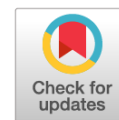


DOI: <https://doi.org/10.17816/fm16319>

EDN: PZIOET



# Этиопатогенез внезапной аутопсия-негативной смерти в разных возрастных группах: обзор

Д.В. Вдовина<sup>1</sup>, А.И. Кадыкова<sup>2,3</sup>, А.В. Буллик<sup>4</sup>, Р.В. Деев<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия;<sup>2</sup> Национальный центр спортивной медицины, Москва, Россия;<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;<sup>4</sup> Группа компаний «Медси», Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

Внезапная необъяснимая смерть представляет значительную диагностическую проблему в практике судебно-медицинской экспертизы. На современном этапе этиология и патогенез внезапной аутопсия-негативной смерти до конца не изучены. Интерпретация изменений строения сердца, имеющих неизвестное значение, отклонения в структуре и функционировании регуляторных систем головного мозга, целесообразность применения современных молекулярно-генетических методов посмертного исследования (молекулярной аутопсии) у погибших остаются основными нерешёнными диагностическими проблемами.

В настоящем обзоре систематизированы современные представления об этиопатогенетических механизмах внезапной аутопсия-негативной смерти в различных возрастных группах с акцентом на значимость применения молекулярной аутопсии в практике судебной медицины для установления точных причин смерти. Проанализированные источники литературы подтверждают исключительную важность комплексного подхода к постановке посмертного диагноза при внезапной аутопсия-негативной смерти. Одного лишь стандартного патологоанатомического или судебно-медицинского вскрытия зачастую недостаточно для установления причины смерти, поэтому современный протокол исследования необходимо расширять за счёт дополнительных методов. Учитывая гетерогенность группы внезапной аутопсия-негативной смерти, для установления причины смерти рекомендовано использовать мультидисциплинарный подход взаимодействия экспертов, генетиков и кардиологов. Интеграция высокотехнологичных методов в судебно-медицинскую практику позволяет преодолеть ограниченность стандартного протокола исследования и приблизиться к пониманию истинных причин внезапной смерти, а также даёт шанс предупредить её в семьях умершего.

**Ключевые слова:** внезапная аутопсия-негативная смерть; молекулярная аутопсия; регуляция дыхания; каналопатии; скрытые кардиомиопатии; внезапная сердечная смерть; обзор.

### Как цитировать:

Вдовина Д.В., Кадыкова А.И., Буллик А.В., Деев Р.В. Этиопатогенез внезапной аутопсия-негативной смерти в разных возрастных группах: обзор // Судебная медицина. 2025. Т. 11, № 4. С. 376–387. DOI: 10.17816/fm16319 EDN: PZIOET

DOI: <https://doi.org/10.17816/fm16319>

EDN: PZIOET

# Etiopathogenesis of Sudden Autopsy-Negative Death in Different Age Groups: A Review

Daria V. Vdovina<sup>1</sup>, Anastasya I. Kadykova<sup>2,3</sup>, Artem V. Bullikh<sup>4</sup>, Roman V. Deev<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia;<sup>2</sup> National Center of Sports Medicine, Moscow, Russia;<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;<sup>4</sup> "MEDSI" Group of Companies, Moscow, Russia

## ABSTRACT

A sudden unexplained death poses a significant challenge to forensic scientists. The etiology and pathogenesis of sudden autopsy-negative death are currently not well understood. Major diagnostic challenges include interpreting cardiac structural changes of unknown significance, identifying structural and functional aberrations in the brain's regulatory systems, and determining the relevance of advanced postmortem molecular genetic testing (molecular autopsy).

This review summarizes the current concepts of the etiopathogenetic mechanisms of sudden unexplained death in different age groups, focusing on using molecular autopsy in forensic medicine to determine the exact cause of death. The reviewed papers confirm the importance of a thorough postmortem diagnosis in cases of sudden autopsy-negative death. Standard clinical or forensic autopsy is often insufficient to establish the cause of death, so current autopsy protocols should be expanded to include additional methods. A multidisciplinary team of pathologists, geneticists, and cardiologists is required to determine the cause of sudden autopsy-negative death, as it could be caused by various conditions. The integration of advanced techniques into forensic practice helps overcome the limitations of standard autopsy protocols, providing more profound insights into the true causes of sudden death and offering an opportunity to prevent it in the victim's relatives.

**Keywords:** sudden autopsy-negative death; molecular autopsy; control of breathing; channelopathies; subclinical cardiomyopathies; sudden cardiac death; review.

### To cite this article:

Vdovina DV, Kadykova AI, Bullikh AV, Deev RV. Etiopathogenesis of Sudden Autopsy-Negative Death in Different Age Groups: A Review. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2025;11(4):376–387. DOI: 10.17816/fm16319 EDN: PZIOET

DOI: <https://doi.org/10.17816/fm16319>

EDN: PZIOET

# 不同年龄组解剖阴性的猝死：病因与发病机制综述

Daria V. Vdovina<sup>1</sup>, Anastasya I. Kadykova<sup>2,3</sup>, Artem V. Bullikh<sup>4</sup>, Roman V. Deev<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russia;<sup>2</sup> National Center of Sports Medicine, Moscow, Russia;<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;<sup>4</sup> "MEDSI" Group of Companies, Moscow, Russia

## 摘要

解剖阴性的猝死是法医学实践中的一项重大诊断难题。现阶段，其病因与发病机制尚未完全阐明。对于临床意义不明的心脏结构改变、脑部调控系统结构与功能的异常，以及在死者中应用现代分子遗传学方法（分子解剖）的必要性，仍是目前主要的未解诊断问题。

本综述系统梳理了不同年龄组解剖阴性的猝死的现代病因与发病机制观点，重点强调了分子解剖在法医学实践中对于确定确切死因的重要意义。所分析的文献资料证实，对此类死亡进行死后诊断时，采用综合方法具有至关重要的作用。仅依靠标准的病理解剖学或法医学尸检常不足以确定死因，因此现代研究方案有必要补充额外的检验方法。鉴于解剖阴性的猝死群体的异质性，建议采用由鉴定专家、遗传学家和心脏病学家共同参与的多学科协作模式来确定死因。将高科技手段整合到法医学实践中，能够克服标准检验规程的局限，有助于理解猝死的真实原因，并为其亲属（家族成员）提供预防此类猝死的机会。

**关键词：**解剖阴性的猝死；分子解剖；呼吸调节；通道病；隐匿性心肌病；心源性猝死；综述。

## 引用本文：

Vdovina DV, Kadykova AI, Bullikh AV, Deev RV. 不同年龄组解剖阴性的猝死：病因与发病机制综述. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2025;11(4):376–387. DOI: 10.17816/fm16319 EDN: PZIOET

收到: 22.09.2025

接受: 05.11.2025

发布日期: 31.12.2025

## ВВЕДЕНИЕ

Внезапная необъяснимая смерть представляет значительную диагностическую проблему в практике судебно-медицинской экспертизы. Согласно современным данным, внезапную аутопсия-негативную смерть (ВАНС) определяют как смерть, наступившую в течение часа от момента появления симптомов (или 24 ч при отсутствии свидетелей), не связанную с насилием или несчастным случаем, при которой стандартное макро- и микроскопическое исследование не выявляет причинно-значимых структурных изменений [1].

