

# Антиоксидантная терапия в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом в остром и восстановительном периоде

Белова Ю.А., Котов С.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва  
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

*Проблема совершенствования терапии больных с ишемическим инсультом (ИИ) остается актуальной, несмотря на широкое использование в последние годы методов лекарственной и механической реваскуляризации. Одним из патогенетических механизмов ИИ является окислительный стресс как один из компонентов повреждения ткани мозга в остром периоде и фактор, препятствующий процессам репарации и нейропластичности в восстановительном периоде. Это является обоснованием применения препаратов антиоксидантного действия в остром и восстановительном периоде инсульта. Приведены данные о клинических исследованиях применения антиоксидантов в лечении больных с ИИ.*

*Описано применение отечественного препарата димефосфон (диметилхобутилфосфонилдиметилат) – синтетического неантихолинэстеразного фосфорорганического соединения, обладающего обширным спектром эффектов: антиоксидантным, антацидо- тическим, вазодилатирующим, мембраностабилизирующим, противовоспалительным и др. Приведены данные о применении диме- фосфона в остром периоде ИИ у пациентов, которым не была показана тромболитическая терапия, отмечено уменьшение невро- логического дефицита и снижение инвалидизации. Описаны положительные результаты использования димефосфона в восстано- вительном периоде ИИ и при хронической цереброваскулярной недостаточности. Приведены данные собственного исследования по применению димефосфона в комплексной терапии когнитивной реабилитации больных в восстановительном периоде ИИ. Зареги- стрировано статистически значимое восстановление когнитивных функций по данным Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA), повышение оценки MoCA на 2 балла и более у 59,6% пациентов. Отмечено улучшение исполнительных функций, повышение гибкости когнитивного контроля познавательных процессов и преобладание вербального мышления над сенсорно-пер- цептивным.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; острый период; восстановительный период; реабилитация; когнитивные функции; анти- оксидант; димефосфон.

**Контакты:** Юлианна Алексеевна Белова; [juliannabelova@mail.ru](mailto:juliannabelova@mail.ru)

**Для ссылки:** Белова ЮА, Котов СВ. Антиоксидантная терапия в комплексном лечении больных с ишемическим инсультом в ост- ром и восстановительном периоде. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(2):120–125. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-120-125

## *Antioxidant therapy in the complex treatment of patients with ischemic stroke in the acute and recovery period*

*Belova Yu.A., Kotov S.V.*

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow  
61/2, Shchepkina St., Build. 1, Moscow 129110, Russia*

*Improvement of therapy of patients with ischemic stroke (IS) remains a relevant problem, despite the widespread use of drug and mechanical revascularization methods during recent years. One of the pathogenetic mechanisms of IS is oxidative stress as one of the components of brain tissue damage in the acute period and a factor that prevents the processes of repair and neuroplasticity in the recovery period. This is the ration- ale for the use of antioxidant drugs in the acute and recovery periods of stroke. Data from clinical studies on the use of antioxidants in the treat- ment of patients with IS are presented.*

*We describe the use of the domestic drug dimephosphone (dimethylxobutylphosphonyl dimethylate), a synthetic non-anticholinesterase organophosphorus compound, which has a wide range of effects: antioxidant, antacidotic, vasodilating, membrane stabilizing, anti-inflamma- tory, etc. Data are given on the use of dimephosphone in the acute period of IS in patients with no indications for thrombolytic therapy, there was a decrease in neurological deficit and a decrease in disability. The positive results of the use of dimephosphone in the recovery period of IS and in chronic cerebrovascular insufficiency are described. The data of our own study on the use of dimephosphone in the complex therapy of cognitive rehabilitation of patients in the recovery period of IS are presented. A statistically significant recovery of cognitive functions was reg- istered according to the Montreal Cognitive Scale (MoCA), and an increase in the MoCA score by 2 points or more in 59.6% of patients. An improvement in executive functions, an increase in the flexibility of cognitive control of cognitive processes, and the predominance of verbal thinking over sensory-perceptual were noted.*

**Keywords:** *ischemic stroke; acute period; recovery period; rehabilitation; cognitive functions; antioxidant; dimephosphon.*

