

УДК 616.33-006.6-07

<https://doi.org/10.23888/HMJ20251315-14>

ARID1A как маркер предраковых изменений слизистой оболочки желудка

В. А. Рубцов, М. Н. Парыгина[✉], С. И. Мозговой, А. Г. Шиманская, М. В. Маркелова,
Е. Г. Поморгайло, А. В. Кононов

Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Парыгина Мария Николаевна, mariyakern@gmail.com

АННОТАЦИЯ

Введение. Нарушение работы гена *ARID1A* ассоциировано с инициацией и прогрессией многих злокачественных опухолей. При раке желудка утрата *ARID1A* происходит примерно в 31% всех аденокарцином, в частности, при подтипе с микросателлитной нестабильностью, что указывает на возможный потенциал оценки белка *ARID1A* для своевременной диагностики ранних и выраженных предраковых изменений и рака желудка.

Цель. Сопоставить особенности продукции белка *ARID1A* в тканях аденокарциномы желудка и слизистой оболочки желудка дистантной зоны опухолевого роста для оценки диагностического и предиктивного потенциала данного маркера.

Материалы и методы. Исследованы фрагменты слизистой оболочки желудка 43 пациентов с аденокарциномой желудка: группа 1 — фрагменты ткани аденокарциномы ($n = 43$), группа 2 — фрагменты слизистой оболочки на отдалении от опухоли 1 см и более (дистантной зоны, $n = 43$). Образцы подвергали иммуногистохимическому исследованию с применением *ARID1A* (ab182560, 1:1000; Abcam, Великобритания). Оценивали выраженность окрашивания ядер (0 — отсутствие, 1 — слабое, 2 — умеренное, 3 — выраженное) и распространенность иммуногистохимических меток (0 — менее 50% окрашенных ядер, 1 — 50–75%, 2 — 75–90%, 3 — 90–95%, 4 — 95–98%, 5 — более 98%). Сумму баллов выраженности и распространенности расценивали как индекс *ARID1A*. Данные представляли в виде медианы и интерквартильного размаха. Для сравнения групп использовали U-критерий Манна–Уитни и критерий подобранных пар Уилкоксона.

Результаты. Индекс *ARID1A* продемонстрировал более низкие значения при аденокарциноме (4 [2–6]) по сравнению с дистантной зоной (5 [3–6], $p = 0,0447$). Однако межквартильный диапазон обеих групп частично перекрывался, за счет чего при применении критерия Уилкоксона статистически значимой ($p = 0,0697$) разницы между совпадающими парами не выявлено.

Заключение. Отсутствие статистически значимых различий между опухолевой тканью и дистантной зоной опухолевого роста при оценке парных образцов может указывать на раннее вовлечение путей, приводящих к потере *ARID1A* в слизистой оболочке желудка, в канцерогенез и делает его возможным маркером оценки риска развития и ранней диагностики рака желудка.

Ключевые слова: *ARID1A*; канцерогенез; рак желудка; предраковые изменения слизистой оболочки желудка

Для цитирования:

Рубцов В. А., Парыгина М. Н., Мозговой С. И., Шиманская А. Г., Маркелова М. В., Поморгайло Е. Г., Кононов А. В. *ARID1A* как маркер предраковых изменений слизистой оболочки желудка // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2025. Т. 13, № 1. С. 5–14. <https://doi.org/10.23888/HMJ20251315-14>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ20251315-14>

ARID1A as Marker of Precancerous Alterations in Gastric Mucosa

Vyacheslav A. Rubtsov, Mariya N. Parygina[✉], Sergey I. Mozgovoy, Anna G. Shimanskaya, Marina V. Markelova, Elena G. Pomorgaylo, Aleksey V. Kononov

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Corresponding author: Mariya Parygina, mariyakern@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION: Disorder in the function of the ARID1A gene is associated with the initiation and progression of many malignant tumors. In gastric cancer, ARID1A loss is noted in approximately 31% of all adenocarcinomas, in particular, in the subtype with microsatellite instability, indicating a probable potential for assessment of ARID1A protein for early diagnosis of early and pronounced precancerous alterations and gastric cancer.

AIM: To compare the characteristics of ARID1A protein production in tissues of gastric adenocarcinoma and gastric mucosa in the distant zone of tumor growth to assess diagnostic and predictive potential of this marker.

MATERIALS AND METHODS: Fragments of gastric mucosa of 43 patients with gastric adenocarcinoma were studied: group 1 — fragments of adenocarcinoma tissue (n = 43), group 2 — fragments of mucosa at 1 cm and more distance from tumor (distant zone, n = 43). The samples were subjected to immunohistochemical examination using ARID1A (ab182560, 1:1000; Abcam, UK). The intensity of nuclei staining (0 — none, 1 — weak, 2 — moderate, 3 — pronounced) and spread of immunohistochemical marks (0 — < 50% of stained nuclei, 1 — 50%–75%, 2 — 75–90%, 3 — 90%–95%, 4 — 95%–98%, 5 — more than 98%). were assessed. The evidence and spread scores were interpreted as ARID1A index. The data were presented as median and interquartile range. Mann-Whitney U test and Wilcoxon matched-pairs test were used to compare groups.

RESULTS: ARID1A index demonstrated lower values in adenocarcinoma (4 [2–6]) compared to the distant zone (5 [3–6], p = 0.0447). However, the interquartile range of both groups partially overlapped, due to which, when using Wilcoxon test, no statistically significant difference (p = 0.0697) was found between matched pairs.

