

Экспрессия клаудина-3 в раке желудка

© Н.В. ДАНИЛОВА¹, К.А. АНИКИНА¹, Н.А. ОЛЕЙНИКОВА¹, Д.В. ВЫЧУЖАНИН², П.Г. МАЛЬКОВ^{1,3}

¹ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Клаудины являются одними из основных белков плотных контактов эпителиальных клеток. Изменение уровня экспрессии клаудинов может приводить к нарушению функции плотных контактов, что играет важную роль в прогрессии злокачественных новообразований. Экспрессия клаудина-3 в раке желудка изучена недостаточно.

Цель исследования — изучить экспрессию клаудина-3 в раке желудка и в прилежащей нормальной слизистой оболочке и оценить взаимосвязь уровня экспрессии с основными клинико-морфологическими характеристиками опухоли.

Материал и методы. В исследование включены образцы биопсийного и операционного материала от 69 пациентов с раком желудка. Для постановки иммуногистохимических реакций использовали поликлональные мышиные антитела к клаудину-3.

Результаты. Экспрессия клаудина-3 в раке желудка была статистически значимо выше, чем в прилежащей нормальной слизистой оболочке ($p < 0,05$). Отсутствие экспрессии клаудина-3 в раке желудка значимо ассоциировано с низкой степенью дифференцировки опухоли ($p < 0,05$). В 69,6% случаев в раке желудка наблюдалась ядерная экспрессия клаудина-3, которая была ассоциирована с отсутствием мембранной экспрессии маркера ($p < 0,05$).

Заключение. Впервые описана аномальная ядерная экспрессия клаудина-3 в раке желудка и установлена значимая ассоциация между наличием ядерной экспрессии и отсутствием типичной мембранной экспрессии маркера. Экспрессия клаудина-3 может потенциально рассматриваться в качестве прогностического фактора при раке желудка.

Ключевые слова: клаудин-3, плотные контакты, ядерная экспрессия, рак желудка, аденокарцинома желудка, иммуногистохимия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Данилова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7848-6707>; e-mail: natalyadanilova@gmail.com

Аникина К.А. — <http://orcid.org/0000-0002-4669-8366>

Олейникова Н.А. — <http://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Вычужанин Д.В. — <http://orcid.org/0000-0001-6099-1801>

Мальков П.Г. — <http://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

Как ЦИТИРОВАТЬ:

Данилова Н.В., Аникина К.А., Олейникова Н.А., Вычужанин Д.В., Мальков П.Г. Экспрессия клаудина-3 в раке желудка. *Архив патологии*. 2020;82(2):5-11. <https://doi.org/10.17116/patol2020820215>

Claudin-3 expression in gastric cancer

© N.V. DANILOVA¹, K.A. ANIKINA¹, N.A. OLEYNIKOVA¹, D.V. VYCHUZHANIN², P.G. MALKOV^{1,3}

¹Medical Research and Educational Center, M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Claudins are a family of transmembrane proteins which are essential for the formation and maintenance of epithelial tight junctions. Altered expression of claudins may lead to structural and functional damage of tight junctions, which plays an important role in tumorigenesis and cancer progression. The expression of claudin-3 in gastric cancer is not yet well understood.

The aim of this study was to evaluate the expression of claudin-3 in gastric cancer and in adjacent normal mucosa and its association with clinical and pathological parameters.

Subject and methods. Tissue specimens from a total of 69 patients with gastric cancer were obtained. Immunohistochemical reactions were performed using mouse polyclonal antibodies to claudin-3.

Results. The expression of claudin-3 in gastric cancer was significantly higher than in adjacent normal mucosa ($p < 0,05$). The absence of claudin-3 was significantly associated with poor differentiation ($p < 0,05$). An abnormal nuclear expression of claudin-3 was observed in 69.6% cases. A significant association was found between nuclear expression and the absence of membranous claudin-3 expression ($p < 0,05$).

