опухоли, образующиеся из гладкомышечных клеток. Клаудины (CLDN) являются основными белками плотных контактов, демонстрируя различную экспрессию в тканях, причем профиль экспрессии CLDN является репрезентативным. CLDN играют важнейшую роль в неопластических процессах, так как принимают участие в формировании единого сигнального пути между внеклеточным матриксом и внутриклеточным цитоскелетом.

**Цель.** Изучить уровень экспрессии маркеров, отвечающих за функциональную активность плотных контактов клеток CLDN1, CLDN7 и CLDN10 в биоптатах интактного миометрия у женщин разных возрастных групп.

**Материалы и методы.** Обследовано 90 пациенток в возрасте от 23 до 47 лет, которые были рандомизированы на 6 групп. В первые три группы вошли 45 практически здоровых пациенток, в четвертую, пятую и шестую группы – женщины с миомой матки. И контрольные группы и пациентки с миомой матки были разделены на ранний, средний и поздний репродуктивный возраст.

Исследование проводилось с разрешения этического комитета в отделении оперативной гинекологии с операционным блоком ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». (Директор – д.м.н., профессор Коган И.Ю.). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование.

Проведён комплекс диагностических методик: анамнестические данные, клинко-гинекологическое обследование, эхография, эндоскопия, гистологиче-

ское исследование соскобов и макропрепаратов, удаленных во время операций. Далее материал исследовался при помощи иммунофлуоресцентного анализа.

Статистическая обработка проводилась в программе «Excel 2010. Microsoft Office» и в аналитической программе «Statistica 10.0».

**Результаты.** В результате иммунофлуоресцентного анализа было выявлено, что уровень экспрессии маркеров плотных межклеточных контактов Claudin 1, Claudin 7 и Claudin 10 снижается в эпителии мембран клеток у женщин, страдающих миомой матки.

**Заключение.** Таким образом, изменение функциональной активности плотных контактов приводит к нарушению связей между соседними клетками. Уровень экспрессии клаудинов может быть использован в качестве маркера и мишени для таргетной терапии.

**Ключевые слова:** миома матки; клаудины; рубец на матке; возрастные изменения; после миомэктомии

**Для цитирования:** Шаповалова А.И., Полякова В.О., Клейменова Т.С. Возрастные изменения уровня экспрессии маркеров плотных контактов у женщин после миомэктомии // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2021. Т. 13, № 2. С. 32-46. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-2-32-46

## AGE CHANGES IN THE EXPRESSION LEVEL OF TIGHT JUNCTIONS MARKERS IN WOMEN AFTER MYOMECTOMY

*A.I. Shapovalova, V.O. Polyakova, T.S. Kleimenova*

**Background.** Uterine fibroids are benign tumors that form from smooth muscle cells. Claudins (CLDNs) are tight junction proteins, their expression is different in tissues, the expression of CLDN is representative. CLDNs play an important role in neoplastic processes, as they are involved in the formation of a single signaling pathway between the extracellular matrix and the intracellular cytoskeleton.

**Purpose.** Objective of the study level of expression of markers responsible for the functional activity of CLDN1, CLDN7 and CLDN10 tight junctions in biopsy specimens of intact myometrium in women of different age groups.

**Materials and methods.** The study involved 90 patients aged 23 to 47 who were in randomly into 6 groups. The first three groups included 45 healthy patients, the fourth, fifth and sixth groups – women with uterine fibroids. The control groups and patients with uterine fibroids were divided into early, middle and late reproductive age.

*The study was conducted with the approval of the Ethics Committee FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O.Ott" (Director – MD, professor Kogan I.Y.). Each participant signed an informed consent form for examination.*

*A complex of diagnostic techniques was carried out: anamnestic data, clinical and gynecological examination, echography, endoscopy, histological examination of scrapings and macropreparations removed during operations. Further, the material was studied using immunofluorescence analysis.*

*Statistical analysis was performed using the application «Excel 2010. Microsoft Office» and package "Statistica 10.0".*

**Results.** *The results of the study show the level of expression of markers of tight intercellular contacts Claudin 1, Claudin 7 and Claudin 10 is reduced in the epithelium of cell membranes in women with uterine myoma.*

**Conclusion.** *A change in the functional activity of tight contacts leads to a disruption in the connections between cells. The expression level of claudins can be used as a marker and target for targeted therapy.*

**Keywords:** *uterine fibroids; Claudins; uterine scarring; age-related changes; after myomectomy*

**For citation.** *Shapovalova A.I., Polyakova V.O., Kleimenova T.S. Age changes in the expression level of tight junctions markers in women after myomectomy. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture, 2021, vol. 13, no. 2, pp. 32-46. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-2-32-46*

