

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОСТНОГО МОЗГА ИЗ ШЕЙКИ БЕДРА И КРЫЛА ПОДВЗДОШНОЙ КОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕЛОМАМИ ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Н.В. Боровкова, М.А. Малыгина, И.Н. Пономарев, О.М. Сахарова

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»
Б. Сухаревская площадь, д. 3, корп. 1, Москва, Россия, 129090

Реферат

Введение. Рост количества пациентов пожилого и старческого возраста с переломами шейки бедренной кости обуславливает актуальность поиска оптимальных схем лечения, основанных на данных о естественных механизмах поддержания и регулирования гомеостаза костной ткани.

Цель исследования – провести сравнительный анализ клеточности костного мозга, полученного из проксимального эпифиза бедра и крыла подвздошной кости (КПК), у пациентов с переломами шейки бедренной кости (ШБК).

Материал и методы. У 29 пациентов с закрытыми переломами шейки бедренной кости (опытная группа), получивших травму при падении на бок из положения стоя, во время остеосинтеза перелома винтами или эндопротезирования из ШБК и КПК со стороны повреждения забирали миелоаспират. Для сравнения использовали костный мозг из тех же областей 10 внезапно умерших человек (трупные доноры), которые составили контрольную группу. В миелоаспирате определяли количество ядросодержащих (ЯК), гемопоэтических стволовых (ГСК) и мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК).

Результаты. Результаты исследования показали, что у пациентов с переломами и трупных доноров в миелоаспирате из шейки бедренной кости концентрация ЯК и ГСК меньше, чем в биоматериале из КПК. Но различие показателей было статистически значимо только в опытной группе. При этом у пациентов с переломами концентрация ЯК и абсолютное содержание ГСК в костном мозге из ШБК достоверно ниже, чем у трупных доноров. В то же время, образцы, полученные из КПК, в опытной и контрольной группах не имели статистически значимых различий. У мужчин концентрация ГСК и ММСК в костном мозге из шейки бедренной кости была ниже, чем у женщин. У мужчин с переломами различие концентраций ГСК между образцами из КПК и шейки бедренной кости достигала 84,6%, ММСК – 86,6%, у женщин – 68,9% и 69,2%, соответственно.

Обсуждение. Полученные данные позволяют предположить, что одним из основных факторов нарушения микроархитектуры кости и развития остеопороза является изменение клеточного состава костного мозга. Исходя из того, что в регенерации костной ткани активное участие принимают ММСК, увеличение их концентрации в области перелома может способствовать его консолидации. Таким образом, для улучшения результатов лечения пациентов с переломами шейки бедренной кости во время остеосинтеза канюлированными винтами возможно введение аутологичных ММСК, полученных из КПК, где концентрация стволовых клеток выше.

Ключевые слова: переломы шейки бедренной кости, остеосинтез канюлированными винтами, остеопороз, стволовые клетки, костный мозг.

DOI 10.21823/2311-2905-2016-22-3-65-70

Введение

В настоящее время специалисты отмечают рост количества пациентов среднего, пожилого и старческого возрастов с переломами шейки бедренной кости (ШБК). Данную тенденцию связывают с увеличением продолжительности жизни людей и сопутствующим развитием у них остеопороза [1, 5, 6]. При этом наличие у больных пожилого и старческого возраста

сопутствующих хронических заболеваний требует более тщательного подхода к выбору метода лечения.

Радикальным методом лечения больных с переломами ШБК является эндопротезирование тазобедренного сустава [4]. Однако сама операция и сопутствующая кровопотеря обуславливают высокий риск развития осложнений и декомпенсации фоновых заболеваний.

Боровкова Н.В., Малыгина М.А., Пономарев И.Н., Сахарова О.М. Сравнительная характеристика костного мозга из шейки бедра и крыла подвздошной кости у пациентов с переломами шейки бедренной кости. *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(3):65-70. DOI 10.21823/2311-2905-2016-22-3-65-70.

