



THE IMPORTANCE OF THE C1997A POLYMORPHISM IN THE COL1A1_1 GENE IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA

¹Kayumov A.A.

²Zokirova M.B.

^{1,2}Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology

²Tashkent State Medical University

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18515660>

ARTICLE INFO

Received: 30th January 2026

Accepted: 06th February 2026

Online: 07th February 2026

KEYWORDS

Acute leukemia;
cardiotoxicity; gene
polymorphism; COL1A1;
C1997A; extracellular matrix;
myocardial remodeling;
genetic predisposition.

ABSTRACT

Cardiotoxic complications remain one of the leading causes of decreased quality of life and prognosis in patients with acute leukemia receiving antitumor therapy. Along with clinical and therapeutic factors, genetic predisposition, including polymorphisms of genes involved in the formation and remodeling of the extracellular matrix, is increasingly being considered. The C1997A (Sp1, rs1800012) polymorphism of the COL1A1 gene affects the regulation of type I collagen expression and may contribute to structural myocardial abnormalities.

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА C1997A В ГЕНЕ COL1A1_1 У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

¹Каюмов А.А.

²Зокирова М.Б.

^{1,2}Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии

²Ташкентский государственный медицинский университет

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18515660>

ARTICLE INFO

Received: 30th January 2026

Accepted: 06th February 2026

Online: 07th February 2026

KEYWORDS

Острые лейкозы;
кардиотоксичность;
полиморфизм генов;
COL1A1; C1997A;
внеклеточный матрикс;
ремоделирование миокарда;
генетическая
предрасположенность.

ABSTRACT

Кардиотоксические осложнения остаются одной из ведущих причин снижения качества жизни и прогноза у пациентов с острыми лейкозами, получающих противоопухолевую терапию. Наряду с клиническими и терапевтическими факторами, всё большее значение придаётся генетической предрасположенности, в том числе полиморфизмам генов, участвующих в формировании и ремоделировании внеклеточного матрикса. Полиморфизм C1997A (Sp1, rs1800012) гена COL1A1 влияет на регуляцию экспрессии коллагена I типа и может способствовать структурным нарушениям миокарда.



Введение. Коллаген I типа является основным структурным компонентом внеклеточного матрикса костной ткани и соединительной ткани и обеспечивает механическую прочность и устойчивость тканей к нагрузкам. Он представляет собой гетеротример, состоящий из двух α 1-цепей и одной α 2-цепи, кодируемых генами COL1A1 и COL1A2 соответственно. Нарушение соотношения этих цепей приводит к формированию аномальных коллагеновых фибрилл и снижению прочности тканей (Prockop & Kivirikko, 2020). Полиморфизм C1997A (Sp1, rs1800012) гена COL1A1 локализован в участке связывания транскрипционного фактора Sp1 в первом интроне гена и является функционально значимым вариантом, способным изменять транскрипционную активность COL1A1. Впервые его клиническая значимость была продемонстрирована Mann и соавторами (Mann et al., 2001), которые показали, что носительство редкой аллели A (T-аллель в альтернативной нотации) ассоциировано со снижением минеральной плотности костной ткани и повышенным риском остеопоротических переломов позвоночника.

В дальнейшем результаты Mann et al. были подтверждены рядом независимых исследований. Grant и соавторы (Grant et al., 2021) продемонстрировали, что аллель Sp1-T усиливает связывание транскрипционного фактора Sp1, что

приводит к увеличению экспрессии α 1-цепей коллагена и формированию гомотримерных коллагеновых молекул. Такие молекулы обладают сниженной механической устойчивостью по сравнению с нормальными гетеротримерами, что делает ткани более уязвимыми к повреждению.

Крупные популяционные исследования и мета-анализы, выполненные Uitterlinden et al. (2021) и Ralston et al. (2022), подтвердили ассоциацию полиморфизма rs1800012 с риском переломов и вариабельностью прочностных характеристик костной ткани в различных этнических группах. При этом было отмечено, что влияние данного SNP усиливается при наличии дополнительных повреждающих факторов, включая возраст, гормональные изменения и воздействие токсических агентов.

Современные экспериментальные и клинические данные указывают на то, что дисбаланс экспрессии COL1A1/COL1A2, обусловленный полиморфизмом Sp1, может играть роль не только в патологии костной ткани, но и в ремоделировании других видов соединительной ткани, включая сосудистую стенку и миокард (Marini et al., 2017). Это позволяет рассматривать полиморфизм C1997A (rs1800012) гена COL1A1 как потенциальный генетический фактор предрасположенности к развитию осложнений, связанных с нарушением структуры внеклеточного матрикса



при патологических и токсических воздействиях.

Цель. Оценить влияние полиморфизма C1997A в гене COL1A1_1 на риск проявления кардиотоксичности у пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную противоопухолевую терапию.

