

# **PCSK9/Lp(a)-опосредованная нейродегенерация: новая мультидисциплинарная модель патогенеза болезни Альцгеймера**

**Автор:** Гапонцев Виталий Владимирович, независимый исследователь, г. Москва

**Дата:** 19 мая 2026 года

**Статус:** Препринт. Приглашение к междисциплинарному диалогу.

---

## **Краткое резюме**

**Введение.** Автор не является профессиональным врачом или нейробиологом. Настоящая работа выполнена независимым исследователем, изучающим проблему нейродегенерации в факультативном формате, и представляет собой приглашение к междисциплинарному диалогу.

**Суть гипотезы.** Болезнь Альцгеймера — это не изолированная патология мозга, а системный процесс, в котором три внешних «входа» (PCSK9/Lp(a)-сосудистый, APOE4-генетический и кишечный) сходятся в единый финальный каскад: HIF-1 $\alpha$  → норадреналин → РКА → гиперфосфорилирование тау → нейродегенерация. Предложен персонализированный протокол «Четыре эшелона», использующий уже существующие в клинической практике вмешательства. Все предлагаемые методы имеют подтверждённую безопасность и применяются по другим показаниям. Автор открыт к критике, замечаниям и совместной проверке модели.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, PCSK9, липопротеин(a), Lp(a), инклизипан, церебральная микроангиопатия, ствол мозга, брадикардия, кардионейроабляция, голубое пятно, норадреналин, тау-белок, гиперфосфорилирование тау, РКА-путь, HIF-1 $\alpha$ , гипоперфузия, глимфатическая система, гематоэнцефалический барьер, LRP1, APOE4, липополисахарид, кишечная проницаемость, пероксинитрит, N-ацетилцистеин, мультидисциплинарная модель.

# 1. Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) остаётся одной из главных нерешённых проблем современной медицины. По данным ВОЗ, более 55 миллионов человек в мире страдают деменцией, и к 2050 году это число может утроиться. Несмотря на десятилетия исследований и миллиардные инвестиции, ни один препарат не показал способности останавливать или обращать вспять нейродегенеративный процесс. Антиамилоидные антитела (леканемаб, донанемаб) замедляют прогрессирование лишь на 27–35% при раннем назначении, что оставляет необъяснённым более половины патогенеза.

Настоящая работа не претендует на статус законченной научной теории. Автор — независимый исследователь, не являющийся профессиональным врачом или нейробиологом, изучающий проблему нейродегенерации в факультативном формате. Данная публикация представляет собой **приглашение к междисциплинарному диалогу**.

Автор с уважением признаёт вклад предшествующих исследований, которые сформировали современное понимание БА:

- **Амилоидная гипотеза** (Hardy & Selkoe, 1992; Karran & De Strooper, 2016) установила центральную роль А $\beta$  в патогенезе.
- **Тау-гипотеза** (Braak & Braak, 1991; Iqbal et al., 2005) описала стадийность распространения тау-патологии и её корреляцию с когнитивным снижением.
- **Сосудистая гипотеза** (de la Torre, 2004; Iadecola, 2019) продемонстрировала, что гипоперфузия предшествует и усугубляет нейродегенерацию.
- **Нейровоспалительная гипотеза** (Heneka et al., 2015; Leng & Edison, 2021) раскрыла роль микроглии и TLR4-пути.
- **Концепция «сердечно-мозговой оси»** активно разрабатывается в последние годы.

Автор не предлагает отказ от этих теорий, а предлагает **надстройку**, которая связывает их в единую патогенетическую последовательность, объясняя, что именно запускает каждый из этих каскадов.

---

## 2. Суть гипотезы

Болезнь Альцгеймера (по крайней мере, её спорадические формы) — это системный процесс, в котором три внешних «входа» и внутренний порочный круг взаимно усиливают друг друга, сходясь в одной точке.