Миомы матки, так же называемые лейомиомы, являются наиболее частыми доброкачественными опухолями у женщин [13; 21]. Влияние миомы на экономику очень велико, от нее страдают около 11 миллионов женщин в мире и их число неуклонно растет [15]. Симптомы включают меноррагию, дисменорею, диспареунию, боль в области таза и частое мочеиспускание [14]. Дефицит эстрогенов, наблюдающийся после выполнения гистерэктомии, лишает пациентку полноценного протективного действия женских половых гормонов в отношении всех видов обмена веществ и нормального функционирования систем органов. Гипоэстрогения приводит к развитию постгистерэктомического синдрома, проявляющегося преждевременным развитием атеросклероза и болезней кровообращения, остеопорозом, расстройствами психологического статуса, урогенитальными нарушениями [3]. Несмотря на то, что миома является такой распространенной проблемой, исследования этиологии ведутся постоянно. Большинство современных клинических рекоменда-

ций указывают на то, что консервативная миомэктомия позитивно влияет на детородную функцию, повышает вероятность вынашивания беременности и должна выполняться в качестве предгравидарной подготовки [1]. Однако, существует и противоположное мнение, его сторонники ставят под сомнение целесообразность миомэктомии у нерожавших женщин, учитывая формирование послеоперационного рубца миометрия, который становится более значимым осложнением беременности и родов, чем сама миома [7].

Клаудины (Claudin) – небольшие интегральные мембранные белки, являющиеся ключевыми молекулами плотных контактов (ПК), регулирующих диффузию ионов и воды, играющие роль в формировании клеточной полярности, адгезии, дифференцировке и пролиферации [9]. Плотные контакты представляют собой один из способов межклеточной адгезии в листах эпителиальных или эндотелиальных клеток, они формируют непрерывные уплотнения вокруг клеток и служат физическим барьером для предотвращения свободного прохождения растворенных веществ и воды через межклеточное пространство [24]. ПК демонстрируют широкую вариабельность плотности в разных органах, начиная от почти полного сжатия параклеточной щели для растворенных веществ до образования парацеллюлярных пор для определенных катионов (и анионов), например в почечных канальцах. Проницаемость этих клеточных соединений и функция эпителиального барьера в первую очередь опосредуются клаудинами, а изоформы клаудина, экспрессируемые в ткани, определяют тканеспецифические барьерные характеристики [6]. Внутриклеточные клаудины млекопитающих содержат ~ 7 N-концевых аминокислот, ~ 12 петлевых аминокислот и 25-55 C-концевых аминокислот. Плотность клаудинов и функции пор очень динамична. Фосфорилирование обеспечивает кратковременную регуляцию клаудинов. *CLDN1* представляет собой ген, кодирующий белок Claudin 1. В большей степени Claudin 1 экспрессируется плазматической мембраной, так же белок может обнаруживаться в цитоплазме, но в значительно меньшей степени. Долгое время он считался предполагаемым супрессором многих опухолей. Claudin 7 поддерживает клеточную полярность, играет важную роль в межклеточной коммуникации и гомеостазе эпителиальных клеток [5]. Известно, что Claudin 3, 4, 7 и 8 уменьшают проницаемость эпителиальной ткани [8; 19]. Claudin 10 кодируется геном *CLDN10* и встречается в двух изоформах: Claudin 10a и Claudin 10b, которые составляют межклеточные анионные или катионные каналы, соответственно [16]. Claudin

10a и -10b существенно различаются не только по своим функциям, но и по локализации экспрессии в организме. Экспрессия Claudin 10a, по-видимому, ограничена почками, а Claudin 10b был обнаружен во многих тканях: в почках, коже, слюнных железах, потовых железах, мозгу, легких и поджелудочной железе [10; 12; 25].

Известно, что с возрастом барьерная функция плотных контактов нарушается. В ряде исследований было показано, что экспрессия клаудинов обычно снижается с возрастом в тканях в печени, легких [22], почках [11; 20] и поджелудочной железе [4], обеспечивая возможный механизм снижения барьерной функции, наблюдаемый в различных тканях пожилых людей. Параллельные исследования микрососудов головного мозга человека выявили возрастное нарушение распределения CLDN5 у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами в пременопаузе. Тем не менее, исследований клаудинов в тканях как рубцов в целом, так и в рубцах интактного миометрия в литературе не было описано. С нашей точки зрения, уровень экспрессии клаудинов позволит по-новому оценить состоятельность рубца и явиться прогностическим признаком для определения состояния рубца, что имеет особую значимость для женщин старших возрастных групп.