Keywords: claudin-3, tight junctions, nuclear expression, gastric cancer, gastric adenocarcinoma, immunohistochemistry.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Danilova N.V. — <http://orcid.org/0000-0001-7848-6707>; e-mail: natalyadanilova@gmail.com

Anikina K.A. — <http://orcid.org/0000-0002-4669-8366>

Oleynikova N.A. — <http://orcid.org/0000-0001-8564-8874>

Vychuzhanin D.V. — <http://orcid.org/0000-0001-6099-1801>

Malkov P.G. — <http://orcid.org/0000-0001-5074-3513>

TO CITE THIS ARTICLE:

Danilova NV, Anikina KA, Oleynikova NA, Vychuzhanin DV, Malkov PG. Claudin-3 expression in gastric cancer. *Archive of Pathology = Arkhiv patologii*. 2020;82(2):5-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol2020820215>

Белки семейства клаудинов являются одними из основных структурных компонентов плотных контактов эпителиальных клеток. При изменении уровня экспрессии клаудинов в плотных контактах могут возникать функциональные нарушения, которые непосредственно ассоциированы с возникновением и прогрессированием злокачественных новообразований [1–3]. В частности, снижение экспрессии клаудинов является одним из возможных механизмов потери клеточной адгезии, вследствие чего клетки могут приобретать способность к миграции и инвазии, что определяет метастатический потенциал опухоли [2, 4].

Клаудин-3 представляет собой белок, кодируемый геном *CLDN3*, который расположен в хромосоме 7 (локус 7q11.23) [5, 6]. В ряде научных работ обсуждается изменение уровня экспрессии клаудина-3 в клетках рака желудка. При иммуногистохимическом исследовании положительная реакция клаудина-3 может выявляться как в мембране, так и в цитоплазме клеток аденокарциномы желудка, а также в фокусах кишечной метаплазии. При этом для прилегающего к опухоли нормального эпителия характерна более низкая экспрессия маркера либо ее отсутствие [1, 7–9].

В зависимости от гистологического типа по классификации Lauren в раке желудка определяются различные уровни экспрессии клаудина-3 [10]. Опухоли диффузного типа отличаются низкой экспрессией маркера, тогда как новообразования кишечного типа демонстрируют ее повышение [7, 11]. Z. Zhang и соавт. [7] высказывают предположение о том, что морфологическая гетерогенность аденокарцином желудка может быть связана с изменением уровня метилирования промотора гена *CLDN3* и экспрессии клаудина-3. Наблюдаемое при кишечной метаплазии гипометилирование промотора *CLDN3* может способствовать повышению экспрессии клаудина-3 и формированию опухолей интестинального типа. Напротив, гиперметилирование промотора *CLDN3* и снижение экспрессии клаудина-3 определяют развитие аденокарцином желудка диффузного типа.

Выраженность экспрессии клаудина-3 в раке желудка соотносится с распространенностью первичной опухоли. В аденокарциномах стадии T3 и T4 уровни экспрессии маркера значительно меньше по сравнению со стадией T1 и T2 [12]. Также известно, что экспрессия клаудина-3 в участках инвазии в подслизистый и мышечный слои ниже, чем в опухолевых клетках в слизистой оболочке желудка. Следовательно, снижение экспрессии клаудина-3 может играть роль в инициации процессов стромальной и сосудистой инвазии [1, 9]. Низкая экспрессия клаудина-3 свойственна опухолям с инвазией в кровеносные и лимфатические сосуды [1, 12].

По данным H. Wang и соавт., высокая мембранная экспрессия клаудина-3 в раке желудка ассоциирована с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах

[8]. Кроме того, в метастатически пораженных лимфатических узлах наблюдается уменьшение экспрессии маркера по сравнению с первичной опухолью, а также гиперметилирование промотора гена *CLDN3*. Предполагается, что способность к метастазированию в лимфатические узлы приобретают клетки аденокарциномы желудка, в которых происходит снижение экспрессии клаудина-3 и увеличение метилирования промотора *CLDN3* [7].