**Contact:** *Yulianna Alekseevna Belova; juliannabelova@mail.ru*

**For reference:** *Belova YuA, Kotov SV. Antioxidant therapy in the complex treatment of patients with ischemic stroke in the acute and recovery period. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(2):120–125.*

**DOI:** *10.14412/2074-2711-2023-2-120-125*

По демографическим прогнозам, ожидается продолжение старения населения планеты, при этом предположительно к 2050 г. в мире будет насчитываться более 1,5 млрд человек в возрасте 65 лет и старше, что определит возрастание глобального бремени инсульта, который является второй по частоте причиной смерти людей старше 60 лет и наиболее частой причиной стойкой инвалидизации вследствие нарушения двигательных и когнитивных функций. Ишемический инсульт (ИИ) в разных регионах мира составляет в структуре заболеваемости от 70 до 90% [1, 2], поэтому существует настоятельная необходимость совершенствования терапии цереброваскулярных заболеваний.

В настоящее время сформировалось мнение о реперфузии (лекарственной или механической) как ведущем патогенетическом методе лечения пациентов с ИИ [3, 4]. Однако узость терапевтического окна (до 4,5 ч от начала ИИ при тромболизисе и до 6 ч при тромбоэкстракции) и большое число противопоказаний для применения данных методов ограничивают возможности их применения.

Фактором, снижающим эффективность ревазуляризации, является так называемая «реперфузионная травма», обусловленная избыточным образованием в ткани мозга активных форм кислорода, вызывающих окислительное и нитрозирующее повреждение нейронов в результате окисления белков, повреждения ДНК и перекисного окисления липидов [5–7]. Наличие в веществе головного мозга большого количества фосфолипидов, полиненасыщенных жирных кислот, ионов железа, легко становящихся мишенями свободнорадикального окисления и запускающих лавинообразный процесс окислительного и нитрозирующего стресса, с которым природные системы антиоксидантной защиты справиться не способны, подчеркивает значимость этих механизмов для выживания мозгового вещества после повреждения [8, 9]. Все это подтверждает актуальность изучения использования различных природных и синтетических антиоксидантов у больных в остром периоде ИИ.

### Антиоксидантная терапия

В настоящее время имеется большой спектр антиоксидантов прямого действия («мусорщики» активных форм кислорода, свободных радикалов и липоперекисей – токоферол, аскорбиновая кислота, производные янтарной кислоты, мелатонин и др.) и непрямого действия (липоевая кислота, селен, карнитин, димефосфон и др.).

S.M. Davis и K.R. Pennypacker [10] отметили, что окислительный стресс присутствует как в остром периоде ИИ, так и в последующий период, но применение антиоксидантов в качестве терапии ИИ в остром периоде оказалось неэффективно. Авторы полагают, что это обусловлено низким проникновением препаратов через гематоэнцефалический барьер, и отдают предпочтение в нейропротекции клеточным технологиям. Z. Zhou и соавт. [11] указали на нейропротективное действие антиоксидантов в остром периоде

ИИ, при их использовании предполагается ограничение зоны ишемического поражения вещества мозга. Авторы рассматривали как типичные «мусорщики» свободных радикалов (например, эдаравон, эбселен, мочева кислота), показавшие положительное действие в экспериментах, но не продемонстрировавшие значительной эффективности в клинических исследованиях, так и атипичные – эритропоэтин, мелатонин.

Были предприняты ряд исследований, в которых проводились сочетанная ревазуляризация и введение антиоксиданта для предупреждения реперфузионной травмы. В исследовании URICO-ICTUS [12] после проведения системной тромболитической терапии (СТЛТ) вводили 1000 мг мочева кислоты или плацебо, при этом отмечено, что ухудшение вследствие реперфузионной травмы было отмечено у 2% пациентов, получивших мочева кислоту, и 9% из группы плацебо. Однако авторы отметили взаимосвязь уровня развития коллатералей и эффекта антиоксиданта. Получены обнадеживающие результаты при сочетанном применении СТЛТ и эдаравона [13, 14], СТЛТ и цитиколина [15, 16].

