

Взаимосвязь экспрессии $\beta 1$ - и $\beta 2$ -адренорецепторов с фиброзным ремоделированием миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Степанов И.В., Реброва Т.Ю., Кондратьева Д.С., Муслимова Э.Ф.,

Андреев С.Л., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Афанасьев С.А.

Взаимосвязь экспрессии $\beta 1$ - и $\beta 2$ -адренорецепторов с фиброзным ремоделированием миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Введение. Хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) сопровождается прогрессирующим ремоделированием миокарда, обусловленным одновременным влиянием как ишемического фактора, так и гемодинамической нагрузки. При этом длительная активация симпатической нервной системы сопровождается изменением β -адренергической сигнализации, что может влиять на выраженность и топографию фиброзной перестройки миокарда.

Цель: оценить взаимосвязь параметров экспрессии $\beta 1$ - и $\beta 2$ -адренорецепторов в кардиомиоцитах с различными паттернами миокардиального фиброза у пациентов с хронической ИБС и определить влияние сопутствующей артериальной гипертензии (АГ) на особенности ремоделирования миокарда.

Материал и методы. В пилотное исследование были включены 29 пациентов с хронической ИБС, которым выполнялось плановое аортокоронарное шунтирование. В зависимости от наличия АГ пациенты были распределены на группы с ИБС ($n = 17$) и с ИБС + АГ ($n = 12$). Гистологически анализировали образцы ушка правого предсердия. Выраженность и топографию фиброза оценивали при окраске по Ван Гизону. Иммуногистохимически определяли интенсивность экспрессии ADRB1 и ADRB2 в кардиомиоцитах. Ассоциации анализировали с использованием коэффициента Спирмена и модели пропорциональных шансов после включения переменной АГ в регрессионную модель.

Результаты. Фиброз был выявлен во всех случаях. Общая выраженность фиброза между группами не различалась, однако при сочетании ИБС с АГ отмечалось изменение распределения субэпикардального фиброза ($p = 0,008$). В объединенной выборке снижение интенсивности экспрессии ADRB1 было ассоциировано с большей выраженностью субэндокардиального фиброза ($\rho = -0,49$; $p = 0,007$); связь сохранялась и после учета наличия АГ ($OR = 0,17$; $p = 0,014$). Для ADRB2 была выявлена отрицательная корреляция с выраженностью субэпикардального фиброза ($\rho = -0,43$; $p = 0,020$), однако после включения переменной АГ в регрессионную модель статистическая значимость ослабевала ($p = 0,074$).

Заключение. Полученные данные указывают на неоднородность фиброзной перестройки миокарда при хронической ИБС. Снижение экспрессии $\beta 1$ -адренорецепторов связано преимущественно с субэндокардиальным направлением ремоделирования и сохраняет независимый характер, тогда как влияние $\beta 2$ -адренорецепторов на субэпикардальный фиброз менее устойчиво и частично определяется клиническим фенотипом. АГ выступает фактором, модифицирующим топографию фиброзной перестройки.

Ключевые слова:	β -адренорецепторы; ишемическая болезнь сердца; артериальная гипертензия; миокардиальный фиброз; ремоделирование; иммуногистохимия.
Финансирование:	исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, № государственной регистрации 122020300183-4.
Ресурсное обеспечение:	работа выполнена на оборудовании Центра коллективного пользования «Медицинская геномика».

Соответствие этики:	исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ на заседании №219 от 26.10.2021 г.
Для цитирования:	Степанов И.В., Реброва Т.Ю., Кондратьева Д.С., Муслимова Э.Ф., Андреев С.Л., Фальковская А.Ю., Личикаки В.А., Афанасьев С.А. Взаимосвязь экспрессии $\beta 1$ - и $\beta 2$ -адренорецепторов с фиброзным ремоделированием миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(2):84–93. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-2959

Association of $\beta 1$ - and $\beta 2$ -Adrenergic Receptor Expression with Myocardial Fibrotic Remodeling in Patients with Ischemic Heart Disease and Arterial Hypertension

Stepanov I.V., Rebrova T.Yu., Kondratyeva D.S., Muslimova E.F., Andreev S.L., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A., Afanasyev S.A.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
(Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Background. Chronic ischemic heart disease (IHD) is characterized by progressive myocardial remodeling caused by the combined effects of persistent ischemia and hemodynamic overload. Sustained activation of the sympathetic nervous system leads to alterations in β -adrenergic signaling, which may influence both the extent and spatial distribution of myocardial fibrosis.

Aim: To evaluate the association between $\beta 1$ - and $\beta 2$ -adrenergic receptor expression in cardiomyocytes and topographic patterns of myocardial fibrosis in patients with chronic IHD, and to determine the modifying effect of concomitant arterial hypertension on myocardial remodeling.

Material and Methods. This pilot study included 29 patients with chronic IHD undergoing elective coronary artery bypass grafting. According to the presence of hypertension, patients were stratified into an IHD group ($n = 17$) and an IHD with hypertension group ($n = 12$). Right atrial appendage specimens were analyzed. The extent and distribution of fibrosis were assessed using Van Gieson staining. Immunohistochemistry was performed to determine ADRB1 and ADRB2 expression intensity in cardiomyocytes. Associations were evaluated using Spearman's rank correlation and proportional odds regression adjusted for arterial hypertension.

Results. Myocardial fibrosis was present in all cases. Although the overall burden of fibrosis did not differ between groups, patients with concomitant arterial hypertension demonstrated a distinct distribution of subepicardial fibrosis ($p = 0.008$). In the pooled cohort, lower ADRB1 expression intensity was significantly associated with greater subendocardial fibrosis severity ($p = -0.49$; $p = 0.007$), and this relationship remained independent after arterial hypertension (OR = 0.17; $p = 0.014$). ADRB2 expression intensity showed an inverse correlation with subepicardial fibrosis ($p = -0.43$; $p = 0.020$); however, statistical significance was attenuated after adjustment for arterial hypertension ($p = 0.074$).

Conclusions. These findings support the concept of spatial heterogeneity in myocardial fibrotic remodeling in chronic IHD. Reduced $\beta 1$ -adrenergic receptor expression is independently associated with subendocardial remodeling, consistent with an ischemia-driven pattern of injury. In contrast, the relationship between $\beta 2$ -adrenergic receptor expression and subepicardial fibrosis appears less robust and partially influenced by clinical phenotype. Arterial hypertension modifies the topographic distribution of fibrosis without increasing its overall burden.