Повышение экспрессии клаудина-3 в раке желудка ассоциировано с благоприятным прогнозом, причем в наибольшей степени для новообразований кишечного гистологического типа с высокой экспрессией маркера [11]. Согласно данным мультивариантного анализа, уровень метилирования промотора гена *CLDN3* является независимым предиктором выживаемости больных раком желудка. Гипометилирование промотора *CLDN3* ассоциировано с более высоким уровнем выживаемости, гиперметилирование промотора гена *CLDN3* и снижение экспрессии клаудина-3 при раке желудка можно считать неблагоприятными прогностическими факторами [7].

Представленные в литературе данные относительно изменения экспрессии клаудина-3 в клетках рака желудка и ее влияния на злокачественный потенциал новообразования являются немногочисленными и не охватывают полный спектр клинко-морфологических параметров. Отсутствуют работы, посвященные изучению ассоциации экспрессии клаудина-3 в раке желудка с наличием отдаленных метастазов, а также с локализацией и макроскопической формой опухоли.

Цель исследования — изучить экспрессию клаудина-3 в раке желудка и в прилежащей нормальной слизистой оболочке и оценить взаимосвязь уровня экспрессии с основными клинко-морфологическими характеристиками опухоли.

Материал и методы

В работе использован биопсийный и операционный материал, полученный от 69 пациентов с раком желудка. Возраст пациентов варьировал от 35 до 83 лет (средний 62,3 года). В период до операции больным не проводили неoadъювантную терапию.

Для постановки иммуногистохимических реакций использовали поликлональные мышиные антитела к клаудину-3 (RTU, Thermo Fisher Scientific, Великобритания). Депарафинирование, регидратацию и демаскировку антигенов осуществляли при помощи буфера Dewax and HIER Buffer L (Thermo Fisher Scientific, Великобритания) при pH 6,0 и температуре 95–98 °C в течение 20 мин в модуле предобработки (PT-Module). Постановку иммуноги-

стохимических реакций проводили в автоматизированном режиме с помощью иммуостейнера Autostainer 480S (Thermo Fisher Scientific, США). Время инкубации составляло 30 мин. В качестве положительного контроля по рекомендации производителя использовали рак тонкой кишки.

Оценку экспрессии клаудина-3 осуществляли два независимых исследователя по методике Т. Hwang и соавт. [4] (с изменениями). Отдельно изучали экспрессию маркера в опухоли и в интактной слизистой оболочке. Интенсивность окрашивания оценивали по шкале от 0 до 3 (0 — отсутствует, 1 — слабая, 2 — умеренная, 3 — выраженная). Процент окрашенных клеток оценивали по шкале 0—0%; 1 — 1—49%; 2 — 50—89%; 3 — 90%. Итоговый балл (ИБ), определяющий выраженность иммуногистохимической реакции, формировали путем умножения интенсивности окрашивания на количество прореагировавших клеток и деления полученного результата на 3. Значения ИБ в диапазоне от 0 до 1 расценивали как слабую реакцию, от 1 до 2 — как умеренную, от 2 до 3 — как выраженную. Далее в каждом случае проводили сравнение итоговых баллов для опухоли (ИБ_о) и нормальной слизистой оболочки (ИБ_с). Экспрессию маркера в раке желудка считали высокой, ес-

ли ИБ_о превышал ИБ_с; равной, если ИБ_о был равен ИБ_с; низкой, если ИБ_о был меньше ИБ_с.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программного пакета Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Для оценки различий экспрессии клаудина-3 в раке желудка и в прилежащей нормальной слизистой оболочке применяли *U*-критерий Манна—Уитни. Для анализа взаимосвязи уровня экспрессии клаудина-3 в раке желудка с основными клинико-морфологическими характеристиками опухоли использовали критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Уровень значимости (*p*) считали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Положительная мембранная реакция клаудина-3 выявлена в 49 (71%) случаях рака желудка (табл. 1). При этом в 9 случаях отмечали слабую реакцию (рис. 1, б), в 19 — умеренную (рис. 1, в), в 21 — выраженную (рис. 1, г). В 20 (29%) наблюдениях реакция маркера отсутствовала (рис. 1, а).

