

Н.А. Березнева¹, С.Ю. Немцева¹, О.Е. Громыко¹, Н.С. Аверьянова¹, Н.Д. Вашакмадзе¹,
Е.Н. Басаргина^{1, 2}, В.Г. Пинелис¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Влияние полиморфизмов генов ренин–ангиотензиновой системы на возникновение нарушений ритма сердца у детей с гипертрофической кардиомиопатией

Contacts:

Berezneva Nataliya Anatol'evna, MD, pediatrician and cardiologist of Department of Rehabilitation of Children with Circulation Diseases of Scientific Center of Children's Health, RAMS

Address: Lomonosovskii prospect, 2, building 1, Moscow, RF, 119991, Tel.: (499) 134-08-15, e-mail: nberezn@mail.ru

Article received: 30.11.2012, Accepted for publication: 25.06.2013

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся массивной гипертрофией миокарда левого и/или правого желудочка с частым развитием обструкции выходного тракта левого желудочка и нарушением диастолической функции миокарда. Течение может осложняться развитием разнообразных нарушений ритма. Имеются данные, что тяжесть течения ГКМП в определенной мере зависит от полиморфизмов «кандидатных генов», в т. ч. и генов ренин–ангиотензиновой системы (РАС). **Цель исследования:** изучить влияние полиморфизмов генов РАС на частоту возникновения и структуру нарушений сердечного ритма у детей с ГКМП. **Пациенты и методы:** у 32 детей с ГКМП осуществлен анализ влияния полиморфизмов генов РАС на частоту возникновения и структуру нарушений ритма сердца. Всем пациентам выполнено ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ ЭКГ. Изучен полиморфизм в структуре генов РАС: гена ренина (REN) G83A, гена ангиотензиногена (AGT) M235T, гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) I/D, гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (AGTR1) A1166C. **Результаты:** у пациентов с ГКМП зафиксирована более частая встречаемость TT-генотипа и T-аллеля гена ангиотензиногена, чем в группе сравнения. У больных, гомозиготных по T-аллелю гена ангиотензиногена, желудочковая аритмия наблюдалась достоверно чаще, чем при наличии MT- и MM-генотипа, что свидетельствует о влиянии M235T-полиморфизма гена ангиотензиногена на выраженность желудочковых нарушений ритма сердца у детей с ГКМП. **Выводы:** у детей с ГКМП и нарушениями ритма сердца исследование M235T-полиморфизма гена ангиотензиногена может быть использовано в качестве дополнительного критерия при определении пациентов, угрожаемых по развитию аритмических осложнений, а также при разработке профилактических мероприятий.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, нарушения ритма сердца, полиморфизм генов ренин–ангиотензиновой системы.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (3): 64–68)

Н.А. Березнева¹, С.Ю. Немцева¹, О.Е. Громыко¹, Н.С. Аверьянова¹, Н.Д. Вашакмадзе¹, Е.Н. Басаргина^{1, 2}, В.Г. Пинелис¹

¹ Scientific Center of Children's Health, RAMS, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

Influence of the Polymorphism of the Renin-Angiotensin System Genes on the Cardiac Arrhythmias in Children with Hypertrophic Cardiomyopathy

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetically determined myocardial disease, characterized by massive hypertrophy of the myocardium of the left and/or the right ventricle, often associated with obstruction of the left ventricular outflow tract and diastolic dysfunction. The course of disease can be complicated by development of various cardiac arrhythmias. It was reported that severity of HCM course depends at certain degree on polymorphism of candidate genes, including genes of the renin-angiotensin system (RAS).

Aim: to determine the influence of RAS genes polymorphism on the prevalence and structure of cardiac arrhythmias in children with HCM. **Patients and methods:** analysis of influence of RAS genes polymorphism on the prevalence and structure of cardiac arrhythmias was performed in 32 children with HCM. All the patients were carried out ECG, cardiac ultrasound and ECG Holter monitoring. Polymorphism of the RAS genes (renin gene (REN) G83A, angiotensinogen gene (AGT) M235T, angiotensin-converting enzyme gene (ACE) I/D, angiotensin II receptor type 1 gene (AGTR1) A1166C). **Results:** in patients with HCM was established a higher frequency of TT-genotype and T-alleles of angiotensinogen gene than in comparison group. In homozygous patients with T-allele of angiotensinogen gene ventricular arrhythmia was found reliably more often than in patients with MT- and MM-genotypes, which suggested that M235T polymorphism of angiotensinogen gene influenced on intensity of ventricular arrhythmias in children with HCM. **Conclusions:** in children with HCM and cardiac arrhythmias analysis of M235T polymorphism of angiotensinogen gene can be used as an additional criterion for revealing of patients with high risk of arrhythmic complications and for development of preventative measures.