CONCLUSION: The absence of statistically significant differences between the tumor tissue and distant zone of tumor growth in the assessment of matched samples can indicate the early involvement of pathways leading to loss of AID1A in the gastric mucosa, in carcinogenesis, and makes it a possible marker of the risk of development and early diagnosis of gastric cancer.

Keywords: *ARID1A; carcinogenesis; gastric cancer; precancerous alterations of gastric mucosa*

For citation:

Rubtsov V. A., Parygina M. N., Mozgovoy S. I., Shimanskaya A. G., Markelova M. V., Pomorgaylo E. G., Kononov A. V. ARID1A as Marker of Precancerous Alterations in Gastric Mucosa. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2025;13(1):5–14. <https://doi.org/10.23888/HMJ20251315-14>.

Список сокращений

ИГХ — иммуногистохимический(ая)
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
СОЖ — слизистая оболочка желудка

CCLE — Энциклопедия клеточных раковых линий
EBV — вирус Эпштейна–Барр
MSI — микросателлитная нестабильность
TCGA — Атлас генома рака

Введение

Хроматин — компонент клеточного ядра, состоящий в основном из комплекса дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) с гистоновыми белками. Он способен формировать две конфигурации: плотно скомпанованную неактивную «закрытую» — гетерохроматин и некомпактную активную «открытую» — эухроматин [1]. В состоянии гетерохроматина ДНК конденсирована и недоступна к транскрипции, вследствие чего экспрессия генов инактивирована. В состоянии эухроматина ДНК, напротив, «развертывается», ее регуляторные и энхансерные области приобретают возможность связываться с факторами транскрипции, что приводит к экспрессии генов. Переход к конфигурации эухроматина осуществляется с помощью различных эпигенетических механизмов: модификации гистонов (ацетилирования, метилирования, фосфорилирования), метилирования ДНК, действия комплексов ремоделированного хроматина [2, 3].

Комплексы ремоделирования хроматина реконструируют нуклеосомы или заменяют стандартные гистоновые белки на варианты [2]. Одним из комплексов ремоделирования хроматина является комплекс SWI/SNF (SWItch/Sucrose Non-Fermentable — АТФ-зависимый комплекс ремоделирования хроматина, сахарозу неферментирующий фактор), состоящий из более чем 15 белков [4, 5], в число которых входит обогащенный АТ-взаимодействующий домен (АТ-rich interactive domain), содержащий субъединицы белка 1А (ARID1A (взаимодействующий белок 1А, богатый последовательностями АТ)) и 1В (ARID1B (взаимодействующий белок 1В, богатый последовательностями АТ)) соответственно. Оба белка обнаруживаются в клетках млекопитающих, и их основная роль заключается в связывании основного

модуля BAF с субъединицами, обладающими АТФазной активностью [5].

Белок ARID1A состоит из 2285 аминокислотных остатков молекулярной массой 120 кДа и в норме обнаруживается в органах человека: легких, почках, органах центральной нервной системы, печени, органах желудочно-кишечного тракта [5, 6].

В большинстве литературных источников ARID1A рассматривается как ген-онкосупрессор — ингибитор экспрессии плеiotропных генов посредством регуляции конформации хроматина, утрата которого способна привести к формированию злокачественных опухолей [2, 3].

Цель. Сопоставить особенности продукции белка ARID1A в тканях аденокарциномы желудка и слизистой оболочке желудка дистантной зоны опухолевого роста для оценки диагностического и предиктивного потенциала данного маркера.

Материалы и методы

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОГМУ Минздрава России (Протокол № 16 от 28.12.2023).

В исследование был включен операционный материал 43 желудков, удаленных по поводу рака. В каждом случае получено два образца: один из зоны опухолевого роста (группа 1 — аденокарцинома (рак желудка кишечного типа по классификации Lauren, n = 43), другой из слизистой оболочки желудка (СОЖ) на удалении от опухоли 1 см и более (группа 2 — дистантная зона, n = 43).

Все полученные образцы подвергали иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию с применением кроличьих моноклональных антител к ARID1A (клон ab182560, разведение 1:1000; Abcam, Великобритания) с использованием системы детекции PolyVuePlus HRP/DAB (Diagnostic

Bio Systems, США). Проводилось депарафинирование при 60°C, регидратация, блокирование эндогенной пероксидазной активности 3% раствором пероксида водорода, высокотемпературная демаскировка антигенов с использованием EDTA буфера (pH 9,0), инкубация с первичными анти-ARID1A антителами при температуре +4°C в течение часа и со вторичными антителами при температуре +37°C в течение 30 мин. [7]. Оценку результатов ИГХ исследования проводили в соответствии с методикой, предложенной С. Такао, и др. [8]. Ядра клеток докрашивали гематоксилином в течение 1–2 мин.

Как положительный результат реакции расценивали диффузное окрашивание ядер эпителиоцитов. Долю ARID1A-положительных клеток оценивали в инвазивном фронте в шести полях зрения при увеличении $\times 400$. Ранжирование оценки проводили по пятибалльной шкале: 0 баллов — менее 50% окрашенных ядер, 1 балл — 50–75%, 2 балла — 75–90%, 3 балла — 90–95%, 4 балла — 95–98% и 5 баллов — более 98%. Выраженность окрашивания ядер ARID1A сравнивали с выраженностью ядерного окрашивания внешнего положительного контроля (ядра клеток эпителия маточной трубы). На основании сравнения выраженность окрашивания распределяли по балльной шкале: 0 баллов — отсутствие окрашивания, 1 балл — слабое окрашивание (менее интенсивное, чем в ядрах клеток контроля), 2 балла — умеренно выраженное (равное по интенсивности окрашиванию ядер клеток контроля), 3 балла — выраженное (более интенсивное, чем в ядрах клеток контроля). Суммарный индекс белка ARID1A рассчитывали, как сумму балльной оценки распространенности и интенсивности ИГХ окрашивания. Как низкий уровень ARID1A расценивали случай с суммарным индексом 3 и менее, как высокий — с более 3 [9].