Keywords:	β -adrenergic receptors; ischemic heart disease; arterial hypertension; myocardial fibrosis; cardiac remodeling; immunohistochemistry.
Funding:	this work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under the state assignment (state registration No. 122020300183-4).
Resource support:	the study was carried out using the facilities of the Core Facility Center "Medical Genomics", Tomsk NRMC.
Compliance with ethical standards:	the protocol was reviewed and approved by the Biomedical Ethics Committee of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Protocol No. 219, October 26, 2021).

For citation:

Stepanov I.V., Rebrova T.Yu., Kondratyeva D.S., Muslimova E.F., Andreev S.L., Falkovskaya A.Yu., Lichikaki V.A., Afanasyev S.A. Association of β 1- and β 2-Adrenergic Receptor Expression with Myocardial Fibrotic Remodeling in Patients with Ischemic Heart Disease and Arterial Hypertension. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2026;41(2):84–93. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-2959>

Введение

Хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС) сопровождается прогрессирующим структурным и функциональным ремоделированием миокарда, формирующимся на фоне стойкой ишемии, нейрогуморальной активации и нарушений внутриклеточных сигнальных путей, определяющих развитие хронической сердечной недостаточности [1, 2]. Одним из ключевых патофизиологических механизмов данного процесса является длительная гиперактивация симпатической нервной системы с формированием хронической гиперкатехоламинемии, приводящей к перестройке адренергической регуляции в клетках миокарда [2–4]. Современные экспериментальные и клинические исследования демонстрируют, что хроническая катехоламинергическая стимуляция сопровождается снижением чувствительности и активности β 1-адренорецепторов, а также функциональными изменениями β 2-адренорецепторной сигнализации, что способствует прогрессирующему структурному ремоделированию миокарда и развитию сердечной недостаточности [1, 3–5].

Отечественные клинико-морфологические исследования подтверждают, что параметры адренореактивности β 1-адренорецепторов в миокарде человека при ИБС тесно связаны со структурно-функциональными характеристиками сердца и отражают вклад адренергической дисрегуляции в процессы ремоделирования [6]. На уровне клеточной сигнализации хроническая адренергическая стимуляция ассоциирована со снижением экспрессии β 1-адренорецепторов (ADRB1) и функциональной деактивацией β 2-адренорецепторов (ADRB2) [1, 7]. Изначально данные изменения носят адаптивный характер и направлены на ограничение токсического воздействия избытка катехоламинов за счет снижения чрезмерной Gs-опосредованной активации внутриклеточных сигнальных каскадов. По мере прогрессирования заболевания компенсаторные механизмы истощаются, что сопровождается снижением сократительной функции миокарда, нарушением энергетического метаболизма кардиомиоцитов и активацией процессов структурного ремоделирования, включая формирование миокардиального фиброза [1, 3, 7]. ADRB1 традиционно рассматриваются в контексте регуляции инотропной функции и кальциевого гомеостаза кардиомиоцитов, а утрата ADRB1-опосредованной сигнализации в условиях хронической ишемии ассоциирована с углублением энергетического дефицита и снижением адаптационного потенциала миокарда [3, 7].

В отличие от ADRB1, ADRB2 играют более комплексную роль в процессах ремоделирования сердца. Они экспрессируются не только в кардиомиоцитах, но и в миокардиальных фибробластах, эндотелиальных и воспалительных клетках, тем самым принимая участие в регуляции межклеточных взаимодействий, воспалительного ответа и фиброгенеза [1, 8]. Ослабление ADRB2-опосредованной сигнализации сопровождается утратой антифибротического контроля и активацией профибротических каскадов, включая путь TGF- β 1/Smad, что способствует

прогрессированию фиброза миокарда и неблагоприятному структурному ремоделированию сердца [8, 9].

Сочетание ИБС с артериальной гипертензией (АГ) представляет значительный клинический интерес и характеризуется более выраженной нейрогуморальной активацией с гиперсимпатикотонией, что в совокупности с хроническим возрастанием пред- и постнагрузки определяет ускоренное прогрессирование ремоделирования миокарда. В ряде клинических ситуаций именно АГ ассоциирована с выраженными маркерами фиброза и изменениями геометрии левого желудочка [10–12]. В этих условиях адренергическая регуляция может не только усиливаться сама по себе, но и приобретать иные, в том числе гистотопографические проявления, что делает АГ потенциально важным клиническим модификатором структурных изменений миокарда. Использование ткани ушка правого предсердия с целью патоморфологического исследования обусловлено возможностью безопасного получения репрезентативного миокардиального материала в стандартных клинических условиях. Ранее было показано, что морфологические и транскриптомные характеристики этой зоны отражают ключевые процессы ремоделирования миокарда в целом при ИБС [13].

Несмотря на накопленные данные о роли β -адренергической сигнализации в процессах ремоделирования миокарда, детальные патоморфологические исследования, анализирующие связь экспрессии β 1- и β 2-адренорецепторов с конкретными топографическими паттернами фиброза в клиническом материале человека, практически отсутствуют. В частности, остается неясным, ассоциированы ли изменения экспрессии отдельных подтипов рецепторов с преимущественным вовлечением в патологический процесс определенных слоев миокарда. Кроме того, влияние АГ как клинического модификатора топографии фиброзной перестройки при ИБС в контексте адренергической регуляции ранее системно не анализировалось.

Цель настоящего пилотного исследования: морфологический анализ взаимосвязи между особенностями экспрессии β 1- и β 2-адренорецепторов в кардиомиоцитах, оцененной с помощью иммуногистохимического метода, и паттернами миокардиального фиброза у пациентов с хронической ИБС с учетом влияния АГ как клинического модификатора.