Key words: children, hypertrophic cardiomyopathy, cardiac arrhythmias, polymorphism of the renin-angiotensin system genes

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (3): 64–68)

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — это генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся массивной гипертрофией миокарда левого и/или (в редких случаях) правого желудочка, обычно асимметричного характера (за счет утолщения межжелудочковой перегородки), с частым развитием обструкции выходного тракта левого желудочка и нарушением диастолической функции миокарда [1, 2].

Течение ГКМП может осложняться развитием разнообразных нарушений ритма: суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной суправентрикулярной и желудочковой тахикардии, нарушениями проводимости, фибрилляцией предсердий и желудочков [2]. Это увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений, а также может являться причиной внезапной смерти. Наибольшее значение имеет желудочковая тахикардия, являющаяся одной из наиболее частых причин внезапной смерти у больных с ГКМП [3].

В настоящее время изучение влияния генетических детерминант на течение ГКМП является актуальным, учитывая наследственный характер этого заболевания. Важную роль в патогенезе ГКМП играет ренин-ангиотензиновая система (РАС), которая также находится под генетическим контролем. При этом гены, кодирующие активность РАС, рассматривают как гены-модификаторы [4, 5].

В то же время вопрос о влиянии полиморфизмов генов РАС на возникновение нарушений ритма сердца (НРС) у детей с ГКМП остается открытым. В литературе имеются немногочисленные работы, выполненные только на взрослом контингенте больных [6–8].

Цель исследования: изучить влияние полиморфизмов генов РАС на частоту возникновения и структуру НРС у детей с ГКМП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Обследовано 32 ребенка с ГКМП, у 15 из которых была диагностирована необструктивная форма заболевания, у 17 — обструктивная.

Методы исследования

С целью верификации диагноза всем детям проводилось комплексное обследование, включающее электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), рентгенологическое исследование органов грудной клетки, биохимический анализ крови. Холтеровское мониторирование ЭКГ осуществляли с помощью мониторов «Medilog AR-4», «Medilog Optima F4» (Oxford, Великобритания). Мониторирование ЭКГ проводили в естественных для больного условиях, без ограничения физической активности ребенка. Обязательным условием мониторирования являлось ведение дневника пациента с точным указанием активности в течение суток (в т.ч. времени сна и бодрствования) и субъективных ощущений больного. Проводили 3-канальную запись с использованием модифицированных отведений V_1 , V_5 и аналога стандартного отведения. Анализ записи ЭКГ осуществлялся автоматически, при

помощи специального программного обеспечения с обязательным визуальным контролем событий регистрации и выбраковкой артефактов. Оценивали частоту основного ритма сердечных сокращений за сутки, в дневное и ночное время, а также характер, частоту и циркадные колебания НРС. При оценке желудочковой аритмии использовали классификацию, разработанную В. Lown и М. Wolf (1971) в модификации W.J. McKenna и соавт. (1981). Все дети были обследованы дважды с интервалом 6–12 мес.

Нами был изучен полиморфизм в структуре генов РАС: гена ренина (REN) G83A, гена ангиотензиногена (AGT) M235T, гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) I/D, гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (AGTR1) A1166C. В работе использовали образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической крови. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) был исследован полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (I/D-полиморфизм). Полиморфизм других генов РАС исследовали методом гибридизации на олигонуклеотидном биочипе. ДНК-биочип представляет собой подложку на предметном стекле с иммобилизованными флуоресцентными зондами, специфичными к определенным генетическим вариантам. Флуоресценцию зондов регистрировали на bioarray-сканере и анализировали с помощью компьютерной программы «Image ware». Полиморфизм генов РАС был также исследован в популяции из 150 подростков, которые составили группу сравнения.

