

ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ COVID-19 SARS-COV-2

Долгополов И.С., Рыков М.Ю., Чичановская Л.В.

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Резюме

В обзоре систематизированы результаты исследований, посвященных лечению и реабилитации пациентов с неврологическими последствиями постковидного синдрома и с сосудистыми, поствоспалительными и травматическими поражениями нервной системы с применением стволовых клеток взрослого типа.

Материал и методы: проведен поиск литературных источников, включая опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемые в PubMed, Wos, Scopus и РИНЦ. Проанализированы 72 статьи, посвященные клеточным технологиям и иммунотерапии в неврологии, из которых 63 включены в данный обзор.

Результаты. Включение стволовых клеток (СК) в программы реабилитации пациентов с разнообразными повреждениями и заболеваниями ЦНС — новое перспективное направление исследований. Возможные механизмы терапии травмы спинного мозга, базирующиеся на использовании стволовых плюрипотентных клеток взрослого типа из костного мозга, в том числе СД34+, включают множество аспектов. На фоне трансплантации СК могут восстанавливаться поврежденные нервные клетки и окружающие ткани, включая нейроны и глиальные клетки, что помогает обеспечить целостность путей нервной проводимости и, таким образом, восстановить нервную функцию. Терапия СК может подавлять гены, участвующие в воспалении и апоптозе, а также активировать гены с нейропротекторным действием, тем самым защищая спинномозговые нейроны от вторичного повреждения. Доза аутоСД34+ СК определяется по содержанию СД34+ клеток и составляет не менее 1×10^6 СД34+ клеток на 1 введение. Аутологичные гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), полученные от самого пациента, не вызывают иммунологических конфликтов, и, соответственно, не требуют проведения иммуносупрессивной терапии в отличие от донорских (аллогенных) и ксеногенных клеток. Таким образом, у больного не происходит нарушений в естественных механизмах противоинфекционного и противоопухолевого контроля. При этом аутологичные ГСК относительно легко получить и культивировать при необходимости, а при применении данного типа клеток врачи не сталкиваются с этическими и законодательными вызовами.

Заключение. Учитывая ранее полученные данные об эффективности применения аутологичных ГСК СД34+ для реабилитации больных с различными типами повреждения нервной системы и универсальность патофизиологических механизмов в ЦНС, можно предположить, что данное направление клеточной терапии может быть использовано для лечения постковидного синдрома.

Ключевые слова: клеточные технологии; гемопоэтические стволовые клетки; COVID-19; СД34+; постковидный синдром; реабилитация; коронавирус

Для цитирования: Долгополов И.С., Рыков М.Ю., Чичановская Л.В. Применение клеточных технологий при лечении неврологических нарушений, вызванных COVID-19 SARS-CoV-2. Российский неврологический журнал. 2022;27(2):60–69. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-60-69

Для корреспонденции: Долгополов Игорь Станиславович — д-р мед. наук, заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, 170100, Тверь, e-mail: irdolg@rambler.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Долгополов И.С., <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>; e-mail: irdolg@rambler.ru

Рыков М.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>; e-mail: wordex2006@rambler.ru

Чичановская Л.В., <https://orcid.org/0000-0002-8379-7327>

APPLICATION OF CELLULAR TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS CAUSED BY COVID-19 SARS-COV-2

Dolgoplov I.S., Rykov M.Yu., Chichanovskaya L.V.

Tver State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tver, Russia

Abstract

Aim: to systematize the results of studies devoted to the treatment and rehabilitation of patients with neurological consequences of “postcoid syndrome” and with vascular, post-inflammatory and traumatic lesions of the nervous system using adult stem cells.

Materials and methods. A search was carried out for literary sources including those published in peer-reviewed journals indexed in PubMed, Wos, Scopus and RSCI. We analyzed 45 articles on cell technologies and immunotherapy in neurology, of which 39 are included in this review. 72 articles devoted to cell technologies and immunotherapy in neurology were analyzed, of which 63 are included in this review.

Results. The inclusion of stem cells (SC) in rehabilitation programs for patients with various injuries and diseases of the central nervous system is a new, promising direction of research. Possible mechanisms of therapy for spinal

cord injury based on the use of adult-type stem cells from the bone marrow, including CD34+, include many aspects. On the background of SC transplantation, damaged nerve cells and surrounding tissues, including neurons and glial cells, can be restored, which helps to ensure the integrity of the nerve conduction pathway and, thus, restore nerve function. SC therapy can suppress genes involved in inflammation and apoptosis, as well as activate genes with neuroprotective action, thereby protecting spinal neurons from secondary damage. The introduction of autoCD34+ SC will be performed intrathecally by spinal (lumbar) puncture performed in the L2–L3 gap, under local anesthesia with 1% lidocaine solution. The dose of autoCD34+ SC is determined by the content of CD34+ cells and is not less than 1×10^6 CD34+ cells per 1 injection. Autologous hematopoietic stem cells (HSC) obtained from the patient himself do not cause immunological conflicts, and, accordingly, do not require immunosuppressive therapy, unlike donor (allogeneic) and xenogenic cells. Thus, the patient does not experience disturbances in the natural mechanisms of anti-infectious and antitumor control. At the same time, autologous HSCs are relatively easy to obtain and cultivate if necessary, and when using this type of cells, doctors do not face ethical and legislative challenges.

Conclusion. Taking into account the previously obtained data on the effectiveness of the use of autologous HSC SD34+ for the rehabilitation of patients with various types of damage to the nervous system and the universality of pathophysiological mechanisms in the central nervous system, it can be assumed that this area of cell therapy can be used to treat post-COVID-19 syndrome.

Key words: cell technologies; hematopoietic stem cells; COVID-19; CD34+; post-COVID syndrome; rehabilitation; coronavirus

For citation: Dolgoplov I.S., Rykov M.Yu., Chichanovskaya L.V. Application of cellular technologies in the treatment of neurological disorders caused by COVID-19 SARS-CoV-2. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(2):60–69. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-2-60-69

For correspondence: Rykov M.Yu. — Doctor of Med. Sci., associate professor, e-mail: wordex2006@rambler.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Dolgoplov I.S., <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>; e-mail: irdolg@rambler.ru

Rykov M.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8398-7001>; e-mail: wordex2006@rambler.ru

Chichanovskaya L.V., <https://orcid.org/0000-0002-8379-7327>

Received 13.09.2021

Accepted 02.11.2021

Сокращения: ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; МНК — моноклеарные клетки; МРТ — магнитно-резонансная томография; ОСН — обонятельные сенсорные нейроны; СК — стволовые клетки; ТСМ — травма спинного мозга; ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент-2.

