

СВЯЗЬ ФАКТОРОВ РИСКА АТЕРОСКЛЕРОЗА И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *ADRB1* С ПРО-АРИТМИЧЕСКИМИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИМИ ПАТТЕРНАМИ В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ НОВОСИБИРСКА

**А.А. Кузнецов, А.А. Кузнецова, Т.И. Батлук, В.Н. Максимов, М.И. Воевода,
С.К. Малютина, Ю.П. Никитин**

*НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

Опасные электрофизиологические сдвиги в миокарде, за исключением редких врожденных каналопатий, в подавляющем большинстве случаев носят вторичный характер, являясь следствием различных патологических состояний, но главным образом коронарного атеросклероза. Эти процессы также в свою очередь могут быть генетически детерминированы. Так, показана ассоциация индексов желудочковой реполяризации с полиморфизмом генов аднерорецепторов. Электрическая нестабильность миокарда, по-видимому, имеет мультигенную и мультифакториальную основу. Целью исследования являлось выявление возможной связи факторов риска атеросклероза и полиморфизма гена *ADRB1* с Бругада-паттерном, паттерном ранней реполяризации желудочков и фрагментацией комплекса QRS в общей популяции Новосибирска. **Материал и методы.** Использовали материалы эпидемиологического исследования общей популяции Новосибирска по проекту ВОЗ «MONICA» (репрезентативная выборка из 831 мужчины 25–64 лет). Для молекулярно-генетического исследования случайным путем отобрали 195 человек. Электрокардиографические паттерны были определены в 30%-й подвыборке – 261 человек. Число лиц с наличием как генетических, так и электрокардиографических данных составило 105 человек. Согласно критериям ВОЗ выделили компоненты метаболического синдрома (факторы риска): ожирение, артериальную гипертензию, повышенный уровень триглицеридов (ТГ), пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Определили A145G/Ser49Gly (rs1801252) полиморфизм гена *ADRB1*. На электрокардиограммах вручную определили Бругада-паттерн, паттерн ранней реполяризации желудочков и фрагментацию QRS в соответствии с текущими критериями. Применяли методы описательной статистики, унивариативную и мультивариативную общую линейную модель (GLM). **Результаты.** Фрагментация QRS в области нижней стенки левого желудочка независимо ассоциировалась с ожирением ($F = 6,3; p = 0,014$), повышенным уровнем ТГ ($F = 4,3; p = 0,040$), пониженным уровнем ХС ЛПВП ($F = 12,0; p = 0,00079$) и полиморфизмом гена *ADRB1* ($F = 9,3; p = 0,00019$). **Заключение.** Интегральный подход целесообразен при анализе генетических, метаболических и электрофизиологических факторов возникновения электрической нестабильности миокарда.

Ключевые слова: факторы риска, полиморфизм гена *ADRB1*, Бругада-паттерн, ранняя реполяризация, фрагментация QRS, общая популяция.

Опасные про-аритмические сдвиги в миокарде [1], за исключением редких врожденных мембранных каналопатий [2], в подавляющем большинстве случаев носят вторичный характер, яв-

ляясь следствием различных патологических состояний, но главным образом коронарного атеросклероза [3, 4]. Эти процессы и неспецифические электрофизиологические механизмы так-

Кузнецов Александр Александрович – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, e-mail: kuznetsoviimed@gmail.com

Кузнецова Анастасия Александровна – аспирант

Батлук Татьяна Ивановна – аспирант

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний

Воевода Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН

Малютина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний

Никитин Юрий Петрович – д-р мед. наук, проф., академик РАН, руководитель сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний

же в свою очередь могут быть генетически детерминированы. Так, например, показана ассоциация прогностически значимых индексов желудочковой реполяризации с полиморфизмом генов β_1 -адренорецептора (*ADRB1*) и α_{2B} -адренорецептора [5].

Таким образом, электрическая нестабильность миокарда, по-видимому, имеет мультифакториальную основу.

