مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۸، شماره ۷، مهر ۱۴۰۰ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

نقش بیوراکتورها در مهندسی بافت غضروف: یک مطالعه مروری

حامد منوچهری: دانشجوی دکتری، بیوتکنولوژی پزشکیی، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

ناصر کلهر: پژوهشگر، گروه سلول‌های بنیادی مزانشیمی، جهاد دانشگاهی قم، قم، ایران

حمید تن زده پناه: دکترای تخصصی، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

محسن شیخ حسن: دانشجوی دکتری، بیوتکنولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران؛ گروه سلول‌های بنیادی مزانشیمی، جهاد دانشگاهی قم، قم، ایران (* نویسنده مسئول) mohsen.sh2009@gmail.com

چکیده

یکی از مهم‌ترین اهداف مهندسی بافت غضروف، ایجاد و توسعه ایمپلنت‌های غضروفی در شرایط آزمایشگاهی است که پس از پیوند آن به محل آسیب‌دیده غضروفی، خواص غضروف طبیعی را نشان دهند. سه ترکیب اصلی مهندسی بافت غضروف شامل منبع سلولی ازجمله کندروسیت‌های اتولوگ گسترش یافته در محیط آزمایشگاهی و پیش‌سازهای مزانشیمی، داربست‌های زیستی که روی آن سلول‌ها کشت می‌شوند و بیوراکتور است که تلاش می‌کند تا شرایط فیزیکی و شیمیایی واقع در بدن موجود زنده را که در آن غضروف قادر است رشد نماید، بازسازی کند. اگرچه پیشرفت‌های زیادی در راستای توسعه ساختارهای غضروفی مفید جهت شرایط بالینی حاصل شده است، با این حال، ساختارهای غضروفی تولید شده فعلی، خواص فیزیکوشیمیایی نامناسب‌تری را نسبت به غضروف طبیعی نشان داده‌اند. یکی از دلایل این معضل، عدم توجه به نیروهای مکانیکی در کشت سلول غضروفی است. بیوراکتورها به‌عنوان وسیله‌ای تعریف می‌شوند که در آن‌ها فرایندهای بیولوژیکی یا بیوشیمیایی می‌توانند تحت شرایط کنترل شده‌ای، قرار گیرند. به‌عنوان مثال می‌توان پارامترها و شرایطی همچون pH، دما، عرضه مواد مغذی، تنش O_2 و حذف مواد زائد را کنترل نمود. هدف این مطالعه، مطالعه نقش بیوراکتورها در مهندسی بافت غضروف، و بررسی برخی از مطالعات آزمایشگاهی و پیش بالینی انجام شده در زمینه مهندسی بافت غضروف با استفاده از بیوراکتور می‌باشد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

بیوراکتور،

مهندسی بافت،

غضروف،

مطالعه مروری

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۴/۰۹

تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۰۷/۰۴

شیوه استناد به این مقاله:

Manoochehri H, Kalhor N, Tanzadehpanah H, Sheykhhasan M. The role of bioreactors in cartilage tissue engineering: A review study. Razi J Med Sci. 2021;28(7):50-66.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

Razi Journal of Medical Sciences. 2021;28(7):50-66. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

The role of bioreactors in cartilage tissue engineering: A review study

Hamed Manoochehri: PhD Student, Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
Naser Kalhor: Researcher, Department of Stem Cell, the Academic Centre for Education, Qom Branch, Qom, Iran
Hamid Tanzadehpanah: PhD, Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
Mohsen Sheykhhasan: PhD Student, Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran, & Department of Stem Cell, the Academic Centre for Education, Qom Branch, Qom, Iran (* Corresponding author) mohsen.sh2009@gmail.com

Abstract

One of the most important aims of cartilage tissue engineering is the *in vitro* creation and development of cartilage implants, which, after transplantation to the damaged site, show the properties of normal cartilage.
The three major combinations of cartilage tissue engineering include: cellular sources, consisting of autologous chondrocytes developed in the laboratory and mesenchymal precursors; biomaterials upon which the cells are cultivated; and a bioreactor that tries to rebuilds the physical and chemical characteristics of the *in vivo* system, which allows the cartilage to grow in it. Although much progress has been made towards developing cartilage structures for clinical conditions, nevertheless, current cartilage structures have inappropriate physicochemical properties, compared to normal cartilage. One of the reasons for this problem is the lack of attention paid to mechanical stimuli in cartilage cell culture. Several mechanisms can be involved in chondrocyte response into mechanical stimuli, including alteration of serum level of oligomeric matrix protein, alteration of expression of cartilage-specific genes (collagen type 2 and aggrecan), that leads to organizes the rearrangement of collagen, integrin, and glycosaminoglycan binding. Other mechanisms also include altered integrin expression and induction of apoptotic mechanisms. Several mechanical forces such as tensile and compressive forces regulate chondrocyte production.
Bioreactors are designed to enhance the biochemical and mechanical properties of cartilage tissue and to transfer sufficient volume and mechanical stimulation of cartilage tissue. Bioreactors are defined as a means in which biological or biochemical processes can occur under controlled conditions. For example, several parameters and conditions, such as pH, temperature, nutrient supply, O_2 stress, and waste removal, can be controlled by the bioreactor.
Various bioreactor systems, including rotating-wall vessels, spinner-flasks, direct perfusion bioreactors, compressor bioreactors, magnetic bioreactors, ultrasonic bioreactors and stirrer double chambers, have been used in cartilage tissue engineering. In addition, existing bioreactors were used in combination with other emerging technologies. For example, 3D-Printed (3DP) Bioreactors were used for cartilage tissue engineering. Furthermore, bioreactors using microcarriers were another strategy which used for cartilage tissue engineering. Additionally, bioreactors that use combined mechanical force are also among the bioreactors that are being developed in cartilage tissue engineering.
Over the past few decades, fluid flow bioreactors (shear pressures) have been widely used in cartilage tissue engineering. The rotating wall vessel is a specialized cell culture vessel developed initially as a microgravity simulator to mimic and model the effects of microgravity on cells in laboratory studies. The vessel creates low-shear culture environments and supports three-dimensional tissue development. It has a motor that drives a belt that rotates the cylindrical culture vessel along its horizontal axis. It contains an air