Экспрессия клаудина-3 в раке желудка была статистически значимо выше, чем в прилежащей нормальной сли-

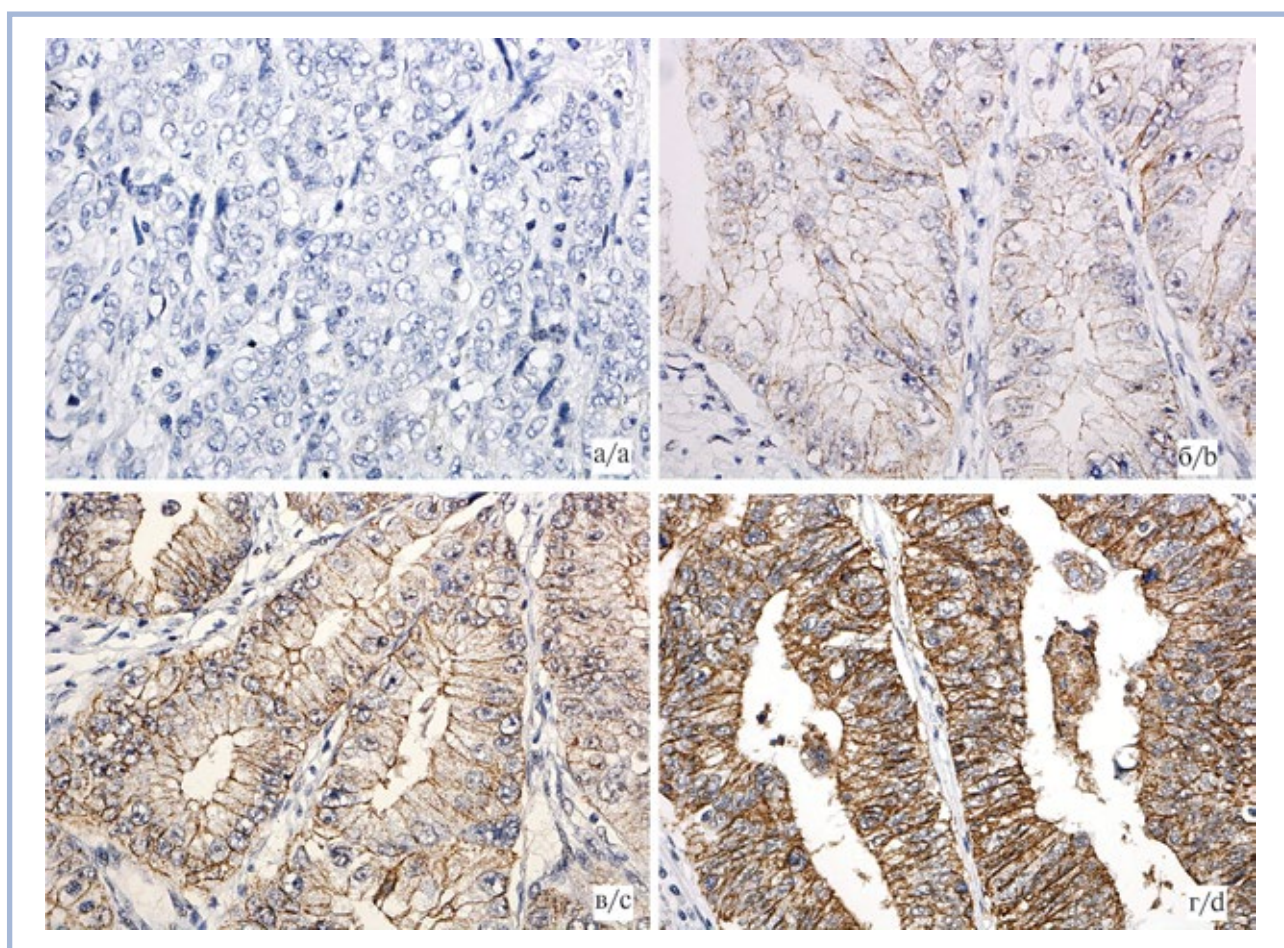


Рис. 1. Экспрессия клаудина-3 в раке желудка.

Аденокарцинома желудка, иммуногистохимическое окрашивание с поликлональными антителами к клаудину-3, об. $\times 40$: а — отсутствие реакции; б — слабая мембранная реакция; в — умеренная мембранная реакция; г — выраженная мембранная реакция.