**Целью** данного исследования явилось изучение уровня экспрессии маркеров функциональной активности плотных контактов клеток CLDN1, CLDN7 и CLDN10 в биоптатах интактного миометрия у женщин разных возрастных групп.

**Материал и методы.** Обследование проводилось в отделении оперативной гинекологии с операционным блоком ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». У всех пациенток был проведен комплекс диагностических методик: анамнестические данные, клинико-гинекологическое обследование, эхография (УЗИ с трансабдоминальным, трансвагинальным датчиком с ЦДК), эндоскопия (гистероскопия, лапароскопия), гистологическое исследование соскобов и макропрепаратов, удаленных во время операций. Материал для иммунофлуоресцентного исследования был получен методом трепан-биопсии интактного миометрия в зоне, прилежащей к миоматозному узлу, во время лапароскопической миомэктомии у женщин в возрасте от 23 до 47 лет. В контрольной группе при диагностической лапароскопии брали биоптаты миометрия. Операция проводилась в 1 фазу менструального цикла. Весь материал был разделен на 6 групп (табл. 1). Изучались 3 возрастных группы: ранний (20-29 лет), средней (30-39 лет) и поздний (40-49 лет) репродуктивный возраст.

Таблица 1.

## «Исследуемые группы»

№ группы	Выборка	Возраст	Группа исследования
I	n=20	20-29	Контроль
II	n=15	30-39	Контроль
III	n=10	40-49	Контроль
IV	n=20	20-29	Пациентки с миомой матки
V	n=15	30-39	Пациентки с миомой матки
VI	n=10	40-49	Пациентки с миомой матки

Иммунофлуоресцентное исследование проводили на парафиновых срезах. Срезы ткани толщиной 4 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma), высушивали препараты в течение 24 часов в термостате при температуре 37°C. Для проведения иммунофлуоресцентного исследования использовали стандартный двухэтапный протокол с демаскировкой антигена (высокотемпературной обработкой ткани) в 0,01 М цитратном буфере pH=6,08-6,10. Использовались следующие первичные моноклональные антитела: Anti-Claudin 1 antibody (rabbit polyclonal, 1:500, клон: ab15098, abcam), Anti-Claudin 7/CLDN-7 antibody (rabbit polyclonal, 1:200, клон: ab27487, abcam), Anti-Claudin 10 antibody (rabbit polyclonal, 1:300, клон: ab52234, abcam), инкубация проводилась во влажной камере в условиях, указанных в инструкции. В качестве вторичных антител использовали антитела конъюгированными с флуорохромом Alexa Fluor 647 и Alexa Fluor 488 (1:1000, Abcam), стекла инкубировали 30 мин при комнатной температуре, в темноте. Ядра клеток докрашивали Hoechst 33258 (Sigma) в течение 1 мин. Готовые препараты заключали под покровные стекла в монтирующую среду Fluorescent Mounting Medium (Dako). В качестве негативного контроля производилась реакция без использования первичных антител. Специфичность антител подтверждали в контрольных экспериментах. Микропрепараты исследовали на конфокальном микроскопе Zeiss LSM 980 при увеличении 200×, архивировали по 5 полей зрения с каждого препарата. Морфометрический анализ проводили с использованием бесплатного программного обеспечения ImageJ, изучался параметр относительная площадь экспрессии, выраженный в процентах.

Статистическая обработка проводилась в программе «Excel 2010. Microsoft Office» и в аналитической программе «Statistica 10.0». Описательная статистика включала в себя расчет средних арифметических и стандартных отклонений.

В связи, с небольшой выборкой и отсутствием нормального распределения большинства параметров для межгрупповых сравнений был использован U-критерий Манна–Уитни. С помощью критерия были попарно сравнены выборки показателей относительной площади экспрессии и оптической плотностью для всех подгрупп. Значение  $p < 0,017$  было принято как статистически значимое (с учетом поправки Бонферрони).