Материалы и методы. В исследование были включены 199 человек, которые были распределены на основную и контрольную группы. Основную группу составили 102 пациента, находившиеся под клиническим наблюдением. В зависимости от наличия кардиологических осложнений пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: подгруппа с кардиологическими осложнениями — 64 пациента, подгруппа без кардиологических осложнений — 38 пациентов. Контрольную группу составили 97 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой, не имевших клинических и инструментальных признаков сердечно-сосудистой патологии.

В исследовании применялся аналитический подход с использованием методов молекулярно-генетического, клиничко-инструментального и статистического анализа. Для оценки ассоциации полиморфизма C1997A (Sp1, rs1800012) гена COL1A1 с развитием кардиологических осложнений был выполнен сравнительный анализ распределения аллелей и генотипов в

исследуемых группах. Молекулярно-генетический анализ включал определение частот аллелей C и A, а также генотипов C/C, C/A и A/A. Проверка соответствия распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга проводилась с использованием критерия χ^2 .

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах <5). Для оценки силы ассоциации между полиморфизмом COL1A1 C1997A и риском развития кардиологических осложнений рассчитывали отношение шансов (Odds Ratio, OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI) в рамках следующих моделей наследования: доминантной (C/A + A/A vs C/C), рецессивной (A/A vs C/C + C/A), аллельной (A vs C).

Дополнительно проводился внутригрупповой анализ в основной группе пациентов с целью сравнения частоты генотипов у лиц с наличием и отсутствием кардиологических осложнений. Уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся с использованием пакетов прикладных программ R и GraphPad Prism.

Результаты. В исследование были включены 199 человек, из которых 102 пациента составили основную группу и 97 — контрольную группу. В основной группе у 64 пациентов были выявлены кардиологические осложнения, тогда как у 38 пациентов признаки



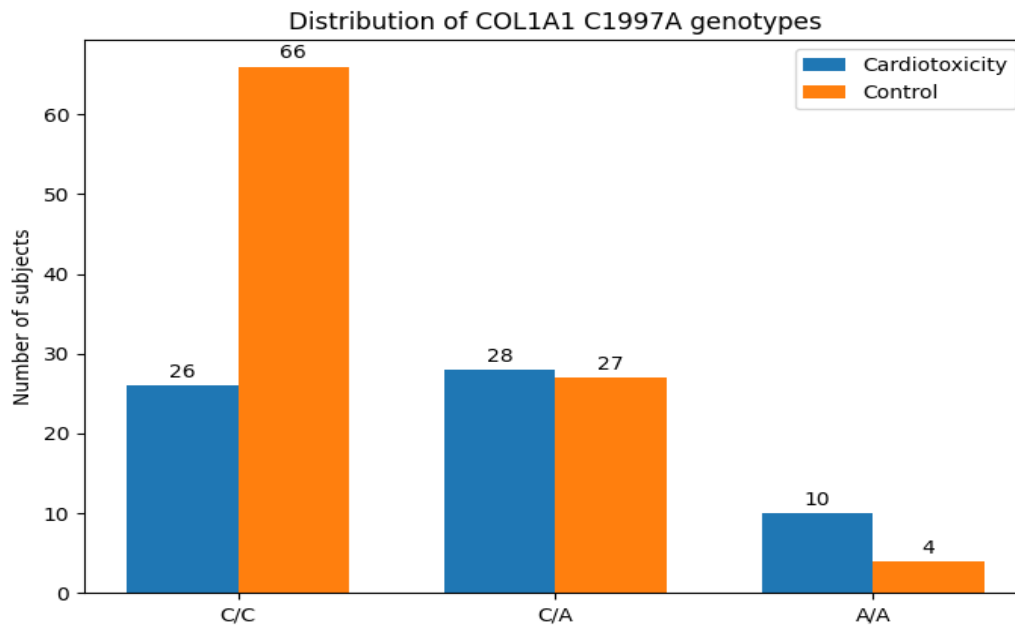
кардиологической патологии отсутствовали. В основной группе частота аллели С составила 64,2% (n=131), аллели А — 35,8% (n=73). В контрольной группе аллель С встречался достоверно чаще — 82,0% (n=159), тогда как частота аллели А составляла 18,0% (n=35). Распределение генотипов полиморфизма C1997A (Sp1, rs1800012) гена COL1A1 в основной группе было следующим: С/С — 42,2% (n=43), С/А — 44,1% (n=45) и А/А — 13,7% (n=14). В контрольной группе преобладал генотип С/С — 68,0% (n=66), тогда как генотипы С/А и А/А встречались реже — 27,8% (n = 27) и 4,1% (n=4) соответственно. При сравнении группы пациентов с кардиологическими осложнениями (n=64) и контрольной группы (n = 97) установлено, что частота генотипа А/А была существенно выше у пациентов с осложнениями (21,9% против 4,1%). Генотип С/С, напротив, чаще встречался в контрольной группе (68,0% против 32,8%).