Keywords
Bioreactor,
Tissue Engineering,
Cartilage,
Review Study

Received: 30/06/2021
Published: 29/09/2021

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

pump, which draws incubator air through a filter and discharges the air through a rotating coupling on the shaft that carries the vessel. Spinner-flask bioreactor alternatives to the static culture that attempt to reduce gradients in metabolite and nutrient concentrations. Perfusion systems are the most complex because they can perfuse fluid directly via the structures, making good mass transport inside the constructs, and they have been shown to overexpress the expression of chondrocyte markers. compressor bioreactors are another type of bioreactor which use compression force to modulate the behavior of cells in tissue or scaffold. magnetic bioreactors are a type of bioreactors which are based on microscale mechanobiological techniques such as magnetic forces. these bioreactors can influence on cells, tissues, and entire organisms, including the hyaline cartilage synthesis, bovine chondrocytes proliferation, and the proteoglycan formation. Ultrasonic stimulation is another parameter which could affect cell growth in some cases. Specially, low-intensity continuous ultrasound (US) has been demonstration to regulate the expression of chondrocyte-specific genes. Ultrasonic bioreactors are a type of bioreactors which are based on ultrasonic stimulation. Another bioreactor used in cartilage tissue engineering is hydrostatic pressure bioreactors. These bioreactors have been shown to have the ability to dramatically increase cartilage formation. Hydrostatic pressure can be applied to culturing monolayer cells on the dish by covering the cultured cells with the culture medium and placing them in a pressure chamber (where a pressure step is applied to both sides of the dish). Hydrostatic pressure bioreactors consist of fluid-filled chambers connected to a water pump. In these bioreactors, the tank is completely filled with water and a sealed syringe is placed at the bottom. The syringe contains the culture volume with the sample. The water pump squeezes the water into the container and, as a result, moves the syringe and applies hydrostatic pressure to the transfer culture volume. Significantly, recent studies have shown that constant hydrostatic pressure is more efficient on cartilage cells in three-dimensional culture. Another bioreactor used in cartilage tissue engineering is compression bioreactors. These bioreactors cause dynamic pressure loading, which is similar to the physiological loading that normally occurs in cartilage. Compression bioreactors can improve mass formation and modulate flexible cartilage formation similar to the approach that occurs in natural cartilage. Furthermore, static and perfused bioreactors are two other bioreactors used for cartilage tissue engineering. Spinner-flask bioreactors have shown high efficiency in cartilage regeneration and this regeneration has been confirmed by PCR and histological analysis. Chondrocyte cultured in injectable bioreactors increased viability and produced cartilage uniformity that had biomechanical properties similar to normal cartilage tissue. Structures cultured in perfusion-compression bioreactors showed higher cell proliferation and better structural integrity compared to stable conditions.

In general, the use of bioreactors has led to improvements in terms such as the glycosaminoglycan (GAG) quantification and relevant gene expression and matrix secretion, extracellular matrix synthesis, collagen II synthesis, changed expression integrin, cell proliferation, migration, apoptosis and viability, and gene expression of specific-chondrocytes markers, chondrogenic differentiation, cartilage formation, recovery and retain functional joint surface, hyaline cartilage formation, compression modulus, biosynthetic activity of osteoarthritic chondrocytes and metabolic activity in cartilage tissue engineering. Bioreactors are used in standard conditions such as pH and oxygen stress, which are important in the reproducibility of biological batches. However, much discussion remains regarding the specific function of various mechanical stimuli. Findings from case studies have shown that bioreactors will also be effective in providing the necessary conditions for further study on these stimuli. There are now new ideas in the use of bioreactors, such as bioreactor *in vivo*, which is hoped to provide cartilage engineering *in vivo*.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Manoochehri H, Kalhor N, Tanzadehpanah H, Sheykhhasan M. The role of bioreactors in cartilage tissue engineering: A review study. Razi J Med Sci. 2021;28(7):50-66.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