### Результаты и обсуждение

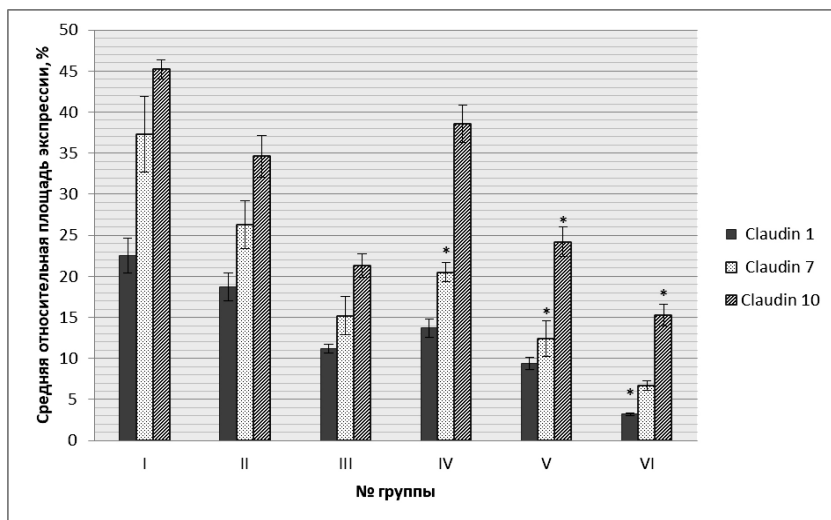
В проведенном исследовании было выявлено, что средняя относительная площадь уровня экспрессии Claudin 1 была статистически значимо ниже во всех трех возрастных группах по сравнению с группой контроля:  $22,5 \pm 2,1\%$  против  $13,7 \pm 1,1\%$ ,  $18,7 \pm 1,7\%$  –  $9,4 \pm 0,7\%$ ,  $11,2 \pm 0,5\%$  –  $3,2 \pm 0,2\%$ . Схожие данные были получены при изучении Claudin 7: в I группе значение средней относительной площади экспрессии составляло  $37,3 \pm 4,6\%$ , в то время как в группе контроля этой возрастной группы  $20,5 \pm 1,2\%$ ; во II группе этот показатель –  $26,3 \pm 2,9\%$ , а в V –  $12,4 \pm 2,2\%$ ; в III группе –  $15,2 \pm 2,3\%$ , в том время как в VI всего  $6,7 \pm 0,6\%$ , что так же является статистически значимой разницей. Та же тенденция к уменьшению наблюдалась у маркера Claudin 10: в I группе –  $45,2 \pm 1,2\%$  против  $38,6 \pm 2,3\%$  в контроле;  $34,6 \pm 2,5\%$  во II и  $24,2 \pm 1,8\%$  в V группах женщин среднего репродуктивного возраста;  $21,3 \pm 1,4\%$  в III и  $15,3 \pm 1,3\%$  в VI исследуемых категориях пациенток старшей возрастной группы. Полученные результаты наглядно продемонстрированы на рисунке 1 и в таблице 2.

Таблица 2.

«Данные сравнений между группами» (M±σ)

Возраст	Исследуемые группы		P
	Пациентки с мномой матки	Контроль	
<i>Claudin 1</i>			
23-29	22,5±2,1	13,7±1,1	0,047
30-39	18,7±1,7	9,4±0,7	0,018
40-47	11,2±0,5	3,2±0,2	0,002
<i>Claudin 7</i>			
23-29	37,3±4,6	20,5±1,2	0,014
30-39	26,3±2,9	12,4±2,2	0,009
40-47	15,2±2,3	6,7±0,6	0,027
<i>Claudin 10</i>			
23-29	45,2±1,2	38,6±2,3	0,072
30-39	34,6±2,5	24,2±1,8	0,001
40-47	21,3±1,4	15,3±1,3	0,001

Все вышеперечисленное говорит о том, что у пациенток с миомой матки уровень клаудинов статистически достоверно снижен по сравнению с группой контроля. Полученные результаты позволяют говорить о том, что женщины, из контрольной группы не страдающих миомой матки могут раньше планировать беременность, в отличие от пациенток с миомой матки, у которых уровень маркеров плотных контактов значительно ниже. Средний возраст выявления миомы матки составляет 32 года, поэтому проблема миомы и беременность приобретает все большую актуальность в связи с омоложением больных с одной стороны, и поздним планированием беременности с другой [2]. В любом случае беременную после миомэктомии следует рассматривать как пациентку с повышенным риском осложнений и высоким процентом риска необходимости оперативного родоразрешения в плановом порядке, а, возможно, и досрочного родоразрешения.



**Рис. 1.** Диаграмма средней относительной площади экспрессии Claudin 1, Claudin 7 и Claudin 10 в исследуемых группах; \* $p < 0,017$  по сравнению с контрольной группой в одних и тех же возрастных групп пациенток.