Введение. После первых сообщений о коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) в Китае в конце 2019 г. инфекции с тяжелым острым респираторным синдромом, вызванные коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), быстро распространились, вызвав глобальную пандемию. В то время как клинические испытания безопасных и эффективных противовирусных агентов продолжаются, а программы разработки вакцин ускоряются, долгосрочные последствия инфекции SARS-CoV-2 получают все большее признание и вызывают все большую озабоченность [1]. Согласно имеющимся в настоящее время данным, SARS-CoV-2 может поражать каждый орган в организме, приводя к острым повреждениям и долгосрочным последствиям, причем последние стали очевидными только недавно [2]. Пост-COVID-19-синдром (или хронический COVID), характеризующийся нарушением функции не только легких вследствие легочного интерстициального фиброза, но затрагивающий все уровни нервной системы, может иметь серьезные последствия для качества жизни людей, перенесших острую фазу COVID-19 [3, 4].

Высказано предположение, что повреждение нейронов, вызванное вирусом COVID-19, также может быть движущей силой хронических дегенеративных заболеваний нервной системы [3]. Независимо от прямого или опосредованного воздействия вируса, повреждение центральной и/или периферической нервной системы вследствие COVID-19 может стать необратимым.

Цель исследования: систематизировать результаты исследований, посвященных лечению и реабилитации пациентов с неврологическими последствиями постковидного синдрома и с сосудистыми, поствоспалительными и травматическими поражениями нервной системы с применением стволовых клеток взрослого типа.

Материал и методы. Проведен поиск литературных источников, опубликованных в рецензируемых журналах, индексируемых в PubMed, Wos, Scopus и РИНЦ. Проанализировано 72 статьи, посвященные клеточным технологиям и иммунотерапии в неврологии, из которых 63 включены в данный обзор. Девять статей исключены из обзора в связи с тем, что их тематикой были острые неврологические нарушения, развивающиеся в первые 12 нед. от начала инфекции COVID-19 и связанные с проведением ИВЛ, синдромом «цитокинного шторма» или с проводимой терапией.

Результаты. Первоначально считалось, что SARS-CoV-2 не может преодолевать гематоэнце-

фалический барьер (ГЭБ), однако посмертные исследования церебральной патологии пациентов с COVID-19 с использованием трехмерной микрофлюидной модели ГЭБ человека дают основания пересмотреть эту точку зрения [11]. Во-первых, рецептор связывания белка SARS-CoV-2 spike (S) ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE2), широко экспрессируется в эндотелиальных клетках микрососудов головного мозга. Во-вторых, белок S может, в той или иной степени, напрямую повреждать целостность ГЭБ. В-третьих, белок S может вызывать воспалительную реакцию эндотелиальных клеток в микроциркуляторном русле, которая изменяет функцию ГЭБ [12, 13]. Эти данные подтверждают, что SARS-CoV-2 может изменять ГЭБ и проникать в мозг, а также способствует появлению неврологических симптомов, образованию фатальных микротромбов и даже возникновению энцефалита, связанного с COVID-19 [2, 11]. Кроме того, чтобы пересечь ГЭБ, SARS-CoV-2 может проникать в мозг посредством трансинаптического переноса по каналам зрительного и обонятельного нервов и эндотелиальных клеток сосудов [11–14]. Также существуют данные, что SARS-CoV-2 может использовать клетки иммунной системы (макрофаги) для распространения по телу и пересечения ГЭБ — так называемый механизм «троянского коня» [15].

Не последнюю роль как в остром, так и в отсроченном повреждении нервной системы играют вызываемый вирусом массивный синдром системного воспаления и специфическое поражение митохондрий. Системное увеличение медиаторов воспаления, таких как интерлейкин-6, интерлейкин-12, интерлейкин-15 и фактор некроза опухоли альфа, теперь называемое «цитокиновым штормом», может объяснить мультиорганное повреждение, обнаруженное у некоторых пациентов с COVID-19, а также может объяснить влияние SARS-CoV-2 на ЦНС. Высвобождение большого количества провоспалительных цитокинов увеличивает проницаемость сосудов в ЦНС и вызывает нарушение свертываемости крови с образованием микротромбов, облегчая проникновение SARS-CoV-2 через ГЭБ в мозг [11, 16]. Результаты визуализации мозга с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с COVID-19 с неврологическими нарушениями показали изменения в медиальной зоне височной доли, мультифокальные поражения белого вещества головного мозга и микрокровоизлияния [17].

Митохондрии — ключевые клеточные органеллы, которые поддерживают нормальную клеточную функцию. Функциональное нарушение митохондрий клеток приводит к апоптозу, некрозу или дисфункции клеток. Инфекция SARS-CoV-2 приводит к повреждению органов на клеточном уровне несколькими способами. Геном РНК SARS-CoV-2 и все субгеномные РНК интегрируются в митохондриальный матрикс хозяина, что приводит к вирусно-митохондриальному взаимодействию, которое ведет к репликации вируса и транскрипции там РНК SARS-CoV-2 в митохондриях клеток. В конечном

итоге инфицированные клетки, включая нейроны, могут подвергнуться некрозу, апоптозу или дисфункции из-за оксидативного стресса и притока ионов кальция на фоне нарушений функции митохондрий [18]. Быстрая репликация вируса, прямое повреждение клеток и активация иммунной системы и медиаторов воспаления, включая цитокины, являются вероятными причинами острых симптомов COVID-19 и могут объяснять долгосрочные последствия инфекции SARS-CoV-2, в том числе в отношении всех звеньев нервной системы.

В патогенезе поздних неврологических осложнений, несомненно, играют роль и ятрогенные факторы. Длительное применение стероидов в больших дозах, различных сосудистых препаратов, моноклональных антител, направленных на различные звенья воспалительного каскада, проведение длительной аппаратной дыхательной поддержки являются факторами, которые активно влияют на кровоток в головном и спинном мозге и напрямую или косвенно воздействуют на метаболизм нервных клеток. Прослеживаемая тенденция к увеличению частоты и тяжести неврологических осложнений в случаях тяжелого течения COVID-19-инфекции и у пожилых больных свидетельствует в пользу данного предположения.

Неврологические осложнения, связанные с COVID-19. Частота неврологических осложнений SARS-CoV-2 на настоящий момент точно неизвестна, но имеется тенденция к тому, что пациенты с тяжелой формой COVID-19 чаще имеют неврологические симптомы, чем пациенты с легкой формой [19].