В России антиоксиданты в сочетании с тромболитической терапией в остром периоде ИИ использовали Ж.Ю. Чефранова и соавт. [17]. Авторы применили введение мексидола в дозе 500 мг/сут в течение 21 дня после проведения СТЛТ, что позволило добиться уменьшения размеров ишемического очага, существенного снижения выраженности неврологической симптоматики, уменьшения числа соматических осложнений, однако показатель индекса Бартел к 21-м суткам не различался в группах, получавших СТЛТ в сочетании с мексидолом или только СТЛТ.

### Применение димефосфона

Среди обширного спектра препаратов антиоксидантного действия димефосфон (диметилкобобутилфосфонилдиметилат) занимает особое место, поскольку относится к группе синтетических неантихолинэстеразных фосфорорганических соединений, поскольку, являясь фосфорорганическим веществом, димефосфон не только не снижает активность ацетилхолинэстеразы, но и, наоборот, повышает ее в нормальных условиях, а также выполняет роль антидота блокаторов фермента [18]. Антиоксидантное действие димефосфона связано с повышением активности ферментов супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и каталазы, что способствует блокированию перекисного окисления липидов и уменьшению степени повреждения тканей.

Наряду с антиоксидантным действием димефосфон обладает обширным спектром эффектов, актуализирующих его применение в неврологии: вазодилатирующим, мембраностабилизирующим, противовоспалительным. Антиацидотическое действие препарата происходит путем активизации почечного и легочного механизмов регуляции кислотно-щелочного состояния, усиления кровотока

и метаболизма. В результате отмечается снижение содержания молочной и пировиноградной кислот в веществе головного мозга.

Т.В. Данилова и соавт. [19] изучали влияние внутривенного введения димефосфона на цереброваскулярную реактивность, вегетативную регуляцию, динамику регресса неврологического дефицита и функциональное восстановление в остром периоде ИИ в каротидном бассейне. В группе пациентов, получавших терапию димефосфоном, было зафиксировано статистически значимое уменьшение баллов по Шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), а также было больше пациентов с лучшим восстановлением функций самообслуживания и передвижения. У них было выявлено статистически значимое улучшение показателей цереброваскулярной реактивности, причем отмечена нормализация реактивности сосудов поврежденного полушария головного мозга, несмотря на наличие гемодинамически значимого стеноза. Для оценки типа вегетативной реактивности было использовано исследование variability сердечного ритма, измеряли суммарную мощность спектра во всех диапазонах, в области высоких и низких частот. На 10-й день госпитализации среди получавших димефосфон было выявлено статистически значимое увеличение числа пациентов с адаптивным симпатикотоническим типом и уменьшением числа пациентов с гиперсимпатическим и асимпатическим типами вегетативной реактивности. Авторы пришли к выводу, что применение димефосфона в остром периоде ИИ в каротидном бассейне способствовало восстановлению ауторегуляции мозгового кровотока и состояния центральной вегетативной регуляции, что было необходимо для повышения реабилитационного потенциала и функционального восстановления пациентов.

Однако роль окислительного и нитрозилирующего стресса не исчерпывается только острым периодом ИИ, в дальнейшем течении постшемических изменений механизмы, задействующие активные формы кислорода и свободнорадикальное окисление, продолжают оказывать неблагоприятное воздействие на выжившее вещество мозга, преимущественно в зоне ишемической полутени, препятствуя процессам репарации и нейропластичности вследствие потенцирования процессов нейровоспаления и повреждения ДНК [20–22]. Так, I. Ciancarelli и соавт. [23] провели исследование маркеров окислительного стресса у пациентов спустя 30 сут после ИИ, а также после окончания курса нейрореабилитации и обнаружили, что общий антиоксидантный потенциал плазмы у больных после ИИ был снижен по сравнению с контрольными показателями и не изменился после курса реабилитации. Авторы предположили, что NO выполнял роль мессенджера, участвующего в постинсультной нейропластичности, которая влияет на восстановление неврологического дефицита. Л.В. Стаховская и соавт. [24] отметили положительное действие терапии антиоксидантами не только в остром, но и в восстановительном периоде ИИ. М. Siotto и соавт. [25] провели исследование показателей окислительного стресса и антиоксидантной защиты у больных в восстановительном периоде ИИ (до 6 мес) и отметили высокие показатели концентрации гидроперекисей в крови у пациентов. Приведенные данные подтверждают целесообраз-

ность назначения больным в восстановительном периоде ИИ препаратов с антиоксидантным действием.