Целью исследования являлось выявление возможной связи факторов риска атеросклероза и полиморфизма гена *ADRB1* с Бругада-паттерном, паттерном ранней реполяризации желудочков и фрагментацией комплекса QRS в общей популяции Новосибирска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основой для работы послужили материалы стандартного эпидемиологического исследования репрезентативной выборки (831 человек) из общей популяции мужчин 25–64 лет, выполненного по проекту ВОЗ «MONICA» в 1994 г. в г. Новосибирске. Для молекулярно-генетического исследования случайным путем отобрали 195 человек. Электрокардиографические паттерны были определены в 30%-й подвыборке – 261 человек. Число лиц с наличием как генетических, так и электрокардиографических данных составило 105 человек.

Обследование репрезентативной выборки проводили стандартными эпидемиологическими методами [6], включающими опрос, антропометрию, измерение артериального давления, исследование липидного профиля крови, запись электрокардиограммы в покое.

Рост обследованных измеряли в положении стоя, без обуви на стандартном ростомере. Массу тела измеряли без верхней одежды и обуви на рычажных весах с точностью до 0,1 кг.

Артериальное давление измеряли ртутным сфигмоманометром Riva-Rocci минимум дважды с интервалом 5 минут и рассчитывали среднее значение.

Для биохимического определения концентрации общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) у обследуемых лиц натощак брали кровь в положении сидя путем венопункции с помощью вакутейнеров. Анализ проводили на автоматизированном аппарате фирмы Technicon в соответствии с инструкциями и под контролем лаборатории стандартизации липидных исследований при ВОЗ и лаборатории стандартизации популяционных исследований Института профилактики неинфекционных заболеваний.

Согласно критериям ВОЗ [7] выделяли компоненты метаболического синдрома (факторы риска): ожирение, артериальную гипертензию, повышенный уровень ТГ, пониженный уровень ХС ЛПВП. Выбор данной системы критериев был обусловлен имеющимся (ограниченным протоколом программы ВОЗ «MONICA») набором полученных в ходе исследования показателей.

Для определения генотипов полиморфизма rs1801252 гена *ADRB1*, его тестировали на наличие транзиции A145G, приводящей к замене Ser49Gly в аминокислотной последовательности. Детекцию проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим ПДРФ анализом с использованием оригинальной методики, ПЦР-продукты идентифицировали методом гель-электрофореза в 4%-м полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием.

Запись электрокардиограммы осуществляли в 12 общепринятых отведениях в положении лежа на спине на трехканальном электрокардиографе Fukuda Denshi со скоростью 25 мм/с. Бругада-паттерн (BrP), паттерн ранней реполяризации желудочков (ER) и фрагментация комплекса QRS (fQRS) были определены вручную в соответствии с общепринятыми текущими критериями [8–10]. Анализ электрокардиограмм проводили «слепо» по отношению к остальным данным исследования.

Для анализа данных применяли методы описательной статистики, унивариативную и мультивариативную общую линейную модель (GLM). При интерпретации статистических тестов максимальной вероятностью ошибки (минимальный уровень значимости) считали значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены клинические показатели, контролируемые в исследовании. Средний возраст обследованных составил $41,9 \pm 0,8$ года. Частота выделенных нами компонентов метаболического синдрома оказалась следующей: ожирение у 12 %, артериальная гипертензия у 37 %, повышенный уровень ТГ у 18 %, пониженный уровень ХС ЛПВП у 6 %. Частота генотипов гена *ADRB1* находилась в равновесии Харди – Вайнберга: AA (49Ser/49Ser) – 73 %, AG (49Ser/49Gly) – 22 %, GG (49Gly/49Gly) – 5 %. Частота определенных электрокардиографических паттернов варьировала в пределах 1–24 %.