Головная боль, миалгия, головокружение и утомляемость являются наиболее часто описываемыми неспецифическими симптомами «постковидного» синдрома. В ретроспективном исследовании 214 пациентов, поступивших с COVID-19 в больницу Ухани, у 36,4% были какие-либо неврологические проявления. В 24,8% случаев речь шла об изолированном поражении ЦНС, в 21,4% случаев поражались периферические нервы, в остальных случаях речь шла о комбинированном поражении, включая автономную дисфункцию.

Наиболее частыми неврологическими симптомами были головокружение (17%), головная боль (13%), нарушение вкуса и обоняния (8%). Неврологические симптомы чаще встречались у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (45,5% против 30%) [20]. Головная боль — самый распространенный симптом у людей с COVID-19. В ретроспективном исследовании W. Guan и соавт. [21], включающем более 1000 пациентов с COVID-19, 139 больных (13,6%) сообщили о наличии у них головных болей (из них 15% — в тяжелых формах). У 15% пациентов наблюдались миалгии, у 13,7% отмечался повышенный уровень креатинкиназы (из них у 19% ≥ 3-й степени) и два случая рабдомиолиза (0,2%).

Аносмия и дисгевзия очень распространены у людей с COVID-19 даже при отсутствии катаральных симптомов [22]. Распространенность обонятельной и вкусовой дисфункции была проанализирована

в регистре случаев из 12 европейских больниц. В общей сложности 417 пациентов с COVID-19 от легкой до умеренной степени тяжести завершили исследование. Нарушения обоняния и вкуса отметили 85,6 и 88% пациентов соответственно, а обонятельная дисфункция была начальным симптомом у 12% из них. У 18% пациентов не было насморка или заложенности носа, но в этой подгруппе у 80% была аносмия или гипосмия [23]. Потеря вкуса и запаха также может сохраняться после исчезновения других симптомов примерно у 10% пациентов при последующем наблюдении до 6 мес. и более [4].

Риск изменения психического состояния, связанного с COVID-19, выше у пожилых людей и людей с предшествующими когнитивными нарушениями, а также у пациентов при наличии факторов риска (артериальная гипертензия, декомпенсированный и субкомпенсированный сахарный диабет) и с ранее возникшими сопутствующими заболеваниями [18, 19]. Пациенты с предшествующим неврологическим поражением подвержены повышенному риску развития синдрома оглушения с нарушением сознания различной степени как начального симптома COVID-19. В исследовании L. Мао и соавт. 15% пациентов с тяжелой формой COVID-19 имели измененный уровень сознания в отличие от 2,4% пациентов с легкой и среднетяжелой формами инфекции [20]. Энцефалопатия, связанная с COVID-19, может быть вызвана токсическими, и метаболическими причинами, а также действием гипоксии или лекарств, применяемых для лечения коронавирусной инфекции.

Описаны единичные случаи развития в остром периоде коронавирусной инфекции энцефалитов, геморрагических инсультов, некротических энцефалопатий и демиелинизирующих расстройств по типу синдрома Гийена–Барре. Симптомы энцефалита включают лихорадку, головную боль, судороги, расстройства поведения и изменение уровня сознания. Ранняя диагностика важна для обеспечения выживания, поскольку эти симптомы также могут возникать у пациентов с COVID-19 с пневмонией и тяжелой гипоксией. Опубликовано по меньшей мере описание 2 случаев коронавирусного энцефалита [20, 21]. РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в цереброспинальной жидкости с помощью ПЦР с обратной транскрипцией у 24-летнего мужчины из Японии. При этом у пациента вирус в назальном мазке не обнаруживался [22]. Патологоанатомическое исследование другого пациента, инфицированного SARS-CoV-2, у которого были спутанность сознания и другие изменения психического статуса, выявило вирус в нейронах лобных долей с помощью электронной микроскопии, несмотря на отрицательный результат ПЦР-теста цереброспинальной жидкости. Вирусные частицы были идентифицированы и в эндотелиальных клетках капилляров головного мозга, что может рассматриваться как прямое доказательство проникновения SARS-CoV-2 в ткань мозга человека и предполагает потенциальный прямой гематогенный путь для посева в ЦНС [23]. Еще одним свидетельством

в пользу этой гипотезы явилась публикация группы ученых из Германии, которые смогли не только идентифицировать вирус SARS-CoV-2 в образцах ткани головного мозга у 8 из 22 пациентов (36%), умерших от инфекции COVID-19, но и дать количественное определение вируса [24].

Со времени первой эпидемии коронавирусной инфекции, вызванной вирусами SARS-CoV-1 и MARS в 2002–2004 гг., было четко показано, что коронавирусы используют механизмы аксонального транспорта для проникновения в ЦНС и инфицируют нейроны [25, 26]. Обонятельный нерв служит коротким путем для многих вирусов в ЦНС [27]. Кроме того, было обнаружено, что SARS-CoV проникает в мозг мышей hACE2 в основном через обонятельную луковицу, что приводит к быстрому транснальнейрональному распространению в связанные с ней области мозга [28]. Обонятельный эпителий состоит из обонятельных сенсорных нейронов (ОСН), запускающих обонятельный ответ. Дендриты обонятельных сенсорных нейронов, контактирующих со средой полости носа, являются одним из путей проникновения вируса в ЦНС [29]. Проникновение вируса SARS-CoV-2 зависит от сродства связывания белка S с рецептором ACE2, который в свою очередь повышает уровень мембраносвязанной сериновой протеазы (TMPRSS2) [30]. Анализ множественных данных секвенирования РНК обнаружил высокую популяцию рецептора ACE2 и TMPRSS2 в бокаловидных и носовых клетках слизистой оболочки, выстланных реснитчатым эпителием [31]. В модели золотого сирийского хомяка введение в нос двух штаммов SARS-CoV-2 (UCN1 и UCN19) вызывало повреждение обонятельного эпителия, потерю ресничек ОСН и внедрение иммунных клеток в обонятельный эпителий [32]. Недавнее исследование, проведенное с использованием смешанных нейронов, полученных из человеческих плюрипотентных стволовых клеток (iPSC), показало, что ACE2 высоко экспрессируется на нейрональных клетках и меньше в аксонах и дендритах [33]. Кроме того, B.Zh. Zhang и соавт. продемонстрировали способность SARS-CoV-2 напрямую инфицировать невральные клетки-предшественники [34].

У человека в 32 случаях инфекции COVID-19 наибольшее количество SARS-CoV-2 было выявлено в слизистой оболочке под крибриформной пластиной, обонятельной луковице, ганглиях тройничного нерва и клетках продолговатого мозга [35].