Учитывая многофакторное воздействие демифосфона, его применение в восстановительном периоде ИИ и при хронической цереброваскулярной недостаточности является вполне обоснованным. В ряде исследований было показано положительное действие препарата при состояниях, сопровождающихся хроническими неврологическими нарушениями. Так, Г.Р. Хузина и Д.Р. Закирова [26] изучили влияние димефосфона на выраженность головных болей, астеноневротических нарушений, тревожных и когнитивных расстройств у больных после черепно-мозговой травмы. При обследовании в динамике 58 пациентов с посттравматической энцефалопатией было выявлено, что включение в схему комплексной терапии шестимесячного курса приема димефосфона привело к полному или значительному регрессу головной боли, нормализации сна, коррекции астении и тревожных расстройств. Было отмечено улучшение когнитивных функций, в частности улучшение памяти и концентрации внимания, скорости и активности мыслительных процессов, что авторы связали с антиоксидантным, вазоактивным и нейропротективным эффектами препарата, способствовавшими повышению нейропластичности.

Важным аспектом действия димефосфона является вазоактивный эффект, обусловленный вазодилатирующим действием оксида азота на эндотелий сосудов микроциркуляторного русла [27], что определяет возможности клинического применения препарата при заболеваниях, приводящих к эндотелиальной дисфункции. Э.Р. Низамутдинова и соавт. [28] изучили эффективность применения димефосфона у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа и наличием синдрома диабетической стопы. Было отмечено, что на фоне субъективного улучшения и снижения выраженности полиневропатии выявлена положительная динамика в отношении нормализации вибрационной, температурной, тактильной и болевой чувствительности, снижение первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, увеличение активности церулоплазмينا и суммарной антиокислительной активности сыворотки крови. Отмечено, что в результате лечения димефосфоном повышался уровень нитрит-иона ( $\text{NO}_2^-$ ) в сыворотке крови, что приводило к улучшению капиллярного кровотока, это действие было обнаружено в сосудах сетчатки глаза.

М.Г. Полуэктов и соавт. [29, 30] оценивали влияние терапии димефосфоном на выраженность немоторных нарушений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией. Терапия димефосфоном существенно улучшила ночной сон, способствовала снижению уровня тревоги и депрессии, сопровождалась позитивной динамикой показателей Краткой шкалы оценки психического статуса.

Г.Р. Хузина и соавт. [31] применили димефосфон в лечении пациентов в позднем восстановительном периоде после перенесенного ИИ в вертебробазиллярной системе (преимущественно в бассейне задней нижней мозжечковой артерии), а также при сочетании с хронической ишемией и инфарктами в бассейне средней мозговой артерии. Авторы отметили, что в результате комплексного лечения, включавшего димефосфон, было отмечено значимое улучшение показателей целенаправленных движений, снижение выраженности тревожных и астенических нарушений и улучшение когнитивных функций.

### Применение димефосфона после перенесенного инсульта

Целью нашего исследования [32] было изучение эффективности когнитивной реабилитации больных, перенесших ИИ, в процессе комплексной терапии, включающей антиоксидант димефосфон. Наблюдались 97 пациентов, 50 из которых (основная группа) получали терапию димефосфоном сначала в виде внутривенных инъекций, а затем перорально. После окончания курса нейрореабилитации 47 из 50 пациентов (94%) отметили субъективное улучшение самочувствия, повышение настроения, укрепление памяти и внимания, расширение возможностей самообслуживания.