Материал и методы**Дизайн исследования и характеристика пациентов**

В исследование были включены 29 пациентов со стабильной ИБС, которым выполнялось плановое аортокоронарное шунтирование в НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Средний возраст пациентов составил $64,2 \pm 7,0$ года. В зависимости от наличия АГ пациенты были разделены на две группы: с ИБС ($n = 17$) и с ИБС в сочетании с АГ ($n = 12$). Диагноз АГ устанавливался на основании клинических данных и анамнеза с учетом наличия повышенных значений артериального давления и про-

водимой антигипертензивной терапии. При этом объективная верификация уровня артериального давления, а также оценка поражения органов-мишеней в рамках настоящего исследования не проводились. Все пациенты также получали стандартную медикаментозную терапию ИБС, включая β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II. Частота назначения β -адреноблокаторов не различалась между группами. Влияние проводимой терапии на изучаемые параметры не анализировали, а приверженность к лечению оценивали по данным опроса, что следует считать ограничением настоящего исследования.

Исследуемые группы пациентов с изолированной ИБС и ИБС в сочетании с АГ были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела и частоте встречаемости ожирения. Не было отмечено статистически значимых

различий в распространенности дислипидемии между группами больных, что указывает на сопоставимый профиль основных сердечно-сосудистых факторов риска. Статистически значимые различия были выявлены по показателям, ассоциированным с нарушением углеводного обмена: так, частота сахарного диабета 2-го типа в группе пациентов с ИБС в сочетании с АГ была значительно выше по сравнению с группой без АГ (67 против 29%, $p = 0,03$). Также в этой группе наблюдались более высокие значения уровня базальной гликемии ($7,6 \pm 3,1$ против $5,8 \pm 1,1$ ммоль/л; $p = 0,015$), что указывает на более выраженные метаболические нарушения у пациентов с сочетанной патологией, что, вероятно, может вносить дополнительный вклад в процессы фиброзного ремоделирования миокарда. Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Table 1. Clinical characteristics of the study cohorts

Показатель	Вся выборка, $n = 29$	ИБС, $n = 17$	ИБС+АГ, $n = 12$	p
Возраст, лет, $M \pm SD$	$64,2 \pm 7,0$	$63,5 \pm 7,3$	$65,2 \pm 6,7$	0,27
Мужчины $n, \%$	25 (83)	16 (82)	10 (83)	0,8
Индекс массы тела, кг/м ²	$30,0 \pm 4,5$	$29,7 \pm 5,1$	$30,3 \pm 3,9$	0,36
Общее ожирение, $n (\%)$	12 (41)	7 (41)	5 (42)	0,8
Дислипидемия, $n (\%)$	24 (82)	14 (82)	10 (83)	0,8
Сахарный диабет 2-го типа, $n (\%)$	13 (44)	5 (29)	8 (67)	0,03
Базальная гликемия, ммоль/л, $M \pm SD$	$6,5 \pm 2,3$	$5,8 \pm 1,1$	$7,6 \pm 3,1$	0,015

Забор и обработка материала для исследования

Интраоперационно производили забор фрагментов ушка правого предсердия. Тканевые образцы фиксировали в 10% забуференном нейтральном формалине в течение 24 ч с последующей стандартной гистологической проводкой и заливкой в парафин. Серийные срезы толщиной 2–3 мкм изготавливали с использованием ротационного микротомы (Leica Biosystems, Германия).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование

Для выявления и оценки выраженности фиброза гистологические препараты окрашивали по методу Ван Гизона (БиоВитрум, Россия) в соответствии со стандартным протоколом производителя. Анализировали наличие, процент и локализацию зрелой соединительной ткани. По локализации выделяли субэндокардиальный, интерстициальный, периваскулярный и субэпикардиальный паттерны фиброза. Выраженность каждого паттерна оценивали полуколичественно по трехбалльной шкале: 1 балл – низкая степень соответствовала наличию очаговых тонких прослоек соединительной ткани без деформации архитектуры миокарда, 2 балла – умеренная степень характеризовалась более протяженными зонами фиброза с частичной дезорганизацией мышечных пучков, 3 балла – высокая степень сопровождалась формированием фиброзных участков с выраженной перестройкой гистоархитектоники миокарда. Процент фиброза устанавливали с помощью анализа сканированных гистологических препаратов с использованием программы Aperio ImageScope (Leica Biosystems, Германия). Площадь коллагеновых волокон фиброзной ткани, окрашенных по Ван

Гизону, рассчитывали в пределах анализируемого участка миокарда без учета эпикардиальной жировой ткани. Результат выражали в процентах от общей площади миокарда в срезах.

Иммуногистохимическое исследование проводили с применением кроличьих поликлональных антител к ADRB1 (Huabio, Китай)¹ и кроличьих моноклональных антител к ADRB2 (клон EPR707(N), Abcam, Великобритания) [14] на автоматизированном иммуностейнере Leica BOND-MAX (Leica Biosystems, Германия). Оценивали наличие окрашивания и процент кардиомиоцитов, экспрессирующих рецепторы. Специфичность иммуногистохимической реакции контролировали с использованием отрицательных контролей без первичного антитела. Характер распределения окрашивания сопоставляли с типичной локализацией β -адренорецепторов в кардиомиоцитах. Интерпретацию результатов проводили с учетом мембранной и цитоплазматической визуализации рецепторов при фиксации формалином. Интенсивность окрашивания определяли визуально и оценивали по трехбалльной шкале: 1 балл (низкая) – слабое разбросанное окрашивание кардиомиоцитов, 2 балла (умеренная) – окрашивание средней степени выраженности, 3 балла (выраженная) – яркое интенсивное окрашивание большинства клеток [15, 16]. Распределение окрашивания характеризовали как гомогенное при наличии диффузной позитивной реакции большинства кардиомиоцитов или как гетерогенное – в случае фокальной положительной реакции в клетках [17]. Оценку морфологических изменений и иммуногистохимического окрашивания выполняли в «слепом режиме» (без знания клинических данных пациентов) на изображениях, полученных с помощью циф-

¹ ADRB1 Rabbit Polyclonal Antibody, catalog ER1903-47. Product data sheet. Hangzhou, China: Huabio; 2026. Available from: (13.02.2026).