Учитывая общность вирусов рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*, поразивших человечество за последние два десятилетия, можно с уверенностью предполагать сходные патофизиологические механизмы проникновения в ЦНС и поражения клеток головного мозга, включая нейроны.

Пожилые пациенты с сосудистыми факторами риска подвергаются более высокому риску развития цереброваскулярных осложнений на фоне инфекции COVID-19, чем молодые люди без сопутствующих заболеваний. В ретроспективном исследовании, включающем 221 пациента с COVID-19, у 11 (5%)

был диагностирован ишемический инсульт; у 1 (0,5%) — тромбоз венозного синуса головного мозга и у 1 (0,5%) — кровоизлияние в головной мозг. Факторами риска инсульта были пожилой возраст (средний возраст 71,6 года), тяжелая форма COVID-19, наличие в анамнезе артериальной гипертензии, сахарного диабета, цереброваскулярных заболеваний или выраженная воспалительная и прокоагулянтная реакция (повышение С-реактивного белка и D-димера) [1]. В серии, приведенной L. Мао и соавт., были описаны 5 пациентов с инсультом (в 80% случаев с ишемическим), у которых на фоне тяжелого течения COVID-19 отмечалось повышение уровня D-димера, тромбоцитопения и полиорганная недостаточность [20]. Предполагаемым механизмом патогенеза развития инсульта при COVID-19 является тот факт, что вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ACE2 на эндотелиальных клетках, что может вызвать повышение артериального давления. Повышение артериального давления, наряду с наличием тромбоцитопении и нарушений свертываемости крови, является фактором, который может способствовать увеличению риска как ишемического, так и геморрагического инсульта у пациентов с COVID-19. Одновременно синдром «цитокинового шторма» может быть еще одним дополнительным фактором риска развития цереброваскулярных заболеваний.

Не существует единого определения термина «длительный COVID» (COVID-long) [36]. Большинство авторов говорят о «стойком COVID-19-синдроме» (подостром/продолжающемся COVID-19), если симптомы или последствия сохраняются в период между 4 и 12 нед., а термин «хронический COVID-19» или «пост-COVID-синдром» используется в отношении симптомов без альтернативного объяснения, присутствующих 12 нед. и более от начала болезни [5, 36]. В связи с особенностями финансирования системы здравоохранения в ряде западных стран, ассоциации пациентов предпочитают использовать термин «длительный COVID-19» или, для носителей английского языка — COVID-long, опасаясь, что термины «пост», «хронический» или «синдром» могут лишить или негативно повлиять на процесс оказания помощи пациентам этой группы [37].

Различные симптомы сохраняются у 20% пациентов через 5 нед. и более у 10% пациентов через 3 мес. после начальных проявлений COVID-19 [38]. Исследование, проведенное в Нидерландах с участием в основном амбулаторных пациентов с нетяжелым течением инфекции, показало высокую частоту возникновения различных, в том числе неврологических, симптомов через 3 мес. и значительное ухудшение состояния здоровья по субъективным оценкам пациентов. Только 7,2% считали себя здоровыми через 3 мес. (по сравнению с 85% до заражения), в то время как 28,6% считали себя нездоровыми (по сравнению с 0,6% до заражения вирусом SARS-CoV-2) [39]. Проспективное исследование, основанное на наблюдении за 4182 амбулаторными пациентами, выявило наличие симптомов у 13,3% больных через

4 нед., у 4,5% через 8 нед., у 2,3% через 12 нед. и более после COVID-19. [40]. «Длительный COVID-19» проявлялся утомляемостью, головной болью, одышкой и аносмией. Обнаружено, что он чаще встречается у женщин и пожилых людей и с высоким индексом массы тела. Шведское исследование, базирующееся на анализе регулярного обследования 323 медицинских работников, серопозитивных на SARS-CoV-2, показало наличие по крайней мере одного умеренного или тяжелого симптома в 15% случаев в течение 8 мес. по сравнению с 1072 серонегативными сотрудниками. Неврологические симптомы, включая аносмию и усталость, наблюдались в 9 и 4% случаев против 0,1 и 1,5% случаев соответственно [41].

Клинические симптомы, связанные с «длительным COVID-19», могут возникать даже у людей, которые перенесли COVID-19 в легкой или бессимптомной формах. Эти симптомы, как правило, связаны с поражением ЦНС и полиморфны. При этом авторы отмечают их динамическое развитие в течение нескольких недель или месяцев [38]. Некоторые из долговременных симптомов отсутствовали в острой фазе инфекции [42]. Наиболее частыми среди них являются сильная усталость с чувством дискомфорта после физических упражнений, когнитивные расстройства (нарушения концентрации, памяти, «нехватка слов»), сенсорные (шум в ушах, головокружение), головная боль, одышка, кашель, боль и стеснение в груди, сердцебиение, нарушения обоняния, вкуса, одинофагия, потливость, мышечно-сухожильные боли, парестезии, расстройства пищеварения (анорексия, боль в животе, диспепсия, диарея), кожные проявления (зуд, крапивница) и выпадение волос, нарушения сна, раздражительность, тревожность и депрессия. Нередко наблюдается синдром фибромиалгии, который также относят к «длительному COVID-19» [43].

У перенесших COVID-19 могут наблюдаться ряд психиатрических симптомов, сохраняющихся или проявляющихся через несколько месяцев после первоначального заражения. В когорте из 402 человек, переболевших COVID-19, в 56% случаях наблюдалось по меньшей мере одно из нарушений в психической сфере — посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия, тревога, бессонница и обсессивно-компульсивная симптоматика через 4–6 нед. после начала болезни [44]. Тревога, депрессия и нарушения сна присутствовали примерно у четверти пациентов через 6 мес. наблюдения в исследовании, опубликованном китайскими учеными [45]. Крупномасштабный анализ данных по 62 354 пациентам, перенесшим инфекцию SARS-CoV-2, из 54 медицинских организаций в США показал, что частота первично возникшего или рецидива имеющегося психического заболевания составила 18,1% в срок от 2 до 13 нед. от постановки диагноза COVID-19. Общая вероятность диагноза нового психического заболевания среди 44 759 пациентов без известных ранее психических заболеваний в течение 13 нед. и далее после постановки диагноза COVID-19 составила 5,8% (тревожное

расстройство — 4,7%; расстройство настроения — 2%; бессонница — 1,9%; деменция (среди пациентов ≥ 65 лет) — 1,6%). Все эти значения были достоверно выше, чем в сопоставимых контрольных группах пациентов, не болевших COVID-19, но у которых были диагностированы грипп или другие инфекции дыхательных путей [46].