В результате курса лечения у пациентов, получавших димефосфон, отмечено статистически значимое восстановление когнитивных функций по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA): повышение оценки MoCA на 2 балла и более произошло у 59,6% пациентов. Отмечено также положительное воздействие терапии димефосфоном на исполнительные функции по результатам Батарей тестов лобной дисфункции.

Уровень когнитивной ригидности и гибкости познавательного контроля оценивали с помощью теста Струпа. У пациентов, получавших терапию димефосфоном, было отмечено статистически значимое уменьшение сроков выполнения всех трех заданий теста. Полученные данные указывали на повышение способности перехода от перцептуального контроля действий к вербальному и снижению влияния интерференции на когнитивную деятельность. Отметим, что у пациентов контрольной группы, не получавших димефосфон, положительные сдвиги были существенно менее выражены. При исследовании активности ферментов митохондрий и цитозольной лактатдегидрогеназы существенных отличий от нормальных показателей получено не было, за исключением сниженного уровня альфа-глицерофосфатдегидрогеназы как до, так и после проведенного курса лечения.

Таким образом, в результате проведенного исследования было обнаружено, что перенесшие инсульт пациенты, получавшие в составе комплексной терапии димефосфон внутривенно, а затем перорально, общим курсом около 3 мес, продемонстрировали отчетливую положительную динамику когнитивных функций, включающую восстановление памяти и внимания, исполнительных, зрительно-пространственных и речевых функций, статистически значимо превосходящую положительные сдвиги, зарегистрированные у пациентов, не получавших медикаментозную поддержку реабилитации. У пациентов, получавших димефосфон, отмечено повышение гибкости когнитивного контроля познавательных процессов и преобладание вербального мышления над сенсорно-перцептивным. Поскольку пациенты получали комплексное лечение, включавшее занятия с психологом и логопедом, лечебную физкультуру, занятия на тренажерах, физиотерапевтические процедуры, а также длительный курс самостоятельных занятий в течение 2,5 мес, дополнительную терапию димефосфоном следует рассценивать как медикаментозную поддержку реабилитационного процесса.

Димефосфон является неантихолинэстеразным фосфорорганическим соединением, отличающимся малой то-

ксичностью. Как липофильное фосфорорганическое соединение он способен взаимодействовать с клеточными мембранами, подавляя процессы свободнорадикального окисления и проявляя мембранопротекторные свойства. Эти механизмы могут принимать участие в реализации разных фармакологических эффектов препарата. Способность нейтрализовать свободные радикалы в качестве прямого антиоксиданта вследствие антирадикальных свойств и не прямое антиоксидантное действие путем повышения активности ферментного звена способствует увеличению общей антиоксидантной активности в организме. Благодаря многочисленным метильным группам димефосфон способен проникать в биологические мембраны и встраиваться в них, тем самым стабилизируя мембрану клетки. Вследствие этого мембраносвязывающие ферменты антиоксидантной защиты восстанавливают свою активность, ингибируя процессы перекисного окисления липидов, а группировки (CO) и эфирная связь (OCH<sub>3</sub>) характеризуются донорными свойствами, в результате этого димефосфон обладает прямой антиоксидантной активностью [33, 34].

В клинических исследованиях были обнаружены различные эффекты димефосфона; так, отмечено, что препарат активизировал энергетические процессы в мозге, воздействуя на митохондрии и стимулируя потребление тканями тиреоидных гормонов. Отмечены нейротрансмиттерные свойства препарата – ГАМК-ергическая, Н-холинергическая и дофаминергическая активность. Важным эффектом является воздействие на механизмы регуляции мозгового кровотока, нормализация реактивности церебральных сосудов и улучшение венозного оттока из полости черепа. В исследованиях на нервно-мышечном синапсе была продемонстрирована способность димефосфона блокировать ионные каналы, что отчасти объясняет его противосудорожную и антиаритмическую активность [35]. Вероятно, такое многообразие эффектов может быть объяснено липофильностью молекулы димефосфона, ее способностью проникать в липидные структуры клеток, а также, учитывая малый размер молекул, проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать антиоксидантное действие непосредственно в веществе головного мозга.