ВАНС можно классифицировать в зависимости от возраста погибшего:

- синдром внезапной внутриутробной смерти — для плодов на сроке от 25 нед. гестации;
- синдром внезапной смерти младенца — для детей от рождения до 1 года;
- синдром внезапной смерти молодых — от 1 года до 35 лет;
- синдром внезапной смерти взрослых — старше 35 лет [2, 3].

Мы считаем, что ВАНС зачастую не рассматривают в качестве окончательного диагноза в заключениях бюро судебно-медицинской экспертизы по определённым причинам:

- ВАНС не является самостоятельной нозологической единицей;
- «неустановленная причина смерти» сопряжена с юридическими рисками и её могут оспорить правоохранительные органы;
- отсутствие технической возможности установить точную причину ВАНС вследствие недостаточной оснащённости бюро судебно-медицинской экспертизы оборудованием для проведения сложных генетических и иммуногистохимических исследований.

Несмотря на достижения в области патологической анатомии, судебной медицины и молекулярной генетики на современном этапе, этиология и патогенез ВАНС до конца не изучены [1]. Интерпретация изменений строения сердца, имеющих неизвестное значение, отклонения в структуре и функционировании регуляторных систем головного мозга, целесообразность применения современных молекулярно-генетических методов посмертного исследования (молекулярной аутопсии) у погибших остаются основными нерешёнными диагностическими проблемами.

В обзоре систематизированы современные представления об этиопатогенетических механизмах ВАНС в различных возрастных группах с акцентом на значимость применения молекулярной аутопсии в практике судебной медицины для установления точных причин смерти.

## ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ ПЕРИОД: СИНДРОМ ВНЕЗАПНОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ СМЕРТИ

Синдром внезапной внутриутробной смерти — это поздняя внутриутробная гибель плода до его полного

изгнания или извлечения из организма матери на сроке  $\geq 25$  нед. беременности, которая является неожиданной с точки зрения анамнеза и необъяснимой после патолого-анатомического исследования плода, плаценты, пуповины и плодных оболочек [2]. Мертворождения встречаются в 1 из 150 нормальных беременностей, в свою очередь, они остаются необъяснимыми в 40–80% случаев. Предполагают, что основными причинами синдрома внезапной внутриутробной смерти являются наследственные заболевания сердца или патологические изменения нервных центров, обеспечивающих регуляцию дыхания [4].

### Кардиомиопатии

D. Merc и соавт. [5] проанализировали случаи необъяснимых мертворождений в период с 2015 по 2021 год с целью выявления моногенных заболеваний сердца. У 55 плодов на вскрытии не обнаружили значимых изменений, кроме того, для молекулярно-генетического анализа применяли панель из 98 генов, связанных с наследственными аритмическими синдромами, кардиомиопатиями и внезапной смертью молодых людей. В 89,5% случаев авторы выявили редкие варианты с неопределённой клинической значимостью в генах, потенциально связанных с мертворождением, причинно-следственная роль которых на данном этапе остаётся недоказанной. Фенотипы, ассоциированные с вариантами в обнаруженных генах представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Гены наследственных заболеваний сердца, в которых обнаружены варианты неопределённого клинического значения в случаях синдром внезапной внутриутробной смерти

Ген	Ассоциированные фенотипы
<i>CASQ2</i>	• катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия
<i>DSC2</i>	• аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка
<i>LDB3</i>	• дилатационная кардиомиопатия; • гипертрофическая кардиомиопатия; • некомпактный миокард левого желудочка
<i>MYH6</i>	• синдром слабости синусового узла; • дилатационная кардиомиопатия; • гипертрофическая кардиомиопатия
<i>LDB3</i>	• дилатационная кардиомиопатия; • гипертрофическая кардиомиопатия; • некомпактный миокард левого желудочка
<i>KCNF1</i>	• синдром удлинённого интервала Q–T
<i>SCN5A</i>	• дилатационная кардиомиопатия; • синдром Бругада; • синдром слабости синусового узла; • синдром удлинённого интервала Q–T; • семейная прогрессирующая блокада сердца; • семейная непрогрессирующая блокада сердца; • семейная фибрилляция предсердий; • семейная пароксизмальная фибрилляция желудочков

*Примечание.* Таблица составлена авторами на основании исследования M.D. Merc и соавт. [5].

Неизвестными остаются механизмы смерти плода у родителей с наследственными аритмическими синдромами. В 2020 году опубликованы данные многоцентрового исследования, включившего 148 беременностей с врождённым синдромом удлинённого интервала  $Q-T$  с установленными патогенными вариантами, из которых в 80 случаях диагноз установлен у матери, а в 23 — у отца. Аритмии у плодов практически не регистрировали, частота выкидышей в 2 раза превысила популяционную, тогда как частота мертворождений — в 8 раз. Из 110 рождённых живыми у 73 младенцев (66%) установлен диагноз синдром удлинённого интервала  $Q-T$ . Кроме того, вероятность внутриутробной смерти была значительно выше при наличии заболевания у матери [6].

### Регуляция дыхания плода

Дыхательная активность плода носит эпизодический характер и ингибируется в ответ на гипоксию, что является физиологической защитной реакцией. При синдроме внезапной внутриутробной смерти выявляют множественные аномалии в структурах ствола головного мозга, ответственных за регуляцию этого процесса [7]. К ним относят незрелость, гипоплазию или агенезию промежуточно-латерального ядра спинного мозга, комплекса пре-Бётцингера, ядра Кёлликера–Фьюза и ретротрапециевидного ядра [7–10]. Эти изменения могут приводить к «неготовности» плода к переходу на постнатальное дыхание. Также описаны патологические изменения в центральных хеморецептивных областях, таких как голубое пятно [11].

Учитывая высокую вариабельность строения дугообразного ядра продолговатого мозга, выявленную в случаях синдрома внезапной внутриутробной смерти, выдвинуто предположение о его значении в контроле дыхания и хеморецепции [12]. Позже сходные данные получены при исследовании дугообразного ядра у взрослых, умерших по установленным причинам. Это послужило основой для разделения функций ядер в патогенезе внезапной смерти [13]. В. Paradiso и соавт. [13] выдвинули гипотезу, согласно которой одни ядра могут вносить существенный вклад в регуляцию основных систем на протяжении всей жизни, тогда как другие, включая дугообразное и промежуточно-латеральное ядра, преимущественно функционируют в пренатальный период.

## СМЕРТЬ ДО ГОДА: СИНДРОМ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ МЛАДЕНЦА

Синдром внезапной смерти младенца определяют как необъяснимую после всесторонних исследований, включая анализ обстоятельств смерти, анамнеза и аутопсию, смерть, наступающую предположительно во сне [14].

Попыткой объяснить синдром внезапной смерти младенца при отсутствии анамнестической и структурной причин стала «гипотеза тройного риска», впервые

предложенная в 1994 году J.J. Filiano и соавт. [15]. Она предполагает, что синдром внезапной смерти младенца возникает при наличии трёх условий:

- уязвимость младенца (недоношенность, врождённые аномалии сердечной и дыхательной деятельности);
- критический период развития компонентов гомеостаза (вегетативного контроля, регуляции дыхания и сердечно-сосудистой деятельности, механизмов сна и бодрствования);
- экзогенный стрессорный фактор, включая сон в положении лёжа на животе или на боку, мягкую постель, одеяла, подушки и другие мягкие предметы рядом с местом для сна, совместный сон с родителями, курение и употребление алкоголя и/или наркотических веществ матерью во время беременности и после родов [15, 16].