рового гистосканера Leica Aperio AT2 (Leica Biosystems, Германия). Дополнительно оценивали наличие и характер воспалительной инфильтрации миокарда.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программного пакета STATISTICA 12 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при распределении, близком к нормальному. Категориальные показатели представлены абсолютными (n) и относительными (%) частотами. Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах применяли t -критерий Стьюдента. Сравнение категориальных показателей в группах проводили с использованием точного критерия Фишера. Связь между интенсивностью экспрессии β -адренорецепторов и выраженностью паттернов фиброза анализировали с использованием коэффициента корреляции Спирмена (ρ) с учетом порядкового характера переменных. В регрессионные логит-модели пропорциональных шансов включали интенсивность экспрессии соответствующего рецептора и наличие АГ как клинического ковариата. Эффекты представлены в виде отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95% CI OR). Допущений о пропорциональности шансов в модели не выявлено. В связи с пилотным характером исследования и ограниченным объемом выборки коррекция на множественные сравнения не проводилась, полученные результаты следует интерпретировать как клинические гипотезы. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

Характеристика миокардиального фиброза

Фиброз миокарда различной степени выраженности был обнаружен у всех включенных в исследование пациентов, что соответствует тяжести хронической ишемии миокарда и подтверждает показания к хирургической реваскуляризации. Учитывая ограниченный объем выборки, анализ распределения фиброзных паттернов носил преимущественно описательный характер. Средний процент фиброзной ткани в образцах ушка правого предсердия был достаточно высоким и составил $59,5 \pm 16,7\%$. Морфологически были выявлены различные паттерны фиброза, включая субэндокардиальный, интерстициальный, периваскулярный и субэпикардиальный. При

сравнительном анализе групп не было обнаружено статистически значимых различий по доле пациентов с наличием тех или иных паттернов фиброза. Что касается интенсивности фиброза, то его распределение в миокарде между группами пациентов с изолированной ИБС и ИБС в сочетании с АГ отличалось незначительно (табл. 2). В субэндокардиальном слое преобладали случаи низкой и умеренной интенсивности фиброза в обеих группах без достоверной разницы между пациентами с ИБС и ИБС + АГ ($p = 0,382$). Интерстициальный и периваскулярный фиброз в обеих группах преимущественно характеризовались умеренной выраженностью без статистически значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$). Значимые различия были выявлены лишь для субэпикардиального фиброза: у пациентов с изолированной ИБС в 94% случаев он имел высокую интенсивность, тогда как при сочетании с АГ высокая и умеренная интенсивность отмечались с одинаковой частотой (50 и 50% соответственно; $p = 0,008$).

Экспрессия ADRB1 и ADRB2 в кардиомиоцитах

Параметры экспрессии β -адренорецепторов в кардиомиоцитах оценивали по доле позитивно окрашенных клеток, интенсивности и характеру окрашивания. Экспрессия ADRB1 была выявлена у 94,1% пациентов группы с изолированной ИБС и у 100% пациентов с ИБС + АГ ($p = 1,000$). Средний процент позитивно окрашенных кардиомиоцитов статистически значимо не различался между группами ($58,8 \pm 32,5$ против $63,2 \pm 34,0\%$, $p = 0,722$) (табл. 3). Интенсивность окрашивания с антителами к ADRB1 варьировала от низкой до выраженной, при этом в обеих группах пациентов преобладали низкая и умеренная интенсивность, а межгрупповых различий по этому показателю обнаружено не было. Характер окрашивания ADRB1 также был сходен в обеих группах (гетерогенный тип – у 81,2% пациентов с ИБС против 58,3% – у пациентов с ИБС + АГ, $p = 0,231$).

Позитивная экспрессия ADRB2 в кардиомиоцитах была выявлена у 82,4% пациентов с изолированной ИБС и у 91,7% в группе с ИБС + АГ ($p = 0,622$). Процент позитивных кардиомиоцитов был схожим между группами ($50,8 \pm 34,7$ против $58,7 \pm 33,1\%$, $p = 0,363$). Чаще регистрировалась низкая или умеренная интенсивность окрашивания с антителами к ADRB2 в обеих группах, высокую интенсивность регистрировали лишь единично в группе пациентов с ИБС + АГ, статистически значимого различия установлено не было.

Таблица 2. Интенсивность и локализация миокардиального фиброза
Table 2. Intensity and localization of myocardial fibrosis

Паттерн фиброза	Интенсивность	ИБС, n (%)	ИБС + АГ, n (%)	p
Субэндокардиальный	Низкая	7 (41,2)	5 (41,7)	0,382
	Умеренная	7 (41,2)	1 (8,3)	
	Высокая	3 (17,6)	6 (50,0)	
Интерстициальный	Низкая	6 (35,3)	3 (25,0)	0,715
	Умеренная	8 (47,1)	7 (58,3)	
	Высокая	3 (17,6)	2 (16,7)	
Периваскулярный	Низкая	4 (23,5)	0 (0,0)	0,092
	Умеренная	11 (64,7)	9 (75,0)	
	Высокая	2 (11,8)	3 (25,0)	
Субэпикардиальный	Низкая	0 (0,0)	0 (0,0)	0,008
	Средняя	1 (5,9)	6 (50,0)	
	Высокая	16 (94,1)	6 (50,0)	

Таблица 3. Экспрессия ADRB1 и ADRB2 в кардиомиоцитах
Table 3. ADRB1 and ADRB2 expression in cardiomyocytes

Показатель	ИБС	ИБС + АГ	<i>p</i>
ADRB1, наличие, <i>n</i> (%)	16 (94,1)	12 (100)	1,000
ADRB1, % экспрессии (<i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>)	58,8 $\pm$ 32,5	63,2 $\pm$ 34,0	0,722
ADRB2, наличие, <i>n</i> (%)	14 (82,4)	11 (91,7)	0,622
ADRB2, % экспрессии (<i>M</i> $\pm$ <i>SD</i>)	50,8 $\pm$ 34,7	58,7 $\pm$ 33,1	0,363

Ассоциация экспрессии β -адренорецепторов с паттернами фиброза

В объединенной выборке было установлено, что снижение интенсивности экспрессии ADRB1 в кардиомиоцитах ассоциировано с более высокой степенью субэндокардиального фиброза ($\rho = -0,49$; $p = 0,007$). При включении интенсивности экспрессии ADRB1 и переменной АГ в модель пропорциональных шансов выявленная ассоциация сохранялась (OR = 0,17; 95% CI 0,04–0,69; $p = 0,014$), что указывает на ее независимый характер. Для ADRB2 была выявлена умеренная отрицательная корреляция между интенсивностью экспрессии и выраженностью субэпикардиального фиброза ($\rho = -0,43$; $p = 0,020$). Однако после учета наличия АГ статистическая значимость снижалась (OR = 0,20; 95% CI 0,03–1,17; $p = 0,074$), что свидетельствует о частичном влиянии клинического фенотипа на наблюдаемую зависимость (табл. 4).