Таким образом, неврологическая реабилитация пациентов с постковидным синдромом является актуальной задачей и представляет серьезный вызов современному здравоохранению. Неврологическая и психоневрологическая симптоматика, персистирующая у лиц, перенесших инфекцию вирусом SARS-CoV-2, приводит к снижению качества жизни реконвалесцентов, снижает их работоспособность, негативно сказывается на показателях инвалидизации.

В последние годы включение стволовых клеток (СК) в программы реабилитации пациентов с разнообразными повреждениями и заболеваниями ЦНС постепенно превратилось в новое, перспективное направление исследований. СК относятся к клеткам, которые обладают способностью пролиферировать и самообновляться при определенных условиях и дифференцироваться во многие другие функциональные клетки, включая нейроглию, эндотелиоциты и нейроны [47]. В настоящее время все больше и больше экспериментов на животных и клинических исследований показывают, что использование СК для лечения заболеваний ЦНС может иметь положительный терапевтический эффект и обеспечивать ускорение восстановления функции нервной системы [10].

Патофизиологические механизмы, участвующие в повреждении клеток ЦНС, универсальны независимо от повреждающего агента. Различия отмечаются только в первой фазе воздействия на нейроны, клетки микроокружения и прилежащих сосудов, то есть в ранней фазе патологического процесса, где основную роль может играть непосредственно повреждающий фактор. В основе поздней фазы лежат воспалительные реакции, гипоксия тканей и апоптоз нервных клеток. Этот длительный воспалительный процесс приводит к значительной нейротоксичности, дегенерации миелина и рубцеванию глии, а также к высвобождению множества нейровоспалительных медиаторов, включая цитокины (TNF- α , IL-1b, IL-6, IL-20), хемокины (MCP-1, MIP1a), молекулы клеточной адгезии (иммуноглобулины, кадгерин, интегрины), активные формы кислорода и матриксные металлопротеазы [8, 11, 16, 48].

Недавние исследования показали, что терапия повреждений ЦНС, базирующаяся на использовании стволовых плюрипотентных клеток взрослого типа из костного мозга, в том числе СД34+, может быть высокоэффективной при резидуальных повреждениях, возникших в результате сосудистых и травматических инцидентов. На фоне применения СК могут восстанавливаться поврежденные нервные клетки и окружающие ткани, включая нейроны и глиальные клетки, что помогает обеспечить целостность

путей нервной проводимости и, таким образом, восстановить функцию [10, 49]. В то же время СК взаимодействуют с окружающими тканями, выделяя в межклеточное пространство различные нейротрофические факторы, изменяя микроокружение поврежденного участка и ускоряя рост аксонов, в то время как вставочные нейроны, дифференцирующиеся на фоне воздействия трансплантированных СК, могут вызывать разрастание аксонов с образованием новых синапсов [50]. Терапия СК может подавлять гены, участвующие в воспалении и апоптозе, а также активировать гены с нейропротекторным действием, тем самым защищая спинномозговые нейроны от вторичного повреждения [50]. Некоторые СК, введенные в место повреждения, могут дифференцироваться в глиальные клетки и способствовать миелинизации и функциональному восстановлению у пациентов с травмой спинного мозга и инсультами [51].

В последние годы все больше исследований начали сосредотачиваться на применении аутологичных СД133+, СД34+ ГСК, которые имеют целый ряд преимуществ перед донорскими клетками, в лечении заболеваний и повреждений ЦНС [52–54]. L. Xiong и соавт., применяя ГСК на модели травмы спинного мозга у крыс, обнаружили, что введенные клетки могут способствовать образованию 5-НТ-положительных волокон и олигодендроцитов в спинном мозге, ингибировать гиперплазию астроцитов и повышать уровень экспрессии MEK-1, опосредованной нейротрофинами-3 (NT-3), тем самым способствуя неврологическому восстановлению у крыс [55]. Группа японских ученых представила данные терапии хронического повреждения ЦНС. ГСК СД34+ вводили крысам через гематоэнцефалический барьер трехкратно. Отмечалось прорастание аксонов через области, лишенные астроцитов, и уменьшение образования кистозных полостей. Мононуклеарные клетки (МНК) костного мозга выделяли центрифугированием в градиенте плотности и использовали без культивирования для трансплантации крысам с хронической травмой спинного мозга (ТСМ) [56].

Первые испытания клеток, аутологичных ГСК костного мозга, полученные в исследованиях I фазы, продемонстрировали, что они могут безопасно вводиться пациентам с последствиями инсульта различными путями, в том числе непосредственно в ЦНС. Группа испанских исследователей имплантировала $1,4\text{--}5,5 \times 10^6$ клеток мононуклеарной фракции из костного мозга пациентов путем стереотаксической инъекции в очаг поражения пяти пациентам с инсультом в поздней фазе. Это исследование показало, что внутримозговые инъекции аутологичных ГСК хорошо переносятся и безопасны. У 3 из 5 пациентов отмечено долгосрочное (более 6 мес.) улучшение в нейропсихиатрическом статусе [57]. При внутриартериальном или внутримозговом введении аутологичных мононуклеаров, содержащих стволовые клетки, в острой и подострой фазах ишемического инсульта также была продемонстрирована безопасность данных путей введения. Однако

при внутрисосудистом пути введения используется значительно большая доза клеток ($50\text{--}600 \times 10^6$ мононуклеаров), чем при непосредственном введении в ЦНС, что является ограничивающим фактором для амбулаторного получения материала от пациентов, как правило, требует их краткосрочной госпитализации и существенно увеличивает риски развития побочных эффектов и стоимость лечения [58, 59]. При этом, как позднее было показано, биораспределение внутриартериально и внутривенно трансплантированных аутологичных мононуклеарных клеток, полученных из костного мозга, сопоставимо с введением достоверно меньшего их количества непосредственно к очагу поражения в ЦНС [60].

Проведенное рандомизированное исследование II фазы, включающее 120 пациентов с инсультом в острой фазе (первые 7–30 дней), где аутологичные клетки костного мозга вводились внутривенно, не показало клинических преимуществ по сравнению с группой плацебо [61]. Напротив, при интратекальном пути введения стволовых клеток из расчета 1×10^6 мононуклеарных клеток костного мозга на 1 кг тела пациента у 24 больных в поздней фазе ишемического инсульта было отмечено улучшение неврологических симптомов. Однако в данном исследовании отсутствовала группа сравнения [62]. В другом исследовании фазы I/IIa была показана зависимость степени восстановления неврологических функций и дозы внутривенно вводимых клеток [63]. Исследования Bhasin и соавт. дополнительно обнаружили, что улучшение неврологических симптомов при применении клеточной терапии аутологичными СК может быть связано с паракринными эффектами, обусловленными секрецией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) [64].