Резюмируя известные данные, выделяют два наиболее частых варианта танатогенеза синдрома внезапной смерти младенца — респираторный и кардиальный [17].

### Наследственные заболевания сердца и метаболические синдромы

J. Neubauer и соавт. [18] провели исследование структуры синдрома внезапной смерти младенца в период с 1985 по 2014 год с использованием панели из 192 генов, ассоциированных с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями. В исследование включили 155 случаев смерти детей европейского происхождения в возрасте до года. В 20% случаев ( $n=31$ ) авторы выявили вероятно патогенный вариант гена, среди которых:

- в 9% случаев ( $n=14$ ) — гены, ассоциированные с наследственными каналопатиями;
- в 7% случаев ( $n=11$ ) — с кардиомиопатиями;
- в 2,5% случаев ( $n=4$ ) — гены, кодирующие белки соединительной ткани;
- в 1% случаев ( $n=2$ ) — ассоциированные с болезнью накопления гликогена и первичным системным дефицитом карнитина.

Среди наследственных каналопатий синдром Бругада и врождённый синдром удлинённого интервала  $Q-T$  выявляли в 2,5 и 1,4% случаев соответственно. В свою очередь, гены, ассоциированные с дилатационной и гипертрофической кардиомиопатиями, — в 2,1 и 1,4% соответственно [18].

В публикациях, посвящённых синдрому внезапной смерти младенца, доля обнаружения клинически значимых вариантов (патогенных и вероятно патогенных) в генах наследственных заболеваний сердца варьирует от 4,3 до 30% случаев [19–22].

Кроме того, в 1–5% случаев данный синдром может быть обусловлен недиагностированными наследственными метаболическими заболеваниями, среди которых наиболее часто выявляют нарушения окисления жирных кислот:

- дефекты переносчиков карнитина, включая первичный системный дефицит карнитина [23];
- дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы среднецепочечной [23, 24];

- дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы очень длинноцепочечной [23];
- множественный дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы [25].

В 1997 году М. El-Schahawi и соавт. [26] описали клинический случай синдрома внезапной смерти младенца у 3-месячной девочки, связанный с дефицитом миофосфорилазы (гликогеноз V типа, болезнь Мак-Ардля). Следует отметить, что при отсутствии ранней диагностики и профилактики около 20–25% детей с нарушением окисления жирных кислот погибают при первом же метаболическом кризе [27].

## Нарушения регуляции дыхания и пробуждения

Патогенез синдрома внезапной смерти младенца тесно связан с дисфункцией стволовых центров, контролирующих дыхание, хеморецепцию и цикл сон–бодрствование.

**Центры дыхания и пробуждения.** Предполагают, что у уязвимых младенцев в ответ на гипоксию ядро Кёлликера–Фьюза сохраняет фетальный тип реакции (торможение дыхания вместо его стимуляции), что может иметь фатальные последствия [7]. Это подтверждают нейрохимические изменения в виде аномальной экспрессии генов *BDNF* и *NeuN* в нейронах данного ядра. Также описаны гипоплазия и снижение нейрохимической активности дофаминергических структур, участвующих в реакции пробуждения, таких как чёрная субстанция и околосреднее серое вещество [7, 10, 28–30].

**Хеморецепция.** Хеморецепторы реагируют на изменения  $pO_2$ ,  $pCO_2$  и pH, модулируя дыхательный ритм.

В 3% случаев синдрома внезапной смерти младенца выявлены вероятно патогенные варианты в генах, кодирующих белки периферической и центральной хеморецепции (табл. 2) [31]. Ключевым геном является *RHOX2B*, патогенные и вероятно патогенные варианты которого обуславливают развитие синдрома врождённой центральной гиповентиляции, или синдрома «проклятия Ундины», — редкого заболевания, характеризующегося неадекватной реакцией на гиперкапнию во время сна [32].

## Изменения в нейротрансмиттерных системах

Активно обсуждают значение нарушений в серотонинергической системе ствола головного мозга. Медуллярная серотонинергическая система начинает формироваться в эмбриональном периоде, зачатки нейронов шва появляются на 5–7 нед. внутриутробного развития. К 20 нед. формируется «взрослая» топография серотонинергической системы ствола головного мозга, после чего она характеризуется незначительными количественными изменениями [33]. В случаях синдрома внезапной смерти младенца охарактеризованы полиморфизмы и эпигенетические изменения экспрессии гена-переносчика серотонина (*5-HTT*, *SLC6A4*), обеспечивающего обратный захват нейротрансмиттера и регуляцию его содержания в синаптической щели [34]. С использованием тканевой рецепторной автордиографии выявлено нарушение связывания серотонина с  $5-HT_{1A}$ - и  $5-HT_{2A/C}$ -рецепторами в ядрах продолговатого мозга, участвующих в хеморецепторных рефлексах, активации возбуждения при гипоксии и гиперкапнии, аутореанимации [35].

**Таблица 2.** Гены, кодирующие белки хеморецепторов дыхательной системы, рассматриваемые в патогенезе синдрома внезапной смерти младенца

Ген	Локализация белка	Локализация хеморецепторов	Чувствительность хеморецепторов
<i>KCNK9</i>	Калиевый канал TASK-3	Периферические хеморецепторы	$O_2/CO_2/H^+$
<i>KCNK3</i>	Калиевый канал TASK-1	Периферические хеморецепторы	$O_2/CO_2/H^+$
<i>OR51E2</i>	Обонятельный рецептор 51E2	Периферические хеморецепторы	$O_2/CO_2/H^+$
<i>KCNMA1</i>	Maxi-K <sup>+</sup> калиевый канал	Периферические хеморецепторы	Периферическая хеморецепция
<i>NDUFS2</i>	НАД: убихинон оксидоредуктаза	Периферические хеморецепторы	Периферическая хеморецепция
<i>KCNK5</i>	Калиевый канал TASK-2	Центральные хеморецепторы, ретротрапещиевидное ядро	$CO_2$
<i>GPR4</i>	Рецептор, связанный с G-белком, 4 (GPR4)	Центральные хеморецепторы, ретротрапещиевидное ядро	$CO_2$
<i>KCNJ16</i>	K <sup>+</sup> канал 5.1	Центральные хеморецепторы, голубое пятно	$CO_2$
<i>RHOX2B</i>	Фактор транскрипции RHOX2B	Центральные хеморецепторы, развитие ретротрапещиевидного ядра головного мозга	$CO_2$
<i>ATOH1</i>	Атональный гомолог 1 (фактор транскрипции ATOH1)	Центральные хеморецепторы, развитие ретротрапещиевидного ядра головного мозга	$CO_2$
<i>MESP2</i>	Белок, связывающий метилированные CpG участки ДНК	Центральные хеморецепторы, развитие голубого пятна головного мозга	$CO_2$

*Примечание.* Таблица заимствована из работы J. Neubauer и соавт. [31] с изменениями. Распространяется на условиях лицензии CC-BY 4.0.

