

© О.Ю. Усенко, А.В. Якушев, В.Й. Смержевський, А.В. Габриєлян, Т.М. Доманський, В.Ф. Оніщенко, С.В. Романова, 2015

УДК 616.12-005.4-089.843+576.3/7

О.Ю. УСЕНКО, А.В. ЯКУШЕВ, В.Й. СМОРЖЕВСЬКИЙ, А.В. ГАБРИЄЛЯН, Т.М. ДОМАНСЬКИЙ, В.Ф. ОНІЩЕНКО, С.В. РОМАНОВА

*Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України, Київ*

## **ПОБІЧНІ ЯВИЩА ТА МІСЦЕВІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ПАЦІЄНТІВ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ФУНКЦІЄЮ СКОРОЧЕННЯ МІОКАРДА**

Трансплантація стовбурових клітин може спричинити розвиток низки специфічних ускладнень. Окремою групою виділяють ускладнення, пов'язані з місцевим впливом стовбурових клітин на міокард. У статті проаналізовано сучасний стан проблеми місцевих ускладнень та побічних реакцій при трансплантації стовбурових клітин у пацієнтів зі зниженою скорочувальною функцією міокарда. Показано, що найбільш значимими ускладненнями є порушення ритму серця та рестенозування вінцевих судин, проте існує можливість розвитку деяких нетипових реакцій. Проведено аналіз ймовірності виникнення порушень ритму серця, а також аналіз порушень ритму серця при застосуванні різних типів стовбурових клітин. Проаналізовано можливі механізми виникнення порушень ритму серця при трансплантації деяких типів стовбурових клітин. Показано переваги і недоліки найбільш розповсюджених типів клітин, що використовуються для алогенної трансплантації. Проведено аналіз впливу джерела та способу надходження стовбурових клітин на можливість розвитку зазначених реакцій.

**Ключові слова:** серцева недостатність, стовбурові клітини, захворювання серця, трансплантація

**Вступ.** За останній час серцево-судинні захворювання становлять майже 40% в структурі смертності серед населення більшості розвинутих країн Європи. Майже всі захворювання серцево-судинної системи можуть ускладнюватися або призводити до серцевої недостатності, тому лікування серцевої недостатності залишається актуальною проблемою для системи охорони здоров'я. Традиційні способи лікування не завжди є ефективними, тому постійно іде пошук альтернативних методик. Одним із перспективних альтернативних методів лікування, як вважають деякі вчені, є трансплантація стовбурових клітин (ТСК) [6, 9].

Стрімкий розвиток фундаментальних досліджень у галузі клітинних технологій став передумовою для появи нової концепції клітинної терапії. Формування нового напрямку лікування обумовило численні дослідження, не лише ефективності ТСК, а й аналізу її вірогідних ускладнень та побічних явищ [7]. В низці публікацій описані деякі типові ускладнення та поодинокі спостереження [4]. До теперішнього часу системний аналіз ускладнень, що можуть виникати у пацієнтів з хронічними захворюваннями серця та зниженою функцією скорочення міокарда після ТСК, не проводився.

**Мета дослідження.** Проаналізувати наукову літературу щодо розвитку вірогідних ускладнень, що пов'язані з трансплантацією стовбурових клітин (СК), та визначити шляхи мінімізації ризику розвитку ускладнень та побічних явищ після трансплантації стовбурових клітин.

Серед усіх можливих ускладнень після ТСК доцільно виділити такі групи: 1) пов'язані з процедурою трансплантації, оскільки вони ускладнюють саме методику введення стовбурових клітин, 2) імунологічні реакції (оскільки реакції

трансплантат проти хазяїна, хазяїн проти трансплантата та активація вірусних інфекцій є типовими в трансплантології), 3) ускладнення у пацієнтів, яким ТСК проводилась з гемопоетичною метою після променевої та хіміотерапії. Решта ускладнень потребують глибокого аналізу та узагальнення.