Проверку соответствия распределения полученных переменных нормальному проводили с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для статистической обработки получен-

ных данных в условиях распределения, отличного от нормального, использовали методы описательной статистики: медиану, 25 и 75 персентили, максимальное и минимальное значения. Также применяли методы аналитической статистики: для сравнения суммарных баллов индекса ARID1A рассчитывали U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Уилкоксона (критерий Уилкоксона для связанных выборок) и тест МакНемара (при оценке порядковых данных).

Для статистической обработки данных использовали пакет программы IBM SPSS Statistics.

Результаты

При проведении ИГХ исследования образцов, включенных в исследование, ARID1A демонстрировал диффузное ядерное окрашивание различной выраженности и распространенности как в группе 1 (опухолевая ткань), так и в группе 2 (дистантная зона слизистой оболочки желудка) (рис. 1, 2).

Суммарный ИГХ индекс ARID1A во фрагментах ткани аденокарциномы и СОЖ дистантной зоны демонстрировал значительную вариабельность (рис. 3). При расчете критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка распределение значений индекса не соответствовало критериям нормального.

При этом индекс ARID1A в группе 1 (ткань опухоли) был ниже, чем в группе 2 (слизистая оболочка дистантной зоны) (медиана и межквартильный размах — 4 [2–6] и 5 [3–6] соответственно). Полученные различия демонстрируют статистическую значимость при использовании U-критерия Манна–Уитни ($p = 0,0447$). Однако интерквартильный размах группы биоптатов дистантной зоны лежит в пределах интерквартильного размаха группы ткани аденокарциномы.

При этом медианные значения индекса в группе аденокарциномы были ниже, чем в слизистой оболочке дистантной зоны (3 — низкий уровень ARID1A и 5 — высокий уровень ARID1A соответственно) (рис. 4).

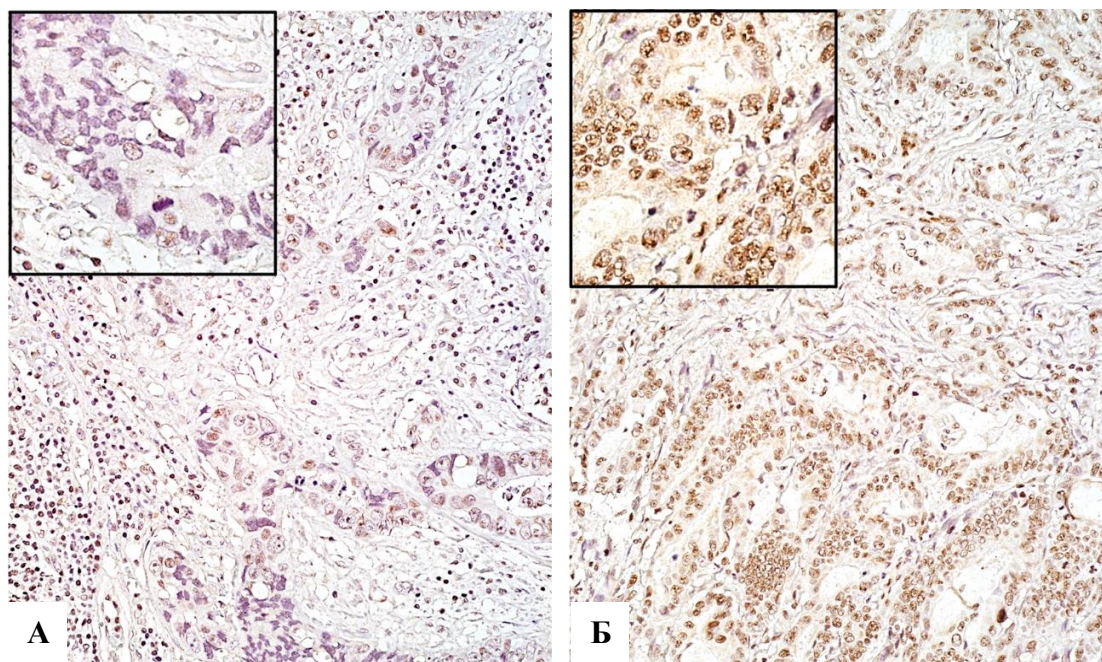


Рис. 1. Иммуногистохимическая оценка белка ARID1A в тканях аденокарциномы желудка.

Примечания: А — низкая выраженность иммуногистохимического окрашивания (1 балл), распространенность метки — менее 50% (0 баллов) (суммарный индекс ARID1A — 1, соответствует низкому уровню экспрессии); Б — умеренная выраженность иммуногистохимического окрашивания (2 балла), распространенность метки — более 98% (5 баллов) (суммарный индекс ARID1A — 7, соответствует высокому уровню) (иммуногистохимическая реакция, ARID1A, $\times 200$, врезки — $\times 400$).