Показан дефицит активирующих триптофангидроксилазу белков 14-3-3, потенциально связанный со снижением активности фермента и содержания серотонина в исследуемых областях головного мозга в случаях синдрома внезапной смерти младенца [36]. С целью оценки глобальной дисрегуляции серотониновой системы предложено измерение содержания 5-гидрокситриптофана (5-НТ), белка 14-3-3 и связанного с ним гликопротеина IX в тромбоцитах, структурно идентичного белкам, регулирующим синтез в головном мозге. У младенцев, умерших вследствие синдрома внезапной смерти, обнаружены более высокие концентрации 5-НТ и белков 14-3-3 внутри тромбоцитов по сравнению с контрольной группой, а также снижение содержания гликопротеина IX на мембранах. Выявленные изменения в будущем можно рассматривать в качестве потенциальных биомаркёров для диагностики и прогноза возникновения синдрома внезапной смерти младенца [37].

С целью изучения его патогенеза и непосредственной роли в нём серотонинергической системы головного мозга предложено две модели, основанные на факторах транскрипции, участвующих в развитии серотонинергических нейронов (транскрипционные факторы, кодируемые генами *LMX1B* и *Pet-1*). Мыши с дефицитом 5-НТ, нокаутированные по гену *LMX1B*, экспрессируемого в серотонинергических нейронах, и гену *Pet-1*. В первом случае в середине беременности у плода отсутствуют нейроны, вырабатывающие 5-НТ, в частности в центральной нервной системе. У животных, нокаутированных по гену *Pet-1*, нейроны, продуцирующие 5-НТ, присутствуют в центральной нервной системе, но большинство характеризуется нарушениями дифференцировки и отсутствием его нормальной выработки [38].

Потенциальными генами-кандидатами в патогенезе синдрома внезапной смерти младенца являются *ADCYAP1*, кодирующий нейропептид, активирующий аденилатциклазу (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide, PACAP) и *ADCYAP1R1*, кодирующий рецептор PAC1 [39]. PACAP — высококонсервативный многофункциональный и плейотропный нейропептид, обладающий разнообразными физиологическими функциями, включая участие в метаболической регуляции,

терморегуляции, адаптационных процессах, контроле дыхания, стресс-ответе, регуляции цикла сон-бодрствование, а также в поддержании иммунного гомеостаза. PACAP и вазоактивный интестинальный пептид имеют два неспецифических рецептора, а именно VPAC1 и VPAC2, в то время как рецептор PAC1 (PAC1R) избирательно реагирует на PACAP [40]. Сигнальные пути с известными физиологическими функциями, активируемые PACAP представлены в табл. 3. Нейропептид участвует в бронходилатации и поддержании ритма дыхания через воздействие на комплекс пре-Бётцингера. В случаях синдрома внезапной смерти младенца выявлены полиморфизмы и варианты неопределённой клинической значимости генов *ADCYAP1* и *ADCYAP1R1*. По сравнению с контрольной группой обнаружено более высокое содержание PACAP в дорсальном ядре шва среднего мозга и более низкое PAC1 в одноимённом ядре продолговатого мозга [41].

## ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА АРИТМОГЕННОГО ГЕНЕЗА

ВАНС занимает значительную долю в структуре причин смерти у лиц в возрасте от 1 года до 35 лет (табл. 4) [42–48]. Основным механизмом внезапной смерти в этой возрастной группе при структурно нормальном сердце по данным макро- и микроскопического исследований и отсутствии анамнеза эпилепсии является аритмогенный (93%). Синонимом ВАНС в таких случаях является синдром внезапной аритмической смерти [1, 50].

Профиль наследственных каналопатий, ассоциированных с внезапной аритмической смертью, аналогичен синдрому внезапной смерти младенца, более редкими находками, описанными в некоторых исследованиях, являются полиморфизм генов *CALM1*, *IRX3*, синдром дефицита высвобождения кальция и наличие голландского гаплотипа *DPP6* [51–54]. В случае, когда молекулярно-генетическое исследование не позволяет выявить причинно-следственную связь между внезапной смертью и аритмией в структурно нормальном сердце, это состояние определяют как идиопатическая фибрилляция желудочков [55].

**Таблица 3.** Сигнальные пути, связанные с G-белками и опосредованные нейропептидом, активирующим аденилатциклазу, и их известные физиологические функции

Сигнальные пути	Рецепторы	Эффекты активации
Путь аденилатциклазы/ 3',5'-циклического аденозин монофосфата (цАМФ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAC1R;</li> <li>• VPAC1;</li> <li>• VPAC2</li> </ul>	Стимуляция стволовых нервных клеток и дифференцировки нейробластов, нейритогенеза, регуляция развития мозжечка, модуляция синаптической пластичности, способствование выживаемости нейронов
Путь фосфолипазы C/Ca <sup>2+</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAC1R</li> </ul>	Миграция клеток, нейропластичность, высвобождение медиаторов и нейрогормонов
Путь связывания белка, активируемого цАМФ (CREB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAC1R;</li> <li>• VPAC1;</li> <li>• VPAC2</li> </ul>	Ускорение дифференцировки клеток, повышение секреции нейромедиаторов и нейрогормонов в гипоталамусе

*Примечание.* Таблица составлена авторами на основании исследования D. Tóth и соавт. [40].

**Таблица 4.** Внезапная аритмическая смерть в структуре внезапной сердечной смерти

Авторы	Годы	Страна	Случаи ВСС, <i>n</i>	Случаи ВАС, <i>n</i>	Возраст, лет	Доля ВАС, %	Выборка
G. Finocchiaro и соавт. [42]	1994–2022	Соединённое Королевство	756	474	10–19	63	Все случаи ВСС
M.N. Sheppard и соавт. [43]	1994–2021	Соединённое Королевство	7214	3821	0–100	53	Все случаи ВСС
K. Rücklová и соавт. [44]	2014–2019	Чехия	245	29	1–40	31	Все случаи ВСС
F.J. Ha и соавт. [45]	2000–2016	Австралия	1925	385	10–35	20	Все случаи ВСС, связанные с физической нагрузкой
G. Finocchiaro и соавт. [46]	1994–2022	Соединённое Королевство	848	385	—	45	Спортсмены
T.H. Lynge и соавт. [47]	2000–2009	Дания	1362	259–735	1–49	19–54	Все случаи ВСС
G. Finocchiaro и соавт. [48]	1994–2014	Соединённое Королевство	357	149	7–67	42	Спортсмены
R. Margey и соавт. [49]	2005–2007	Ирландия	116	31	15–35	36	Все случаи ВСС

*Примечание.* ВАС — внезапная аритмическая смерть; ВСС — внезапная сердечная смерть.

### Наследственные каналопатии, ассоциированные с внезапной аритмической смертью

Данная группа включает первичные электрические заболевания сердца, при которых отсутствуют структурные изменения миокарда.

*Синдром удлинённого интервала Q–T* — наиболее частая причина внезапной аритмической смерти, обусловленная нарушением реполяризации желудочков вследствие дисфункции калиевых или натриевых каналов. Три основных генетических подтипа (LQTS1, LQTS2, LQTS3), связанные с генами *KCNQ1*, *KCNH2* и *SCN5A*, составляют до 90% всех случаев и имеют специфические триггеры для развития аритмий (табл. 5) [56–59].