Пономарев Иван Николаевич. Б. Сухаревская площадь, д. 3, корп. 1, Москва, Россия, 129090; e-mail: rzam@yandex.ru

1 Рукопись поступила: 19.07.2016; принята в печать: 25.08.2016

Альтернативным малоинвазивным способом лечения является стабилизация отломков кости канюлированными винтами [2, 3]. Однако в случае снижения прочности костных структур [5, 9] часто происходит миграция канюлированных винтов и вторичное смещение отломков. Это приводит к несращению перелома, и в конечном счете, – к замене сустава.

Таким образом, вопрос эффективного и безопасного лечения больных с переломами ШБК еще далек от своего решения. Изучение естественных механизмов поддержания и регулирования гомеостаза костной ткани позволит определить способы увеличения ее прочности, ускорения сращения перелома, что положительно отразится на результатах лечения больных малоинвазивными методами.

Цель исследования – провести сравнительный анализ клеточности костного мозга, полученного из проксимального эпифиза бедренной и крыла подвздошной костей у пациентов с переломами ШБК.

Материал и методы

Исследование проведено в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в 2013–2014 гг. на базе отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата и лаборатории трансплантации клеток и иммунотипирования в соответствии с планом научно-исследовательской работы института.

Обследовано 29 пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с закрытыми переломами шейки бедренной кости, в том числе 20 женщин в возрасте от 56 до 92 лет (в среднем 74 лет) и 9 мужчин в возрасте от 45 до 83 лет (в среднем 67 лет).

Во всех случаях травма была получена в быту при падении на бок из положения стоя. Биоматериал для исследования получали во время операции остеосинтеза перелома канюлированными винтами или эндопротезирования тазобедренного сустава (на 3–7-е сутки от момента травмы), проводившейся под наркозом, на основании информированного согласия пациента на лечебные и диагностические манипуляции. Аспират костного мозга (КМ) собирали из ШБК и КПК со стороны повреждения. Для предотвращения коагуляции миелоаспирата его стабилизировали антикоагулянтом ЭДТА.

Для сравнения использовали образцы КМ, собранные из аналогичных областей 10 мужчин, внезапно умерших от острой сердечной недостаточности (трупные доноры).

Возраст доноров на момент смерти составлял от 46 до 64 лет (средний возраст – 59 лет). Миелоаспирацию выполняли шприцем через троакар в первые 6 часов после остановки сердечной деятельности.

В миелоаспирате с помощью стандартного гематологического анализатора определяли количество ядросодержащих клеток. На проточном цитометре «Cytomics FC 500» (Beckman Coulter, США) оценивали концентрации гемопоэтических стволовых клеток (CD45^{low}34⁺) и мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (CD45⁻CD34⁺CD90⁺CD105⁺). Исследование проводили с помощью набора «StemCell Kit» или специфических моноклональных антител, меченных флюорохромом (Beckman Coulter, США).

При статистической обработке полученных результатов рассчитывали средние величины, среднеквадратичное отклонение (σ), доверительный интервал (m). Поскольку полученные вариационные ряды соответствовали нормальному распределению величин, при сравнении переменных использовали t -критерий Стьюдента для независимых выборок.

Результаты

Результаты исследования показали, что у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста с переломами шейки бедренной кости в костном мозге из проксимального эпифиза бедра концентрация ядросодержащих клеток, относительное и абсолютное содержание ГСК было достоверно меньше, чем в образцах из КПК этой же стороны (табл. 1).

У трупных доноров концентрация ядросодержащих клеток и ГСК в образцах костного мозга из КПК также была несколько выше, чем из ШБК, однако различия не были статистически значимыми.

При сравнительном анализе отмечено, что у пациентов с переломами концентрация ядросодержащих клеток и абсолютное содержание ГСК в костном мозге из ШБК достоверно ниже, чем у трупных доноров (табл. 1). В то же время, концентрация ядросодержащих клеток и ГСК в крыльях подвздошных костей как у пострадавших с переломами ШБК, так и у трупных доноров существенно не различалась.

При анализе образцов костного мозга мужчин и женщин с переломами ШБК выявлено, что концентрация ядросодержащих клеток в миелоаспирате из проксимального эпифиза бедренной кости и КПК не зависела от гендерной принадлежности (табл. 2).