В совокупности полученные данные указывают на преимущественную связь снижения интенсивности экспрессии ADRB1 с субэндокардиальной локализацией фиброзной перестройки, что отражает специфическое морфофункциональное направление ремоделирования миокарда. Влияние ADRB2 на субэпикардиальный фиброз носит менее устойчивый характер и, вероятно, частично определяется клиническими особенностями, прежде всего наличием АГ.

Лимфоцитарная инфильтрация в миокарде выявлялась у части пациентов и не демонстрировала взаимосвязи ни с параметрами экспрессии β -адренорецепторов, ни с выраженностью фиброза ($p > 0,05$).

Иммуногистохимическая реакция с антителами к ADRB1 и ADRB2 характеризовалась мембранно-цитоплазматическим типом окрашивания кардиомиоцитов с вариабельной интенсивностью и характером экспрессии. Примеры типичной гомогенной и гетерогенной экспрессии ADRB1 и ADRB2, а также соответствующие паттерны фиброзных изменений представлены на микрофотографиях (рис. 1, 2).

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают значимую роль адренергической регуляции в процессах фиброзного ремоделирования миокарда при хронической ИБС и позволяют детализировать вклад отдельных подтипов β -адренорецепторов в формирование различных морфологических паттернов фиброза. Наиболее устойчивой оказалась связь между снижением интенсивности экспрессии ADRB1 в кардиомиоцитах и выраженностью субэндокардиального фиброза. Эта ассоциация сохранялась после учета наличия или отсутствия АГ, что указывает на ее независимый характер. Субэндокардиальный

слой миокарда представляет собой зону наибольшей метаболической и ишемической уязвимости, при этом он подвергается максимальной систолической компрессии и характеризуется более ограниченным перфузионным резервом. В этих условиях β 1-адренергическая стимуляция играет ключевую роль в поддержании сократительной функции и энергетического гомеостаза кардиомиоцитов. Снижение экспрессии ADRB1 может быть связано с ослаблением компенсаторной β 1-опосредованной сигнализации в условиях хронической ишемии, что морфологически проявляется усилением субэндокардиальной фиброзной перестройки. Таким образом, выявленная ассоциация демонстрирует преимущественно ишемически опосредованный механизм ремоделирования.

В объединенной выборке интенсивность экспрессии ADRB2 демонстрировала отрицательную корреляцию с выраженностью субэпикардиального фиброза. Однако после включения АГ в регрессионную модель ассоциация утрачивала статистическую значимость, что указывает на вклад клинического фенотипа в формирование данной зависимости. Таким образом, связь ADRB2 с субэпикардиальным ремоделированием не носит независимого характера и, вероятно, модифицируется гемодинамической нагрузкой. Особый интерес представляет различие в распределении субэпикардиального фиброза между группами пациентов с изолированной ИБС и с ИБС в сочетании с АГ. Наличие АГ было ассоциировано с перераспределением топографии фиброзной трансформации без существенного увеличения общего объема фиброза. Данный феномен может свидетельствовать в пользу концепции неоднородного, послойно организованного ремоделирования в ответ на сочетанное воздействие ишемической и гемодинамической нагрузки на различные слои миокарда. Важно отметить, что субэндокард характеризуется более выраженным градиентом перфузионного давления и максимальной систолической компрессией, что приводит к снижению коронарного резерва и повышенной уязвимости этого слоя к воздействию хронической ишемии, активирующей селективный фиброгенез и структурную перестройку миокарда. Следовательно, полученные данные позволяют предположить гипотезу о существовании двух направлений ремоделирования: субэндокардиального, которое в большей степени ассоциировано со снижением экспрессии ADRB1 и отражает преимущественно ишемический компонент повреждения кардиомиоцитов, и субэпикардиального – более чувствительного к гемодинамическим факторам варианта, демонстрирующего связь с особенностями β 2-адренергической регуляции, модифицируемого наличием АГ. Следует отметить, что окончательное подтверждение данной гипотезы требует сопоставления с результатами визуализирующих методов, а также глубокого анализа клинических параметров ремоделирования.

Ограничения исследования

Среди ограничений исследования следует отметить сравнительно небольшой объем выборки, что снижает статистическую мощность анализа и ограничивает возможность включения дополнительных клинических модификаторов в многофакторные модели. В частности, несмотря на выявленные различия по частоте сахарного диабета 2-го типа между исследуемыми группами, данный фактор не включался в регрессионные модели в связи с риском их перегрузки и нестабильности оценок при

Таблица 4. Ассоциация интенсивности экспрессии $\beta 1$ - и $\beta 2$ -АР с паттернами миокардиального фиброза
Table 4. Association of $\beta 1$ - and $\beta 2$ -adrenergic receptor expression intensity with myocardial fibrosis patterns

Паттерн фиброза	Рецептор	ρ	p	OR	95% CI	p (скорректированное)
Субэндокардиальный	ADRB1	-0,49	0,007	0,17	0,04–0,69	0,014
	ADRB2	-0,36	0,052	0,54	0,18–1,63	0,287
Субэпикардиальный	ADRB1	-0,32	0,095	–	–	–
	ADRB2	-0,43	0,020	0,20	0,03–1,17	0,074

Примечание: OR – отношение шансов в модели пропорциональных шансов, p – значение p после включения наличия АГ в регрессионную модель.