*Синдром короткого интервала Q–T* — это каналопатия, в основе которой лежит нарушение реполяризации мембраны кардиомиоцитов и уменьшение рефрактерного периода, проявляющаяся аномальным укорочением интервала Q–T на электрокардиограмме (ЭКГ), и характеризующаяся высоким риском развития предсердных и желудочковых тахикардий. Выявлено шесть подтипов синдрома короткого интервала Q–T в соответствии

с девятью вариантами в шести различных генах (*KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ1*, *CACNA1C*, *CACNB2*, *CACNA2D1*), кодирующих белки калиевых и кальциевых ионных каналов мембран кардиомиоцитов и характеризующихся ауто-сомно-доминантным типом наследования в большинстве случаев [60].

*Синдром Бругада* — это заболевание, проявляющееся наличием на ЭКГ признаков блокады правой ножки пучка Гиса и подъёма сегмента ST в правых прекардиальных отведениях (V<sub>1</sub>–V<sub>3</sub>), и характеризующееся развитием фатальных нарушений сердечного ритма [61]. Данный синдром отмечают до 20% случаев внезапной смерти у молодых людей без структурных изменений сердца. Более 300 патогенных вариантов, связанных с синдромом Бругада, обнаружены в 19 генах, кодирующих натриевые, калиевые и кальциевые каналы, а также белки, связанные с ними. Большинство диагностированных случаев, подтверждённых данными молекулярно-генетических исследований, выявляют патогенные варианты в гене *SCN5A*. Заболевание наследуется по ауто-сомно-доминантному типу, однако у пациентов можно наблюдать переменную экспрессивность и сниженную пенетрантность. Несмотря на информацию о причинных генах, связанных

**Таблица 5.** Характеристика основных типов синдрома удлинённого интервала Q–T

Тип	Ген	Белок	Группа риска	Провоцирующий фактор
LQTS1	<i>KCNQ1</i>	α-Субъединица калиевого канала KV7.1 клеточной мембраны кардиомиоцитов	Мужчины от 5 до 15 лет, женщины от 13 до 20 лет	Физическая нагрузка, эмоциональные переживания
LQTS2	<i>KCNH2</i>	α-Субъединица калиевого канала KV11.1 клеточной мембраны кардиомиоцитов	Женщины от 12 до 13 лет, мужчины от 1 года до 13 лет	Слуховые и зрительные раздражители
LQTS3	<i>SCN5A</i>	α-Субъединица натриевого ионного канала NaV1.5 клеточной мембраны кардиомиоцитов	Мужчины с детского возраста и в течение всей жизни, женщины с молодого возраста и в течение всей жизни	Сон, отдых

*Примечание.* Таблица составлена авторами на основании исследований [56–59].

с этим заболеванием, 65–70% клинически диагностированных случаев остаются без установленной генетической причины [62].

*Катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия* — заболевание, характеризующееся нормальной ЭКГ в покое и возникновением желудочковых аритмий при физической нагрузке, выраженных эмоциональных реакциях, стрессе или стимуляции адренергической системы. Клинически это проявляется рецидивирующими желудочковыми экстрасистолами, полиморфной желудочковой тахикардией и/или двунаправленной желудочковой тахикардией, которые обычно возникают при частоте сердечных сокращений свыше 120 в мин. При катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии обнаружены варианты в двух генах, кодирующих белки, регулирующие содержание внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах: гена рецептора рианодина 2 (*RYR2*) и кальсеквестрина 2 (*CASQ2*). *RYR2*-связанная форма наследуется по аутосомно-доминантному типу и является причиной большинства случаев катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии (55–65%). Заболевание, ассоциированное с геном *CASQ2*, напротив, наследуется по аутосомно-рецессивному типу и является причиной примерно 5% случаев заболевания. Данную патологию наиболее часто встречают в возрасте от 2 до 21 года, однако сообщали о случаях проявления симптомов у взрослых до 40 лет. При полиморфизме гена *RYR2* средний возраст начала симптомов составляет примерно 10 лет, соотношение мужчин и женщин 1:1. При вариантах в гене *CASQ2* средний возраст начала симптомов составляет примерно 7 лет, а соотношение мужчин и женщин 1:1 [63].

## Префенотипические (аритмогенные) стадии кардиомиопатий

Наследственные кардиомиопатии традиционно ассоциируются с выраженными структурными изменениями сердца, однако в последние годы показано, что некоторые формы могут протекать субклинически и приводить к внезапной смерти ещё до развития явных морфоструктурных изменений [64]. В частности, для гипертрофической, дилатационной и аритмогенной кардиомиопатий описана «прекардиомиопатическая» (аритмогенная) фаза — период, когда явных макроскопических признаков болезни нет, но имеется склонность к фатальным аритмиям. В исследовании, проведённом в Сиднее в 2023 году (Австралия) [65], авторы проанализировали 91 случай внезапной смерти лиц от 1 года до 64 лет (период 1997–2020 гг.), при которых сердце было либо структурно нормальным, либо имело минимальные неопределённые изменения. В 22% случаях ( $n=20$ ) обнаружены клинически значимые генетические варианты; из них 70% ( $n=14$ ) ассоциированы с различными кардиомиопатиями (*FLNC*, *PKP2*, *DSP*, *ACTN2*, *TTN*, *MYH7*, *NKX2-5*, *RIT1*). Это подтверждает, что наследственные кардиомиопатии могут стать причиной ВАНС даже при отсутствии очевидных морфологических критериев заболевания.

## НЕРЕШЁННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Проанализированные источники литературы подтверждают исключительную важность комплексного подхода к постановке посмертного диагноза при ВАНС. Одно лишь стандартного патологоанатомического или судебно-медицинского вскрытия зачастую недостаточно для установления причины смерти, поэтому современный протокол исследования необходимо расширить за счёт дополнительных методов [66]. В случаях синдромов внезапной внутриутробной смерти и смерти младенцев чрезвычайно информативно целенаправленное гистологическое и иммуногистохимическое исследование ключевых нейрональных центров ствола головного мозга, ответственных за дыхание и гомеостаз.

Молекулярная аутопсия — посмертное молекулярно-генетическое исследование, которое постепенно становится более распространённым методом в современной судебно-медицинской практике [67]. Интеграция геномных технологий в протокол посмертной диагностики повышает долю этиологически верифицированных случаев внезапной смерти и одновременно создаёт основания для реализации профилактической повестки судебной медицины [68]. Идентификация патогенных или вероятно патогенных вариантов у умершего позволяет организовать адресное медико-генетическое консультирование родственников первой линии, каскадный скрининг на семейные мутации и проведение превентивных вмешательств, включая имплантацию кардиовертера-дефибриллятора (по показаниям), фармакотерапию и коррекцию модифицируемых факторов риска [69]. Таким образом, экспертное заключение выходит за рамки исключительно констатирующей функции и приобретает выраженное социально-медицинское значение, ориентированное на охрану здоровья членов семьи умершего.

Однако внедрение молекулярной аутопсии в рутинную судебно-медицинскую практику сопряжено с определёнными проблемами.