Fig. 1. Claudin-3 expression in gastric cancer.

Gastric adenocarcinoma; immunohistochemical staining with polyclonal claudin-3 antibodies, lens magn. $\times 40$: a — no staining; b — weak membrane staining; c — moderate membrane staining; d — strong membrane staining.

зистой оболочке ($p<0,05$). В 60 (87%) наблюдениях реакция клаудина-3 в интактной слизистой оболочке отсутствовала, тогда как в остальных случаях являлась слабо- или умеренно выраженной. Это соотносится с представленными в литературе данными, согласно которым экспрессия клаудина-3 в нормальном эпителии желудка, как правило, отсутствует либо является более низкой по сравнению с опухолевыми клетками [1, 7–9].

При оценке ассоциации между уровнем мембранной экспрессии клаудина-3 и основными клинко-морфологическими характеристиками рака желудка не обнаружено статистически значимой связи с локализацией опухоли, макроскопической формой, размерами, глубиной инвазии, вовлеченностью регионарных лимфатических узлов, наличием отдаленных метастазов, гистологическим типом, клинической стадией (табл. 2). Однако установлено, что отсутствие экспрессии клаудина-3 значимо ассоциировано с низкой степенью дифференцировки опухоли ($p<0,05$). При этом для статистического анализа использовали только аденокарциномы желудка ($n=57$) без учета случаев перстневидно-клеточного рака (рис. 2). Полученный результат согласуется со сложившимися представлениями о роли клаудинов в качестве основных белков плотных контактов эпителия. Снижение экспрессии клаудинов приводит к нарушению функций плотных контактов, что может способствовать увеличению степени злокачественности опухоли

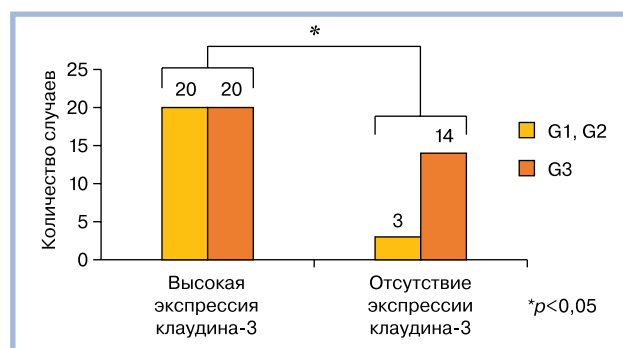


Рис. 2. Взаимосвязь мембранной экспрессии клаудина-3 со степенью дифференцировки аденокарцином желудка.

Fig. 2. The association between membranous claudin-3 expression and gastric adenocarcinoma grades.

[1–4]. В работе Z. Zhang и соавт. [7] высказано предположение о том, что уменьшение экспрессии клаудина-3 и гиперметилирование промотора гена *CLDN3* могут быть отличительными особенностями низкодифференцированных аденокарцином желудка.

Т. Okugawa и соавт. [9] показали отрицательную корреляцию между уровнем экспрессии клаудина-3 в ра-