В ряде исследований было показано, что во время беременности наблюдаются изменения в протеинах плотного контакта, таких как клаудин 1 и 2, а также преобразования в полярности эпителиоцитов [18; 26]. Хотя до конца функция эпителиальной дифференцировки и функции белков плот-



ных контактов в созревании шейки матки не ясна, те изменения, которые наблюдаются в норме, и неправильная экспрессия в преждевременных родах и переносных беременностях заставляют предположить, что данные белки могут обеспечивать барьерную защиту во время беременности [17; 23; 27]. Удаление или добавление клаудинов, как правило, выборочно влияет на барьерные функции плотных контактов. Определенные клаудины действуют как герметики, другие образуют параклеточные ионоселективные каналы. Таким образом клаудины могут быть репрезентативными маркерами для определенных групп пациенток.

### **Заключение**

Клаудины представляют собой семейство белков, являющихся наиболее важными компонентами плотных (замыкающих) контактов, где они устанавливают параклеточный барьер, контролирующий потоки молекул в межклеточном пространстве между клетками эпителия. Уровень экспрессии маркеров плотных межклеточных контактов Claudin 1, Claudin 7 и Claudin 10 снижается в эпителии мембран клеток у женщин, страдающих миомой матки. Мы предполагаем, что изменение функциональной активности плотных контактов приводит к нарушению связей между соседними клетками. Уровень экспрессии клаудинов может быть использован в качестве маркера и мишени для таргетной терапии.

**Информация о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Список литературы**

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Артымук Н.В., Белоцерковцева Л.Д. и др. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. М., 2015. С. 153-158.
2. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М.: МЕДпресс-информ, 2004. С. 400-401.
3. Чаава Л.И., Хахиани Е.И., Цыган В.Н., Дрыгин А.Н., Пахомова М.А. Эндокринно-метаболические последствия оперативных вмешательств при миоме матки: патогенетическая характеристика // Педиатр. 2019. Т. 10, № 2. С. 75-82. <https://doi.org/10.17816/PED10275-82>
4. D'Souza T, Sherman-Baust CA, Poosala S, et al. Age-related changes of claudin expression in mouse liver, kidney, and pancreas // J Gerontol A Biol Sci Med Sci., 2009, vol. 64A, no. 11, pp. 1146–1153. <https://doi.org/10.1093/gerona/glp118>

5. Ding L, Lu Z, Foreman O, et al. Inflammation and disruption of the mucosal architecture in claudin-7-deficient mice // *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, no. 2, pp. 305–315. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.025>
6. Escudero-Esparza A., Jiang W.G., Martin T.A. The claudin family and its role in cancer and metastasis // *Front. Biosci. (Landmark. Ed.)*, 2011, vol. 16, no. 3, pp. 1069–1083. <https://fbscience.com/Landmark/articles/10.2741/3736>
7. Fagherazzi S, Borgato S, Bertin M, Vitagliano A, Tommasi L, Conte L. Pregnancy outcome after laparoscopic myomectomy // *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 2014, vol. 41, no. 4, pp. 375-379. <https://ceog.imrpress.com/EN/10.12891/ceog19442014>
8. Fujita H., Chiba H., Yokozaki H., Sakai N., Sugimoto K., Wada T., Kojima T., Yamashita T., Sawada N. Differential expression and subcellular localization of claudin-7, -8, -12, -13, and -15 along the mouse intestine // *J. Histochem. Cytochem.*, 2006, vol. 54, no. 8, pp. 933–944. <https://doi.org/10.1369/jhc.6A6944.2006>
9. Furuse M., Hirase T., Itoh M., Nagafuchi A., Yonemura S., Tsukita S., Tsukita S. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions // *J. Cell Biol.*, 1993, vol. 123, no. 6, pp. 1777–1788. <https://doi.org/10.1083/jcb.123.6.1777>
10. Günzel D., Stuiver M., Kausalya P.J., Haisch L., Krug S.M., Rosenthal R., Meij I.C., Hunziker W., Fromm M., Muller D. Claudin-10 exists in six alternatively spliced isoforms that exhibit distinct localization and function // *J. Cell. Sci.*, 2009, vol. 122, no. 10, pp. 1507–1517. <https://doi.org/10.1242/jcs.040113>
11. Haddad M, Lin F, Dwarakanath V, Cordes K, Baum M. Developmental changes in proximal tubule tight junction proteins // *Pediatr Res.*, 2005, vol. 57, no. 3, pp. 453–457. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000151354.07752.9B>
12. Inai T., Sengoku A., Guan X., Hirose E., Iida H., Shibata Y. Heterogeneity in expression and subcellular localization of tight junction proteins, claudin-10 and -15, examined by RT-PCR and immunofluorescence microscopy // *Arch. Histol. Cytol.*, 2005, vol. 68, no. 5, pp. 349–360. <https://doi.org/10.1679/aohc.68.349>
13. Kashani BN, Centini G, Morelli SS, Weiss G, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2016, vol. 34, pp. 85-103. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.11.016>
14. Kim HG, Song YJ, Na YJ, Choi OH. A case of torsion of a subserosal leiomyoma // *Journal of menopausal medicine*, 2013, vol. 19, no. 3, pp. 147-50. <https://doi.org/10.6118/jmm.2013.19.3.147>
15. Marsh EE, Al-Hendy A, Kappus D, Galitsky A, Stewart EA, Kerolous M. Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women // *J Womens Health (Larchmt)*, 2018, vol. 27, no. 11, pp. 1359-1367. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7076>