В доминантной модели наследования (С/А + А/А vs С/С) носительство аллели А ассоциировалось с достоверным повышением риска развития

кардиологических осложнений (OR = 3,11; 95% CI: 1,57–6,16; p = 0,001). Анализ рецессивной модели показал, что наличие генотипа А/А сопровождалось ещё более выраженным увеличением риска осложнений (OR = 4,30; 95% CI: 1,27–14,57; p = 0,019).

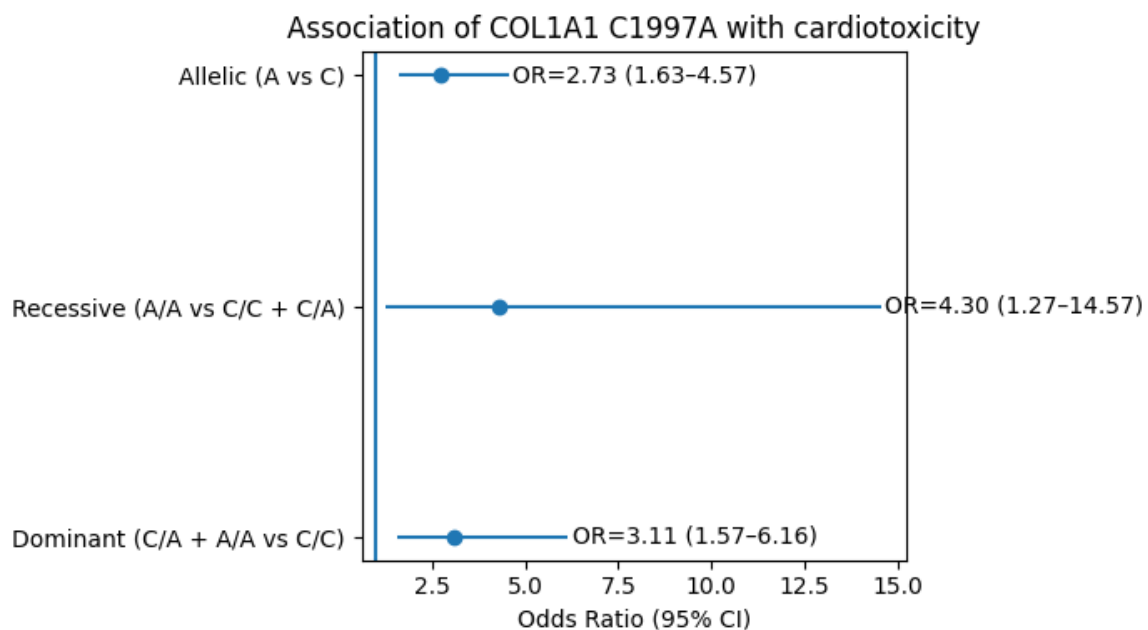
При аллельном анализе выявлено, что аллель А достоверно чаще встречался у пациентов с кардиологическими осложнениями по сравнению с контрольной группой (37,5% против 18,0%), что соответствовало увеличению риска развития осложнений более чем в 2,5 раза (OR = 2,73; 95% CI: 1,63–4,57; p <0,001).

При сравнении подгрупп основной группы — пациентов с наличием (n = 64) и отсутствием (n = 38) кардиологических осложнений — отмечалась тенденция к более высокой частоте генотипа А/А у пациентов с осложнениями (21,9% против 10,6%). Однако выявленные различия не достигли статистической значимости (OR = 1,57; 95% CI: 0,45–5,44; p = 0,47), что, вероятно, обусловлено ограниченным размером выборки в подгруппах.



Ассоциация между полиморфизмом C1997A (rs1800012) гена COL1A1 и риском развития кардиологических осложнений в рамках различных моделей наследования. Для доминантной модели (C/A + A/A vs C/C) было показано статистически значимое повышение риска осложнений (OR = 3,11; 95% CI: 1,57–6,16). Анализ рецессивной модели

продемонстрировал наиболее выраженную ассоциацию, при которой носительство генотипа A/A сопровождалось увеличением риска более чем в четыре раза (OR = 4,30; 95% CI: 1,27–14,57). В аллельной модели также выявлена достоверная связь между аллелью A и развитием кардиологических осложнений (OR = 2,73; 95% CI: 1,63–4,57).



Обсуждение. Представленные данные демонстрируют отчетливое

смещение распределения генотипов полиморфизма COL1A1 C1997A (Sp1,



rs1800012) в сторону увеличения доли носителей аллели А среди пациентов с кардиологическими осложнениями. Особенно показательное увеличение частоты генотипа А/А, который встречался более чем в пять раз чаще у пациентов с осложнениями по сравнению с контрольной группой. Данный визуальный паттерн указывает на возможную дозозависимую роль аллели А в формировании неблагоприятного фенотипа, что подтверждается результатами аллельного и рецессивного анализа.