**Аритмії після ТСК.** Через декілька років після проведення перших ТСК у ранніх фазах деяких клінічних досліджень було висловлено думку, що трансплантовані СК можуть чинити певний проаритмогенний ефект. На той час при ТСК найчастіше використовувалися скелетні міобласти (СМ). В першому дослідженні СМ вводили трансперикардially під час оперативного шунтування вінцевих судин. У чотирьох пацієнтів було задокументовано шлуночкову тахікардію, що виникла на 11, 12, 13 та 22 день після введення СК [3]. Подібний проаритмогенний ефект спостерігався і при трансвакулярному введенні аутологічних СМ [5]. Дані інших досліджень також вказали на збільшення частоти виникнення нестійких шлуночкових тахікардій у пацієнтів, яким вводились аутологічні скелетні міобласти, в терміни з 11 по 30 день після ТСК [16, 3]. Причиною проаритмогенної дії СМ є те, що вони диференціюються в міотубули (незрілі м'язові клітини), в яких пригнічений синтез конескину-43 – білка, необхідного для утворення щільних контактів між кардіоміоцитами (КМЦ). Внаслідок цього, міотубули не мають електричного зв'язку з оточуючими КМЦ, що веде до затримки хвилі збудження та створення умов для формування хвиль ре-ентрі [29, 35]. В експериментах було вказано, що збільшення синтезу конексину-43 СМ шляхом генно-інженерної модифікації призводить до зменшення частоти виникнення аритмій [1, 14].

Деякі автори вважають, що частота розвитку порушень ритму прямопропорційно корелює з дозою імплантованих у міокард СК [1]. Підтвердженням цього є той факт, що після трансплантації СК кісткового мозку, які мають низький ступінь енграфтації (приживлення), частота виникнення аритмій значно менша, ніж при введенні СК – клітин із високим ступенем енграфтації тим самим шляхом введення [10, 28].

Ще однією особливістю СК є здатність до автоматизму. Незважаючи на те, що утворені міотубули електрично не зв'язані з оточуючими КМЦ, вони мають внутрішню скоротливу активність, що через електротонічні взаємодії може призводити до підвищення збудливості міокарда в цілому [36]. Спонтанна електрична активність енграфтованих СК веде до виникнення постдеполяризацій і підвищує ризик виникнення шлуночкових аритмій [25]. В експериментах було вказано, що через гіпертрофію СК, імплантованих у міокард, відбувається затримка хвилі реполяризації, що також веде до підвищення тригерної активності в зонах імплантації [1].

Загалом, проаритмогенні ефекти частіше спостерігаються у пацієнтів, яким вводили скелетні міобласти, а також при трансплантації клітин CD133<sup>+</sup> [22, 21].

Після виявлення проаритмогенних особливостей СК, почались пошуки більш безпечних типів СК. Одними з таких вважалися мезенхімальні СК (МСК). Проте в експериментах було вказано, що імплантація МСК у міокард також призводить до зниження швидкості проведення збудження, що веде до підвищення частоти виникнення ре-ентрі хвиль і шлуночкових порушень ритму [33].

Механізм виникнення хвиль ре-ентрі, спричинених МСК, дещо відрізняється від СК, оскільки МСК експресують достатню кількість конексину-43 і утворюють щільні контакти з оточуючими кардіоміоцитами [33, 36]. Пояснити виникнення хвиль ре-ентрі можна тим, що незважаючи на утворення щільних контактів, МСК не проводять хвилю збудження. Крім того, на тваринних моделях було продемонстровано, що ін'єкція МСК в інфарктний міокард призводить до підвищення симпатичної активності, що також підвищує ризик виникнення порушень серцевого ритму [27].

Незважаючи на меншу аритмогенність МСК, порівняно з СК, вони все-таки спричиняють значний ризик у розвитку порушень серцевого ритму. Тому, з точки зору електрофізіології, ні СК, ні МСК не є безпечними [8].