16. Meyers N., Nelson-Williams C., Malaga-Diequez L., Kaufmann H., Loring E., Knight J., Lifton R.P., Trachtman H. Hypokalemia Associated With a Claudin 10 Mutation: A Case Report // *Am. J. Kidney Dis.*, 2019, vol. 73, no. 3, pp. 425–428. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.08.015>
17. Mittal S. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN 1 at baseline-A population-based cohort study / S. Mittal, P.Basu, R. Muwonge, D. Banerjee, I. Ghosh, M. Sengupta, P. Das, P. Dey, R. Mandal, C. Panda, J. Biswas, R.Sankaranarayanan // *Int J Cancer*, 2017, vol. 140, no. 8, pp. 1850-1859. <https://doi.org/10.1002/ijc.30609>
18. Peralta L. Mechanical assessment of cervical remodelling in pregnancy: insight from a synthetic model / L. Peralta, G. Rus, N.Bochud, F. Molina // *J Biomech.*, 2015, vol. 48, no. 9, pp. 1557-1565. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.02.037>
19. Rahner, C., Mitic, L.L. and Anderson, J.M. Heterogeneity in expression and subcellular localization of claudins 2, 3, 4, and 5 in the rat liver, pancreas, and gut // *Gastroenterology*, 2001, vol. 120, no. 2, pp. 411-422. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.21736>
20. Reyes JL, Lamas M, Martin D, del Carmen Namorado M, Islas S, Luna J, Tauc M, Gonzalez-Mariscal L. The renal segmental distribution of claudins changes with development // *Kidney Int.*, 2002, vol. 62, pp. 476–487. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00479.x>
21. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids // *Nat Rev Dis Primers*, 2016, vol. 2, article number: 16043. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.43>
22. Tankersley CG, Shank JA, Flanders SE, et al. Changes in lung permeability and lung mechanics accompany homeostatic instability in senescent mice // *J Appl Physiol.*, 2003, vol. 95, no. 4, pp. 1681-1687. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00190.2003>
23. Timmons B.C., Mitchell S.M., Gilpin C., Mahendroo M.S. Dynamic changes in the cervical epithelial tight junction complex and differentiation occur during cervical ripening and parturition // *Endocrinology*, 2007, vol. 148, no. 3, pp. 1278–1287. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0851>
24. Tsukita S, Yamazaki Y, Katsuno T, Tamura A, Tsukita S. Tight junction-based epithelial microenvironment and cell proliferation // *Oncogene*, 2008, vol. 27, no. 55, pp. 6930–6938. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.344>
25. Van Itallie C.M., Rogan S., Yu A., Vidal L.S., Holmes J., Anderson J.M. Two splice variants of claudin-10 in the kidney create paracellular pores with different ion selectivities // *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, 2006, vol. 291, no. 6, pp. 1288–1299. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00138.2006>

26. Wira C.R., Grant-Tschudy K.S., Crane-Godreau M.A. Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection // *Am J Reprod Immunol.*, 2005, vol. 53, no. 2, pp. 65–76. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00248.x>
27. Wohlmeister D., Vianna D.R., Helfer V.E., Gimenes F., Consolaro M.E., Barcellos R.B., Rossetti M.L., Calil L.N., Buffon A., Pilger D.A. Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervix samples // *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, 2016, vol. 111, no. 2, pp. 106-108. <https://doi.org/10.1590/0074-02760150330>