Таблица 1

Параметры образцов костного мозга из крыла подвздошной кости и шейки бедренной кости у пациентов с переломами и доноров

Параметр	Пациенты с переломами (n = 29)			Доноры костного мозга (n = 10)		
	КПК	ШБК	Δ, %	КПК	ШБК	Δ, %
Концентрация ядросодержащих клеток, $\times 10^9$ /л	24,2 \pm 2,5	15,2 \pm 1,6*	37,1	46,6 \pm 13,8	31,5 \pm 10,6**	32,4
Концентрация ГСК, %	0,28 \pm 0,04	0,12 \pm 0,02*	57,1	0,13 \pm 0,07	0,11 \pm 0,03	15,4
Концентрация ГСК, $\times 10^6$ /л	66,4 \pm 10,2	14,2 \pm 2,6*	78,6	60,6 \pm 10,7	34,5 \pm 8,7**	43,1

* – различие статистически значимо между анатомическими областями ($p < 0,05$);** – различия статистически значимы между группами обследованных ($p < 0,05$).

Таблица 2

Параметры образцов костного мозга из крыла подвздошной кости и шейки бедренной кости пациентов с переломами

Параметр	Мужчины (n = 9)			Женщины (n = 20)		
	КПК	ШБК	Δ, %	КПК	ШБК	Δ, %
Концентрация ядросодержащих клеток, $\times 10^9$ /л	24,8 \pm 5,2	15,5 \pm 1,6	37,5	23,8 \pm 3,3	14,7 \pm 2,8	38,2
Концентрация ГСК, %	0,32 \pm 0,08	0,07 \pm 0,02*	72,1	0,23 \pm 0,04	0,16 \pm 0,04**	30,4
Концентрация ГСК, $\times 10^6$ /л	80,4 \pm 18,2	12,2 \pm 2,9*	84,6	52,4 \pm 12,6	16,3 \pm 3,2*	68,9
Концентрация ММСК, %	0,48 \pm 0,21	0,10 \pm 0,04*	79,2	0,48 \pm 0,10	0,27 \pm 0,07**	43,8
Концентрация ММСК, $\times 10^6$ /л	99,3 \pm 50,4	13,3 \pm 3,4	86,6	115,8 \pm 34,6	35,1 \pm 9,2* **	69,2

* – различие статистически значимо между анатомическими областями ($p < 0,05$);** – различия статистически значимы между группами обследованных ($p < 0,05$).

Относительные и абсолютные концентрации ГСК и ММСК в образцах костного мозга из КПК у мужчин и женщин также существенно не отличались. При этом в биоматериале, полученном из ШБК у мужчин, относительная концентрация ГСК, а также относительное и абсолютное содержание ММСК было достоверно ниже, чем у женщин. Таким образом, у мужчин с переломами различие концентраций ГСК между образцами из КПК и ШБК на стороне перелома достигало 84,6%, ММСК – 86,6%, у женщин – 68,9% и 69,2%, соответственно.

Таким образом, у пациентов с переломами ШБК, полученными при падении на бок из положения стоя, в области повреждения отмечаются достоверно меньшая клеточность костного мозга и низкая концентрация в нем гемопоэтических стволовых клеток, чем у доноров КМ без переломов. При этом у пациентов мужского пола разница концентраций ГСК и ММСК между образцами костного мозга из разных анатомических областей более выражена, чем у женщин.

Обсуждение

Переломы шейки бедренной кости составляют значительную часть в структуре травматологической патологии у людей среднего, пожилого и старческого возраста. В настоящее время основными способами лечения пациентов с этой патологией является эндопротезирование тазобедренного сустава или остеосинтез канюлированными винтами. При этом исследователи отмечают несколько большую госпитальную летальность в случае замены тазобедренного сустава, чем при выполнении стабилизации отломков винтами (5,8% против 4,4%) [4]. Несмотря на это, специалисты считают наиболее предпочтительным методом лечения именно эндопротезирование, поскольку для остеосинтеза характерен существенный процент неудовлетворительных результатов лечения.