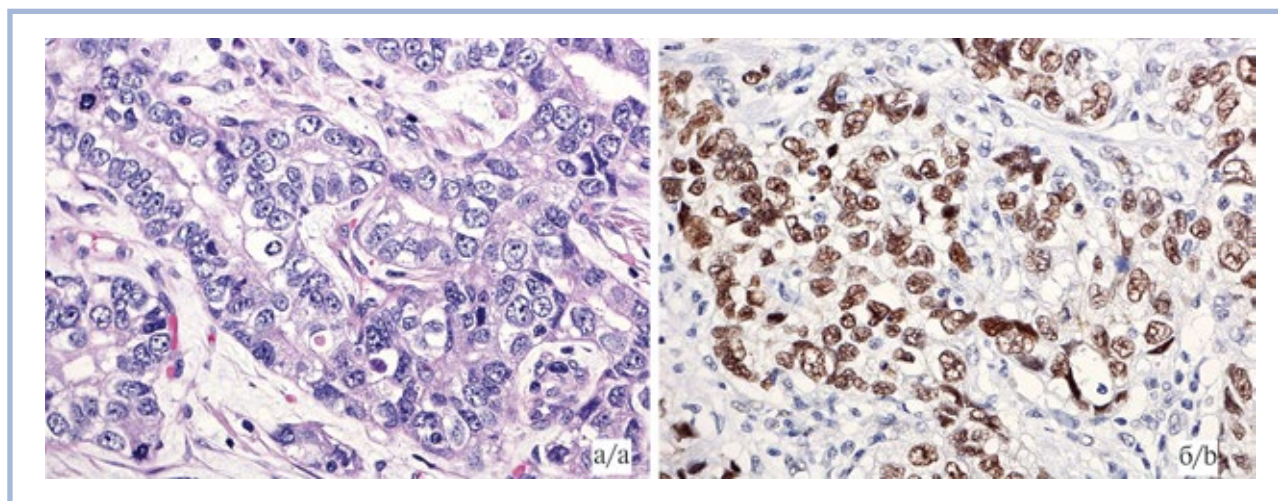


Рис. 3. Аномальная ядерная экспрессия клаудина-3 в раке желудка.

а — аденокарцинома желудка, G3, окраска гематоксилином и эозином, об. $\times 40$; б — положительная ядерная реакция, иммуногистохимическое окрашивание с поликлональными антителами к клаудину-3, об. $\times 40$.

Fig. 3. Abnormal nuclear claudin-3 expression in gastric cancer.

а — gastric adenocarcinoma, G3, hematoxylin and eosin staining, lens magn. $\times 40$; б — positive nuclear staining; immunohistochemical staining with polyclonal claudin-3 antibodies, lens magn. $\times 40$.

Таблица 1. Выраженность реакции клаудина-3 в раке желудка и в прилежащей нормальной слизистой оболочке

Реакция	Рак желудка		Нормальная слизистая оболочка желудка	
	абс.	%	абс.	%
Выраженная	21	30,5	0	0
Умеренная	19	27,5	1	1,4
Слабая	9	13,0	8	11,6
Отсутствует	20	29,0	60	87,0

Таблица 2. Взаимосвязь уровня мембранной экспрессии клаудина-3 в раке желудка с основными клинико-морфологическими характеристиками опухоли

Характеристика	Мембранная экспрессия клаудина-3		p
	высокая	отсутствует	
Локализация опухоли:			>0,05
верхняя треть	8	1	
средняя треть	14	5	
нижняя треть	17	9	
субтотальный рак	10	5	
Макроскопическая форма:			>0,05
язва	33	14	
уплотнение	8	3	
экзофитный рост	8	3	
Размер опухоли:			>0,05
≤5 см	27	8	
>5 см	22	12	
Гистологический тип:			>0,05
аденокарцинома	40	17	
перстневидно-клеточный рак	9	3	
Степень дифференцировки аденокарциномы (G):			0,02
G1, G2	20	3	
G3	20	14	
Глубина инвазии (T):			>0,05
T1	11	6	
T2	4	2	
T3	11	6	
T4	23	6	
Вовлеченность регионарных лимфатических узлов (N):			>0,05
N0	16	7	
N1	10	3	
N2	6	3	
N3	17	7	
Наличие отдаленных метастазов (M):			>0,05
M0	43	17	
M1	6	3	
Клиническая стадия:			>0,05
IA, IB	11	8	
IIA, IIB	12	1	
IIIA, IIIB, IIIC	20	8	
IV	6	3	

ке желудка и индексом клеточной пролиферации Ki-67. Снижение экспрессии клаудина-3 может быть ассоциировано с высоким пролиферативным потенциалом аденокарцином желудка. Нами было отмечено, что большинство новообразований, в которых отсутствовала экспрессия клаудина-3, имели размеры более 5 см, в то время как размеры преобладающего числа опухолей с высокой мембранной экспрессией клаудина-3 не превышали 5 см. Однако выявленная закономерность оказалась статистически незначима ($p>0,05$).