- Во-первых, по нашему мнению, это экономические и организационные ограничения: высокая стоимость высокопроизводительного секвенирования и необходимость создания специализированных референс-центров с соответствующим оборудованием и кадровым обеспечением.
- Во-вторых, существует фундаментальная научная проблема интерпретации полученных данных. Обнаружение вариантов с неопределённой клинической значимостью в генах-кандидатах может не прояснить, а, наоборот, усложнить экспертную оценку причины смерти, требуя проведения сложных функциональных тестов и семейного анализа, что выходит за рамки стандартного исследования [1].
- В-третьих, мы считаем, что особую актуальность приобретают медико-юридические и этические вопросы. Отсутствует чёткий правовой регламент, определяющий обязанности судебно-медицинского эксперта по информированию родственников о выявленной генетической

патологии. Кроме того, не определён порядок передачи генетической информации, затрагивающей интересы третьих лиц, а также протоколы защиты этих данных и обеспечения врачебной тайны в отношении как умершего, так и его семьи. Разработка соответствующей нормативно-правовой базы является необходимым условием для полноценной интеграции генетических технологий в судебно-медицинскую деятельность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия внезапная смерть, в том числе и аутопсия-негативная, приобрела более чёткую структуру причин, которую постепенно уточняют по мере активного внедрения в практику новых методов диагностики. Использование специальных методик позволяет выявлять ранее скрытые морфологические изменения и клинически значимые генетические варианты, лежащие в основе таких случаев. Учитывая гетерогенность группы ВАНС, для установления причины смерти рекомендовано использовать мультидисциплинарный подход взаимодействия экспертов, генетиков и кардиологов. Интеграция высокотехнологичных методов в судебно-медицинскую практику позволяет преодолеть ограниченность стандартного протокола исследования и приблизиться к пониманию истинных причин внезапной смерти, а также даёт шанс её предупредить в семьях умершего.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Д.В. Вдовина — концепция работы, сбор и анализ литературных данных, написание текста рукописи; А.И. Кадыкова — сбор и анализ литературных данных, научное редактирование рукописи; А.В. Буллик, Р.В. Деев — концепция работы, научное руководство и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

**Этическая экспертиза.** Неприменимо.

**Источники финансирования.** Работа проведена на основании государственного контракта № 107.003.25.14 от 20.06.2025: «Исследование молекулярно-генетических предикторов длительной спортивной карьеры

и эпигенетических модификаций генома спортсменов сборных команд Российской Федерации» (шифр: «Карьера-25-27»).

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** При создании настоящей работы авторы использовали таблицу (Гены, кодирующие белки хеморецепторов дыхательной системы, рассматриваемые в патогенезе синдрома внезапной смерти младенца в табл. 2), заимствованную из работы J. Neubauer и соавт. [31] с изменениями (распространяется на условиях лицензии CC-BY 4.0).

**Доступ к данным.** Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима.

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

**Рассмотрение и рецензирование.** Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена в соответствии с процедурой fast-track. В рецензировании участвовали два члена редакционной коллегии журнала.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contributions:** D.V. Vdovina: conceptualization, investigation, formal analysis, writing—original draft; A.I. Kadykova: investigation, formal analysis, writing—review & editing; A.V. Bullikh, R.V. Deev: conceptualization, supervision, writing—review & editing. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Ethics approval:** Not applicable.

**Funding sources:** The work was performed as a part of Government Contract No. 107.003.25.14 Research into Molecular Genetic Predictors of a Long-Term Sports Career and Epigenetic Modifications of the Genomes of Russian National Team Athletes (code: Career-25-27) dated June 20, 2025.

**Disclosure of interests:** The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality:** In this work, the authors used Table 2 Genes Encoding Respiratory Chemoreceptor Proteins Implicated in the Pathogenesis of Sudden Infant Death Syndrome, which was adapted from Neubauer et al. [31] and distributed under a CC-BY 4.0 license.

**Data availability statement:** The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work.

**Generative AI:** No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

**Provenance and peer-review:** This article was submitted unsolicited and reviewed following the fast-track procedure. The peer-review process involved two members of the Editorial Board.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40):3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262 EDN: SQYGEE
- Ottaviani G. Defining sudden infant death and sudden intrauterine unexpected death syndromes with regard to anatomic-pathological examination. *Frontiers in Pediatrics*. 2016;4:103. doi: 10.3389/fped.2016.00103
- Ottaviani G, Ramos SG. Autopsy for medical diagnostics: finding the cause of sudden unexpected death through investigation of the cardiac conduction system by serial sections. *Diagnostics*. 2023;13(11):1919. doi: 10.3390/diagnostics13111919 EDN: YVKAQO
- Ottaviani G, Buja LM. Update on congenital heart disease and sudden infant/perinatal death: from history to future trends. *Journal of Clinical Pathology*. 2017;70(7):555–562. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204326
- Merc MD, Kotnik U, Peterlin B, Lovrecic L. Further exploration of cardiac channelopathy and cardiomyopathy genes in stillbirth. *Prenatal Diagnosis*. 2024;44(9):1062–1072. doi: 10.1002/pd.6616 EDN: JEVDOY
- Cuneo BF, Kaizer AM, Clur SA, et al. Mothers with long QT syndrome are at increased risk for fetal death: findings from a multicenter international study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;222(3):263.e1–263.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2019.09.004 EDN: OQOPOC
- Lavezzi AM. A New Theory to explain the underlying pathogenetic mechanism of sudden infant death syndrome. *Frontiers in Neurology*. 2015;6:220. doi: 10.3389/fneur.2015.00220
- Lavezzi AM, Corna MF, Mehboob R, Matturri L. Neuropathology of the intermediolateral nucleus of the spinal cord in sudden unexplained perinatal and infant death. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2010;28(2):133–138. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2010.01.001 EDN: MXYCQH