Введение в практику такого параметра, как количество CD34+ клеток во вводимом материале, позволило более четко характеризовать стволовые клетки и приблизиться к стандартизации методики. Количество вводимых СК — важный аспект, влияющий на терапевтический эффект клеточных препаратов. В большинстве исследований, посвященных терапии травматических и сосудистых повреждений ЦНС, доза существенно варьирует от 10^4 до 10^8 в зависимости от вида клеток, способа введения, времени введения от момента инцидента и т.д. Опубликованные работы на лабораторных животных, посвященные проведению реабилитации с использованием клеточных препаратов, определяют минимальную эффективную дозу целевых клеток в составе клеточного препарата как $1\text{--}5 \times 10^5$ на 1 введение (при введении непосредственно в ЦНС — интравентрикулярно, интратекально, непосредственно вокруг или в место повреждения в процессе оперативного лечения), отмечая положительную корреляцию по мере увеличения дозы целевых клеток. Однако оптимальная доза аутологичных ГСК, применяемых в процессе проведения клеточной терапии при поражении нервной системы, до сих пор не определена [65]. Средняя доза ГСК CD34+ в клинических

исследованиях, вводимая пациенту однократно непосредственно в ЦНС, типично колеблется от 5×10^5 до $1\text{--}10 \times 10^6$ на 1 введение [10, 52, 66]. В исследовании, опубликованном в 2018 г. [67], 80 пациентам с различными неврологическими заболеваниями однократно интратекально трансплантировали аутологичные стволовые клетки. Мононуклеарные клетки, полученные из костного мозга, разделяли на градиенте плотности «Фиколгипак», промывали и суспендировали в солевом растворе с целью обогащения вводимого материала. Относительное содержание гемопоэтических стволовых клеток оценивалось по количеству CD34+CD38-клеток при проточной цитометрии. Введение проводилось через 3–4 ч после забора костного мозга в средней дозе $5,6 \times 10^6$ CD34+. Клиническое улучшение неврологических функций отмечалось у 9 (75%) из 12 пациентов с болезнью Паркинсона, у 20 (71%) из 28 пациентов с детским церебральным параличом, у 6 (86%) из 7 пациентов с гипоксическим поражением головного мозга, у 2 (50%) из 4 пациентов с рассеянным склерозом, у 4 (80%) из 5 пациентов с атрофией мозжечка и у 7 (78%) из 9 пациентов с другими приобретенными ненаследственными неврологическими заболеваниями. Положительная динамика была отмечена через 2–4 нед. от начала клеточной терапии и в 90% достигла своего максимума в период 8–12 нед. В целом клиническое улучшение наблюдалось у 48 (60%) из 80 пациентов, включенных в исследование. Не было констатировано изменений в неврологическом статусе пациентов с травмой спинного мозга, сопровождающейся полным поперечным повреждением, а также у пациентов с аутизмом и боковым амиотрофическим склерозом. Побочные эффекты терапии ограничивались легкими кратковременными головными болями и рвотой у нескольких пациентов.

Стандартизация вводимого клеточного препарата представляется тем более важной, что в последнее время активно начинают использовать не только ГСК костного мозга, но и ГСК, полученные из периферической крови. Получение ГСК из периферической крови имеет ряд преимуществ. Во-первых, не требует наличия операционной и проведения общей или местной анестезии пациенту. Во-вторых, может осуществляться практически всем неврологическим пациентам и не имеет противопоказаний. В-третьих, может проводиться многократно и обеспечивать потребность пациента в проведении длительной восстановительной клеточной терапии. При этом ГСК, несущие на своей поверхности маркер CD34+, полученные из периферической крови, по своим биологическим и иммунологическим свойствам не отличаются от таковых из клеток костного мозга. После демонстрации эффективности трансплантации стволовых клеток крови при лечении хронической ишемии головного мозга у крыс данные о безопасности и эффективности применения ГСК CD34+ из периферической крови были подтверждены в исследовании II фазы. Группой китайских ученых 15 пациентам с инсультом в хронической фазе были стереотаксически трансплантированы мобилизованные

при помощи гранулоцитарного колониестимулирующего фактора аутологичные, селектированные ГСК СД34+ в дозе $3-8 \times 10^6$. Авторы отметили улучшение неврологических и функциональных показателей у пациентов в группе, получавшей лечение [68, 69].

В целом результаты применения ГСК, полученных из костного мозга или периферической крови, не отличались от таковых при использовании мезенхимальных клеток [70]. При этом в хронической фазе при сосудистых повреждениях (инсультах) и травматических повреждениях головного и/или спинного мозга клеточные механизмы, участвующие во вторичном повреждении нейронов, аксонов и микроглии, не различаются, как и механизмы репарации поврежденных тканей. ГСК СД34+, полученные из периферической крови или костного мозга, имеют ряд преимуществ. Во-первых, они проникают через гематоэнцефалический барьер и осуществляют миграцию в очаги повреждения в тканях мозга, что особенно важно при их внутривенном введении. Во-вторых, показана их способность к нейрональной дифференцировке. В-третьих, эти клетки могут быть сравнительно легко, в реальном масштабе времени и в практически неограниченных количествах получены от самого пациента как для введения в нативном виде, так и для культивирования. В-четвертых, накоплено достаточное количество информации об их терапевтической эффективности как в случае острой фазы повреждения ЦНС, так и при лечении на поздних этапах травматической или ишемической болезней головного и/или спинного мозга [71–73].

Аутологичные ГСК, полученные от самого пациента, не вызывают иммунологических конфликтов и, соответственно, не требуют проведения иммуносупрессивной терапии в отличие от донорских (аллогенных) и ксеногенных клеток. Таким образом, у больного не происходит нарушений в естественных механизмах противоинфекционного и противоопухолевого контроля. При этом аутологичные ГСК относительно легко получить и культивировать при необходимости, а при применении данного типа клеток врачи не сталкиваются с этическими и законодательными вызовами [74, 75].

Заключение. Разработка и внедрение методов лечения различных поздних неврологических осложнений, вызванных вирусом SARS-CoV-2, и реабилитация пациентов данной группы являются актуальной задачей современной медицины. Учитывая ранее полученные данные об эффективности применения аутологичных ГСК СД34+ для реабилитации больных с различными типами повреждения нервной системы и универсальность патофизиологических механизмов в ЦНС, можно предположить, что данное направление клеточной терапии может быть использовано для лечения постковидного синдрома.