В 48 (69,6%) случаях рака желудка обнаружена аномальная ядерная реакция клаудина-3 (рис. 3). Известно, что для клаудинов характерна мембранная либо мембранно-цитоплазматическая локализация в клетке [6], поэтому такое явление требует особого внимания. Аномальная ядерная реакция клаудина-3 наблюдалась в 19 из 20 случаев рака желудка с отсутствием экспрессии маркера и в 29 из

49 новообразований с положительной мембранной реакцией (рис. 4). Ядерная экспрессия клаудина-3 в раке желудка значимо ассоциирована с отсутствием типичной мембранной и цитоплазматической экспрессии маркера ($p<0,05$).

В литературе отсутствуют исследования, посвященные изучению ядерной экспрессии клаудина-3 в раке желудка. Данные о наличии ядерной экспрессии маркера в других злокачественных новообразованиях немногочисленны и имеются лишь в единичных публикациях. Н.А. Олейникова и соавт. в 2017 г. [13] впервые описали ядерную реакцию клаудина-3 в раке толстой кишки: положительная ядерная реакция была выявлена в 2,5% случаев, при этом в низкодифференцированной аденокарциноме не наблюдалось типичной мембранной локализации маркера, тогда как в клетках высокодифференцированной аденокарциномы определялась слабая мембранная реакция. Y. Tokuhara и соавт. [14] обнаружили положительную ядерную реак-

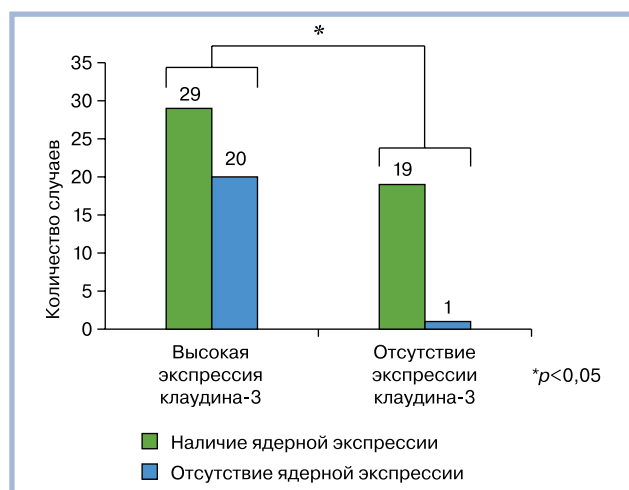


Рис. 4. Взаимосвязь мембранной экспрессии клаудина-3 в раке желудка с наличием ядерной экспрессии маркера.

Fig. 4. The association between membranous claudin-3 expression in gastric cancer and the presence of nuclear claudin-3 expression.

цию клаудина-3, которая наблюдалась в 22% случаев колоректального рака и была ассоциирована с гистологическим типом опухоли: в муцинозных аденокарциномах уровень ядерной экспрессии маркера был значительно выше по сравнению с высоко- и умереннодифференцированными аденокарциномами. M. Todd и соавт. [15] обнаружили ядерную экспрессию клаудина-3 в клеточных линиях ме-

тастатического рака молочной железы. Существуют гипотезы, объясняющие механизм транслокации клаудина-3 в ядро клетки, что делает возможным непосредственное участие белка в канцерогенезе [13].

Представленные в литературе данные позволяют высказать предположение о том, что ядерная экспрессия клаудина-3 может быть ассоциирована со степенью злокачественности и метастатическим потенциалом опухоли. Этот вопрос требует дальнейшего подробного изучения.

Заключение

Впервые описана аномальная ядерная экспрессия клаудина-3 в раке желудка и установлена значимая ассоциация между наличием ядерной экспрессии и отсутствием типичной мембранной экспрессии маркера. Показано, что отсутствие экспрессии клаудина-3 значимо ассоциировано с низкой степенью дифференцировки опухоли. Экспрессия клаудина-3 может потенциально рассматриваться в качестве прогностического фактора при раке желудка.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Н.В.Д., К.А.А., П.Г.М.

Сбор и обработка материала — Н.В.Д., К.А.А., Н.А.О., Д.В.В.