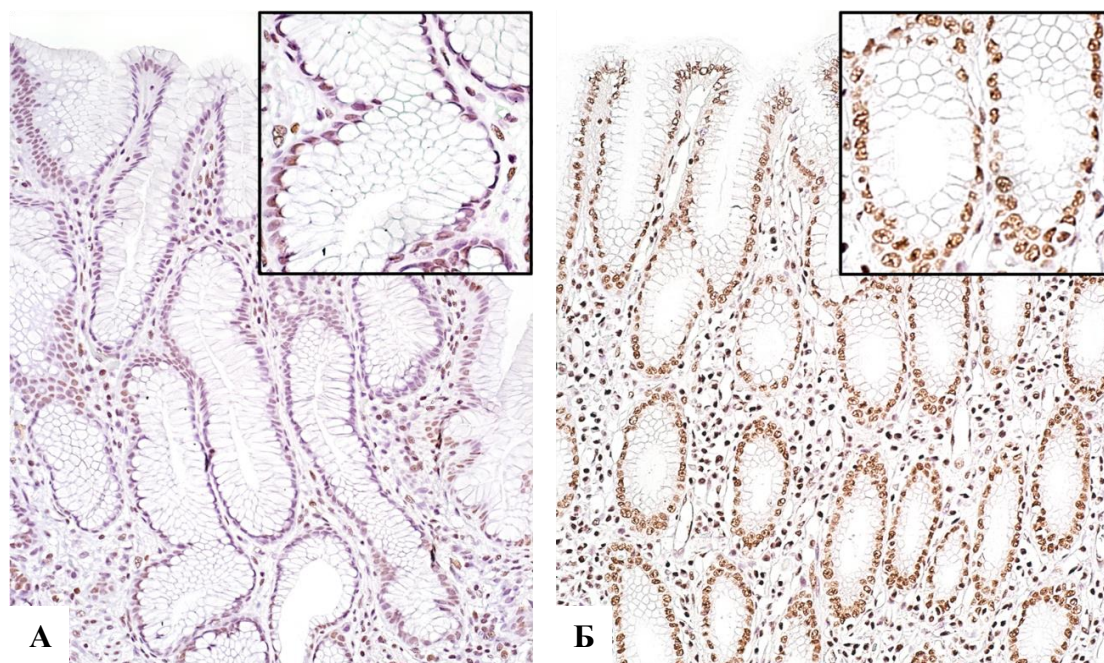


Рис. 2. Иммуногистохимическая оценка белка ARID1A в тканях дистантной зоны слизистой оболочки желудка.

Примечания: А — низкая выраженность иммуногистохимического окрашивания (1 балл), распространенность метки — менее 50% (0 баллов) (суммарный индекс ARID1A — 1, соответствует низкому уровню); Б — умеренная выраженность иммуногистохимического окрашивания (2 балла), распространенность метки — более 98% (5 баллов) (суммарный индекс ARID1A — 7, соответствует высокому уровню) (иммуногистохимическая реакция, ARID1A, $\times 200$, врезки — $\times 400$).

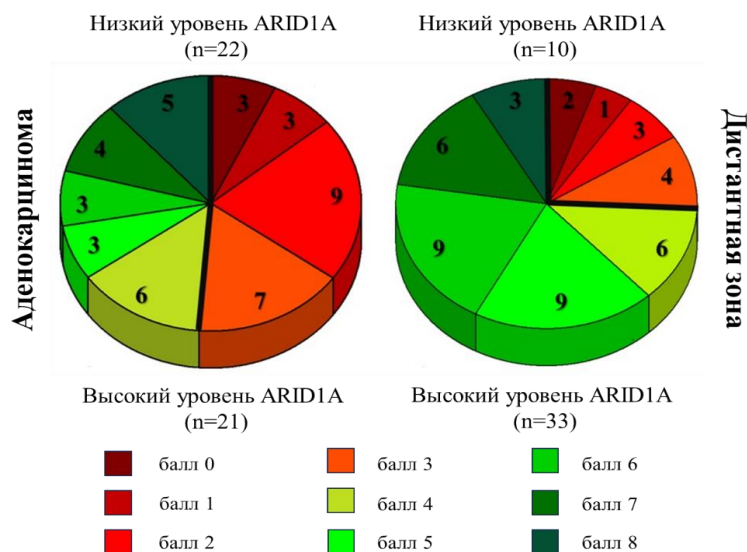


Рис. 3. Распределение иммуногистохимического индекса белка ARID1A в слизистой оболочке желудка в группе 1 — опухоль (слева) и группе 2 — дистантная зона слизистой оболочки желудка (справа).

Примечание: Низкому уровню ARID1A соответствует суммарный индекс ≤ 3 , высокому уровню ARID1A — более 3. Сектор круговой диаграммы с низким значением индекса ARID1A отграничен жирной черной линией.