Статистическая обработка данных

Результаты обработаны с использованием пакетов статистических программ «InStat 3», «Genetic Power Calculator» и «Призма-4». Для проверки исследованных полиморфизмов генов на репрезентативность изучено соответствие распределения аллелей и генотипов закону Харди–Вайнберга (соответствие наблюдаемого полиморфизма ожидаемому). Оценку степени различий в частоте встречаемости аллелей, генотипов и межгенных комбинаций между исследуемыми группами проводили с использованием критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Для анализа генотипов был применен двусторонний критерий Фишера, для анализа аллелей — критерий χ^2 . В случае наличия достоверных отличий между исследуемой группой и группой сравнения применяли коэффициент соотношения шансов (odds ratio, OR), который показывает, во сколько раз вероятность наличия данного генотипа у больных превышает вероятность его наличия в группе сравнения, т.е. во сколько раз вероятность иметь заболевание выше при наличии определенного генотипа. Соотношение шансов указано с 95% доверительным интервалом (95%CI). Корреляционный анализ выполнен по методу Пирсона. С целью оценки значимости различий сравниваемых групп использовали U -критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении ХМ ЭКГ у всех пациентов с ГКМП были установлены те или иные нарушения сердечного ритма и проводимости.

Таблица 1. Частота сердечных сокращений у детей с различными генотипами гена ангиотензиногена при гипертрофической кардиомиопатии ($M \pm m$)

Частота сердечных сокращений (ЧСС)	ТТ-генотип (n = 16)		ТМ-генотип (n = 11)	
	1-е обследование	2-е обследование	1-е обследование	2-е обследование
Ср. сут., % от нормы	99,07 ± 8,97	92,86 ± 8,60	92,39 ± 5,90	89,64 ± 12,74
Ср. днем, % от нормы	100,82 ± 7,39	91,31 ± 8,06	94,95 ± 8,39	93,31 ± 24,81
Ср. ночью, % от нормы	94,0 ± 11,85	88,88 ± 11,94	93,85 ± 10,78	85,60 ± 13,96

У больных с ГКМП в целом по группе отмечалась склонность к брадикардии. При этом изменения в частоте сердечных сокращений (ЧСС) имели тенденцию к нарастанию в динамике (табл. 1). Паузы ритма (более 1 с — до 1 года; более 1,1 с — до 6 лет; более 1,3 с — до 10 лет и более 1,5 с — в возрасте 10 лет и старше) наблюдали у 1/3 больных ГКМП. Они были в основном обусловлены синоатриальной блокадой II степени. У одного пациента была зарегистрирована атриовентрикулярная блокада II степени. При повторном обследовании наблюдалось увеличение числа пауз и их продолжительности. Так, при первом исследовании максимальная пауза у пациента подросткового возраста составила 1,7 с, при повторном — 1,9 с. У большинства детей с ГКМП встречались нарушения внутрижелудочковой проводимости различной степени выраженности.

Суправентрикулярная экстрасистолия при первом обследовании обнаружена у 10 пациентов. Регистрировали единичные суправентрикулярные экстрасистолы числом не более 80 за 1 сут, что не требовало назначения антиаритмической терапии. Несмотря на то, что у 9 больных наблюдались признаки наличия дополнительных проводящих путей (в виде феномена Вольфа–Паркинсона–Уайта (WPW) — у 5 и парциального синдрома предвозбуждения желудочков — у 4 детей), приступов пароксизмальной тахикардии не было зарегистрировано ни у одного пациента. При повторном исследовании увеличилось число детей ($n = 12$) с суправентрикулярной экстрасистолией, имелась тенденция к увеличению числа экстрасистол (до 94 за 1 сут). У 3 детей с феноменом WPW выявлены пароксизмы тахикардии продолжительностью от 8 с до 1,5 мин с максимальной ЧСС в пароксизме 162 уд/мин.