Одной из причин развития осложнений, приводящих к несращению переломов при их стабилизации винтами, является остеопороз, для которого характерно увеличение хрупкости кости из-за изменения её микроархитектуры [9].

При этом с возрастом степень выраженности патологических изменений увеличивается [5]. В настоящее время специалисты выделяют ряд факторов риска развития остеопороза: генетические, эндокринные и обусловленные образом жизни [1]. Однако все они выражаются в искажении метаболизма костной ткани с преобладанием процессов катаболизма. Развитие патологического процесса может проходить как через нарушение ионного обмена со снижением уровня кальцинации костей, так и путем изменения свойств клеток, участвующих в процессах костеобразования [6]. Значимость стволовых клеток в поддержании постоянства трабекулярной микроархитектуры доказана в экспериментальных работах на животных. В частности, при нокауте антигена 1 стволовых клеток (stem cell antigen 1, Sca-1) у мышей наблюдали переход от нормального развития костной ткани к снижению её массы, характерному для возрастного остеопороза. Кроме того, эксперимент продемонстрировал, что, наряду с возраст-зависимым снижением содержания мезенхимальных прогениторных клеток в миелоаспирате из бедренной кости, изменяется способность ММСК дифференцироваться в остеогенном и адипогенном направлениях [8].

В рамках данного клинического исследования было установлено, что у пациентов с переломами ШБК, полученными при падении на бок из положения стоя, степень различия концентрации ГСК между образцами из КПК и ШБК в среднем составила 78,6%, в то время как у доноров КМ без переломов она была равна 43,1%. При этом у мужчин разница в концентрациях ГСК между образцами из ШБК и КПК на момент перелома достигала 84,6%, у женщин – 68,9%; а в содержании ММСК 86,6% и 69,2% соответственно. Сходные данные продемонстрированы в исследованиях костного мозга при алкоголь-индуцированном [12] и обусловленном длительным приемом кортикостероидов [11] некрозе головки бедренной кости.

Таким образом, опираясь на данные литературы и результаты собственных исследований, можно предположить, что одним из основных факторов нарушения микроархитектуры кости и развития остеопороза является изменение как качественного, так и количественного состава костного мозга в проксимальном эпифизе бедренной кости. Исходя из того, что в регенерации костной ткани активное участие принимают прогениторные клетки костного мозга [7], которые направляются в дифференцировку по остеогенному направлению, увеличение их концентрации в области перелома может благоприятно отразиться на результатах остеосинтеза, способствуя консолидации перелома. Таким

пациентам во время операции остеосинтеза перелома шейки бедра канюлированными винтами возможно введение аутологичного костного мозга, полученного, например, из КПК. Дополнительно стоит отметить, что локальное увеличение ростостимулирующих факторов обеспечит сращение сломанной кости [10], что, как минимум, позволит быстрее восстановить опороспособность конечности и избежать эндопротезирования тазобедренного сустава.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: исследование выполнено по плану НИР.