Применение антиоксидантов как средства подавления окислительного и нитрозативного стресса для предупреждения продолжающейся после окончания острого периода гибели нейронов в зоне ИИ имеет, таким образом, обоснование с позиций цитопротективной терапии. Димефосфон, отличаясь от других препаратов антиоксидантного действия растворимостью в воде и одновременно липофильными свойствами, способен не только переноситься кровью, но и проникать в вещество головного мозга через гематоэнцефалический барьер. Совокупность других свойств (мембраностабилизирующее, нейротрансмиттерное, регуляторное в отношении мозговой гемодинамики) делает препарат уникальным для использования в остром и восстановительном периоде ИИ. Отсутствие грубого вмешательства препарата в функционирование ферментных ансамблей дыхательной цепи митохондрий выгодно отличает его от ряда других нейрометаболических, что подтверждает безопасность применения димефосфона у пациентов с ИИ.

- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245–54. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4
- Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):171–9. doi: 10.1159/000506396
- Пизова НВ. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(3):55–9. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2342 [Pizova NV. Thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(3):55–9. doi: 10.14412/2074-2711-2013-2342 (In Russ.)].
- Захаров ВВ, Вахнина НВ, Гоголева АГ. Критерии эффективности реперфузионной и нейропротективной терапии ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(4):86–92. doi: 10.17116/jnevro202112104186 [Zakharov VV, Vakhnina NV, Gogoleva AG. The criteria for effectiveness of reperfusion therapy and neuroprotective therapy in ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(4):86–92. doi: 10.17116/jnevro202112104186 (In Russ.)].
- Lo EH, Moskowitz MA, Jacobs TP. Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke*. 2005;36(2):189–92. doi: 10.1161/01.STR.0000153069.96296.f0
- Wang L, Zhang B, Yang X, et al. Targeted alleviation of ischemic stroke reperfusion via atorvastatin-ferritin Gd-layered double hydroxide. *Bioact Mater*. 2022;20:126–36. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.05.012
- Pawluk H, Kolodziejska R, Grzesk G, et al. Increased Oxidative Stress Markers in Acute Ischemic Stroke Patients Treated with Thrombolytics. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15625. doi: 10.3390/ijms232415625
- Луцкий МА, Земсков АМ, Разуваева ВВ и др. Окислительный стресс – индикатор метаболических нарушений в патогенезе мозгового инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2016;116(8-2):24–9. doi: 10.17116/jnevro20161168224-29 [Lutskiy MA, Zemskov AM, Razuvaeva VV, et al. Oxidative stress as an indicator of metabolic disorders in the pathogenesis of cerebral stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;116(8-2):24–9. doi: 10.17116/jnevro20161168224-29 (In Russ.)].
- Orellana-Urzua S, Claps G, Rodrigo R. Improvement of a Novel Proposal for Antioxidant Treatment Against Brain Damage Occurring in Ischemic Stroke Patients. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2021;20(1):3–21. doi: 10.2174/1871527319666200910153431
- Davis SM, Pennypacker KR. Targeting antioxidant enzyme expression as a therapeutic strategy for ischemic stroke. *Neurochem Int*. 2017 Jul;107:23–32. doi: 10.1016/j.neuint.2016.12.007
- Zhou Z, Lu J, Liu WW, et al. Advances in stroke pharmacology. *Pharmacol Ther*. 2018;191:23–42. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.012
- Amaro S, Laredo C, Renu A, et al; URICO-ICTUS Investigators. Uric Acid Therapy Prevents Early Ischemic Stroke Progression: A Tertiary Analysis of the URICO-ICTUS Trial (Efficacy Study of Combined Treatment With Uric Acid and r-tPA in Acute Ischemic Stroke). *Stroke*. 2016;47(11):2874–6. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014672