По данным литературы, желудочковые НРС ассоциируются с возникновением фатальных аритмий. У обследованных нами пациентов желудочковые НРС в начале исследования были установлены в 43,75% случаев ($n = 14$). При этом у 4 больных наблюдалась аритмия высоких градаций (IV–V по Lawn), что потребовало назначения антиаритмической терапии (верапамила или амиодарона). Терапия была эффективна у 2 детей. При этом у одного пациента при повторном обследовании экстрасистол зарегистрировано не было, у другого пациента отмечена частичная эффективность проводимой терапии: число желудочковых экстрасистол уменьшилось, хотя градация по Lawn осталась той же. У 1 больной на фоне приема верапамила наблюдался проаритмогенный эффект в виде увеличения числа экстрасистол (с 3350 до 11547 за 1 сут) и градации аритмии (с IV до V).

При повторном обследовании у 3 из 14 (21,4%) больных отмечалось нарастание градации аритмии с I по IV по Lawn. Данная динамика указывает на прогрессирующее течение заболевания.

Оценка динамики интервала Q–T имеет существенное значение, поскольку врожденные и приобретенные формы удлиненного интервала Q–T являются предикторами тяжелых нарушений ритма, которые, в свою очередь, могут привести к внезапной смерти больных [9]. В нашем исследовании по результатам ХМ ЭКГ удлинение интервала Q–T (максимально на 0,17 с) было первично зарегистрировано у 8 (25%) пациентов, при повторном обследовании — у 3 (9,38%) больных с максимальным удлинением Q–T на 0,14 с.

Состояние адаптационных возможностей организма больного определяется не только выраженностью нарушений ритма сердца и проводимости, но и динамикой изменения частоты сердечных сокращений в течение суток [10]. Наиболее неблагоприятные прогностические признаки в виде ригидного суточного циркадного профиля ЧСС, а также недостаточного прироста ЧСС во время бодрствования были отмечены у 3 пациентов при первичном обследовании и у 4 — при повторном.

Таким образом, анализ параметров ХМ ЭКГ свидетельствует о нарастании выраженности нарушений ритма сердца и проводимости у больных с ГКМП в динамике.

Посредством молекулярно-генетических методов были обследованы 32 ребенка с ГКМП и 150 подростков в качестве популяционного контроля.

Результаты распределения аллелей и генотипов у детей с ГКМП и в референтной группе представлены в табл. 2. Распределение частот исследованных аллелей и генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга (соответствие наблюдаемого полиморфизма ожидаемому) для всех исследуемых генов.

Статистически достоверные различия в частотах отдельных аллелей и генотипов для изучаемых полиморфных маркеров между группой больных с ГКМП и популяционным контролем были установлены только для полиморфизма M235T гена ангиотензиногена.

Исследованный полиморфизм представляет собой замену треонина на метионин в 235-й позиции белка ангиотензиногена. У обследованных нами больных ТТ-генотип и Т-аллели гена ангиотензиногена встречались чаще, чем в группе сравнения при обеих (необструктивной и обструктивной) формах заболевания, причем 50% детей с ГКМП были гомозиготами по Т-аллелю ($p = 0,005$). При этом Т-аллель гена AGT встречался досто-

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей генов ренина, ангиотензиногена, ангиотензинпревращающего фермента, рецептора ангиотензина II 1-го типа у детей с гипертрофической кардиомиопатией и в контроле

Ген ренина (G83A)	Частота аллелей, %		χ^2, p	Частота генотипов, %			Критерий Фишера, p		
	G	A		GG	GA	AA	GG	GA	AA
Популяционная выборка (n = 150)	87,66	12,34	2,56 $p = 0,11$	79,75	15,83	4,43	0,11	0,13	0,66
ГКМП (n = 32)	79,7	20,3		65,63	28,12	6,25			
Ген ангиотензиногена (M235T)	M	T	6,02 $p = 0,01$	MM	MT	TT	MM	MT	TT
Популяционная выборка (n = 150)	49,68	50,3		23,42	52,53	24,05	0,48	0,08	0,0049*
ГКМП (n = 32)	32,8	67,2		15,6	34,4	50			
Ген ангиотензин-превращающего фермента (I/D)	I	D	0,31 $p = 0,58$	II	ID	DD	II	ID	DD
Популяционная выборка (n = 150)	39,56	60,44		17,09	44,94	37,97	0,42	0,44	1,0
ГКМП (n = 32)	36,36	63,63		9,1	54,54	36,36			
Ген рецептора ангиотензина II 1-го типа AGTR1 (A1166C)	A	C	0,40 $p = 0,53$	AA	AC	CC	AA	AC	CC
Популяционная выборка (n = 150)	76,27	23,72		58,86	34,81	6,33	1,0	0,55	–
ГКМП (n = 32)	79,7	20,3		60,0	40,0	–			

Примечание. * p — достоверность различий при сравнении с группой популяционного контроля.