Литература

1. Аврунин А.С. Остеопороз и остеомалация – клинко-диагностические проблемы. *Травматология и ортопедия России*. 2014;4 (74):68-76.
2. Дулаев А.К., Цед А.Н., Джусоев И.Г., Усубалиев К.Н. Остеосинтез переломов шейки бедренной кости: динамический бедренный винт (DNS) или мини-инвазивная система Targon FN? *Травматология и ортопедия России*. 2015;3(77):12-21.
3. Титов Р.С., Клюквин И.Ю., Филиппов О.П., Ваза А.Ю., Сластинин В.В. Использование гидроксиапатита в лечении больных с переломами шейки бедренной кости. *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2012;(4):22-25.
4. Bonnaire F., Straßberger C., Kieb M., Bula P. Osteoporotic fractures of the proximal femur. What's new? *Chirurg*. 2012;83(10):882-891.
5. Chen H., Zhou X., Shoumura S., Emura S., Bunai Y. Age- and gender-dependent changes in three-dimensional microstructure of cortical and trabecular bone at the human femoral neck. *Osteoporos Int*. 2010;21(4):627-636
6. Dontas I.A., Yiannakopoulos C.K. Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2007;7(3):268-272.
7. Fisher J.N., Peretti G.M., Scotti C. Stem cells for bone regeneration: from cell-based therapies to decellularised engineered extracellular matrices. *Stem Cells Int*. 2016;2016: 9352598.
8. Holmes C., Khan T.S., Owen C., Ciliberti N., Grynepas M.D., Stanford W.L. Longitudinal analysis of mesenchymal progenitors and bone quality in the stem cell antigen-1-null osteoporotic mouse. *J Bone Miner Res*. 2007;22(9):1373-1386.
9. Jenkins PJ, Ramaesh R, Pankaj P, Patton JT, Howie CR, Goffin JM, et al. A micro-architectural evaluation of osteoporotic human femoral heads to guide implant placement in proximal femoral fractures. *Acta Orthop*. 2013;84(5):453-459.
10. Ma X.W., Cui D.P., Zhao D.W. Vascular endothelial growth factor/bone morphogenetic protein-2 bone marrow combined modification of the mesenchymal stem cells to repair the avascular necrosis of the femoral head. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):15528-15534.
11. Seamon J., Keller T., Saleh J., Cui Q. The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis. *Arthritis*. 2012;2012:601763.
12. Suh K.T., Kim S.W., Roh H.L., Youn M.S., Jung J.S. Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in alcohol-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res*. 2005(431):220-225.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Боровкова Наталья Валерьевна – д-р мед. наук, заведующая научной лабораторией трансплантации клеток и иммуно-типирования, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Малыгина Марина Александровна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Пономарев Иван Николаевич – научный сотрудник лаборатории трансплантации клеток и иммунотипирования, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Сахарова Ольга Михайловна – научный сотрудник отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата, ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE BONE MARROW FROM FEMORAL HEAD AND ILIAC BONE IN PATIENTS WITH FEMORAL NECK FRACTURES

N.V. Borovkova, M.A. Malygina, I.N. Ponomarev, O.M. Sakharova

*Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine
B. Sukharevskaya ploshchad', 3/1, Moscow, Russia, 129090*

Abstract

Increasing number of elderly patients with femoral neck fractures requires a search for an optimal treatment regimen based on a natural sustenance and regulation mechanisms of bone homeostasis.

Purpose of the study – to perform a comparative cellularity analysis of bone marrow obtained from femoral neck and iliac bone of elderly patients.

Material and methods. The experimental group included 29 patients with closed fractures of femoral neck, injured by falling on the side from a standing position. Bone marrow was obtained from femoral neck and iliac bone during procedure of screw internal fixation or hip replacement. In the control group, the authors used bone marrow harvested from the same anatomical areas of 10 cadaveric donors. Nucleated cells (NCs), hematopoietic stem cells (HSCs) and multipotent mesenchymal stem cells (MSCs) were counted in bone marrow by flow cytometry.

Results. Comparative study demonstrated that bone marrow from the hip of patients with fractures and cadaveric donors contained less concentration of NCs and HSCs than bone marrow from the ilium. However, the difference in concentration was significant only in the experimental group. At the same time, in patients with fractures the NCs concentration and absolute content of HSCs in bone marrow obtained from hip was significantly lower than those from cadaveric donors. Meanwhile, samples obtained from the iliac bone in the experimental and control groups had no significant difference. The authors also observed that concentration of HSCs and MSCs in the bone marrow from male hips was significantly lower than in females. As a result, male patients with fractures demonstrated difference in concentrations of HSCs samples from ilium and femoral neck reaching 84.6%, MSCs – 86.6%; females demonstrated differences of 68.9% and 69.2% respectively.

Discussion. The data collected allows suggesting that one of the main factor violating micro-architecture of bone and in development of osteoporosis is an alteration in the cellular composition of bone marrow. While MSCs are active in regeneration of bone tissue, increase in their concentration in the fracture zone can stimulate the healing. Thus, to improve treatment outcomes in patients with hip fractures after internal fixation with cannulated screws, it could be beneficial to use grafting of autologous bone marrow obtained from the iliac bone featured by a higher stem cells concentration.