З розвитком трансплантаційних технологій виникла думка, що для безпечності СК, з приводу порушень ритму, вони повинні мати програму диференціації в КМЦ. Такими є КМЦ – похідні ембріональних СК (ЕСК), які можуть виявляти синхронну електро-механічну активність з КМЦ реципієнта [32]. На практиці, ЕСК під впливом місцевих сигналів можуть проявляти КМЦ-

подібний фенотип, включаючи здатність до утворення функціонуючих з'єднань з КМЦ реципієнта [13, 18]. В експерименті було показано, що при ін'єкції ЕСК швидкість проведення збудження в інфарктному міокарді збільшувалась до 4 разів, у порівнянні з групою, яким не вводили СК [14]. Перспективними, з точки зору електрофізіологічної безпеки, є СК кордової крові, оскільки вони теж можуть проявляти КМЦ-подібний фенотип.

Роль способу надходження СК в аритмогенезі досліджував Fukushima [10]. Він показав, що в групі тварин, яким СК вводили ін'єкційним шляхом, число порушень ритму було значно більшим, ніж у групі тварин, яким СК вводились ретроградно. На думку Fukushima, при інтроміокардіальних ін'єкціях утворюються конгломерати похідних трансплантованих СК та запальних клітин реципієнта в зоні ін'єкції. В той час як ретроградне введення СК викликає більш рівномірну дисемінацію СК в міокарді та до меншого запального його ушкодження. Запальні конгломерати поведуться як фізичні бар'єри для поширення електричного імпульсу і створюють фон для виникнення аритмій. Ця думка підтверджується клінічними даними: введення СК із низьким ступенем енграфтації внутрішньовенним шляхом, при якому немає механічного пошкодження міокарда, майже не викликає порушення серцевого ритму [17, 37]. При ін'єкційному способі введення СК велике значення має об'єм ін'єкту. Чим більший об'єм – тим більша травма міокарда і більший ризик виникнення порушення ритму серця [34].

**Рестеноз, прискорення атеросклерозу та коронарна обструкція.** В літературі описані суперечливі факти про можливість виникнення рестенозу після ТСК. В одному із досліджень високий рівень рестенозування спостерігався при інтракоронарному введенні стовбурових клітин периферійної крові, мобілізованих гранулоцитарним колоностимулюючим фактором, при стентуванні хворого з інфарктом міокарда [12]. В іншому дослідженні, при якому клітини CD133<sup>+</sup> вводились інтракоронарним шляхом пацієнтам з інфарктом міокарда, інтрастенновий рестеноз було відзначено в 37 % випадків, а реоклюзія – в 11 % [22]. Відносно мала кількість рестенозів спостерігалася на ранніх стадіях клінічних досліджень з використанням стовбурових клітин-дериватів кісткового мозку [21]. Існує ймовірність, що разом із рестенозом, ТСК ініціює або виникнення нових ушкоджень de novo, або прогресування атеросклеротичних бляшок. Після проведення двох нещодавніх досліджень виявилось, що після ТСК у нестентованих судинах спостерігається значна кількість уражень [22, 15].

Також не виключено, що при введенні СК в достатній концентрації в артеріальне коронарне русло можливе формування агрегатів, що ведуть до утворення мікротромбозів. У дослідженні, де тваринам вводили мезенхімальні СК інтракоронарно,

спостерігали збільшення частоти виникнення оклюзій мікро- та макросудин [24].

**Ускладнення, що реєструються рідко.** Існує можливість виникнення емболій мікросудинного русла після трансплантації зрілих (мультипотентних) СК внутрішньосудинним шляхом [36]. Через складність діагностики та підтвердження факту емболії судин СК не існує точної статистики виникнення даного ускладнення. Деякі автори описують зменшення інфарктної зони та покращення систолічної функції серця внаслідок емболізації мікросудин міокарда мультипотентними стромальними клітинами. Такий ефект пояснюється тим, що затримані в мікросудинах мультипотентні стромальні клітини виділяють протизапальний білок TSG-6, який пригнічує розвиток запального процесу та призводить до зменшення зони ураження міокарда [23].

Не виключена можливість аномальної диференціації СК після трансплантації. На сьогоднішній момент, в жодному клінічному дослідженні, при вивченні впливу СК на регенерацію серцевої тканини не було виявлено збільшення частоти новоутворень. Проте більшість клінічних досліджень проводились на відносно малих групах пацієнтів. Більш того, на сьогодні не існує методів адекватного моніторингу даного побічного ефекту, оскільки після введення СК мігрують в будь-які органи та структури, де може відбутися їх аномальна диференціація [31].