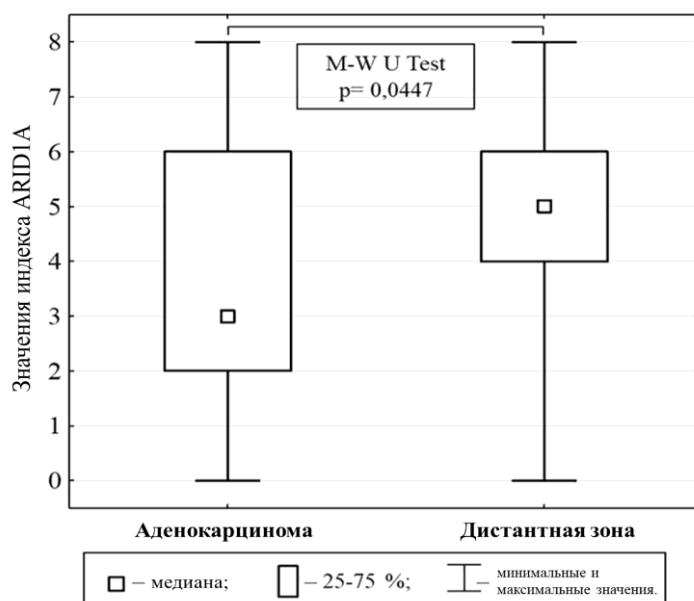


Рис. 4. Сравнение значений индекса ARID1A в группе 1 (аденокарцинома) и группе 2 (дистантная зона слизистой оболочки желудка).

С учетом парного характера образцов было проведено сравнение с использованием t-критерия Уилкоксона, при котором статистически значимой разницы между группами обнаружено не было ($p = 0,0697$). Отсутствие различий по t-критерию Уилкоксона позволяет предположить, что дистантная зона СОЖ представляет собой часть опухолевого поля.

Для проверки возможного влияния различных значений индекса ARID1A данные трансформированы в порядковую бинарную переменную, где низкому уровню ARID1A соответствует индекс, равный 3 баллам и менее, высокому — 4 балла и более. Результаты сравнения исследуемых парных случаев с разделением на высокий и низкий уровень с использованием крите-

рия МакНемара позволяют предположить, что различия индекса ARID1A возникают из-за случаев с высоким уровнем ARID1A в дистантной зоне/низкой в аденокарциноме (МакНемар (B/C): 7,56; $p = 0,006$). Од-

нако в части образцов с совпадающим индексом ARID1A в группе аденокарциномы и дистантной зоны статистически значимая разница отсутствовала (МакНемар (A/D): 3,70; $p = 0,0543$) (табл. 1).

Таблица 1. Сравнение ARID1A в парных случаях с разделением на высокий и низкий уровень ARID1A с использованием критерия МакНемара

МакНемар (A/D): 3,70; $p = 0,0543$ /(B/C): 7,56; $p = 0,006$	Дистантная зона Низкий уровень ARID1A	Дистантная зона Высокий уровень ARID1A
Аденокарцинома Низкий уровень ARID1A	8	14
Аденокарцинома Высокий уровень ARID1A	2	19

Обсуждение

Полученные результаты исследования позволяют предположить, что вовлечение путей, приводящих к потере ARID1A в СОЖ, реализуется на ранних этапах канцерогенеза. Это, в свою очередь, указывает на то, что ARID1A может рассматриваться как возможный маркер оценки риска развития рака желудка и быть полезен для ранней диагностики аденокарциномы желудка.

Эпигенетические изменения, в т. ч. связанные с работой комплексов ремоделирования хроматина, встречаются во многих типах опухолей. Часть из них обусловлена изменениями генов, кодирующих субъединицы АТФ-зависимого комплекса SWI/SNF млекопитающих, в частности, гена *ARID1A* [8, 9]. Данные секвенирования генома обнаруживают инсерционные/делеционные мутации *ARID1A* в 10% всех типов рака, в т. ч. раке предстательной железы, щитовидной железы, шейки матки и др. [3, 8, 10]. Мутации *ARID1A* встречаются в 50% секвенированных светлоклеточных опухолей яичников и в 30% секвенированных эндометриоидных раков яичников [11, 12].

В некоторых исследованиях сообщается, что потеря функции *ARID1A* связана с инициацией и прогрессией отдельных типов рака, в частности, солидных опухолей. Анализ сведений портала cBioPortal, интегрирующего данные исследований «Атлас генома опухолей» (TCGA), «Энциклопедия раковых клеточных линий (CCLE)» и др. [12, 13], дает частично противоречивые результаты. В частности, ис-

следования TCGA отметили благоприятный прогноз для *ARID1A*-мутантных опухолей ($p < 0,001$ для выживаемости без прогрессирования, выживаемости без рецидивов и $p = 0,01$ для общей выживаемости), а исследования онкологического центра «Memorial Sloan Kettering», напротив, отрицательный ($p = 0,007$). В ряде работ нарушение продукции *ARID1A* связали с худшей общей выживаемостью, особенно на ранних этапах опухолевого роста и при недифференцированных опухолях. В числе прочего это связано с эпигенетическим влиянием на функциональное состояние иммунных клеток [14].

При раке желудка распространенность мутаций *ARID1A* широко варьирует и зависит от молекулярного профиля опухоли. Утрата *ARID1A* происходит в 31% всех аденокарцином желудка, особенно в молекулярных подтипах, связанных с микросателлитной нестабильностью (MSI) и вирусом Эпштейна–Барр (EBV) [15, 16]. Впервые ассоциация мутаций *ARID1A* и молекулярных подтипов рака желудка, выделенных в соответствии с молекулярной классификацией TCGA, описана Н. Abe, и др. и D. D. Wang, и др. [15, 17]. Их работы сосредоточены на исследовании мутаций при раке желудка, ассоциированном с EBV и MSI раке.