Статистическая обработка данных — К.А.А.

Написание текста — К.А.А., Н.В.Д.

Редактирование — П.Г.М.

Работа выполнена в рамках госзадания ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В. Ломоносова.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Matsuda Y, Semba S, Ueda J, Fuku T, Hasuo T, Chiba H, Sawada N, Kuroda Y, Yokozaki H. Gastric and intestinal claudin expression at the invasive front of gastric carcinoma. *Cancer Sci*. 2007;98(7):1014–1019. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00490.x>
- Osanai M, Takasawa A, Murata M, Sawada N. Claudins in cancer: bench to bedside. *Pflügers Arch*. 2017;469(1):55–67. <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1877-7>
- Tabariès S, Siegel PM. The role of claudins in cancer metastasis. *Oncogene*. 2017;36(9):1176–1190. <https://doi.org/10.1038/ncr.2016.289>
- Kuo WL, Lee LY, Wu CM, Wang CC, Yu JS, Liang Y, Lo CH, Huang KH, Hwang TL. Differential expression of claudin-4 between intestinal and diffuse-type gastric cancer. *Oncol Rep*. 2006;16(4):729–734. <https://doi.org/10.3892/or.16.4.729>
- Kwon M. Emerging roles of claudins in human cancer. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):18148–18180. <https://doi.org/10.3390/ijms140918148>
- Lal-Nag M, Morin PJ. The claudins. *Genome Biol*. 2009;10(8):235–242. <https://doi.org/10.1186/gb-2009-10-8-235>
- Zhang Z, Yu W, Chen S, Chen Y, Chen L, Zhang S. Methylation of the claudin-3 promoter predicts the prognosis of advanced gastric adenocarcinoma. *Oncol Rep*. 2018;40(1):49–60. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6411>
- Wang H, Yang X. The expression patterns of tight junction protein claudin-1, -3, and -4 in human gastric neoplasms and adjacent non-neoplastic tissues. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(1):881–887.
- Okugawa T, Oshima T, Chen X, Hori K, Tomita T, Fukui H, Watarai J, Matsumoto T, Miwa H. Down-regulation of claudin-3 is associated with proliferative potential in early gastric cancers. *Dig Dis Sci*. 2012;57(6):1562–1567. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2043-5>
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31–49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>
- Soini Y, Tammola S, Helin H, Martikainen P. Claudins 1, 3, 4 and 5 in gastric carcinoma, loss of claudin expression associates with the diffuse subtype. *Virchows Arch*. 2006;448(1):52–58. <https://doi.org/10.1007/s00428-005-0011-6>
- Jung H, Jun KH, Jung JH, Chin HM, Park WB. The expression of claudin-1, claudin-2, claudin-3, and claudin-4 in gastric cancer tissue. *J Surg Res*. 2011;167(2):e185–191. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.02.010>
- Олейникова Н.А., Харлова О.А., Мальков П.Г., Данилова Н.В. Особенности экспрессии клаудинов в новообразованиях толстой кишки. *Архив патологии*. 2017;79(1):28–35. Oleynikova NA, Kharlova OA, Malkov PG, Danilova NV. The expression of claudins in colonic neoplasms. *Archive of Pathology=Arkhiv patologii*. 2017;79(1):28–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol201779128-35>

14. Tokuwara Y, Morinishi T, Matsunaga T, Sakai M, Sakai T, Ohsaki H, Kadota K, Kushida Y, Haba R, Hirakawa E. Nuclear expression of claudin-3 in human colorectal adenocarcinoma cell lines and tissues. *Oncol Lett.* 2018;15(1):99—108.
<https://doi.org/10.3892/ol.2017.7281>
15. Todd MC, Petty HM, King JM, Piana Marshall BN, Sheller RA, Cuevas ME. Overexpression and delocalization of claudin-3 protein in MCF-7 and MDA-MB-415 breast cancer cell lines. *Oncol Lett.* 2015;10(1):156—162.
<https://doi.org/10.3892/ol.2015.3160>

Поступила 07.12.19

Received 07.12.19

Принята к печати 18.12.19

Accepted 18.12.19