При ТСК існує ймовірність виникнення негемолітичної лихоманки, уртикарних алергічних реакцій, некардіогенного набряку легенів та анафілактичних реакцій. Причиною виникнення таких ускладнень вважається наявність у клітинному препараті чужорідних білків донора, лейкоаглютинуючих антитіл донора з нейтрофілами реципієнта, антитіл до лейкоцитів реципієнта тощо [20].

Описані поодинокі випадки передачі перехресних атопічних реакцій донора на медикаменти

через клітинний трансплантат реципієнту, який попередньо не мав гіперчутливості до них. Передача атопічних реакцій від донора реципієнту з імунodefіцитом можлива через трансфузію Т-клітин пам'яті, або передача алергенспецифічної IgE-опосередкованої реакції гіперчутливості через В-лімфоцити [11].

При надлишку в клітинному продукті диметилсульфоксиду, який використовується для збереження СК, реципієнти можуть відчувати присмак та запах часнику. Крім того, можлива тахі- або брадикардія, гіпо-, гіпертензія, задишка, відчуття стиснення у грудях, спастичні болі в животі, тремор та діарея [20].

В літературі описані випадки гіперволемії (перевантаження ОЦК) у пацієнтів з вираженою серцевою недостатністю після внутрішньовенного введення суспензії СК [20].

Існує потенційний ризик передачі інфекцій трансфузійним шляхом при ТСК, незважаючи на ретельне обстеження клітинних препаратів [20].

Особливе місце займають ускладнення та побічні явища, що виникають у онкологічних хворих, яким проводять ТСК для відновлення гемопоєзу (у пацієнтів з мієлодепресією після хіміо- або променевої терапії). Особливим у цих пацієнтів є взаємодія організм – пухлина, пухлина – СК, СК – організм реципієнта, що відбуваються на тлі променевої або хіміотерапії [11].

**Висновки.** Таким чином, ускладнення ТСК, що не пов'язані з процедурою введення клітин, можна поділити на гострі та пізні. До гострих реакцій відносяться: клітинні емболії, алергічні реакції та перевантаження ОЦК. До пізніх – проаритмогенез, прогресування атеросклеротичної бляшки, реакції гіперчутливості сповільненого типу та ускладнення у онкохворих. Механізми виникнення більшості ускладнень досі вірогідно не верифіковані, проте, зважаючи на існування ризику їх реалізації, необхідно ретельно зважувати очікувану користь ТСК та можливість розвитку ускладнень.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Antiarrhythmic engineering of skeletalmyoblasts for cardiac transplantation / M.R. Abraham, C.A. Henrikson, L. Tung [et al.] // *Circ. Res.* — 2005. — 97: P. 159—167.
2. Autologous skeletal myoblast transplantation for severe postinfarction left ventricular dysfunction / P. Menasche, A.A. Hagege, J.T. Vilquin [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — 41: P. 1078—1083.
3. Autologous skeletal myoblasts transplanted to ischemia-damaged myocardium in humans: histological analysis of cell survival and differentiation / F.D. Pagani, H. DerSimonian, A. Zawadzka [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — 41: P. 879—888.
4. Blood and marrow stem cell transplantation. [Електронний ресурс]: — Режим доступу : <http://www.lls.org/content/nationalcontent/resourcecenter/freeducationmaterials/treatments/pdf/bloodmarrowstemcelltransplantation.pdf>. — Назва з екрану.
5. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up / P.C. Smits, R.J. van Geuns, D. Poldermans [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — 42: P. 2063—2069.
6. Cell transplantation for myocardial repair: an experimental approach / D. Marelli, C. Desrosiers, M. el-Alfy [et al.] // *Cell. Transplant.* — 1992. — 1: P. 383—390.
7. Clinical trials for stem cell therapies / A. Trounson, R.G. Thakar, G. Lomax [et al.] // *BMC Medicine* — 2011. — 9:52 — P. 1—7.