верно чаще у больных с ГКМП, чем в контроле ($\chi^2 = 6,02$; $df = 1$; $p = 0,01$; $OR = 2,02$; $95\%CI 1,14-3,57$). Анализ влияния исследованных полиморфизмов на выраженность нарушений сердечного ритма и проводимости не показал зависимости в отношении внутрижелудочковой проводимости, длительности пауз ритма, длительности интервала Q–T и суправентрикулярных НРС.

Ассоциация развития желудочковых НРС от полиморфизма генов PAC также была обнаружена только в отношении гена AGT. Так, при проведении анализа зависимости выявления желудочковой аритмии от генотипа M235T гена AGT установлено, что у больных, гомозиготных по аллелю T, желудочковая аритмия наблюдалась достоверно чаще, чем при наличии MT- и MM-генотипа ($p = 0,022$). Необходимо подчеркнуть, что нарушения ритма сердца высоких градаций (III–V по Lawn) выявлены только у пациентов с TT-генотипом. У пациентов с MT-генотипом максимально часто встречались НРС II градации по Lawn, а при MM-генотипе желудочковые аритмии были обнаружены у 2 из 5 пациентов и соответствовали I градации по Lawn. Эти данные, вероятно, свидетельствуют о влиянии M235T-полиморфизма AGT на возникновение желудочковой аритмии при ГКМП.

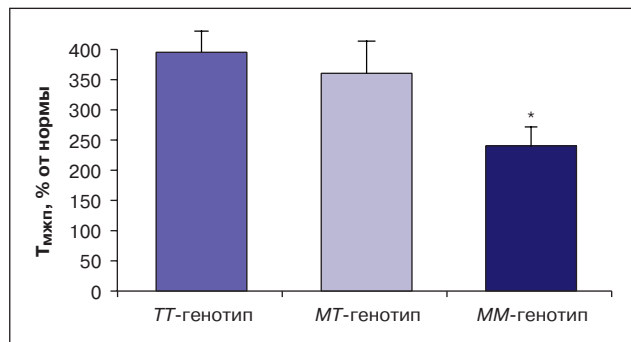
Несмотря на то, что всем пациентам с желудочковыми аритмиями III–V по Lawn была проведена антиаритмическая терапия, при повторном исследовании у ряда больных с генотипом TT не отмечалось положительной

динамики, у 2 детей появились пробежки желудочковой тахикардии. У 2 пациентов наблюдалось прогрессирование аритмии с I до IV градации по Lawn. Нарастание градации желудочковой аритмии в динамике мы выявили также у 2 пациентов с генотипом MT гена AGT (до III и IV). Все наблюдения подтверждают прогрессирующее течение заболевания. У детей, гомозиготных по аллелю M гена AGT, при повторном исследовании желудочковая аритмия не превышала градации I по Lawn.

Результаты наших исследований свидетельствуют о возможном влиянии полиморфизма M235T гена AGT на возникновение нарушений ритма сердца высоких градаций у детей с ГКМП.

В настоящее время доказано влияние M235T-полиморфизма гена ангиотензиногена на течение ряда сердечно-сосудистых заболеваний, при этом T-аллель рассматривается как неблагоприятный. Так, установлено, что T-аллель является независимым фактором риска развития коронарогенных заболеваний [11], установлена связь развития несемейной формы фибрилляции предсердий с генотипом TT гена ангиотензиногена [12]. Механизм влияния генотипов ангиотензиногена на развитие сердечно-сосудистых заболеваний окончательно не выяснен, но с аллелем T и генотипом TT ассоциирован более высокий уровень ангиотензиногена в плазме крови, а следовательно, ангиотензина I и ангиотензина II. Имеются данные, что ангиотензин II участвует в развитии фиброза миокарда [13, 14], из чего можно

Рис. Влияние полиморфизма гена ангиотензиногена M235T на толщину межжелудочковой перегородки у больных гипертрофической кардиомиопатией



Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении с ТТ-генотипом.
T_{мжп} — толщина межжелудочковой перегородки.