Н. Abe, и др. описывают высокую частоту утраты *ARID1A*, выявленной ИГХ методом, при обоих исследованных молекулярных подтипах рака (34%). При раке с MSI мутация *ARID1A* отмечена на ранних этапах канцерогенеза и связана с плохим

прогнозом [18]. При EBV-ассоциированном раке желудка таких особенностей не выявлено. Авторы предложили, что инфицирование EBV может быть вторичным событием по отношению к утрате ARID1A [15].

D. D. Wang и др. отметили, что трансфекция гена *ARID1A* в клеточные линии рака желудка снижает темп пролиферации клеток, в то время как подавление *ARID1A* способствует делению клеток и их миграции, что указывает на роль *ARID1A* как супрессора опухолевого роста при раке желудка [17].

Более современный систематический метаанализ четырнадцати исследований продемонстрировал, что потеря *ARID1A* при раке желудка является предиктором большей частоты отдаленного метастазирования и низкой выживаемости, что позволяет предположить его потенциальную роль в качестве прогностического биомаркера [18]. Y. Gu, и др. показали, что при раке желудка, при котором отсутствует *ARID1A*, отмечается повышенная продукция PD-L1; следовательно, такие опухоли могут быть более чувствительны к терапии иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1, что говорит о перспективности его определения в ткани опухоли [19].

Все изложенное послужило основанием для включения белка *ARID1A* в перечень ИГХ маркеров, определяемых при раке желудка по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. Вместе с тем, ограничением значимости оценки *ARID1A* является применимость только в ассоциированных молекулярных вариантах рака желудка, таких как EBV-ассоциированном, и микросателлит-нестабильном раке желудка по классификации TCGA.

Единичные исследования сосредоточены на оценке *ARID1A* в СОЖ на отдалении от зоны опухолевого роста, а также в предраковых изменениях СОЖ. В

работе F. Bilgiç, и др. отмечено, что в СОЖ при атрофическом гастрите *ARID1A* имеет низкий уровень по сравнению с малоизмененной СОЖ, при этом не демонстрируя значимых различий в уровне белка в сравнении с тканью опухоли [20].

Тем не менее, динамика изменений уровня *ARID1A* в СОЖ по мере прогрессирования канцерогенеза, а также в участках дисплазии (интраэпителиальной неоплазии) эпителия в настоящее время не описаны и могут рассматриваться как направление дальнейших исследований.

Заключение

Ген *ARID1A* и кодируемый им одноименный белок, по-видимому, играют сложную роль в развитии опухолей.

В рамках проведенного исследования не выявлено статистически значимых различий в уровне *ARID1A*, оцененном иммуногистохимическим методом, между фрагментами ткани аденокарциномы желудка и слизистой оболочки желудка дистантной зоны опухолевого роста, что может указывать на раннее вовлечение путей, приводящих к потере *ARID1A*, в канцерогенез.

Отсутствие достоверных различий при оценке парных случаев, вероятно, связано с гетерогенностью молекулярных вариантов рака желудка и указывает на вовлеченность нарушения работы белка *ARID1A* лишь в части наблюдений.

Таким образом, сопоставимость индекса белка *ARID1A* в слизистой оболочке желудка дистантной зоны и тканях аденокарциномы свидетельствует о возникновении нарушения продукции белка на ранних этапах канцерогенеза, что указывает на наличие потенциала белка *ARID1A* в качестве перспективного маркера предикции риска развития и ранней диагностики отдельных молекулярных вариантов рака желудка.

Список источников

1. Bonev B., Cavalli G. Organization and function of the 3D genome // Nat. Rev. Genet. 2016. Vol. 17, No. 11. P. 661–678. doi: 10.1038/nrg.2016.112
2. Немцова М.В., Буре И.В. Таргетирование комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF в терапии онкологических заболеваний // Успехи молекулярной онкологии. 2023. Т. 10, № 1. С. 8–17. doi: 10.17650/2313-805X-2023-10-1-8-17
3. Fontana B., Gallerani G., Salamon I., et al. ARID1A in cancer: Friend or foe? // Front. Oncol. 2023. Vol. 13. P. e1136248. doi: 10.3389/fonc.2023.1136248