8. Conduction slowing and sudden arrhythmic death in mice with cardiac-restricted inactivation of connexin43 / D.E. Gutstein, G.E. Morley, H. Tamaddon [et al.] // *Circ. Res.* — 2001. — 88: P. 333—339.
9. Differentiation and long-term survival of C2C12 myoblast graft in heart / G.Y. Koh, M.G. Klug, M.H. Soonpaa [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1993. — 92: P. 1548—1554.
10. Direct intramyocardial but not intracoronary injection of bone marrow cells induces ventricular arrhythmias in a rat chronic ischemic heart failure model / S. Fukushima, A. Varela-Carver, S.R. Coppen [et al.] // *Circulation.* — 2007. — 115: P. 2254—2261.
11. Drug allergy in haematopoietic stem cell transplantation. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Електронний ресурс]. — Режим доступу : [http://www.elsevier.es/eop/S0301-0546\(13\)00054-2.pdf](http://www.elsevier.es/eop/S0301-0546(13)00054-2.pdf) — Назва з екрану.
12. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial / H.J. Kang, H.S. Kim, S.Y. Zhang [et al.] // *Lancet.* — 2004. — 363: P. 751—756.
13. Electromechanical integration of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells / I. Kehat, L. Khimovich, O. Caspi [et al.] // *Nat. Biotechnol.* — 2004. — 22: P. 1282—1289.
14. Engraftment of connexin 43-expressing cells prevents post-infarct arrhythmia / W. Roell, T. Lewalter, P. Sasse [et al.] // *Nature.* — 2007. — 450: P. 819—824.
15. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction / Fernandez-Aviles F., San Roman J.A., Garcia-Frade J. [et al.] // *Circ. Res.* — 2004. — 95: P. 742—748.
16. Feasibility and safety of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy / N. Dib, P. McCarthy, A. Campbell [et al.] // *Cell Transplant.* — 2005. — 14: P. 11—19.
17. Fotuhi P. Electrophysiological consequence of adipose-derived stem cell transplantation in infarcted porcine myocardium / P. Fotuhi, Y.H. Song, E. Alt // *Europace.* — 2007. — 9: P. 1218—1221.
18. Functional integration of electrically active cardiac derivatives from genetically engineered human embryonic stem cells with quiescent recipient ventricular cardiomyocytes: insights into the development of cell-based pacemakers / T. Xue, H.C. Cho, F.G. Akar [et al.] // *Circulation.* — 2005. — 111: P. 11—20
19. Gordon J, et al. Drug allergy in haematopoietic stem cell transplantation. *Allergol / Immunopathol (Madr)*. 2013. — [Електронний ресурс]. — Режим доступу : [http://www.elsevier.es/eop/S0301-0546\(13\)00054-2.pdf](http://www.elsevier.es/eop/S0301-0546(13)00054-2.pdf) — Назва з екрану.
20. Hematopoietic Stem Cell Product Transfusion Reaction. —Utah Blood and Marrow Transplant and Myeloma Clinic University of Utah Hospitals and Clinics Standard. — 2011.— P. 2—4.
21. Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging / Britten M.B., Abolmaali N.D., Assmus B. [et al.] // *Circulation.* — 2003. — 108: P. 2212—2218.
22. Intracoronary injection of CD133-positive enriched bone marrow progenitor cells promotes cardiac recovery after recent myocardial infarction: feasibility and safety / J. Bartunek, M. Vanderheyden, B. Vandekerckhove [et al.] // *Circulation* — 2005. — 112 (suppl I): P. I—178—II—83.
23. Improve Myocardial Infarction in Mice because Cells Embolized in Lung Are Activated to Secrete the Anti-inflammatory Protein TSG-6 / Ryang Hwa Lee, A. Pulin, Min Jeong Seo [et al.] // *Cell. Stem. Cell.* — 2009. — Vol.5 —P. 54—63.
24. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs / P.R. Vulliet, M. Greeley, S.M. Halloran [et al.] // *Lancet.* — 2000. — 363: P. 783—784.
25. Kolettis T.M. Arrhythmogenesis after cell transplantation post-myocardial infarction: four burning questions—and some answers / T.M. Kolettis. — *Cardiovasc. Res.* — 2006. — 69: P. 299—301.
26. Makkar R.R. Stem cell therapy for myocardial repair: is it arrhythmogenic? / R.R. Makkar, M. Lill, P.S. Chen // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — 42: P. 2070—2072.
27. Mesenchymal stem cell injection induces cardiac nerve sprouting and increased tenascin expression in a swine model of myocardial infarction / H.N. Pak, M. Qayyum, D.T. Kim [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2003. — 14: P. 841—848.
28. Monitoring of bone marrow cell homing into the infarcted human myocardium / M. Hofmann, K.C. Wollert, G.P. Meyer [et al.] // *Circulation.* — 2005. — 111: P. 2198—2202.
29. Myoblasts transplanted into rat infarcted myocardium are functionally isolated from their host / B. Leobon, I. Garcin, P. Menasche [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2003. — 100: P. 7808—7811.
30. Nicholas J. Leeper. Stem cell therapy for vascular regeneration: Adult, Embryonic, and Induced Pluripotent Stem Cells / Nicholas J. Leeper, Arwen L. Hunter, John P. Cooke // *Circulation* — 2010. — 122(5) — P. 7
31. Oettgen Peter. Need for Optimization of Efficacy and Safety Monitoring / P. Oettgen // *Circulation.* — 2006 — 114 —P. 353—358.
32. Physiological coupling of donor and host cardiomyocytes after cellular transplantation / M. Rubart, K.B. Pasumarthi, H. Nakajima [et al.] // *Circ. Res.* — 2003. — 92: P. 1217—1224.