При анализе в унивариативной общей линейной модели лишь фрагментация комплекса QRS в области нижней стенки левого желудочка (fQRS_{inf}) ассоциировалась с ожирением, повышенным уровнем ТГ, пониженным уровнем ХС

Т а б л и ц а 1

Клиническая характеристика обследованных лиц

Контролируемые в исследовании клинические показатели	<i>n</i>	(<i>m</i> ± <i>SE</i>) (<i>n</i> /%)
Возраст	261	41,9 ± 0,8
ИМТ > 30 кг/м ²	261	32/12
АД ≥ 140/90 мм рт. ст.	261	97/37
Уровень ТГ ≥ 150 мг/дл	261	48/18
Уровень ЛПВП < 35 мг/дл	261	15/6
ADRB1-генотипы (AA; AG; GG)	105	77/73; 23/22; 5/5
BrgP	261	12/5
fQRS _{inf}	261	18/7
fQRS _{lat}	261	2/1
fQRS _{ant}	261	30/12
ERP _{inf}	261	62/24
ERP _{lat}	261	21/8

Пр и м е ч а н и е. *n* – число наблюдений; *m* – среднее значение; *SE* – ошибка средней; *n*/% – число наблюдений/доля в процентах; ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ADRB1-генотипы (AA; AG; GG) – A145G, Ser49Gly (rs1801252) полиморфизм гена β₁-адренорецептора; BrgP – Бругада-паттерн; fQRS_{inf} – фрагментация комплекса QRS в области нижней стенки левого желудочка; fQRS_{lat} – фрагментация комплекса QRS в области боковой стенки левого желудочка; fQRS_{ant} – фрагментация комплекса QRS в области передней стенки левого желудочка; ERP_{inf} – паттерн ранней реполяризации в области нижней стенки левого желудочка; ERP_{lat} – паттерн ранней реполяризации в области боковой стенки левого желудочка.

Т а б л и ц а 2

Показатели ассоциации электрокардиографических паттернов с компонентами метаболического синдрома и полиморфизмом гена *ADRB1*

Факторы/ЭКГ-паттерны	<i>n</i>	BrgP	fQRS _{inf}	fQRS _{lat}	fQRS _{ant}	ERP _{inf}	ERP _{lat}
Возраст	261	–	<i>F</i> = 10,9 <i>p</i> = 0,0011	–	–	<i>F</i> = 4,015 <i>p</i> = 0,046	–
ИМТ > 30 кг/м ²	261	–	<i>F</i> = 8,2 <i>p</i> = 0,0046	–	–	–	–
АД ≥ 140/90 мм рт. ст.	261	–	–	–	–	–	–
Уровень ТГ ≥ 150 мг/дл	261	–	<i>F</i> = 5,5 <i>p</i> = 0,020	–	–	–	–
Уровень ЛПВП < 35 мг/дл	261	–	<i>F</i> = 4,3 <i>p</i> = 0,039	–	–	–	–
ADRB1-генотип (AA; AG; GG)	105	–	<i>F</i> = 6,2 <i>p</i> = 0,0028	–	–	–	–

Пр и м е ч а н и е. ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ADRB1-генотип – A145G, Ser49Gly (rs1801252) полиморфизм гена β₁-адренорецептора; BrgP – Бругада-паттерн; fQRS_{inf} – фрагментация комплекса QRS в области нижней стенки левого желудочка; fQRS_{lat} – фрагментация комплекса QRS в области боковой стенки левого желудочка; fQRS_{ant} – фрагментация комплекса QRS в области передней стенки левого желудочка; ERP_{inf} – паттерн ранней реполяризации в области нижней стенки левого желудочка; ERP_{lat} – паттерн ранней реполяризации в области боковой стенки левого желудочка.

В унивариативной общей линейной модели (GLM) тестировали ассоциации каждого электрокардиографического паттерна в качестве зависимой переменной последовательно с возрастом, компонентами метаболического синдрома и ADRB1-генотипом в качестве независимых переменных: *n* – число наблюдений, прочерк – ассоциация статистически не значима (*p* > 0,05); *F* – критерий Фишера; *p* – уровень значимости.