- Kimura K, Aoki J, Sakamoto Y, et al. Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients – a preliminary study. *J Neurol Sci*. 2012;313(1–2):132–6. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.006
- Yamaguchi T, Awano H, Matsuda H, Tanahashi N; PROTECT4.5 Investigators. Edaravone with and without .6 Mg/Kg Alteplase within 4.5 Hours after Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study (PROTECT4.5). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(4):756–65. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.011
- Davalos A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, et al; International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349–57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7
- Sun MS, Jin H, Sun X, et al. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:3804979. doi: 10.1155/2018/3804979
- Чефранова ЖЮ, Макотрова ТА, Удачин ВА, Колединцева ЕВ. Оценка эффективности применения мексидола в сочетании с тромболитической терапией у больных с ишемическим инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;112(4):49–52. [Chefranova ZhYu, Makotrova TA, Udachin VA, Koledintseva EV. Efficacy of mexidol in the combination with thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(4):49–52 (In Russ.)].
- Максимов МЛ, Малыгина АИ, Шикалева АА. Фармакотерапия, проверенная временем: от механизмов к клинической эффективности. *РМЖ*. 2020; 28(9): 71–6. [Maximov ML, Malykhina AI, Shikaleva AA. Time-proved pharmacotherapy: from mechanisms to clinical efficacy. *Russian Medical Journal*. 2020;28(9):71–6 (In Russ.)].
- Данилова ТВ, Кнни КС, Магсумова РЛ и др. Эффективность применения антиагрегационного средства Димефосфон на первом этапе реабилитации у пациентов в остром периоде ишемического инсульта в каротидной системе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(3):44–51. doi: 10.17116/jnevro202112103144 [Danilova TV, Knni KS, Magsumova RL, et al. The efficacy of the anti-acidemic agent dimephosphone at the first rehabilitation stage in patients in the acute period of carotid-related ischemic stroke. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(3):44–51. doi: 10.17116/jnevro202112103144 (In Russ.)].
- Li P, Stetler RA, Leak RK, et al. Oxidative stress and DNA damage after cerebral ischemia: Potential therapeutic targets to repair the genome and improve stroke recovery. *Neuropharmacology*. 2018 May 15;134(Pt B):208–17. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.011
- Orellana-Urzua S, Rojas I, Libano L, Rodrigo R. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress. *Curr Pharm Des*. 2020;26(34):4246–60. doi: 10.2174/1381612826666200708133912
- Koutsaliaris IK, Moschonas IC, Pechlivani LM, et al. Inflammation, Oxidative Stress, Vascular Aging and Atherosclerotic Ischemic Stroke. *Curr Med Chem*. 2022;29(34):5496–509. doi: 10.2174/0929867328666210921161711
- Ciancarelli I, De Amicis D, Di Massimo C, et al. Oxidative stress in post-acute ischemic stroke patients after intensive neurorehabilitation. *Curr Neurovasc Res*. 2012;9(4):266–73. doi: 10.2174/156720212803530717
- Стаховская ЛВ, Шамалов НА, Хасанова ДР и др. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периоде полусферного ишемического инсульта (ЭПИКА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2017;117(3-2):55–65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65 [Stakhovskaya LV, Shamalov NA, Khasanova DR, et al. Results of a randomized double blind multicenter placebo-controlled, in parallel groups trial of the efficacy and safety of prolonged sequential therapy with mexidol in the acute and early recovery stages of hemispheric ischemic stroke (EPICA). *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(3-2):55–65. doi: 10.17116/jnevro20171173255-65 (In Russ.)].