9. Lavezzi AM, Maturri L. Functional neuroanatomy of the human pre-Bötzing complex with particular reference to sudden unexplained perinatal and infant death. *Neuropathology*. 2007;28(1):10–16. doi: 10.1111/j.1440-1789.2007.00824.x
10. Lavezzi AM, Corna MF, Maturri L. Disruption of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) immunoreactivity in the human Kölliker-Fuse nucleus in victims of unexplained fetal and infant death. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014;8:648. doi: 10.3389/fnhum.2014.00648 EDN: UVDKWX
11. Lavezzi AM, Alfonsi G, Maturri L. Pathophysiology of the human locus coeruleus complex in fetal/neonatal sudden unexplained death. *Neurological Research*. 2013;35(1):44–53. doi: 10.1179/1743132812Y.000000108
12. Maturri L, Mauri M, Ferrero ME, Lavezzi AM. Unexpected Perinatal Loss versus Sids—a Common Neuropathologic Entity. *The Open Neurology Journal*. 2008;02(1):45–50. doi: 10.2174/1874205X00802010045
13. Paradiso B, Ferrero S, Thiene G, Lavezzi AM. Variability of the medullary arcuate nucleus in humans. *Brain and Behavior*. 2018;8(11):e01133. doi: 10.1002/brb3.1133
14. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, et al. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics*. 2004;114(1):234–238. doi: 10.1542/peds.114.1.234 EDN: HEAGJD
15. Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: the triple-risk model. *Neonatology*. 1994;65(3–4):194–197. doi: 10.1159/000244052
16. Jullien S. Sudden infant death syndrome prevention. *BMC Pediatrics*. 2021;21(S1):320. doi: 10.1186/s12887-021-02536-z EDN: GBNDFW
17. Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. *National guidelines for risk assessment and prevention of sudden cardiac death*. 2nd ed. Moscow: Medpraktika-M; 2018. ISBN: 978-5-98803-397-4 (In Russ.) EDN: OGVYR
18. Neubauer J, Lecca MR, Russo G, et al. Post-mortem whole-exome analysis in a large sudden infant death syndrome cohort with a focus on cardiovascular and metabolic genetic diseases. *European Journal of Human Genetics*. 2017;25(4):404–409. doi: 10.1038/ejhg.2016.199 EDN: YWPPFN
19. Gray B, Tester DJ, Wong LCH, et al. Noncardiac genetic predisposition in sudden infant death syndrome. *Genetics in Medicine*. 2019;21(3):641–649. doi: 10.1038/s41436-018-0131-4
20. Köffer J, Scheiper-Welling S, Verhoff MA, et al. Post-mortem genetic investigation of cardiac disease-associated genes in sudden infant death syndrome (SIDS) cases. *International Journal of Legal Medicine*. 2020;135(1):207–212. doi: 10.1007/s00414-020-02394-x EDN: WEWXCL
21. Cazzato F, Coll M, Grassi S, et al. Investigating cardiac genetic background in sudden infant death syndrome (SIDS). *International Journal of Legal Medicine*. 2024;138(6):2229–2237. doi: 10.1007/s00414-024-03264-6 EDN: BBKJYH
22. Tester DJ, Wong LCH, Chanana P, et al. Cardiac genetic predisposition in sudden infant death syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(11):1217–1227. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.030
23. Pryce JW, Weber MA, Heales S, et al. Tandem mass spectrometry findings at autopsy for detection of metabolic disease in infant deaths: postmortem changes and confounding factors. *Journal of Clinical Pathology*. 2011;64(11):1005–1009. doi: 10.1136/jclinpath-2011-200218
24. Kaku N, Ihara K, Hirata Y, et al. Diagnostic potential of stored dried blood spots for inborn errors of metabolism: a metabolic autopsy of medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Journal of Clinical Pathology*. 2018;71(10):885–889. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204962
25. Hung LY, Mak CM, Foo KC, et al. Dried blood spot postmortem metabolic autopsy with genotype validation for sudden unexpected deaths in infancy and childhood in Hong Kong. *Cureus*. 2024;16(6):e62347. doi: 10.7759/cureus.62347 EDN: EHOEKO
26. El-Schahawi M, Bruno C, Tsujino S, et al. Sudden infant death syndrome (SIDS) in a family with myosphosphorylase deficiency. *Neuromuscular Disorders*. 1997;7(2):81–83. doi: 10.1016/s0960-8966(97)00424-0
27. Gandaeva LA, Basargina EN, Davydova YI, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and lactic acidosis in a child with acyl-CoA dehydrogenase 9 deficiency. Review of the literature and clinical observation. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2023;4(4):215–225. doi: 10.46563/2686-8997-2023-4-4-215-225 EDN: NARQPB
28. Lavezzi AM, Mehboob R, Alfonsi G, Ferrero S. Substantia nigra abnormalities provide new insight on the neural mechanisms underlying the sleep-arousal phase dysfunctions in sudden infant death syndrome. *ASN Neuro*. 2020;12(1). doi: 10.1177/1759091420962695 EDN: KUSGJX
29. Lavezzi AM. Altered development of mesencephalic dopaminergic neurons in SIDS: new insights into understanding sudden infant death pathogenesis. *Biomedicines*. 2021;9(11):1534. doi: 10.3390/biomedicines9111534 EDN: FHWUQQ
30. Lavezzi AM, Mehboob R. The mesencephalic periaqueductal gray, a further structure involved in breathing failure underlying sudden infant death syndrome. *ASN Neuro*. 2021;13(1). doi: 10.1177/17590914211048260 EDN: JQOXOZ
31. Neubauer J, Forst AL, Warth R, et al. Genetic variants in eleven central and peripheral chemoreceptor genes in sudden infant death syndrome. *Pediatric Research*. 2022;92(4):1026–1033. doi: 10.1038/s41390-021-01899-4 EDN: PPJJTD
32. Amiel J, Laudier B, Attié-Bitach T, et al. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene *PHOX2B* in congenital central hypoventilation syndrome. *Nature Genetics*. 2003;33(4):459–461. doi: 10.1038/ng1130
33. Kinney HC, Bervilleau RA, Trachtenberg FL, et al. The development of the medullary serotonergic system in early human life. *Autonomic Neuroscience*. 2007;132(1–2):81–102. doi: 10.1016/j.autneu.2006.11.001 EDN: MBFBBT
34. Pfisterer N, Meyer-Bockenamp F, Qu D, et al. Sudden infant death syndrome revisited: serotonin transporter gene, polymorphisms and promoter methylation. *Pediatric Research*. 2021;92(3):694–699. doi: 10.1038/s41390-021-01773-3 EDN: MGPYYT
35. Haynes RL, Trachtenberg F, Darnall R, et al. Altered 5-HT2A/C receptor binding in the medulla oblongata in the sudden infant death syndrome (SIDS): Part I. Tissue-based evidence for serotonin receptor signaling abnormalities in cardiorespiratory- and arousal-related circuits. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2023;82(6):467–482. doi: 10.1093/jnen/nlad030 EDN: TFRLOA
36. Broadbelt KG, Rivera KD, Paterson DS, et al. Brainstem deficiency of the 14-3-3 regulator of serotonin synthesis: a proteomics analysis in the sudden infant death syndrome. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2012;11(1):M111.009530. doi: 10.1074/mcp.M111.009530
37. Frelinger AL, Haynes RL, Goldstein RD, et al. Dysregulation of platelet serotonin, 14-3-3, and GPIX in sudden infant death syndrome. *Scientific Reports*. 2024;14(1):11092. doi: 10.1038/s41598-024-61949-9 EDN: BUGBUA
38. Massey CA, Kim G, Corcoran AE, et al. Development of brainstem 5-HT1A receptor-binding sites in serotonin-deficient mice. *Journal of Neurochemistry*. 2013;126(6):749–757. doi: 10.1111/jnc.12311
39. Stalley E, Waters KA, Machaalani R. Genes involved in paediatric apnoea and death based on knockout animal models: Implications for sudden infant death syndrome (SIDS). *Paediatric Respiratory Reviews*. 2022;44:53–60. doi: 10.1016/j.prrv.2021.09.003
40. Tóth D, Simon G, Reglódi D. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and sudden infant death syndrome: a potential model for investigation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(20):15063. doi: 10.3390/ijms242015063 EDN: FSXYVI
41. Huang J, Waters KA, Machaalani R. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide (PACAP) and its receptor 1 (PAC1) in the human infant brain and changes in the sudden infant death syndrome (SIDS). *Neurobiology of Disease*. 2017;103:70–77. doi: 10.1016/j.nbd.2017.04.002
42. Finocchiaro G, Radaelli D, D'Errico S, et al. Sudden cardiac death among adolescents in the United Kingdom. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;81(11):1007–1017. doi: 10.1016/j.jacc.2023.01.041 EDN: ROSBKA
43. Sheppard MN, Westaby J, Zullo E, et al. Sudden arrhythmic death and cardiomyopathy are important causes of sudden cardiac death in the UK: results from a national coronial autopsy database. *Histopathology*. 2023;82(7):1056–1066. doi: 10.1111/his.14889 EDN: BHOCVC
44. Rücklová K, Dobiáš M, Bílek M, et al. Burden of sudden cardiac death in persons aged 1–40 years in the Czech Republic. *Central European Journal of Public Health*. 2022;30(1):58–64. doi: 10.21101/cejph.a6793 EDN: XZPQUJ
45. Ha FJ, Han HC, Sanders P, et al. Sudden cardiac death related to physical exercise in the young: a nationwide cohort study of Australia. *Internal Medicine Journal*. 2022;53(4):497–502. doi: 10.1111/imj.15606 EDN: LUOHIO