С целью оценки клинической эффективности реабилитационных мероприятий на фоне применения аутологичных СД34+ клеток (аутоСД34+) планируется проспективное контролируемое открытое одноцентровое исследование длительностью 6 мес.

с включением в него пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, с наличием в позднем периоде постковидного синдрома, ассоциированного с поражением центральной и периферической нервной системы.

Будет проводиться оценка скорости и полноты восстановления автономных, двигательных и сенсорных функций, а также динамики общего состояния пациентов с применением соответствующих неврологических шкал и индексов, показателей нейрофизиологических исследований по сравнению с исторической группой пациентов с неврологическим постковидным синдромом, получивших сходную программу нейрореабилитации без применения аутоСД34+ (контрольная группа).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Вклад авторов

Долгополов И.С. — написание текста, разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи.

Рыков М.Ю. — написание текста, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Чичановская Л.В. — написание текста, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Authors' contributions

Dolgoplov I.S. — text writing, development of the concept of scientific work, statistical processing, compilation of a draft manuscript.

Rykov M.Yu. — text writing, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

Chichanovskaya L.V. — text writing, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang F., Kream R.M., Stefano G. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med. Sci. Monit.* 2020;26:e928996-1–e928996-10.
2. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* 2020;251(3):228–48.
3. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–9.
4. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020;81:e4–e6.
5. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601–615.

6. Singal C.M.S., Jaiswal P., Seth P. SARS-CoV-2, more than a respiratory virus: Its potential role in neuropathogenesis. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(13):1887–99.
7. Tian S., Xiong Y., Liu H. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through post-mortem core biopsies. *Mod. Pathol.* 2020;33:1007–14.
8. Stonesifer C., Corey S., Ghanekar S., Diamandis Z., Acosta S.A., Borlongan C.V. Stem cell therapy for abrogating stroke-induced neuroinflammation and relevant secondary cell death mechanisms. *Prog. Neurobiol.* 2017;158:94–131.
9. Stenudd M., Sabelstrom H., Frisen J. Role of endogenous neural stem cells in spinal cord injury and repair. *JAMA Neurology.* 2015;72(2):235–237.
10. Gao L., Xu W., Li T. Stem cell therapy: a promising therapeutic method for intracerebral hemorrhage. *Cell. Transplantation.* 2018;27(12):1809–1824.
11. Pezzini A., Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat. Rev. Neurol.* 2020;24:1–9.
12. Barrantes F.J. Central nervous system targets and routes for SARS-CoV-2: Current views and new hypotheses. *ACS Chem. Neurosci.* 2020;11(18):2793–803.
13. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci. Adv.* 2020;6(31):eabc5801.
14. Tsai L.K., Hsieh S.T., Chang Y.C. Neurological manifestations in severe acute respiratory syndrome. *Acta Neurol. Taiwan.* 2005;14(3):113–19.
15. Abassi Z., Knaney Y., Karam T., Heyman S.N. The lung macrophage in SARS-CoV-2 infection: A friend or a foe? *Front Immunol.* 2020;11:1312.
16. Jose R.J., Manuel A. COVID-19 cytokine storm: The interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(6):e46–47.
17. Kremer S., Lersy F., de Sèze J. Brain MRI findings in severe COVID-19: A retrospective observational study. *Radiology.* 2020;16:202222.
18. Aghagholi G., Gallo Marin B., Katchur N.J. Neurological involvement in COVID-19 and potential mechanisms: A review. *Neurocrit Care.* 2020;13:1–10.
19. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(4):420–422.
20. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1–9.
21. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(18):1708–1720.
22. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J., Ueno M. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;94:55–58.
23. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., Gordon R.E., Reidy J., Lednicky J., Sordillo E.M., Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.* 2020;92(7):699–702.
24. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., Sperhake J.P., Wong M.N., Allweiss L. et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(6):590–592.
25. Desforges M., Le Coupanec A., Stodola J.K., Meessen-Pinard M., Talbot P.J. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 2014;194(0):145–58.
26. Swanson P.A. 2nd, McGavern D.B. Viral diseases of the central nervous system. *Curr. Opin. Virol.* 2015;11(0):44–54.
27. van Riel D., Verdijk R., Kuiken T. The olfactory nerve: a short-cut for influenza and other viral diseases into the central nervous system. *J. Pathol.* 2015;235(2):277–87.
28. Netland J., Meyerholz D.K., Moore S., Cassell M., Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J. Virol.* 2008;82(15):7264–75.
29. Li W., Li M., Ou G. COVID-19, cilia, and smell. *FEBS J.* 2020;287:3672–3676. doi: 10.1111/febs.15491
30. Hoffmann M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271–280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
31. Sunnak W. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat. Med.* 2020;26:681–687. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6
32. Bryche B. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav. Immun.* 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.032
33. Xu J., Lazartigues E. Expression of ACE2 in human neurons supports the neuro-invasive potential of COVID-19 virus. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2020;4:1–5.
34. Zhang Bao-Zhong, Chu Hin, Han Shuo, Shuai Huiping, Deng Jian, Hu Ye-Fan, Gong Hua-Rui, Chak-Yiu Lee Andrew. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids. *Cell. Res.* 2020;30(10):928–931.
35. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., Franz J., Thomas C. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nature Neuroscience.* 2021;24:68–175.
36. National Institute for Health and Care excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> [18 décembre 2020].
37. Editorial. Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms. *Nature.* 2020;586:170.
38. Haute Autorité de santé. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19: symptômes prolongés suite à une COVID-19 de l'adulte — Diagnostic et prise en charge; 2021.
39. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Debrese J.M. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open. Res.* 2020;6:00542–2020.
40. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med.* 2021;27:626–31.
41. Havervall S., Rosell A., Phillipson M. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA.* 2021;325:2015–6.
42. Salmon-Ceron D., Slama D., De Broucker T. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: a cross-sectional study. *J. Infect.* 2021;82(2): e1–4.
43. Burton C., Fink P., Henningsen P. Functional somatic disorders: discussion paper for a new common classification for research and clinical use. *BMC Med.* 2020;18:34.
44. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav. Immun.* 2020;89:594–600.
45. Huang C., Huang L., Wang Y. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220–232.
46. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R. Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021;8:130–140.
47. Weissman I.L., Anderson D.J., Gage F. Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. *Ann. Rev. Cell Develop. Biol.* 2001;17(1):387–403.
48. Lakhani S.E., Kirchgessner A., Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J. Transl. Med.* 2009;7:97.
49. Muheremu A., Peng J., Ao Q. Stem cell based therapies for spinal cord injury. *Tissue & Cell.* 2016;48(4):328–333.
50. De Feo D., Merlini A., Laterza C., Martino G. Neural stem cell transplantation in central nervous system disorders:

- from cell replacement to neuroprotection. *Cur. Opin. Neurol.* 2012;25(3):322–333. doi: 10.1097/WCO.0b013e328352ec45
51. Cusimano M., Biziato D., Brambilla E. Transplanted neural stem/precursor cells instruct phagocytes and reduce secondary tissue damage in the injured spinal cord. *Brain.* 2012;135(2):447–460.
 52. Bryukhovetskiy A.S., Bryukhovetskiy I.S. Effectiveness of repeated transplantations of hematopoietic stem cells in spinal cord injury. *World J. Transplant.* 2015;5 (3):110–128.
 53. Divani A.A., Hussain M.S., Magal E., Heary R.F., Qureshi A.I. The use of stem cells' hematopoietic stimulating factors therapy following spinal cord injury. *Ann. Biomedical Engineering.* 2007;35(10):1647–1656.
 54. Koshizuka S., Okada S., Okawa A. Transplanted hematopoietic stem cells from bone marrow differentiate into neural lineage cells and promote functional recovery after spinal cord injury in mice. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2004;63(1):64–72.
 55. Xiong L.L., Liu F., Deng S.K. Transplantation of hematopoietic stem cells promotes functional improvement associated with NT-3-MEK-1 activation in spinal cord-transected rats. *Front. Cell. Neuroscience.* 2017;11:213.
 56. Yoshihara H., Arai F., Hosokawa K., Hagiwara T., Takubo K. Thrombopoietin/MPL signaling regulates hematopoietic stem cell quiescence and interaction with the osteoblastic niche. *Cell. Stem. Cell.* 2007;1:685–697.
 57. Suarez-Montesagudo C., Hernandez-Ramirez P., Alvarez-Gonzalez L., Garcia-Maeso I., de la Cuetara-Bernal K., Castillo-Diaz L. Autologous bone marrow stem cell neurotransplantation in stroke patients. An open study. *Restor. Neurol. Neurosci.* 2009;27:151–161.
 58. Barbosa da Fonseca L.M., Gutfilen B., Rosado de Castro P.H., Battistella V., Goldenberg R.C., Kasai-Brunswick T. Migration and homing of bone-marrow mononuclear cells in chronic ischemic stroke after intra-arterial injection. *Exp. Neurol.* 2010;221:122–128.
 59. Savitz S.I., Misra V., Kasam M., Juneja H., Cox C.S. Jr., Alderman S. Intravenous autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic stroke. *Ann. Neurol.* 2011;70:59–69.
 60. He J., Sussman E., Steinberg G. Revisiting Stem Cell-Based Clinical Trials for Ischemic Stroke. *Front Aging. Neurosci.* 2020;12:575990. doi: 10.3389/fnagi.2020.575990
 61. Prasad K., Sharma A., Garg A., Mohanty S., Bhatnagar S., Johri S. Intravenous autologous bone marrow mononuclear stem cell therapy for ischemic stroke: a multicentric, randomized trial. *Stroke.* 2014;45:3618–3624.
 62. Sharma A., Sane H., Gokulchandran N., Khopkar D., Paranjape A., Sundaram J. Autologous bone marrow mononuclear cells intrathecal transplantation in chronic stroke. *Stroke Res. Treat.* 2014;234095.
 63. Taguchi A., Sakai C., Soma T., Kasahara Y., Stern D, Kajimoto K. Intravenous autologous bone marrow mononuclear cell transplantation for stroke: phase1/2a clinical trial in a homogeneous group of stroke patients. *Stem. Cells Dev.* 2015;24:2207–2218.
 64. Barish M., Herrmann K., Tang Y., Argalian Herculan S., Metz M., Aramburo S. Human neural stem cell biodistribution and predicted tumor coverage by a diffusible therapeutic in a mouse glioma model. *Stem. Cells Transl. Med.* 2017;6:1522–1532.
 65. Takahashi H., Koda M., Hashimoto M. Transplanted peripheral blood stem cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor promoted hindlimb functional recovery after spinal cord injury in mice. *Cell. Transplantation.* 2016;2:283–292.
 66. Fehlings M., Tetreault L., Wilson J. A clinical practice guideline for the management of acute spinal cord injury: introduction, rationale, and scope. *Global Spine Journal.* 2017;7(Suppl3):84S–94S.
 67. Zakerinia M., Kamgarpour A., Nemati H., Zare H.R., Ghasemfar M., Rezvani A.R. Intrathecal autologous bone marrow-derived hematopoietic stem cell therapy in neurological diseases. *Int. J. Organ Transplant. Med.* 2018;9(4):157–167.
 68. Shyu W., Lin S., Chiang M., Su C., Li H. Intracerebral peripheral blood stem cell (CD34+) implantation induces neuroplasticity by enhancing beta1 integrin-mediated angiogenesis in chronic stroke rats. *J. Neurosci.* 2006;26:3444–3453.
 69. Chen D., Lin S., Fan J., Lin H., Lee W., Lin C. Intracerebral implantation of autologous peripheral blood stem cells in stroke patients: a randomized phase II study. *Cell. Transplantation.* 2014;23:1599–1612.
 70. Gao L., Peng Y., Xu W., He P., Li T., Lu X., Chen G. Progress in stem cell therapy for spinal cord injury. *Stem. Cells Int.* 2020;2020:2853650.
 71. Chen C., Shi J., Stanley R.M., Sribnick E.A., Groner J.I., Xiang H. US Trends of ED visits for pediatric traumatic brain injuries: implications for clinical trials. *Int. J. Environ Res. Public Health.* 2017;14(4).
 72. Lee J.A., Kim B.I., Jo C.H. Mesenchymal stem-cell transplantation for hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rat model. *Pediatr Res.* 2010;67(1):42–6.
 73. Bonilla C., Zurita M., Otero L., Aguayo C., Vaquero J. Delayed intralesional transplantation of bone marrow stromal cells increases endogenous neurogenesis and promotes functional recovery after severe traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2009;23(9):760–9.
 74. Pigott J.H., Ishihara A., Wellman M.L., Russell D.S., Bertone A.L. Investigation of the immune response to autologous, allogeneic, and xenogeneic mesenchymal stem cells after intra-articular injection in horses. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2013;156(1–2):99–106.
 75. Rodrigues M.C., Glover L.E., Weinbren N. Toward personalized cell therapies: autologous menstrual blood cells for stroke. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011:194720. [PubMed: 22162629].