Представленный данный, количественно подтверждает наблюдаемую тенденцию: во всех моделях наследования выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма С1997А с риском кардиологических осложнений. Наиболее выраженный эффект отмечен в рецессивной модели, где носительство генотипа А/А сопровождалось более чем четырёхкратным увеличением риска. Такой характер ассоциации указывает на то, что патологический эффект полиморфизма реализуется преимущественно при наличии двух копий аллели А, что согласуется с его функциональной природой.

Известно, что полиморфизм С1997А расположен в участке связывания транскрипционного фактора Sp1, и аллель А усиливает его аффинность к ДНК, приводя к повышенной транскрипции COL1A1. Это вызывает дисбаланс экспрессии α 1- и α 2-цепей коллагена I типа и формирование аномальных гомотримерных коллагеновых

молекул. Такие молекулы обладают изменёнными биомеханическими свойствами и нарушают архитектуру внеклеточного матрикса (ЕСМ).

В миокарде структурная целостность ЕСМ играет ключевую роль в поддержании нормальной геометрии и сократительной функции кардиомиоцитов. Нарушение качества коллагеновых волокон приводит к патологическому ремоделированию миокарда, повышению жёсткости сердечной стенки и снижению её адаптационного резерва. В условиях дополнительного повреждающего воздействия — ишемии, воспаления или токсического стресса — такие изменения могут способствовать развитию кардиологических осложнений.

Таким образом, данные не только демонстрируют статистическую ассоциацию полиморфизма COL1A1 С1997А с кардиологическими осложнениями, но и укладываются в патогенетическую модель, в которой генетически обусловленные изменения регуляции COL1A1 через фактор Sp1 приводят к нарушению структуры внеклеточного матрикса и последующему ремоделированию миокарда. Это позволяет рассматривать данный полиморфизм как потенциальный молекулярный маркер предрасположенности к кардиологическим осложнениям.

Заключение. В настоящем исследовании показано, что полиморфизм С1997А (Sp1, rs1800012) гена COL1A1 достоверно



ассоциирован с повышенным риском развития кардиологических осложнений. Носительство аллели А сопровождалось значимым увеличением риска осложнений в аллельной модели (OR = 2,73; 95% CI: 1,63–4,57). В доминантной модели (C/A + A/A vs C/C) риск кардиологических осложнений возрастал более чем в три раза (OR = 3,11; 95% CI: 1,57–6,16), тогда как наличие генотипа A/A в рецессивной модели ассоциировалось с наиболее выраженным эффектом — увеличением риска более чем в четыре раза (OR = 4,30; 95% CI: 1,27–14,57).

Полученные данные указывают на клинически значимую роль полиморфизма COL1A1 C1997A в формировании предрасположенности к кардиологическим осложнениям и подтверждают патогенетическую модель, связывающую усиление активности Sp1, нарушение структуры внеклеточного матрикса и патологическое ремоделирование миокарда. Определение данного генетического варианта может рассматриваться как перспективный инструмент для стратификации риска и персонализации мониторинга пациентов.

References:

1. Prockop DJ, Kivirikko KI. Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. *Annu Rev Biochem.* 1995;64:403–434. doi:10.1146/annurev.bi.64.070195.002155
2. Grant SF, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I alpha 1 gene. *Nat Genet.* 1996;14(2):203–205. doi:10.1038/ng1096-203
3. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SF, Robins SP, et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest.* 2001;107(7):899–907. doi:10.1172/JCI11490
4. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Odding E, Duijn CM, Hofman A, et al. Relation of alleles of the collagen type I alpha 1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1998;338(15):1016–1021. doi:10.1056/NEJM199804093381503
5. Ralston SH, de Crombrughe B. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes Dev.* 2006;20(18):2492–2506. doi:10.1101/gad.1449506
6. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, San Antonio JD, Milgrom S, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat.* 2007;28(3):209–221. doi:10.1002/humu.20429
7. Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem.* 2009;78:929–958. doi:10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833
8. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest.* 2007;117(3):568–575. doi:10.1172/JCI31044



9. Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(1):15–26. doi:10.1038/nrcardio.2012.158
10. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J Clin Invest.* 2017;127(5):1600–1612. doi:10.1172/JCI87491
11. Burlew BS, Weber KT. Cardiac fibrosis as a cause of diastolic dysfunction. *Herz.* 2002;27(2):92–98. doi:10.1007/s00059-002-2354-6
12. Murray CJL, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med.* 2013;369(5):448–457. doi:10.1056/NEJMra1201534