46. Finocchiaro G, Radaelli D, D'Errico S, et al. Ethnicity and sudden cardiac death in athletes: insights from a large United Kingdom registry. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2024;31(12):1518–1525. doi: 10.1093/eurjpc/zwae146 EDN: TPQKSS
47. Lynge TH, Nielsen JL, Risgaard B, et al. Causes of sudden cardiac death according to age and sex in persons aged 1–49 years. *Heart Rhythm*. 2023;20(1):61–68. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.08.036 EDN: ZXXIBF
48. Finocchiaro G, Papadakis M, Robertus JL, et al. Etiology of Sudden Death in Sports. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(18):2108–2115. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.062
49. Margey R, Roy A, Tobin S, et al. Sudden cardiac death in 14- to 35-year olds in Ireland from 2005 to 2007: a retrospective registry. *Europace*. 2011;13(10):1411–1418. doi: 10.1093/europace/eur161
50. Pigolkin Yul, Kaktursky LV, Shilova MA, Globa IV. *Forensic diagnostics of sudden death in young people*. Moscow: Russian Academy of Sciences; 2018. ISBN: 978-5-907036-46-8 (In Russ.) doi: 10.31857/S9785907036468000001 EDN: WSBNBF
51. Marsman RF, Barc J, Beekman L, et al. A Mutation in *CALM1* encoding calmodulin in familial idiopathic ventricular fibrillation in childhood and adolescence. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(3):259–266. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.091
52. Koizumi A, Sasano T, Kimura W, et al. Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, *IRX3*, cause lethal cardiac arrhythmias. *European Heart Journal*. 2015;37(18):1469–1475. doi: 10.1093/eurheartj/ehv449
53. Roston TM, Wei J, Guo W, et al. Clinical and functional characterization of ryanodine receptor 2 variants implicated in calcium-release deficiency syndrome. *JAMA Cardiology*. 2022;7(1):84. doi: 10.1001/jamacardio.2021.4458 EDN: SACKRT
54. Alders M, Koopmann TT, Christiaans I, et al. Haplotype-sharing analysis implicates chromosome 7q36 harboring *DPP6* in familial idiopathic ventricular fibrillation. *The American Journal of Human Genetics*. 2009;84(4):468–476. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.02.009
55. Haissaguerre M, Nademanee W, Hocini M, et al. The spectrum of idiopathic ventricular fibrillation and j-wave syndromes. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2019;11(4):699–709. doi: 10.1016/j.ccep.2019.08.011 EDN: YHVSWH
56. Kutiyfa V, Daimee UA, McNitt S, et al. Clinical aspects of the three major genetic forms of long QT syndrome (LQT1, LQT2, LQT3). *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2018;23(3):e12537. doi: 10.1111/anec.12537
57. Skinner JR, Winbo A, Abrams D, et al. channelopathies that lead to sudden cardiac death: clinical and genetic aspects. *Heart, Lung and Circulation*. 2019;28(1):22–30. doi: 10.1016/j.hlc.2018.09.007
58. Wang M, Peterson DR, Pagan E, et al. Assessment of absolute risk of life-threatening cardiac events in long QT syndrome patients. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9:988951. doi: 10.3389/fcvm.2022.988951 EDN: SHXROD
59. Wilde AAM, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart*. 2021;108(5):332–338. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318259 EDN: TMPMGC
60. Dewi IP, Dharmadhati BB. Short QT syndrome: The current evidences of diagnosis and management. *Journal of Arrhythmia*. 2020;36(6):962–966. doi: 10.1002/joa3.12439 EDN: HETHAU
61. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;20(6):1391–1396. doi: 10.1016/0735-1097(92)90253-j
62. Moras E, Gandhi K, Narasimhan B, et al. Genetic and molecular mechanisms in Brugada syndrome. *Cells*. 2023;12(13):1791. doi: 10.3390/cells12131791 EDN: XADHYC
63. Pérez-Riera AR, Barbosa-Barros R, de Rezende Barbosa MPC, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, an update. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2017;23(4):e12512. doi: 10.1111/anec.12512
64. Pigolkin YI, Shilova MA, Berezovskiy DP, et al. Molecular genetic basis of sudden cardiac death in the young with cardiomyopathy of various origins. *Forensic Medical Expertise*. 2019;62(3):48–53. doi: 10.17116/sudmed20196203148 EDN: HSDZOZ
65. Isbister JC, Nowak N, Yeates L, et al. Concealed cardiomyopathy in autopsy-inconclusive cases of sudden cardiac death and implications for families. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;80(22):2057–2068. doi: 10.1016/j.jacc.2022.09.029 EDN: IQCUND
66. Ali Alghamdi M, Alrasheedi A, Alghamdi E, et al. Molecular autopsy by proxy in preconception counseling. *Clinical Genetics*. 2021;100(6):678–691. doi: 10.1111/cge.14049 EDN: ORBCMHI
67. Orličková J, Zeman M, Vojtišek T, Slabý O. The importance of molecular autopsy in forensic medicine. *Cas Lek Cesk*. 2022;161(5):207–211. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/365841954\\_](https://www.researchgate.net/publication/365841954_)
68. Bonilla JC, Parra-Medina R, Chaves JJ, et al. La autopsia molecular en la muerte súbita cardiaca. *Archivos de Cardiología de México*. 2018;88(4):306–312. doi: 10.1016/j.acmx.2018.06.001
69. Rajan D, Skjelbred T, Hadberg Lynge T, Tfelt-Hansen J. Sudden cardiac death and the role of postmortem genetic testing in unexplained cases. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2025;25(6):441–448. doi: 10.1016/j.ipej.2025.11.005 EDN: JOBDID

## ОБ АВТОРАХ

\* **Кадыкова Анастасия Игоревна;**

адрес: Россия, 121059, Москва, ул. Б. Дорогомиловская, д. 5;

ORCID: 0000-0003-2996-6194;

eLibrary SPIN: 8764-6577;

e-mail: KadykovaAI@sportfmba.ru

**Вдовина Дарья Владимировна;**

ORCID: 0009-0005-0993-9430;

eLibrary SPIN: 5876-3149;

e-mail: darya.vlvdovina@gmail.com

**Буллич Артём Владимирович**, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-2843-5650;

eLibrary SPIN: 2964-0498;

e-mail: bullich83@mail.ru

**Деев Роман Вадимович**, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-8389-3841;

eLibrary SPIN: 2957-1687;

e-mail: romdey@gmail.com

## AUTHORS' INFO

\* **Anastasya I. Kadykova**, MD;

address: 5 B. Drogomilovskaya st, Moscow, Russia, 121059;

ORCID: 0000-0003-2996-61941;

eLibrary SPIN: 8764-6577;

e-mail: KadykovaAI@sportfmba.ru

**Daria V. Vdovina**;

ORCID: 0009-0005-0993-9430;

eLibrary SPIN: 5876-3149;

e-mail: darya.vlvdovina@gmail.com

**Artem V. Bullikh**, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-2843-5650;

eLibrary SPIN: 2964-0498;

e-mail: bullich83@mail.ru

**Roman V. Deev**, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0001-8389-3841;

eLibrary SPIN: 2957-1687;

e-mail: romdey@gmail.com

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author