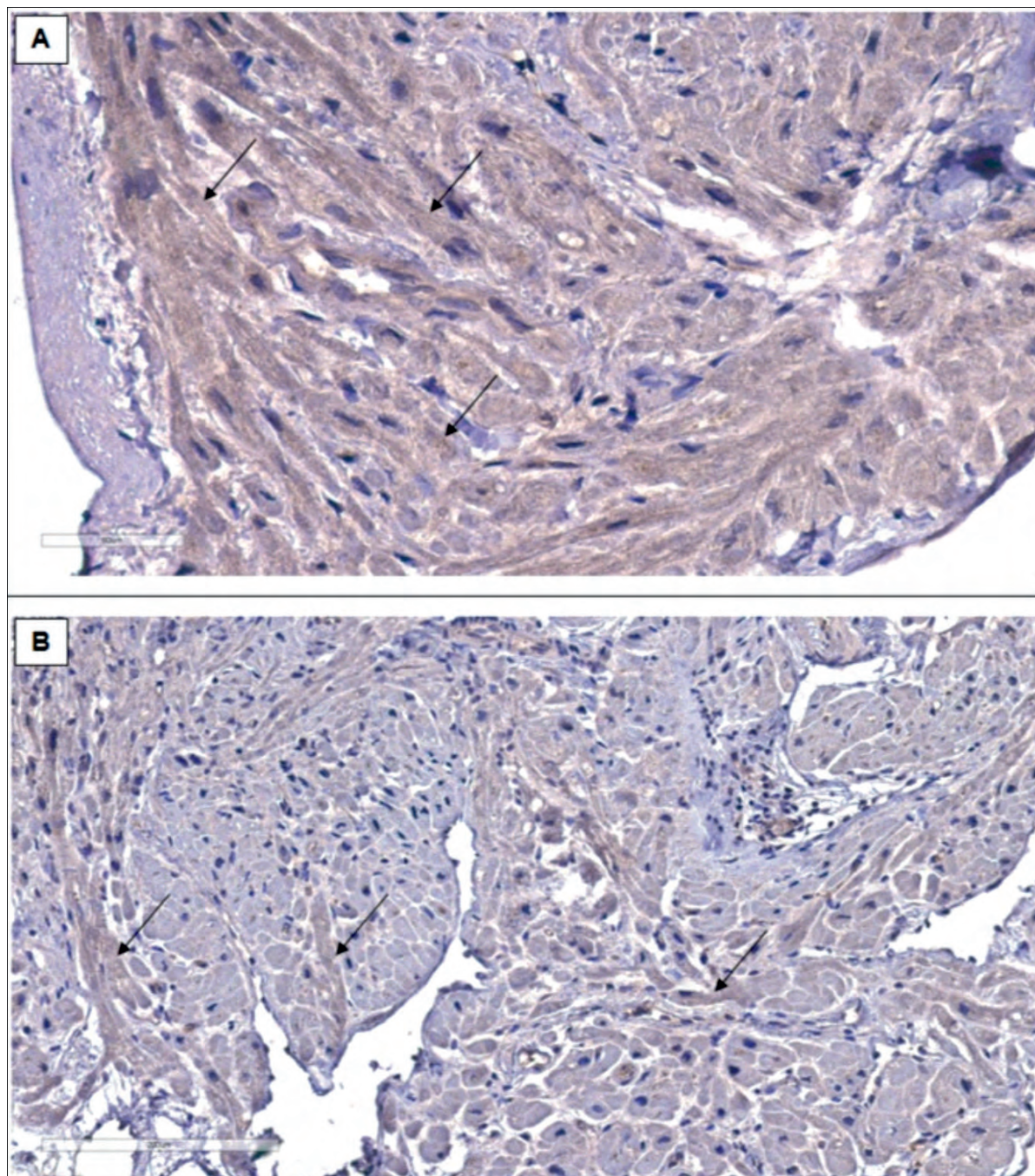


Рис. 1. Иммуногистохимическая реакция с антителами к β -АР.

А – мембранно-цитоплазматическая умеренная гомогенная экспрессия ADRB1 (указано стрелками). Масштабная линейка соответствует 60 мкм;

В – мембранно-цитоплазматическая слабая и умеренная гетерогенная экспрессия ADRB2 (указана стрелками). Масштабная линейка – 200 мкм

Fig. 1. Immunohistochemical staining for β -adrenergic receptors in myocardial tissue.

A – Micrograph showing moderate, homogeneous membranous-cytoplasmic ADRB1 expression in cardiomyocytes, indicated by arrows. Scale bar – 60 μ m;

B – Micrograph demonstrating weak to moderate, heterogeneous membranous-cytoplasmic ADRB2 expression in cardiomyocytes, indicated by arrows. Scale bar – 200 μ m