25. Siotto M, Germanotta M, Santoro M, et al. Oxidative Stress Status in Post Stroke Patients: Sex Differences. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(5):869. doi: 10.3390/healthcare10050869
26. Хузина ГР, Закирова ДР. Клинические эффекты препарата «Димефосфон» при посттравматической энцефалопатии: клинико-нейропсихологическое и МР-томографическое исследования. *Современная медицина. Неврология/Психиатрия*. 2016;1(1):7-11.  
[Khuzina GR, Zakirova D.R. Clinical effects of medication “Dimephosphon” in case of posttraumatic encephalopathy: clinical, neuropsychological and MR-tomography. *Sovremennaja medicina. Nevrologija/Psichiatrija*. 2016;1(1):7-11 (In Russ.)].
27. Чуян ЕН, Раваева МЮ, Нефедов ДА и др. Влияние димефосфона на микрогемодинамику в коже. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;(5):90-5.  
[Chuyan EN, Ravayeva MYu, Nefedov DA, et al. Dimephosphon effects on skin microhaemodynamics. *Kubanskiy nauchno-meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(5):90-5 (In Russ.)].
28. Низамутдинова ЭР, Анчикова ЛИ, Славин ЛЕ, Валеева ИХ. Влияние «Димефосфона» на показатели антиоксидантной системы организма, содержание нитрит-иона в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненного синдромом диабетической стопы. *Практическая медицина*. 2010;4(43):129-31.  
[Nizamutdinova ER, Anchikova LI, Slavin LE, Valeeva IH. Influence “Dimephosphone” on indicators of antioxidant system of the body, the content of nitrite ion in the blood serum of patients with diabetes mellitus type 2, complicating by the diabetic foot syndrome. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2010;4(43):129-31 (In Russ.)].
29. Полуэктов МГ, Подымова ИГ, Голубев ВЛ. Опыт применения препарата димефосфон в лечении немоторных проявлений дисциркуляторной энцефалопатии. *Практическая медицина*. 2015;5(90):164-8.  
[Poluektov MG, Podymova IG, Golubev VL. Experience of the drug dimephosphon in the treatment of non-motorized manifestations of dyscirculatory encephalopathy. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*. 2015;5(90):164-8 (In Russ.)].
30. Полуэктов МГ, Подымова ИГ, Голубев ВЛ. Возможности применения препарата димефосфон в неврологии и нейрохирургии. *Доктор.Ру*. 2015;5(106)-6(107):5-10.  
[Poluektov MG, Podymova IG, Golubev VL. Potentials of Using Dimephosphone in Neurology and Neurosurgery. *Doctor.Ru*. 2015;5(106)-6(107):5-10 (In Russ.)].
31. Хузина ГР, Мамедов ХИ, Закирова ДР, Ситдикова АИ. Применение препарата «Димефосфон» в комплексной терапии пациентов, перенесших инфаркт мозжечка в бассейне задней нижней мозжечковой артерии. *Современная медицина*. 2017;1(5):2-7.  
[Khuzina GR, Mamedov KH, Zakirova DR, Sitdikova AI. Use of “Dimephosphon” preparation in complex therapy of patients suffered by the infarction of the cerebellum in the basin of the rear lower cerebellar artery. *Sovremennaya meditsina*. 2017;1(5):2-7 (In Russ.)].
32. Белова ЮА, Котов СВ. Изучение эффективности и безопасности препарата диметилтилоксобутилфосфонилдиметилат в комплексной терапии у пациентов с последствиями перенесенного ишемического инсульта. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):127-30. doi: 10.26442/20751753.2021.2.200693  
[Belova YuA, Kotov SV. Study of the efficacy and safety of dimethylxobutylphosphonyldimethylate in complex therapy of patients with the consequences of ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):127-30. doi: 10.26442/20751753.2021.2.200693 (In Russ.)].
33. Гараев РС. Изыскание новых лекарственных средств в рядах фосфорорганических соединений. *Казанский медицинский журнал*. 2008;89(5):585-90.  
[Garaev RS. The search for new drugs in the ranks of organophosphorus compounds. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2008;89(5):585-90 (In Russ.)].
34. Трегубова ИА, Косолапов ВА, Спасов АА. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы. *Успехи физиологических наук*. 2012;43(1):75-94.  
[Tregubova IA, Kosolapov VA, Spasov AA. Antioxidants: current state and prospects. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk = Successes of Physiological Sciences*. 2012;43(1):75-94 (In Russ.)].
35. Анчикова ЛИ, Валеева ИХ, Студенцова ИА. К механизму действия отечественного препарата димефосфона. *Казанский медицинский журнал*. 2005;86(2):92-7.  
[Anchikova LI, Valeeva IKh, Studentsova IA. To the mechanism of the effect of domestic medication dimephosphone. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2005;86(2):92-7 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
02.02.2023/24.03.2023/27.03.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by TATCHEMPHARMPREPARATY. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Белова Ю.А. <https://orcid.org/0000-0003-1509-9608>  
Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>