Таблица 3

Клиническая характеристика обследованных лиц, данные которых проанализированы в мультивариативной общей линейной модели (GLM)

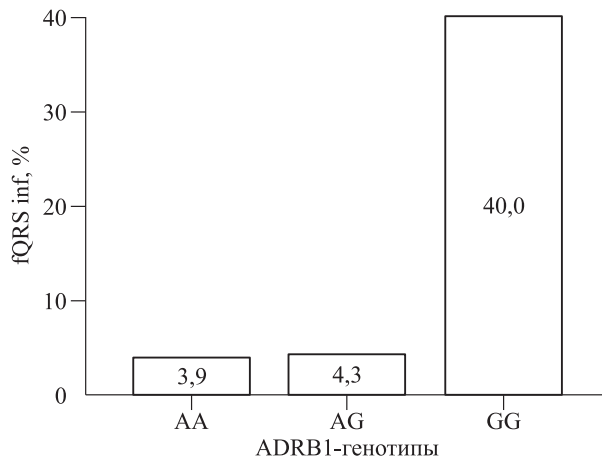
Контролируемые в исследовании клинические показатели	(<i>m</i> ± <i>SE</i>) (<i>n</i> /%)
Возраст	45 ± 1,4
ИМТ > 30 кг/м ²	11/10
АД ≥ 140/90 мм рт. ст.	46/44
Уровень ТГ ≥ 150 мг/дл	25/24
Уровень ЛПВП < 35 мг/дл	6/6
ADRB1-генотип (AA; AG; GG)	77/73; 23/22; 5/5
fQRS _{inf}	6/6

Примечание. Общее число наблюдений 105 человек; *m* – среднее значение; *SE* – ошибка средней; *n*/% – число наблюдений/доля в процентах; ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ADRB1-генотипы (AA; AG; GG) – A145G, Ser49Gly (rs1801252) полиморфизм гена β₁-адренорецептора; fQRS_{inf} – фрагментация комплекса QRS в области нижней стенки левого желудочка.

ЛПВП и полиморфизмом rs1801252 гена *ADRB1* (табл. 2).

Независимую ассоциацию fQRS_{inf} с компонентами метаболического синдрома и полиморфизмом гена *ADRB1* протестировали в мультивариативной модели (105 человек). Клинические характеристики этих лиц приведены в табл. 3.

Связи fQRS_{inf} с метаболическими нарушениями и полиморфизмом гена *ADRB1* продемонстрировали свой независимый характер (табл. 4).



Частота фрагментации комплекса QRS в области нижней стенки левого желудочка (fQRS_{inf}) у лиц с различными генотипами β₁-адренорецептора: в группе с генотипом AA у трех человек (3,9 %); в группе с генотипом AG у одного человека (4,3 %); в группе с генотипом GG у 2 человек (40,0 %); *F* = 9,3; *p* = 0,00019

Таблица 4

Показатели ассоциации фрагментации комплекса QRS в области нижней стенки левого желудочка с компонентами метаболического синдрома и полиморфизмом гена *ADRB1*

Факторы/ЭКГ-паттерны	fQRS _{inf}
Возраст	–
ИМТ > 30 кг/м ²	<i>F</i> = 6,3 <i>p</i> = 0,014
АД ≥ 140/90 мм рт. ст.	–
Уровень ТГ ≥ 150 мг/дл	<i>F</i> = 4,3 <i>p</i> = 0,040
Уровень ЛПВП < 35 мг/дл	<i>F</i> = 12,0 <i>p</i> = 0,00079
ADRB1-генотип (AA; AG; GG)	<i>F</i> = 9,3 <i>p</i> = 0,00019

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ADRB1-генотип – A145G, Ser49Gly (rs1801252) полиморфизм гена β₁-адренорецептора; fQRS_{inf} – фрагментация комплекса QRS в области нижней стенки левого желудочка.

В мультивариативной общей линейной модели (GLM) тестировали ассоциацию фрагментации комплекса QRS в области нижней стенки левого желудочка в качестве зависимой переменной с одновременно включенными в модель возрастом, компонентами метаболического синдрома и ADRB1-генотипом в качестве независимых переменных: *n* = 105 человек, прочерк – ассоциация статистически не значима (*p* > 0,05); *F* – критерий Фишера; *p* – уровень значимости.

fQRS_{inf} отмечалась достоверно чаще у лиц с ожирением, повышенным уровнем ТГ, пониженным уровнем ХС ЛПВП и GG-генотипом гена *ADRB1* (рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

Связь fQRS с ожирением, констатированная нами, зафиксирована и в работе К. Narayanan с соавторами [11] при анализе данных в формате «случай – контроль» на базе популяционного исследования Oregon SUDS.