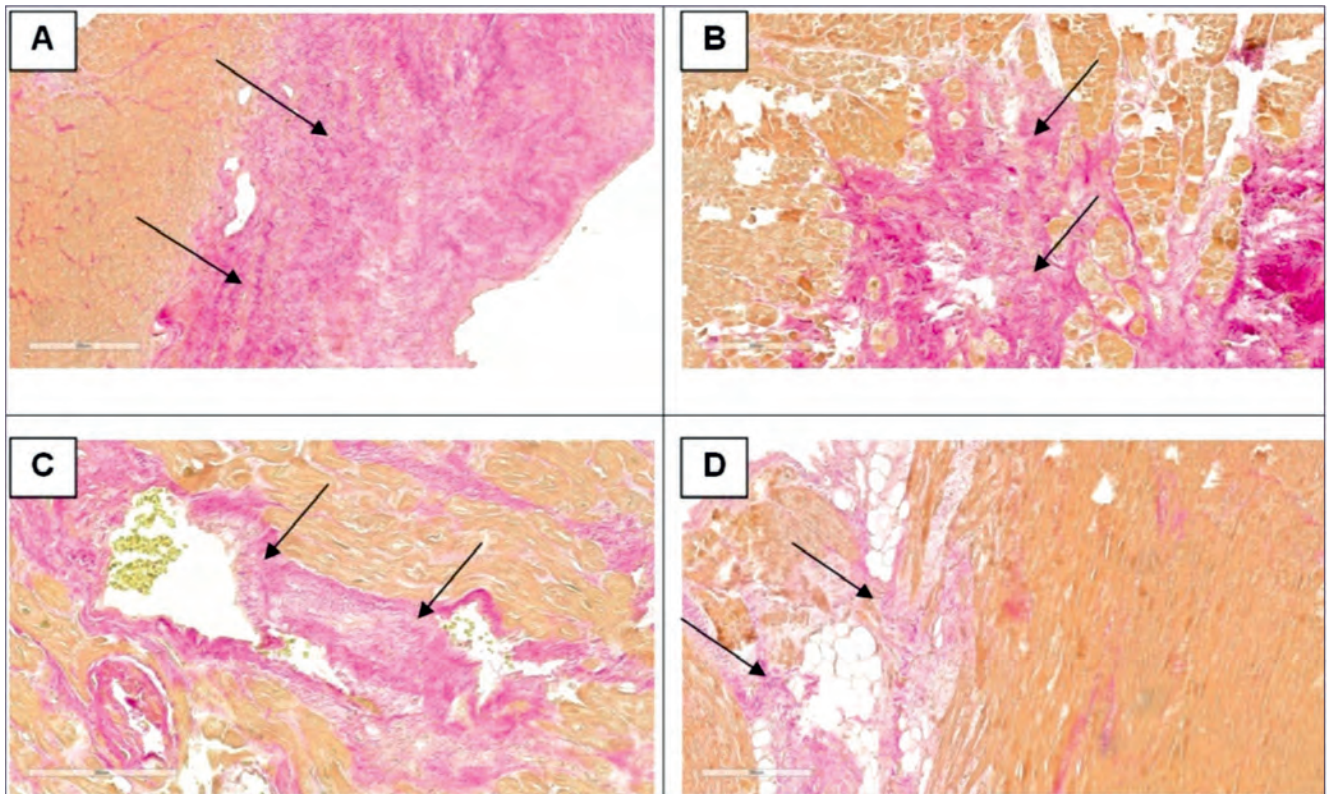


Рис. 2. Паттерны миокардиального фиброза. А – субэндокардиальный фиброз; В – интерстициальный фиброз; С – периваскулярный фиброз; D – субэпикардиальный фиброз. Окраска по Ван Гизону: коллагеновые волокна соединительной ткани окрашены в ярко-малиновый цвет (отмечено стрелками), кардиомиоциты – в желто-оранжевый цвет. Масштабная линейка – 300 мкм
Fig. 2. Histologic patterns of myocardial fibrosis. A – Subendocardial fibrosis; B – Interstitial fibrosis; C – Perivascular fibrosis; D – Subepicardial fibrosis. Van Gieson staining: collagen fibers are highlighted in bright crimson and indicated by arrows; cardiomyocytes appear yellow-orange. Scale bar – 300 μ m

малом числе наблюдений. Следует также учитывать отсутствие рандомизации пациентов по проводимой терапии и сопутствующей патологии, что потенциально может оказывать влияние на морфологические параметры ремоделирования. Все пациенты получали β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ, что может рассматриваться как потенциальный фактор, способный влиять на уровень экспрессии β -адренорецепторов. Влияние проводимой терапии количественно не анализировалось, а оценка приверженности носила субъективный характер.

Материалом для исследования служило ушко правого предсердия, которое не является прямым эквивалентом миокарда левого желудочка. Предсердный миокард характеризуется несколькими иными условиями гемодинамической нагрузки, что может ограничивать воспроизведение типичных для левого желудочка паттернов фиброзного ремоделирования. Это следует учитывать при интерпретации полученных результатов.

Оценка выраженности фиброза и интенсивности иммуногистохимического окрашивания проводилась полуколичественным методом одним морфологом. Межнаблюдательная вариабельность и воспроизводимость оценок не анализировались, что может предполагать некоторую субъективность интерпретации. Таким образом, полученные результаты в большей степени носят гипотезообразующий характер, а их подтверждение требует дальнейших исследований с большим объемом выборки и контролем влияния сопутствующих факторов, включая воспаление, лекарственную терапию и сахарный диабет 2-го типа.

Заключение

Проведенное пилотное патогистологическое и иммуногистохимическое исследование на материале ушка правого предсердия, полученного во время аортокоронарного шунтирования, позволило оценить особенности адренергически-ассоциированной фиброзной перестройки миокарда *in vivo* в клиническом контексте хронической ИБС и АГ.

Показано, что снижение интенсивности экспрессии $\beta 1$ -адренорецепторов в кардиомиоцитах достоверно ассоциировано с большей выраженностью субэндокардиального фиброза и сохраняет статистическую значимость после учета наличия АГ. Данный результат указывает на независимую связь $\beta 1$ -опосредованной сигнализации с субэндокардиальным направлением ремоделирования и отражает повышенную уязвимость этого слоя миокарда в отношении длительной хронической ишемии. Для $\beta 2$ -адренорецепторов выявлена отрицательная корреляция с выраженностью субэпикардиального фиброза на уровне объединенного анализа, однако после учета наличия АГ статистическая значимость ослабевала. Это свидетельствует о менее устойчивом характере данной ассоциации и возможной роли гемодинамических факторов в формировании субэпикардиальной фиброзной трансформации миокарда.

АГ может потенциально рассматриваться как клинический модификатор топографии фиброзных изменений в миокарде. Полученные результаты позволяют предположить неоднородность процессов фиброзного ремоделирования в различных слоях миокарда при сочетанном

воздействии ишемической и гемодинамической нагрузки. С учетом пилотного характера исследования и ограниченного объема выборки выявленные ассоциации следует рассматривать как гипотезообразующие. Их подтверждение требует дальнейших исследований с расширенной морфометрической и молекулярно-биологической валидацией, что может способствовать уточнению роли адренергических механизмов в патогенезе миокардиального фиброза и определению потенциальных мишеней для терапии хронической сочетанной сердечно-сосудистой патологии.