Keywords: femoral neck fractures, cannulated screws fixation, osteoporosis, stem cells, bone marrow.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Funding: budgetary financing.

DOI 10.21823/2311-2905-2016-22-3-65-70

 **Cite as:** Borovkova NV, Malygina MA, Ponomarev IN, Sakharova OM. [Comparative characteristics of the bone marrow from femoral head and iliac bone in patients with femoral neck fractures]. *Traumatologia i ortopedia Rossii*. 2016;22(3): 65-70 [in Russian]. DOI 10.21823/2311-2905-2016-22-3-65-70.

 *Ponomarev Ivan N.* B. Sukharevskaya ploshchad', 3/1, Moscow, Russia, 129090; e-mail: rzam@yandex.ru

 Received: 19.07.2016; Accepted for publication: 25.08.2016

References

1. Avrunin AS. [Osteoporosis and osteomalacia – clinical and diagnostic problems]. *Traumatologia i ortopedia Russia* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2014;4(74): 68-76. [in Russ.]
2. Dulaev AK, Tsed AN, Dzhusoev IG, Usabaliev KN. [Osteosynthesis of femoral neck fractures: dynamic hip screw (DNS) or mini-invasive Targon FN system?]. *Traumatologia i ortopedia Russia* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2015;3(77):12-21. [in Russ.]
3. Titov RS, Kljukvin IY, Filippov OP, Vase AJ, Slastinin VV. [The use of hydroxyapatite in the treatment of patients with fractures of the femoral neck]. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'* [Emergency medical care]. 2012;(4):22-25. [in Russ.]
4. Bonnaire F, Straßberger C, Kieb M, Bula P. Osteoporotic fractures of the proximal femur. What's new? *Chirurg.* 2012;83(10):882-891.
5. Chen H, Zhou X, Shoumura S, Emura S, Bunai Y. Age- and gender-dependent changes in three-dimensional microstructure of cortical and trabecular bone at the human femoral neck. *Osteoporos Int.* 2010;21(4):627-636
6. Dontas IA, Yiannakopoulos CK. Risk factors and prevention of osteoporosis-related fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007;7(3):268-272.
7. Fisher JN, Peretti GM, Scotti C. Stem cells for bone regeneration: from cell-based therapies to decellularised engineered extracellular matrices. *Stem Cells Int.* 2016;2016: 9352598.
8. Holmes C, Khan TS, Owen C, Ciliberti N, Grynypas MD, Stanford WL. Longitudinal analysis of mesenchymal progenitors and bone quality in the stem cell antigen-1-null osteoporotic mouse. *J Bone Miner Res.* 2007;22(9):1373-1386.
9. Jenkins PJ, Ramaesh R, Pankaj P, Patton JT, Howie CR, Goffin JM, et al. A micro-architectural evaluation of osteoporotic human femoral heads to guide implant placement in proximal femoral fractures. *Acta Orthop.* 2013;84(5):453-459.
10. Ma XW, Cui DP, Zhao DW. Vascular endothelial growth factor/bone morphogenetic protein-2 bone marrow combined modification of the mesenchymal stem cells to repair the avascular necrosis of the femoral head. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):15528-15534.
11. Seamon J, Keller T, Saleh J, Cui Q. The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis. *Arthritis.* 2012;2012: 601763.
12. Suh KT, Kim SW, Roh HL, Youn MS, Jung JS. Decreased osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells in alcohol-induced osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2005(431):220-225.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Borovkova Natalia V. – head of the scientific laboratory of cell transplantation and immunotyping, Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine

Malygina Marina A. – leading researcher of the department of emergency traumatology, Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine

Ponomarev Ivan N. – researcher of the scientific laboratory of cell transplantation and immunotyping, Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine

Sakharova Olga M. – junior researcher of the department of emergency traumatology, Sklifosovsky Clinical and Research Institute for Emergency Medicine