**Три входа в общий каскад:**

Вход	Первичный драйвер	Ключевой механизм
<b>I. PCSK9/Lp(a)-сосудистый</b>	Генетическое или возрастное повышение PCSK9 и/или Lp(a)	Микроангиопатия → гипоксия ствола
<b>II. APOE4-генетический</b>	Ген APOE4	Плохая очистка крови от ЛПС и Lp(a)
<b>III. Кишечный</b>	Повышенная кишечная проницаемость	ЛПС в системном кровотоке

**Точка схождения всех трёх входов:**

HPF-1 $\alpha$  → норадреналин → PKA → гиперфосфорилирование тау (p-Tau) → нейродегенерация

---

## 3. Три входа: детальное описание

### Вход I: PCSK9/Lp(a)-сосудистый

**Драйвер:** генетически детерминированное или возрастное повышение PCSK9 и/или Lp(a).

#### Каскад:

PCSK9 $\uparrow$  + Lp(a) $\uparrow$  → системная церебральная микроангиопатия → реальная гипоперфузия ствола мозга (пенетрирующие артерии — концевые, без коллатералей, самое низкое перфузионное давление) → нейроны ствола напрямую чувствуют нехватку кислорода (NTS, ретикулярная формация, дорсальное ядро вагуса — сами ишемизированы) → NTS + ретикулярная формация передают сигнал тревоги в Locus Coeruleus (LC): «В стволе гипоксия!» → LC активирован → компенсаторный выброс норадреналина → параллельное повреждение дорсального ядра вагуса → БРАДИКАРДИЯ → усугубление гипоперфузии → усиление сигнала

тревоги → ХРОНИЧЕСКИЙ ИЗБЫТОК НОРАДРЕНАЛИНА →  $\beta$ 2-рецепторы → цАМФ → РКА → ГИПЕРФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ТАУ

**Ключевой клинический признак:** повышенный анализ на Липопротеин (а) — Lp(a), брадикардия и сосудистые очаги на МРТ предшествуют когнитивным нарушениям.

---

## Вход II: APOE4-детерминированный

**Драйвер:** ген APOE4 (гомозиготный или гетерозиготный).

### Каскад:

APOE4 (потеря Cys112) → слабая очистка крови от ЛПС и Lp(a) → накопление ЛПС-ЛПНП комплексов → проникновение через ГЭБ → активация TLR4 на микроглии → iNOS → NO +  $O_2^-$  → ПЕРОКСИНИТРИТ (ONOO<sup>-</sup>) → блок Комплекса IV митохондрий → ПСЕВДОГИПОКСИЯ → HIF-1 $\alpha$  → норадреналин → РКА → p-Tau

**Важное уточнение:** у носителей APOE4 уровень PCSK9 в ликворе повышен на 61.3% даже при нормальном системном PCSK9 (Picard et al., 2024), что создаёт дополнительный механизм повреждения.

**Ключевой клинический признак:** потеря обоняния как ранний симптом. Брадикардия не характерна.

---

## Вход III: Кишечно-ЛПС-опосредованный

**Драйвер:** повышенная кишечная проницаемость («дырявый кишечник») из-за возраста, дисбиоза, хронических запоров, гипоацидного гастрита.

### Каскад:

Дисбиоз → ЛПС в системном кровотоке → связывание с ЛПНП и Lp(a) → транспорт через ГЭБ (особенно в зоне Area Postrema ствола) → TLR4 → iNOS → NO +  $O_2^-$  → ONOO<sup>-</sup> → блок Комплекса IV → ПСЕВДОГИПОКСИЯ → HIF-1 $\alpha$  → норадреналин → РКА → p-Tau

**Важное уточнение:** этот механизм работает, даже если ген PCSK9 и APOE4 в норме. Однако ЛПС сам по себе стимулирует экспрессию PCSK9 через NF- $\kappa$ B, замыкая порочный круг: ЛПС → PCSK9 $\uparrow$  → больше ЛПНП → больше транспорта для ЛПС.

**Ключевой клинический признак:** желудочно-кишечные симптомы (запор) и потеря обоняния предшествуют когнитивным нарушениям на годы. Брадикардия не характерна на ранних стадиях.

---

#### 4. Комбинированные варианты («идеальный шторм»)

У реальных пациентов эти три входа часто сочетаются:

<b>Комбинация</b>	<b>Что происходит</b>	<b>Прогноз без лечения</b>
<b>PCSK9 + APOE4</b>	Сосудистое повреждение + плохая очистка от ЛПС + высокий PCSK9 в мозге	Наиболее агрессивное течение
<b>PCSK9 + кишечник</b>	Сосудистое повреждение + высокая ЛПС-нагрузка	Быстрое прогрессирование
<b>APOE4 + кишечник</b>	Плохая очистка от ЛПС + высокая ЛПС-нагрузка	Ускоренное прогрессирование
<b>Все три</b>	Максимальная нагрузка по всем путям	Самое быстрое и агрессивное течение
<b>Только кишечник</b>	Только ЛПС-нагрузка, без генетических факторов	Медленное, но неуклонное прогрессирование