Тенденция к повышенному уровню ТГ и пониженному уровню ХС ЛПВП у пациентов с острым коронарным синдромом и наличием fQRS отмечалась в исследовании А. Bekler с соавторами [12], однако она не достигала статистической значимости, как в нашем наблюдении. М. Li с соавторами [13] выявили независимую ассоциацию fQRS с уровнем общего холестерина у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Связь ожирения и дислипидемии с электрофизиологическими сдвигами, предположительно, может быть объяснена как опосредованная – через атеросклеротическое поражение коронарных артерий, так и прямая – через метаболическое повреждающее воздействие на миокард.

Ассоциация выбранных нами электрокардиографических паттернов с (rs1801252)-полиморфизмом гена *ADRB1* не отражена в публикациях. Но следует отметить данные К.К. Раавонен с соавторами [14], продемонстрировавших связь данного полиморфизма с симптомами синдрома удлиненного интервала QT (LQT1). Показано также, что (rs1801252)-полиморфизм гена *ADRB1* ассоциирован с количеством разрядов и интервалом между разрядами имплантируемого кардиовертера-дефибрилятора у пациентов с сердечной недостаточностью [15].

Связь патологического электрофизиологического феномена – fQRS с (rs1801252)-полиморфизмом гена *ADRB1*, вероятно, подтверждает его роль в регуляции симпатической активации и развитии опасных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В общей мужской популяции Новосибирска 25–64 лет фрагментация комплекса QRS ассоциировалась с ожирением, повышенным уровнем триглицеридов, пониженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности и полиморфизмом гена β_1 -адренорецептора, что свидетельствует о целесообразности интегрального подхода при анализе потенциальных генетических, метаболических и электрофизиологических факторов возникновения электрической нестабильности миокарда.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0002 и гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 17-29-06026.

ЛИТЕРАТУРА

- Wellens H.J., Schwartz P.J., Lindemans F.W. et al. Risk stratification for sudden cardiac death: current status and challenges for the future // *Eur. Heart J.* 2014. Jul 1. Vol. 35, N 25. P. 1642–1651. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu176. Epub 2014 May 5.
- Priori S.G., Wilde A.A., Horie M. et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPSC in June 2013 // *Heart Rhythm.* 2013. Dec. Vol. 10, N 12. P. 1932–1963. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014. Epub 2013 Aug 30.
- Brugada J., Brugada P. What to do in patients with no structural heart disease and sudden arrhythmic death? // *Am. J. Cardiol.* 1996. Sep. 12. Vol. 78, N 5A. P. 69–75.
- Suh B., Park S., Shin D.W. et al. Early repolarization is associated with significant coronary artery stenosis in asymptomatic adults // *Atherosclerosis.* 2016. Feb. Vol. 245. P. 50–53. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.026. Epub 2015 Dec 2.
- Воевода М.И., Кузнецов А.А., Орлянская И.В. и др. Ассоциация индексов желудочковой реполяризации с полиморфизмом генов β_1 -адренорецептора и α_2B -адренорецептора // *Бюл. СО РАМН.* 2007. Т. 123, № 1. С. 11–14.
- Rose G.A., Blackburn H., Gillum R.F., Prineas R.J. Cardiovascular survey Methods // WHO Monograph. Series N 56. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1982.
- World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
- Bayés de Luna A., Brugada J., Baranchuk A. et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report // *J. Electrocardiol.* 2012. Sep. Vol. 45, N 5. P. 433–442. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2012.06.004.
- Macfarlane P.W., Antzelevitch C., Haissaguerre M. et al. The Early Repolarization Pattern: A Consensus Paper // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Jul 28. Vol. 66, N 4. P. 470–477. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.033.
- Das M.K., Khan B., Jacob S. et al. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease // *Circulation.* 2006. May 30. Vol. 113, N 21. P. 2495–2501. Epub 2006 May 22.
- Narayanan K., Zhang L., Kim C. et al. QRS fragmentation and sudden cardiac death in the obese and overweight // *J. Am. Heart Assoc.* 2015. Mar. 11. Vol. 4, N 3. P. e001654. DOI: 10.1161/JAHA.114.001654.
- Bekler A., Gazi E., Tenekecioglu E. et al. Assessment of the relationship between red cell distribution width and fragmented QRS in patients with non-ST elevated acute coronary syndrome // *Med. Sci. Monit.* 2014. Mar. 13. Vol. 20. P. 413–419. DOI: 10.12659/MSM.890151.
- Li M., Wang X., Mi S.H. et al. Short-term Prognosis of Fragmented QRS Complex in Patients with Non-ST Elevated Acute Myocardial Infarction // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2016. Mar. 5. Vol. 129, N 5. P. 518–522. DOI: 10.4103/0366-6999.176989.
- Paavonen K.J., Swan H., Piippo K. et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms, QTc interval and occurrence of symptoms in type 1 of long QT syndrome // *Int. J. Cardiol.* 2007. May 31. Vol. 118, N 2. P. 197–202. Epub 2006 Oct 4.
- Zanolla L., Guarise P., Tomasi L. et al. Association between Beta1-Adrenergic Receptor Polymorphism and Risk of ICD Shock in Heart Failure Patients // *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2016. Jun. Vol. 39, N 6. P. 557–564. DOI: 10.1111/pace.12860. Epub 2016 May 4.