4. Ahmad K., Brahma S., Henikoff S. Epigenetic pioneering by SWI/SNF family remodelers // *Mol. Cell*. 2024. Vol. 84, No. 2. P. 194–201. doi: 10.1016/j.molcel.2023.10.045
5. ГЕНОКАРТА. Генетическая энциклопедия. *Ген ARID1A* [Интернет]. Доступно по: <https://www.genokarta.ru/gene/ARID1A>. Ссылка активна на 12.07.2024.
6. The Human Protein atlas. *ARID1A* [Internet]. Доступно по: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000117713-ARID1A/tissue>. Ссылка активна на 12.07.2024.
7. Kim S.-W., Roh J., Park C.-S. Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips // *J. Pathol. Transl. Med*. 2016. Vol. 50, No. 6. P. 411–418. doi: 10.4132/jptm.2016.08.08
8. Takao C., Morikawa A., Ohkubo H., et al. Down-regulation of ARID1A, a component of the SWI/SNF chromatin remodeling complex, in breast cancer // *J. Cancer*. 2017. Vol. 8, No. 1. P. 1–8. doi: 10.7150/jca.16602
9. Sakuratani T., Takeuchi T., Yasufuku I., et al. Downregulation of ARID1A in gastric cancer cells: a putative protective molecular mechanism against the Harakiri-mediated apoptosis pathway // *Virchows Arch*. 2021. Vol. 478, No. 3. P. 401–411. doi: 10.1007/s00428-020-02899-1
10. AACR Project GENIE Consortium. AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine Through an International Consortium // *Cancer Discov*. 2017. Vol. 7, No. 8. P. 818–831. doi: 10.1158/2159-8290.cd-17-0151
11. Wiegand K.C., Shah S.P., Al-Agha O.M., et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas // *N. Engl. J. Med*. 2010. Vol. 363, No. 16. P. 1532–1543. doi: 10.1056/nejmoa1008433
12. Barretina J., Caponigro G., Stransky N., et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anticancer drug sensitivity // *Nature*. 2012. Vol. 483, No. 7391. P. 603–607. doi: 10.1038/nature11003
13. Gao J., Aksoy B.A., Dogrusoz U., et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal // *Sci. Signal*. 2013. Vol. 6, No. 269. P. p11. doi: 10.1126/scisignal.2004088
14. Lebedev T., Kousar R., Patrick B., et al. Targeting ARID1A-Deficient Cancers: An Immune-Metabolic Perspective // *Cells*. 2023. Vol. 12, No. 6. P. 952. doi: 10.3390/cells12060952
15. Abe H., Maeda D., Hino R., et al. ARID1A expression loss in gastric cancer: Pathway-dependent roles with and without Epstein-Barr virus infection and microsatellite instability // *Virchows Arch*. 2012. Vol. 461, No. 4. P. 367–377. doi: 10.1007/s00428-012-1303-2
16. Zhang Z., Li Q., Sun S., et al. Prognostic and immune infiltration significance of ARID1A in TCGA molecular subtypes of gastric adenocarcinoma // *Cancer Med*. 2023. Vol. 12, No. 16. P. 16716–16733. doi: 10.1002/cam4.6294
17. Wang D.-D., Chen Y.-B., Pan K., et al. Decreased expression of the ARID1A gene is associated with poor prognosis in primary gastric cancer // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, No. 7. P. e40364. doi: 10.1371/journal.pone.0040364
18. Yang L., Wei S., Zhao R., et al. Loss of ARID1A expression predicts poor survival prognosis in gastric cancer: A systematic meta-analysis from 14 studies // *Sci. Rep*. 2016. Vol. 6. P. e28919. doi: 10.1038/srep28919
19. Gu Y., Zhang P., Wang J., et al. Somatic ARID1A mutation stratifies patients with gastric cancer to PD-1 blockade and adjuvant chemotherapy // *Cancer Immunol. Immunother*. 2023. Vol. 72, No. 5. P. 1199–1208. doi: 10.1007/s00262-022-03326-x
20. Bilgiç F., Gerçek E., Boyacıoğlu S.Ö., et al. Potential role of chromatin remodeling factor genes in atrophic gastritis/gastric cancer risk // *Türk. J. Gastroenterol*. 2018. Vol. 29, No. 4. P. 427–435. doi: 10.5152/tjg.2018.17350

References

1. Bonev B, Cavalli G. Organization and function of the 3D genome. *Nat Rev Genet*. 2016;17(11):661–78. doi: 10.1038/nrg.2016.112
2. Nemtsova MV, Bure IV. Targeting of the SWI/SNF chromatin remodeling complex in cancer therapy. *Advances in Molecular Oncology*. 2023;10(1):8–17. (In Russ). doi: 10.17650/2313-805X-2023-10-1-8-17
3. Fontana B, Gallerani G, Salamon I, et al. ARID1A in cancer: Friend or foe? *Front Oncol*. 2023;13: 1136248. doi: 10.3389/fonc.2023.1136248
4. Ahmad K, Brahma S, Henikoff S. Epigenetic pioneering by SWI/SNF family remodelers. *Mol Cell*. 2024; 84(2):194–201. doi: 10.1016/j.molcel.2023.10.045
5. GENOKARTA. Geneticheskaya Entsiklopediya. *Gen ARID1A* [Internet]. Available at: <https://www.genokarta.ru/gene/ARID1A>. Accessed: 2024 July 12. (In Russ).
6. The Human Protein atlas. *ARID1A* [Internet]. Available at: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000117713-ARID1A/tissue>. Accessed: 2024 July 12.
7. Kim S-W, Roh J, Park C-S. Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips. *J Pathol Transl Med*. 2016;50(6):411–8. doi: 10.4132/jptm.2016.08.08
8. Takao C, Morikawa A, Ohkubo H, et al. Downregulation of ARID1A, a component of the SWI/SNF chromatin remodeling complex, in breast cancer. *J Cancer*. 2017;8(1):1–8. doi: 10.7150/jca.16602
9. Sakuratani T, Takeuchi T, Yasufuku I, et al. Downregulation of ARID1A in gastric cancer cells: a putative protective molecular mechanism against the Harakiri-mediated apoptosis pathway. *Virchows Arch*. 2021; 478(3):401–11. doi: 10.1007/s00428-020-02899-1
10. AACR Project GENIE Consortium. AACR Project GENIE: Powering Precision Medicine Through an International Consortium. *Cancer Discov*. 2017; 7(8):818–31. doi: 10.1158/2159-8290.cd-17-0151
11. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*. 2010;363(16): 1532–43. doi: 10.1056/nejmoa1008433
12. Barretina J, Caponigro G, Stransky N, et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive

- modelling of anticancer drug sensitivity. *Nature*. 2012;483(7391):603–7. doi: 10.1038/nature11003
13. Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal. *Sci Signal*. 2013; 6(269):pl1. doi: 10.1126/scisignal.2004088
14. Lebedev T, Kousar R, Patrick B, et al. Targeting ARID1A-Deficient Cancers: An Immune-Metabolic Perspective. *Cells*. 2023;12(6):952. doi: 10.3390/cells12060952
15. Abe H, Maeda D, Hino R, et al. ARID1A expression loss in gastric cancer: Pathway-dependent roles with and without Epstein-Barr virus infection and microsatellite instability. *Virchows Arch*. 2012; 461(4):367–77. doi: 10.1007/s00428-012-1303-2
16. Zhang Z, Li Q, Sun S, et al. Prognostic and immune infiltration significance of ARID1A in TCGA molecular subtypes of gastric adenocarcinoma. *Cancer Med*. 2023;12(16):16716–33. doi: 10.1002/cam4.6294
17. Wang D-D, Chen Y-B, Pan K, et al. Decreased expression of the ARID1A gene is associated with poor prognosis in primary gastric cancer. *PLoS One*. 2012; 7(7):e40364. doi: 10.1371/journal.pone.0040364
18. Yang L, Wei S, Zhao R, et al. Loss of ARID1A expression predicts poor survival prognosis in gastric cancer: A systematic meta-analysis from 14 studies. *Sci Rep*. 2016;6:28919. doi: 10.1038/srep28919
19. Gu Y, Zhang P, Wang J, et al. Somatic ARID1A mutation stratifies patients with gastric cancer to PD-1 blockade and adjuvant chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 2023;72(5):1199–208. doi: 10.1007/s00262-022-03326-x
20. Bilgiç F, Gerçek E, Boyacıoğlu SÖ, et al. Potential role of chromatin remodeling factor genes in atrophic gastritis/gastric cancer risk. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(4):427–35. doi: 10.5152/tjg.2018.17350

Дополнительная информация

Финансирование. Исследование выполнено в рамках Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 124021400033-6.

Этика. Использованы данные пациентов в соответствии с письменным информированным согласием.

Информация об авторах:

Рубцов Вячеслав Александрович — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии, SPIN: 1134-9644, <https://orcid.org/0000-0003-1834-3629>, e-mail: rubtsov.omgmu@mail.ru

Парыгина Мария Николаевна — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии, SPIN: 2544-7355, <https://orcid.org/0000-0001-8006-3260>, e-mail: mariyakern@mail.com

Мозговой Сергей Игоревич — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, SPIN: 4641-2099, <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>, e-mail: simozgovoy@yandex.ru

Шиманская Анна Геннадьевна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии, SPIN: 2086-0620, <https://orcid.org/0000-0003-0949-8709>, e-mail: shimanskaya.anna@yandex.ru

Маркелова Марина Владимировна — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии, SPIN: 6341-3831, <https://orcid.org/0000-0002-5356-9669>, e-mail: marina.markelova@mail.ru

Поморгайло Елена Геннадьевна — д-р биол. наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, SPIN: 5574-8906, <https://orcid.org/0000-0002-9857-1674>, e-mail: elenapom@bk.ru

Кононов Алексей Владимирович — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, SPIN: 4399-0007, <https://orcid.org/0000-0001-8607-7831>, e-mail: ogmapath@mail.ru

Вклад авторов:

Рубцов В. А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

Парыгина М. Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

Мозговой С. И. — обработка материала, редактирование.

Шиманская А. Г. — обработка материала, редактирование.

Маркелова М. В. — сбор материала.

Поморгайло Е. Г. — обработка материала.

Кононов А. В. — концепция и дизайн исследования, редактирование.

Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Funding. The work was carried out within the framework of the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 124021400033-6.

Ethics. The data is used in accordance with the informed consent of patients.

Information about the authors:

Vyacheslav A. Rubtsov — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, SPIN: 1134-9644, <https://orcid.org/0000-0003-1834-3629>, e-mail: rubtsov.omgmu@mail.ru

Mariya N. Parygina — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, SPIN: 2544-7355, <https://orcid.org/0000-0001-8006-3260>, e-mail: mariyakern@mail.com

Sergey I. Mozgovoy — MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy, SPIN: 4641-2099, <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>, e-mail: simozgovoy@yandex.ru

Anna G. Shimanskaya — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, SPIN: 2086-0620, <https://orcid.org/0000-0003-0949-8709>, e-mail: shimanskaya.anna@yandex.ru

Marina V. Markelova — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, SPIN: 6341-3831, <https://orcid.org/0000-0002-5356-9669>, e-mail: marina.markelova@mail.ru

Elena G. Pomorgaylo — MD, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Anatomy, SPIN: 5574-8906, <https://orcid.org/0000-0002-9857-1674>, e-mail: elenapom@bk.ru

Aleksey V. Kononov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, SPIN: 4399-0007, <https://orcid.org/0000-0001-8607-7831>, e-mail: ogmapath@mail.ru

Contribution of the authors:

Rubtsov V. A. — concept and design of study, collecting and processing of material, writing text, editing.

Parygina M. N. — concept and design of study, collecting and processing of material, writing text, editing.

Mozgovoy S. I. — processing of material, editing.

Shimanskaya A. G. — processing of material, editing.

Markelova M. V. — collecting of material.

Pomorgaylo E. G. — processing of material.

Kononov A. V. — concept and design of study, editing.

Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article all authors.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Рукопись получена: 12.07.2024

Received: 12.07.2024

Рукопись одобрена: 01.03.2025

Accepted: 01.03.2025

Опубликована: 31.03.2025

Published: 31.03.2025