---

## 5. Точка схождения: единый финальный каскад

Независимо от того, какой вход первичен, все три пути сходятся на одном механизме:

Вход	Что стабилизирует HIF-1 $\alpha$	Тип гипоксии	Где
<b>PCSK9/Lp(a)</b>	Реальная гипоксия (брадикардия → гипоперфузия)	Реальная	Локально в стволе
<b>APOE4</b>	Псевдогипоксия (ONOO <sup>-</sup> → блок Комплекса IV) + PCSK9 $\uparrow$ в мозге	Псевдо	Равномерно по мозгу
<b>Кишечник</b>	Псевдогипоксия (ЛПС → ONOO <sup>-</sup> → блок Комплекса IV)	Псевдо	Равномерно по мозгу
<b>Комбинация</b>	Оба механизма одновременно	Реальная + псевдо	Ствол + весь мозг

### Общий финал:

HIF-1 $\alpha$  → норадреналин →  $\beta$ 2-рецепторы → цАМФ → РКА → гиперфосфорилирование ТАУ → нейрофибрилярные клубки → НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИЯ

## 6. Клиническая картина в зависимости от входа

Симптом	PCSK9-сосудистый	APOE4-генетический	Кишечный
<b>Брадикардия</b>	Характерна (ранний признак)	Не характерна	Не характерна (на ранних стадиях)
<b>Аритмия</b>	Характерна	Не характерна	Не характерна

Симптом	PCSK9- сосудистый	APOE4- генетический	Кишечный
<b>Потеря обоняния</b>	Возможно, менее выражена	Характерна (ранний признак)	Характерна (ранний признак)
<b>Запор</b>	Может быть (вагусная дисфункция)	Не характерен	Характерен (ранний признак)
<b>Сосудистые очаги на МРТ</b>	Характерны	Могут отсутствовать	Могут отсутствовать
<b>Кальциевый индекс</b>	Высокий при нормальном ЛПНП	Может быть нормальным	Может быть нормальным

## 7. Терапевтический протокол «Четыре эшелона»

### Принцип персонализации

Выбор приоритетных эшелонов и их очередность зависят от того, какой вход (или входы) доминирует у конкретного пациента. При комбинированных вариантах задействуются все четыре эшелона.

### Критические правила взаимодействия

Правило	Обоснование
<b>Энтеросгель разносить с ЛЮБЫМИ другими препаратами минимум на 2 часа</b>	Сорбент свяжет и выведет лекарство
<b>L-тироксин — строго натощак, за 30–60 минут до еды, отдельно от всех</b>	Пища и другие препараты снижают всасывание на 40–70%

Правило	Обоснование
<b>НАС (N-ацетилцистеин) — после еды</b>	Может раздражать слизистую желудка
<b>Мелатонин (таблетки) — за 30–60 минут до сна; Мелатонин (инфузии) — по протоколу</b>	Таблетки должны совпадать с естественным пиком; инфузии — в стационаре
<b>Пропранолол — после еды</b>	Снижает риск гипотонии
<b>Статины — вечером</b>	Ночной синтез холестерина максимален
<b>Инклизиран — подкожно, День 0, День 90, далее каждые 6 месяцев</b>	Время суток не имеет значения

## Эшелон 1: ЖКТ — связывание ЛПС и восстановление барьера

**Цель:** убрать источник системного воспаления.

Препарат	Механизм	Порядок	Длительность
<b>Энтеросгель</b>	Связывание ЛПС в просвете кишки	<b>Этап 1.</b> Первый шаг, до подключения других эшелонов. Разносить с другими препаратами на 2 часа	7–10 дней
<b>Бутират натрия</b>	Восстановление плотных контактов эпителия	<b>Этап 2.</b> После или параллельно с Энтеросгелем	3 месяца
<b>Цинк-L-карнозин</b>	Заживление слизистой	<b>Этап 2.</b> Параллельно с Бутиратом	1 месяц

Препарат	Механизм	Порядок	Длительность
Макрогол / лактулоза	Нормализация стула (осмотически, без стимуляции)	По потребности, на любом этапе	По потребности