**THE ASSOCIATION OF RISK FACTORS FOR ATHEROSCLEROSIS
AND POLYMORPHISM OF THE *ADRB1* GENE WITH PRO-ARRHYTHMIC
ELECTROCARDIOGRAPHIC PATTERNS IN THE GENERAL POPULATION OF NOVOSIBIRSK**

**A.A. Kuznetsov, A.A. Kuznetsova, T.I. Batluk, V.N. Maksimov, M.I. Voevoda,
S.K. Malyutina, Yu.P. Nikitin**

¹ *Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research
Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The dangerous electrophysiological shifts in the myocardium, with the exception of rare congenital canalopathies, are overwhelmingly secondary, being a consequence of various pathological conditions. These processes, in turn, can also be genetically determined. Thus, the association of indices of ventricular repolarization with polymorphism of adrenoceptor genes is shown. The electrical instability of the myocardium, apparently, has a multigenic and multifactorial basis. The aim of the study was to study the relationship between the risk factors and the polymorphism of the *ADRB1* gene with pro-arrhythmic electrocardiographic patterns in the general population of Novosibirsk. **Material and methods.** Materials of epidemiological study of the general population of Novosibirsk under the WHO project «MONICA» (a sample of 831 men aged 25–64 years) were used. For genetic research 195 people were randomly selected. ECG-patterns were identified in a 30 % subsample – 261 people. The number of people with both genetic and electrocardiographic data was 105 people. According to the WHO criteria, components of the metabolic syndrome were identified. The A145G (rs1801252) polymorphism of the *ADRB1* gene was determined. The Brugada, early repolarization, QRS fragmentation patterns were detected according to current criteria. The multivariate general linear model (GLM) were applied. **Results.** The QRS fragmentation was independently associated with obesity ($p = 0.014$), increased TG level ($p = 0.040$), decreased HDL cholesterol level ($p = 0.00079$) and polymorphism of the *ADRB1* gene ($p = 0.00019$). **Conclusion.** The integral approach is advisable in analyzing the genetic, metabolic and electrophysiological factors causing the electrical instability of the myocardium.

Keywords: risk factors, *ADRB1* gene polymorphism, Brugada-pattern, early repolarization, QRS fragmentation, general population.

*Статья поступила 14 июня 2018 г.,
принята в печать 5 сентября 2018 г.*