Литература / References

1. Parichatikanond W., Duangrat R., Kurose H., Mangmool S. Regulation of β -adrenergic receptors in the heart: a review on emerging therapeutic strategies for heart failure. *Cells*. 2024;13(20):1674. <https://doi.org/10.3390/cells13201674>
2. Grassi G., Drager L.F. Sympathetic overactivity, hypertension and cardiovascular disease: state of the art. *Curr. Med. Res. Opin.* 2024;40 (Suppl. 1):5–13. <https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2305248>
3. Maslov L.N., Naryzhnaya N.V., Voronkov N.S. et al. The role of β -adrenergic receptors in the regulation of cardiac tolerance to ischemia/reperfusion. Why do β -adrenergic receptor agonists and antagonists protect the heart? *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2024;38(4):658–673. <https://doi.org/10.1111/fcp.12988>
4. Bode C., Preissl S., Hein L., Lother A. Catecholamine treatment induces reversible heart injury and cardiomyocyte gene expression. *Intensive Care Med. Exp.* 2024;12(1):48. <https://doi.org/10.1186/s40635-024-00632-9>
5. Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф. и др. Особенности бета-адренореактивности мембран эритроцитов у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(3):98–107. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107>
Manukyan M.A., Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F. et al. Features of beta-adrenergic reactivity of erythrocyte membranes in patients with resistant arterial hypertension combined with type 2 diabetes mellitus. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;37(3):98–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-3-98-107>
6. Афанасьев С.А. Адренореактивность β 1-адренорецепторов миокарда человека при ИБС с сохраненной и низкой фракцией выброса левого желудочка и ее взаимосвязь со структурно-функциональными параметрами сердца. *Физиология человека*. 2024;50(5):41–53. <https://doi.org/10.31857/S0131164624050055>
Afanasyev S.A. Adrenergic reactivity of β 1-adrenergic receptors of the human myocardium in ischemic heart disease with preserved and reduced left ventricular ejection fraction and its relationship with structural and functional cardiac parameters. *Hum. Physiol.* 2024;50(5):41–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0131164624050055>
7. Xu B., Bahriz S., Salemm V.R. et al. Differential downregulation of β 1-adrenergic receptor signaling in the heart. *J. Am. Heart Assoc.* 2024;13(12):e033733. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033733>
8. Skórka P., Piotrowski J., Bakinowska E. et al. The role of signalling pathways in myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2025;26(2):27152. <https://doi.org/10.31083/RCM27152>
9. Prajapati A.K.K., Shah G.B. The role of TGF- β in cardiac fibrosis and heart failure: a review. *IP Int. J. Comprehensive Adv. Pharmacol.* 2024;9(1):1–6. <https://doi.org/10.18231/j.ijcaap>
10. Pitt B., Bakris G.L. Resistant hypertension: cardiorenal protection with mineralocorticoid receptor blockade. *Eur. Heart J.* 2024;45(2):136–138. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad299>
11. Xie L., Li Y., Luo S., Huang B. Impact of renal denervation on cardiac remodeling in resistant hypertension: a meta-analysis. *Clin. Cardiol.* 2024;47(2):e24222. <https://doi.org/10.1002/clc.24222>
12. Matanes F., Siddiqui M., Velasco A. et al. Adverse cardiac remodeling is absent in patients with true controlled resistant hypertension. *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2023;25(5):416–425. <https://doi.org/10.1111/jch.14625>
13. Mulari S., Eskin A., Lampinen M. et al. Ischemic heart disease selectively modifies the right atrial appendage transcriptome. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021;8:728198. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.728198>
14. Li W., Zhu H., Zou X. et al. A brain-to-lung signal from GABAergic neurons to ADRB2+ interstitial macrophages promotes pulmonary inflammatory responses. *Immunity*. 2025;58(8):2069–2085.e9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2025.05.005>
15. Fedchenko N., Reifenhath J. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue – a review. *Diagn. Pathol.* 2014;9:221. <https://doi.org/10.1186/s13000-014-0221-9>
16. Taylor C.R., Levenson R.M. Quantification of immunohistochemistry-issues concerning methods, utility and semiquantitative assessment II. *Histopathology*. 2006;49(4):411–424. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02513.x>
17. Detre S., Saclani Jotti G., Dowsett M.A. “Quickscore” method for immunohistochemical semiquantitation: validation for oestrogen receptor in breast carcinomas. *J. Clin. Pathol.* 1995;48(9):876–878. <https://doi.org/10.1136/jcp.48.9.876>

Информация о вкладе авторов

Степанов И.В. – разработка концепции и дизайна исследования, сбор, обработка, визуализация и анализ морфологического материала, анализ и интерпретация данных, статистический анализ, подготовка рукописи, критический пересмотр текста рукописи; Реброва Т.Ю. – сбор материала, анализ и интерпретация данных; Муслимова Э.Ф. – сбор материала, анализ и интерпретация данных; Андреев С.Л. – сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных; Фальковская А.Ю. – разработка концепции и дизайна исследования, научное руководство, критический пересмотр рукописи, утверждение окончательной версии статьи; Личикаки В.А. – сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных; Афанасьев С.А. – разработка концепции и дизайна исследования, научное руководство, критический пересмотр рукописи, утверждение окончательной версии статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Степанов Иван Вадимович, канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: i_v_stepanov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8543-6027>.

Реброва Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3667-9599>.

Кондратьева Дина Степановна, д-р биол. наук, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: dina@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4004-2497>.

Муслимова Эльвира Фаритовна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: muslimova@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7361-2161>.

Андреев Сергей Леонидович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, отделение сердечно-сосудистой хирургии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: cardiolog@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4049-8715>.

Фальковская Алла Юрьевна, д-р мед. наук, заведующий отделением артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение артериальных гипертензий, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: lichikaki@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: tursky@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

Поступила 20.02.2026;
рецензия получена 19.03.2026;
принята к публикации 01.04.2026.

Information on author contributions

Stepanov I.V. – conceptualization; study design; acquisition and processing of morphological specimens; visualization and morphologic assessment; data analysis and interpretation; statistical analysis; drafting of the manuscript; critical revision of the manuscript; Rebrova T.Yu. – data acquisition; data analysis and interpretation; Kondratieva D.S. – data acquisition; data analysis and interpretation; Muslimova E.F. – data acquisition; data analysis and interpretation; S.L. Andreev – clinical data acquisition; data analysis and interpretation; Falkovskaya A.Yu. – conceptualization; study design; supervision; critical revision of the manuscript; final approval of the version to be published; Lichikaki V.A. – clinical data acquisition; data analysis and interpretation; Afanasyev S.A. – conceptualization; study design; supervision; critical revision of the manuscript; final approval of the version to be published.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Ivan V. Stepanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathological Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: i_v_stepanov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8543-6027>.

Tatyana Yu. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular-Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3667-9599>.

Dina S. Kondratyeva, Dr. Sci. (Biol.), Senior Research Scientist, Laboratory of Molecular-Cellular Pathology and Genetic Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: dina@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4004-2497>.

Elvira F. Muslimova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: muslimova@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7361-2161>.

Sergey L. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Cardiovascular Surgery, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: cardiolog@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4049-8715>.

Alla Yu. Falkovskaya, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5638-3034>.

Valeriya A. Lichikaki, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: lichikaki@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0003-4066-869X>.

Sergey A. Afanasyev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genodiagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia, e-mail: tursky@cardio-tomsk.ru; <http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>.

Received 20.02.2026;
review received 19.03.2026;
accepted for publication 01.04.2026.