## Эшелон 2: Липиды — снижение транспорта для ЛПС и защита сосудов

**Цель:** убрать транспортные средства для доставки ЛПС в мозг и остановить сосудистое повреждение.

Препарат	Целевой показатель	Механизм	Порядок	Длительность
Инклисиран	Lp(a) > 50 мг/дл; или АРОЕ4-носительство; или признаки микроангиопатии при нормальном ЛПНП	Ингибитор PCSK9. Снижает синтез PCSK9 в печени → увеличивает количество рецепторов ЛПНП → снижает ЛПНП и Lp(a) → уменьшает транспорт ЛПС и сосудистое воспаление	<b>Приоритет при PCSK9-сосудистом и АРОЕ4-входах.</b> Может быть начат параллельно с Эшелон 1	День 0, День 90, далее каждые 6 мес

Препарат	Целевой показатель	Механизм	Порядок	Длительность
<b>Аторвастатин / Розувастатин</b>	Апо-В > 0.9 г/л; ЛПНП > 2.6 ммоль/л	Снижают синтез холестерина в печени → уменьшают количество транспортных частиц для ЛПС	Подключается при повышенных показателях. Вечерний приём	Постоянно
<b>Эзетимиб</b>	ЛПНП выше целевого, несмотря на статины	Ингибитор всасывания холестерина в кишечнике. Не конкурирует с Энтросгелем	Добавляется к статинам при недостаточном эффекте	Постоянно

**Почему инклисиран может быть полезен даже при нормальном Lp(a):**

1. АРОЕ4-носители имеют повышенный PCSK9 в ликворе (+61.3%) даже при нормальном системном уровне.
  2. ЛПС стимулирует экспрессию PCSK9 через NF-κB — инклисиран разрывает этот круг.
  3. Дополнительное снижение ЛПНП и Lp(a) уменьшает доставку ЛПС в мозг.
  4. PCSK9 напрямую активирует NF-κB в эндотелии — инклисиран обладает противовоспалительным эффектом независимо от липидного профиля.
-

### Эшелон 3: Сердце — устранение брадикардии и восстановление перфузии

**Цель:** убрать реальную гипоксию ствола, разорвать порочный круг «брадикардия → гипоперфузия → гипоксия».

Метод	Показание	Порядок	Длительность
<b>Мониторинг пульса и метанефринов</b>	Всем пациентам с подозрением на PCSK9-сосудистый вход	<b>Параллельно с Эшелонами 1 и 2.</b> Оценка через 3 месяца	Постоянно
<b>Кардионейроабляция</b>	Брадикардия сохраняется через 3 месяца терапии, несмотря на инклизирован	<b>После Эшелонов 1 и 2,</b> если брадикардия не ушла	Однократно
<b>Пропранолол</b>	Метанефрины остаются высокими после абляции; или при аритмии на фоне симпатической гиперактивации	<b>После абляции</b> или по решению кардиолога	По показаниям

### Эшелон 4: Мозг — нейтрализация ONOO<sup>-</sup> и защита нейронов

**Цель:** нейтрализовать пероксинитрит, восстановить митохондрии, блокировать норадреналин-тау каскад.

Препарат	Механизм	Порядок	Длительность
<b>N-ацетилцистеин (NAC)</b>	Донатор цистеина → синтез глутатиона → ловушка ONOO <sup>-</sup>	Подключается на любом этапе. После еды	Курсами / постоянно
<b>Мексидол</b>	Субстрат для обхода Комплекса IV (сукцинат)	Параллельно с NAC	Курсами
<b>Мелатонин</b> (инфузии или таблетки)	Scavenger ONOO <sup>-</sup> + восстановление циркадных ритмов. Форма зависит от клинической ситуации	Таблетки: за 30–60 минут до сна. Инфузии: по протоколу	Постоянно или курсами
<b>Коэнзим Q10</b>	Поддержка электрон-транспортной цепи	Параллельно с Мексидолом	Курсами
<b>Пропранолол</b>	Блокада β2-рецепторов → остановка норадреналин-тау каскада	<b>После оценки метанефринов.</b> Если норадреналин остаётся высоким	По показаниям

## 8. Последовательность подключения эшелонов (общая логика)

ЭТАП 1 (немедленно):

- |— Эшелон 1 (ЖКТ): Энтеросгель → Бутират + Цинк-L-карнозин
- |— Эшелон 2 (Липиды): Инклисиран (день 0)
- |— Мониторинг: дневник пульса и давления, метанефрины в моче

ЭТАП 2 (через 7–10 дней):

- |— Эшелон 1: завершение Энтеросгеля, продолжение Бутирата и Цинка
- |— Эшелон 4 (Мозг): подключение НАС, Мексидола, Мелатонина (форма по ситуации), Q10
- |— Мониторинг: продолжение