### References

1. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Artymuk N.V., Belotserkovtseva L.D. et al. *Mioma matki: diagnostika, lechenie i rehabilitatsiya. Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh* [Myoma of the uterus: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines for the management of patients]. M., 2015, pp. 153-158.
2. Vikhlyayeva E.M. *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu leyomiomy matki* [Guidelines for the diagnosis and treatment of uterine leiomyoma]. M.: MEDpress-inform, 2004, pp. 400-401.
3. Chaava L.I., Kakhiani E.I., Tsygan V.N., Drygin A.N., Pakhomova M.A. Endokrinno-metabolicheskie posledstviya operativnykh vmeshatel'stv pri miome matki: patogeneticheskaya kharakteristika [Endocrine-metabolic consequences of surgical interventions for uterine myoma: pathogenetic characteristics]. *Pediatr.*, 2019, vol. 10, no. 2, pp. 75-82. <https://doi.org/10.17816/PED10275-82>
4. D'Souza T, Sherman-Baust CA, Poosala S, et al. Age-related changes of claudin expression in mouse liver, kidney, and pancreas. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*, 2009, vol. 64A, no. 11, pp. 1146–1153. <https://doi.org/10.1093/gerona/64A.11.1146>
5. Ding L, Lu Z, Foreman O, et al. Inflammation and disruption of the mucosal architecture in claudin-7-deficient mice. *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, no. 2, pp. 305–315. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.025>
6. Escudero-Esparza A., Jiang W.G., Martin T.A. The claudin family and its role in cancer and metastasis. *Front. Biosci. (Landmark. Ed.)*, 2011, vol. 16, no. 3, pp. 1069–1083. <https://fbscience.com/Landmark/articles/10.2741/3736>
7. Fagherazzi S, Borgato S, Bertin M, Vitagliano A, Tommasi L, Conte L. Pregnancy outcome after laparoscopic myomectomy. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 2014, vol. 41, no. 4, pp. 375-379. <https://ceog.imrpess.com/EN/10.12891/ceog19442014>
8. Fujita H., Chiba H., Yokozaki H., Sakai N., Sugimoto K., Wada T., Kojima T., Yamashita T., Sawada N. Differential expression and subcellular localization of

- claudin-7, -8, -12, -13, and -15 along the mouse intestine. *J. Histochem. Cytochem.*, 2006, vol. 54, no. 8, pp. 933–944. <https://doi.org/10.1369/jhc.6A6944.2006>
9. Furuse M., Hirase T., Itoh M., Nagafuchi A., Yonemura S., Tsukita S., Tsukita S. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J. Cell Biol.*, 1993, vol. 123, no. 6, pp. 1777–1788. <https://doi.org/10.1083/jcb.123.6.1777>
  10. Günzel D., Stuiver M., Kausalya P.J., Haisch L., Krug S.M., Rosenthal R., Meij I.C., Hunziker W., Fromm M., Muller D. Claudin-10 exists in six alternatively spliced isoforms that exhibit distinct localization and function. *J. Cell. Sci.*, 2009, vol. 122, no. 10, pp. 1507–1517. <https://doi.org/10.1242/jcs.040113>
  11. Haddad M, Lin F, Dwarakanath V, Cordes K, Baum M. Developmental changes in proximal tubule tight junction proteins. *Pediatr Res.*, 2005, vol. 57, no. 3, pp. 453–457. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000151354.07752.9B>
  12. Inai T, Sengoku A., Guan X., Hirose E., Iida H., Shibata Y. Heterogeneity in expression and subcellular localization of tight junction proteins, claudin-10 and -15, examined by RT-PCR and immunofluorescence microscopy. *Arch. Histol. Cytol.*, 2005, vol. 68, no. 5, pp. 349–360. <https://doi.org/10.1679/aohc.68.349>
  13. Kashani BN, Centini G, Morelli SS, Weiss G, Petraglia F. Role of Medical Management for Uterine Leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2016, vol. 34, pp. 85-103. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.11.016>
  14. Kim HG, Song YJ, Na YJ, Choi OH. A case of torsion of a subserosal leiomyoma. *Journal of menopausal medicine*, 2013, vol. 19, no. 3, pp. 147-50. <https://doi.org/10.6118/jmm.2013.19.3.147>
  15. Marsh EE, Al-Hendy A, Kappus D, Galitsky A, Stewart EA, Kerolous M. Burden, Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women. *J Womens Health (Larchmt)*, 2018, vol. 27, no. 11, pp. 1359-1367. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7076>
  16. Meyers N., Nelson-Williams C., Malaga-Dieguez L., Kaufmann H., Loring E., Knight J., Lifton R.P., Trachtman H. Hypokalemia Associated With a Claudin 10 Mutation: A Case Report. *Am. J. Kidney Dis.*, 2019, vol. 73, no. 3, pp. 425–428. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.08.015>
  17. Mittal S. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN 1 at baseline-A population-based cohort study / S. Mittal, P.Basu, R. Muwonge, D. Banerjee, I. Ghosh, M. Sengupta, P. Das, P. Dey, R. Mandal, C. Panda, J. Biswas, R.Sankaranarayanan. *Int J Cancer*, 2017, vol. 140, no. 8, pp. 1850-1859. <https://doi.org/10.1002/ijc.30609>
  18. Peralta L. Mechanical assessment of cervical remodelling in pregnancy: insight from a synthetic model / L. Peralta, G. Rus, N.Bochud, F. Molina. *J Biomech.*, 2015, vol. 48, no. 9, pp. 1557-1565. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.02.037>