33. Proarrhythmic potential of mesenchymal stem cell transplantation revealed in an in vitro coculture model / M.G. Chang, L. Tung, R.B. Sekar [et al.] // *Circulation* — 2006. — 113: P. 1832—1841.
34. Release of biomarkers of myocardial damage after direct intramyocardial injection of genes and stem cells via the percutaneous transluminal route / F. Baldazzi, E. Jurgensen, R.S. Ripa [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2008. — 29: P. 1819—1826.
35. Rubart M. Spontaneous and evoked intracellular calcium transients in donor-derived myocytes following intracardiac myoblast transplantation / M. Rubart, M.H. Soonpaa, H. Nakajima [et al.] // — *J. Clin. Invest.* — 2004. — 114: P. 775—783.
36. Stem cell therapy enhances electrical viability in myocardial infarction / W.R. Mills, N. Mal, M.J. Kiedrowski [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2007. — 42: P. 304—314.
37. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction / B. Assmus, J. Honold, V. Schachinger [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 355: P. 1222—1232.

O.Yu. USENKO, A.V. YAKUSHEV, V.Y. SMORZHEVSKYI, A.V. HABRYELIAN, T.M. DOMANSKYI,  
V.F. ONISHCHENKO, S.V. ROMANOVA

*Shalimov's National institute of surgery and transplantology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
Kyiv*

#### ADVERSE REACTIONS AND LOCAL EFFECTS AFTER STEM CELL TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH REDUCED MYOCARDIAL CONTRACTILITY

Stem cell transplantation carries the risk of developing of a number of specific complications. Complications associated with local influence of stem cells on the myocardium constitute the separate group. In this review we have analyzed the current state of the problem of local complications and side effects after stem cell transplantation in patients with decreased myocardial contractility. It is shown that the most significant local complication of stem cell transplantation is the development of cardiac arrhythmias and coronary artery restenosis. We have analyzed the probability of occurrence of cardiac arrhythmias. We have presented the possible cardiac rhythm disturbances which depend on type of used stem cells. The possible mechanisms of the development of cardiac arrhythmias after different types of stem cell transplantation are also shown in our review. We considered the advantages and disadvantages of the most common types of stem cells which used for allogeneic transplantation. The influence of the stem cells sources for the possibility of developing these reactions is also shown in our work. Review contains 37 links.

**Key words:** heart failure, stem cells, cardiac disease, transplantation

**Стаття надійшла до редакції: 14.11.2014 р.**