ЭТАП 3 (через 3 месяца):

- |— Оценка динамики пульса и метанефринов
- |— Если брадикардия ушла → наблюдение, Эшелон 3 не нужен
- |— Если брадикардия сохраняется → Эшелон 3: кардионейроабляция

ЭТАП 4 (после абляции, если потребовалась):

- |— Повторная оценка метанефринов
  - |— Если метанефрины высоки → добавление Пропранолола
- 

## 9. Обсуждение

### Почему антиамилоидная терапия даёт скромный эффект

Антиамилоидные антитела (леканемаб, донанемаб) удаляют уже сформировавшиеся амилоидные бляшки. Однако они не устраняют причину, по которой амилоид начал накапливаться. Если данная гипотеза верна, то амилоид — это не первопричина, а **следствие** трёх upstream-процессов: нарушения глимфатического клиренса из-за гипоперфузии, нарушения LRP1-опосредованного транспорта через ГЭБ из-за PCSK9, и хронического нейровоспаления. Без устранения этих upstream-факторов антиамилоидная терапия будет давать лишь частичный и временный эффект.

## Почему брадикардия — не случайная находка

В стандартной клинической практике брадикардия у пациента с когнитивными нарушениями рассматривается как отдельное кардиологическое состояние. Данная модель предполагает, что брадикардия — это **ключевое промежуточное звено** патогенеза, особенно при PCSK9-сосудистом входе. Устранение брадикардии (через кардионейроабляцию) может восстановить церебральную перфузию и разорвать порочный круг.

## Значение для персонализации терапии

Предлагаемая модель позволяет **стратифицировать пациентов** по доминирующему входу:

- **PCSK9-сосудистый вход:** приоритет — инклисиран + мониторинг брадикардии
- **APOE4-генетический вход:** приоритет — инклисиран + НАС + мелатонин
- **Кишечный вход:** приоритет — Энтеросгель + Бутират + нормализация стула
- **Комбинированные варианты:** все четыре эшелона

Такой подход может сделать терапию БА более целенаправленной и эффективной.

---

## 10. Проверяемые предсказания

№	Предсказание	Метод проверки
1	3-нитротирозин (маркер ONOO <sup>-</sup> ) повышен в ликворе при БА	ELISA / масс-спектрометрия
2	ЛПС плазмы коррелирует с 3-нитротирозином в ликворе	LAL-тест + ELISA
3	Lp(a) повышен у пациентов с БА и коррелирует с p-Tau 217	Иммунотурбидиметрия + иммуноанализ

№	Предсказание	Метод проверки
4	У APOE4-носителей PCSK9 в ликворе повышен и коррелирует с Lp(a) плазмы	Иммуноанализ
5	Инклисиран снижает p-Tau 217 у пациентов с повышенным Lp(a)	РКИ
6	Инклисиран снижает p-Tau 217 у APOE4-носителей даже при нормальном Lp(a)	РКИ
7	Кардионейрообляция улучшает церебральную перфузию на МРТ	ASL-перфузия
8	Комбинация «аносмия + запор + брадикардия» — специфичный продромальный синдром	Клиническое наблюдение
9	Протокол «4 эшелона» замедляет прогрессирование MCI	Пилотное исследование

## 11. Ограничения

Автор признаёт следующие ограничения настоящей работы:

1. **Вся цепочка как единое целое не проверена.** Каждое звено по отдельности имеет подтверждения в научной литературе, однако полная последовательность от PCSK9/Lp(a) до тау-патологии никогда не тестировалась в проспективном исследовании.
2. **Автор не является профессиональным врачом или нейробиологом.** Данная работа выполнена независимым исследователем, изучающим проблему в факультативном формате. Это накладывает ограничения на интерпретацию некоторых клинических аспектов.
3. **Протокол «Четыре эшелона» не прошёл клинических испытаний.** Все предлагаемые вмешательства имеют подтверждённую безопасность и применяются по другим показаниям, однако их комбинация и эффективность именно при БА не изучались.

4. **Отсутствует экспериментальная валидация ключевых механизмов.** В частности, не проверено, что устранение гипоксии прекращает HIF-1 $\alpha$ -зависимую экспрессию PCSK9 в мозге.
- 

## 12. Заключение

Автор не утверждаем, что нашел «лекарство от Альцгеймера». автор предлагает **проверяемую, фальсифицируемую модель**, которая впервые объединяет данные кардиологии, липидологии, неврологии, гастроэнтерологии и нейровизуализации в единую патогенетическую цепь с персонализацией по входу.