предположить, что генотип ТТ связан с большим распространением фиброзных изменений в миокарде, а также с нарушением проводящей системы сердца вследствие

выраженной гипертрофии и нарушения архитектоники кардиомиоцитов. Действительно, у пациентов с генотипом ТТ нами выявлена большая толщина межжелудочковой перегородки (T_{мжп}) и миокарда задней стенки левого желудочка (T_{мэслж}) ($p < 0,05$; рис.). Однако проведенный корреляционный анализ не показал зависимости НРС от T_{мжп} ($p = 0,2$) и T_{мэслж} ($p = 0,17$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная стратегия ведения больных ГКМП предполагает выделение группы высокого риска возникновения внезапной смерти для пристального наблюдения за ними и имплантации им кардиовертера-дефибриллятора в качестве первичной профилактики внезапной смерти [15–17]. Именно поэтому исследование M235T-полиморфизма гена ангиотензиногена может быть использовано в качестве дополнительного критерия при определении пациентов с ГКМП, угрожаемых по развитию аритмических осложнений, а также при разработке профилактических мероприятий.

REFERENCES

1. Tzelujko V. I. *J. Health of Ukraine*. 2007; 21: 22–23.
2. Tzeluyko V. I., Belostotzaya E. A. *J. Medicine of Urgent Conditions*. 2009; 1 (20).
3. Leontyeva I. V., Litvinova I. S., Danilenko H. V., Vertshenko E. G. *Vestnik of Arrhythmology*. 2000; 18: 26–27.
4. Golubenko M. V., Puzyrev V. P., Makeeva O. A., Pavlukova E. N. *Medical Genetics*. 2006; 5 (2): 20–28.
5. Marian A. J. *Curr. Opin Cardiol*. 2002; 17 (3): 242–252.
6. Belenkov Yu. N., Privalova E. V., Kaplunova V. Yu., Stambolskij D. W., Fomin A. A. *J. Cardiology*. 2010; 6: 27–33.
7. Ogimoto A., Hamada M., Nakura J., Miki T., Hiwada K. Relation between angiotensin-converting enzyme II genotype and atrial fibrillation in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J. Hum. Genet*. 2002; 47 (4): 184–189.
8. Topal N. P., Ozben B., Hancer V. S., Tanrikulu A. M., Dizkucukkaya R. F., Ali S., Basaran Y., Yesildag O. Polymorphisms of the angiotensin-converting enzyme and angiotensinogen gene in patients with atrial fibrillation. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011; 12 (4): 549–556.
9. Ostroumova O. D. *Russian Medical Journal*. 2001; 9 (18): 750.
10. Tikhomirova E. A. [Criteria of the prognosis and outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children. Ph.D. Thesis]. Moscow, 2007. 27 p.
11. Katsuya T., Koike G., Yee T. W., Sharpe N., Jackson R., Norton R., Horiuchi M., Pratt R. E., Dzau V. J., MacMahon S. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet*. 1995; 345: 1600–1603.
12. Tsai C. T., Lai L. P., Lin J. L. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation. *Circulation*. 2004; 109: 1640–1646.
13. Irvanian S., Dudley S. C. The renin–angiotensin–aldosterone system (RAAS) and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2008; 5 (6, Suppl. 1): 12–17.
14. Podzolkov V. I., Bulatov V. A. *Russian Medical Journal*. 2008; 16 (11): 1517–1523.
15. Maron B. J., Estes N. A. M. III, Maron M. S., Almquist A. K., Link M. S., Udelson J. Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2003; 107: 2872–2875.
16. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Circulation*. 2006; 114: 1088–1132.
17. Maron B. J., Spirito P., Win-Kuang S., Haas T. S., Formisano F., Link M. S., Epstein A. E., Almquist A. K., Daubert J. P., Thorsten L., Boriani G., Estes N. A. M., Favale S., Piccininno M., Winters S. L., Santini M., Betocchi S., Arribas F., Sherrid M. V., Buja G., Semsarian C., Bruzzi P. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA*. 2007; 298 (4): 405–412.