19. Rahner, C., Mitic, L.L. and Anderson, J.M. Heterogeneity in expression and subcellular localization of claudins 2, 3, 4, and 5 in the rat liver, pancreas, and gut. *Gastroenterology*, 2001, vol. 120, no. 2, pp. 411-422. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.21736>
20. Reyes JL, Lamas M, Martin D, del Carmen Namorado M, Islas S, Luna J, Tauc M, Gonzalez-Mariscal L. The renal segmental distribution of claudins changes with development. *Kidney Int.*, 2002, vol. 62, pp. 476–487. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00479.x>
21. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, vol. 2, article number: 16043. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.43>
22. Tankersley CG, Shank JA, Flanders SE, et al. Changes in lung permeability and lung mechanics accompany homeostatic instability in senescent mice. *J Appl Physiol.*, 2003, vol. 95, no. 4, pp. 1681-1687. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00190.2003>
23. Timmons B.C., Mitchell S.M., Gilpin C., Mahendroo M.S. Dynamic changes in the cervical epithelial tight junction complex and differentiation occur during cervical ripening and parturition. *Endocrinology*, 2007, vol. 148, no. 3, pp. 1278–1287. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0851>
24. Tsukita S, Yamazaki Y, Katsuno T, Tamura A, Tsukita S. Tight junction-based epithelial microenvironment and cell proliferation. *Oncogene*, 2008, vol. 27, no. 55, pp. 6930–6938. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.344>
25. Van Itallie C.M., Rogan S., Yu A., Vidal L.S., Holmes J., Anderson J.M. Two splice variants of claudin-10 in the kidney create paracellular pores with different ion selectivities. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.*, 2006, vol. 291, no. 6, pp. 1288–1299. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00138.2006>
26. Wira C.R., Grant-Tschudy K.S., Crane-Godreau M.A. Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection. *Am J Reprod Immunol.*, 2005, vol. 53, no. 2, pp. 65–76. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2004.00248.x>
27. Wohlmeister D., Vianna D.R., Helfer V.E., Gimenes F., Consolaro M.E., Barcellos R.B., Rossetti M.L., Calil L.N., Buffon A., Pilger D.A. Association of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis with intraepithelial alterations in cervix samples. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*, 2016, vol. 111, no. 2, pp. 106-108. <https://doi.org/10.1590/0074-02760150330>

#### ДААННЫЕ ОБ АВТОРАХ

**Шаповалова Александра Игоревна**, младший научный сотрудник

*АННО ВО НИЦ Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии*

*пр. Динамо, 3, г. Санкт-Петербург, 197110, Российская Федерация  
Alexandra.sh7@mail.ru*

**Полякова Виктория Олеговна**, д.б.н., профессор, профессор РАН, заведующая НИЦ  
*ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России  
ул. Литовская 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация  
vopol@yandex.ru*

**Клейменова Татьяна Сергеевна**, к.б.н., преподаватель кафедры медицинской биологии  
*ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России  
ул. Литовская 2, г. Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация  
kleimenovats@gmail.com*

#### **DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Alexandra I. Shapovalova**, Junior Researcher

*Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology  
3, Dinamo pr., St. Petersburg 197110, Russian Federation  
Alexandra.sh7@mail.ru*

**Viktoria O. Polyakova**, Dr. Sc. (Biology), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Research Center  
*St. Petersburg State Pediatric Medical University  
2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation  
vopol@yandex.ru*

*SPIN-code: 5581-5413*

*ORCID: 0000-0001-8682-9909*

*ResearcherID: O-1461-2016*

*Scopus Author ID: 7004515705*

**Tatyana S. Kleimenova**, Cand. Sc. (Biology), Lecturer at the Department of Medical Biology

*St. Petersburg State Pediatric Medical University  
2, Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation  
kleimenovats@gmail.com*

*SPIN-code: 4876-3420*

*ORCID: 0000-0003-0767-5564*

*ResearcherID: P-7344-2016*

*Scopus Author ID: 57194462104*