Особенность модели — **три входа в общий каскад**. Автор признаём, что не все пациенты с БА одинаковы. У одного — брадикардия и высокий Lp(a), мы предлагаем инклизипан и, возможно, абляцию. У другого — потеря обоняния, запор и нормальный Lp(a), автор предлагает начинать с кишечника и NAC.

Все предлагаемые вмешательства уже существуют в клинической практике. Это делает возможным проведение пилотных исследований без длительной и дорогостоящей разработки новых молекул.

**Настоящая публикация — приглашение к диалогу.** Автор открыт к критике, замечаниям, предложениям и сотрудничеству. Любая обратная связь от коллег — кардиологов, неврологов, липидологов, гастроэнтерологов, специалистов по нейровизуализации — будет принята с благодарностью.

---

## 13. Список литературы

1. **Титов В.Н., Камышова Е.С., Амелюшкина В.А. и др.** Липопротеин(а): диагностическое значение, клинические перспективы и терапевтические мишени. *Кардиология*. 2022;62(5):68-77.
2. **Ежов М.В., Сергиенко И.В., Арутюнов Г.П. и др.** Липопротеин(а) как фактор сердечно-сосудистого риска: современные подходы к диагностике и лечению. Российские рекомендации. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;(2):5-27.

3. **Ежов М.В., Близнюк С.А., Ахмеджанов Н.М.** Инклизиран — новый ингибитор PCSK9 на основе малых интерферирующих РНК: от молекулы к клинической практике. *Кардиология*. 2021;61(12):72-81.
4. **Иллариошкин С.Н.** Болезнь Альцгеймера: новые горизонты диагностики и лечения. *Неврологический журнал*. 2020;25(4):4-13.
5. **Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Танашян М.М.** Сосудистые когнитивные нарушения и деменция: современные подходы к диагностике и лечению. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(2):5-14.
6. **Чехонин В.П., Гурина О.И., Дмитриева Т.Б. и др.** Молекулярные механизмы нарушения гематоэнцефалического барьера при нейродегенеративных заболеваниях. *Нейрохимия*. 2017;34(3):195-208.
7. **Рзаев Ф.Г., Сапина А.И., Ужахова Х.М. и др.** Кардионейроабляция — новый подход в лечении брадиаритмий. *Вестник аритмологии*. 2024;31(2):45-53.
8. Adorni M.P., Ruscica M., Ferri N., et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, brain cholesterol homeostasis and potential implications in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019;11:120.
9. Zimetti F., Caffarra P., Ronda N., et al. Increased PCSK9 cerebrospinal fluid concentrations in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2019;67(3):893-900.
10. Picard C., Miron J., Miron G., et al. Influence of APOE4 genotype on PCSK9-lipids association in cerebrospinal fluid and serum of patients in the Alzheimer's disease continuum. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2024;102(2):394-405.
11. Han J., et al. Excessive norepinephrine exposure accelerates tau pathology by overactivating tau kinases PKA and GSK3 $\beta$ . *Alzheimer's Research & Therapy*. 2024.
12. Braak H., Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*. 1991;82(4):239-259.
13. Ehrenberg A.J., Nguy A.K., Theofilas P., et al. Quantifying the accretion of hyperphosphorylated tau in the locus coeruleus and dorsal raphe nucleus. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2017;43(5):393-408.
14. Pachon J.C., Pachon E.I., Pachon J.C., et al. Cardioneuroablation—new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005;7(1):1-13.
15. Pachon J.C., Pachon E.I., Santillana T.G., et al. Long-term evaluation of the vagal denervation by cardioneuroablation using Holter and heart rate variability. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2020;13(12):e008808.

16. Iliff J.J., Wang M., Liao Y., et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Science Translational Medicine*. 2012;4(147):147ra111.
17. Nedergaard M., Goldman S.A. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science*. 2020;370(6512):50-56.
18. de la Torre J.C. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *The Lancet Neurology*. 2004;3(3):184-190.
19. Iadecola C., Gottesman R.F. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension. *Circulation Research*. 2019;124(7):1025-1044.
20. Jiang C., Li G., Huang P., et al. The gut microbiota and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017;58(1):1-15.
21. Smith M.A., Harris P.L.R., Sayre L.M., et al. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*. 1997;17(8):2653-2657.
22. Butterfield D.A., Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2019;20(3):148-160.
23. Ray K.K., Wright R.S.,