مقدمه

غضروف یکی از مهم‌ترین بافت‌های موجود در بدن انسان و حیوان به شمار می‌رود (۱). برخلاف بیشتر بافت‌ها، غضروف فاقد رگ‌های خونی و اعصاب می‌باشد (۲-۴). بیشتر بافت‌های غضروفی داخل بدن در معرض بارهای مکانیکی بزرگی قرار دارند و عملکرد اصلی آن فراهم کردن سطح صاف و روان‌سازی برای تسهیل در انتقال بارهای مکانیکی با ضریب اصطکاک پایین است (۱). در نتیجه، بافت‌های غضروفی به راحتی آسیب می‌بینند (۱). نقایص غضروف غالباً ناشی از تروما، پیری، بیماری‌های مادرزادی و بسیاری از عوامل دیگر مانند آسیب‌شناسی غدد درون‌ریز و سرطان است. غضروف آسیب‌دیده ظرفیت محدودی برای بهبود و ترمیم دارد (۱)؛ بنابراین، احیای ساختار و عملکرد طبیعی در غضروف آسیب‌دیده یکی از چالش‌برانگیزترین زمینه‌های تحقیقات ارتوپدی و پزشکی ورزشی است (۱، ۴).

در حال حاضر، درمان اصلی آسیب‌های وارده به غضروف روش‌های جراحی است که بااین‌حال، این روش‌ها به‌صورت مؤثر قادر به ترمیم و درمان آسیب‌های وارده به غضروف و بیماری‌های مرتبط با آن نمی‌باشند (۵). به‌علاوه، استفاده از روش‌های جراحی با مشکلات و چالش‌هایی همراه است (۵).

یکی از راه‌های غلبه بر مشکلات و چالش‌های جراحی ترمیم‌کننده بافت غضروف، استفاده از استراتژی‌های نوین همچون مهندسی بافت است (۵). مهندسی بافت، علمی بین‌رشته‌ای دربرگیرنده‌ی علوم مهندسی و زیستی است که سبب بازگشت، حفظ و بهبود عملکرد بافت‌های آسیب‌دیده می‌شود (۵). چهار پارامتر اصلی دخیل در مهندسی بافت شامل: منبع سلولی مناسب، داربست مناسب، مولکول‌های زیستی فعال ازجمله فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌ها و بیوراکتور می‌باشد (۵, ۶). البته علاوه بر این، یکسری عوامل محیطی ازجمله تحریک‌های مکانیکی و نیروهای برشی نیز نقش مهمی در این زمینه ایفا می‌کنند (۶).

اولین و مهم‌ترین جزء در مهندسی بافت غضروف منابع سلولی مورد استفاده می‌باشد (۵، ۶). منابع سلولی متنوعی برای انجام فرآیند ترمیم بافت غضروف به کار گرفته شده‌اند، که شامل سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های بنیادی جنینی، سلول‌های بنیادی پرتوان القایی و سلول‌های تمایز یافته و متعهد شده (فیبروبلاست‌ها و کندروسیت‌ها) می‌باشند (۵-۸). سلول‌های بنیادی و کندروسیت‌ها مهم‌ترین منابع سلولی مورد استفاده در زمینه‌ی مهندسی بافت غضروف می‌باشند (۹، ۱۰). سلول‌های کندروسیتی بالغ به دلیل داشتن قابلیت تولید ماتریکس خارج سلولی، می‌توانند در مهندسی بافت غضروف مورد استفاده قرار گیرند (۹). منابع سلولی کندروسیتی بسیار متنوع بوده به‌طوری‌که می‌توانند از تیغه بینی، غضروف دنده‌ای، غضروف مفصلی و غضروف گوش به دست بیایند (۹). به هر حال استفاده از کندروسیت‌ها به دلایلی ازجمله داشتن تمایل به فرآیند تمایززدایی در روش کشت تک لایه و نهایتاً از دست دادن ماهیت فنوتیپی خود استفاده از آن‌ها در مهندسی بافت غضروف دارای محدودیت است (۹). سلول‌های بنیادی مزانشیمی را می‌توان به‌عنوان جایگزین مناسبی برای کندروسیت‌ها معرفی نمود (۱۰).

بیوراکتور

یکی از ویژگی‌های اساسی بسیاری از بافت‌های عضلانی-اسکلتی پاسخ آنان به محرک‌های مکانیکی است. غضروف مفصلی از طریق محدوده حرکتی خود، به نیروهای پیچیده ازجمله برش، فشرده‌سازی و فشار هیدرواستاتیک عکس‌العمل نشان داده و منطقی است که انتظار داشته باشیم که این نیروها رشد و عملکرد سلول‌های غضروفی را تحت تأثیر قرار دهند. علاوه بر این، یکی از عوامل کلیدی مرتبط با رشد غضروف در شرایط آزمایشگاهی، تراکم سلولی بالای موجود (در حدود $۱۰^{۶} \times ۱۰۰-۲۰$ سلول / میلی‌لیتر) در داربست می‌باشد (۱۱). تراکم سلولی بالا علاوه بر نیاز به حفظ سلول‌ها، سازه‌های سه‌بعدی را با مشکلات بالقوه حمل ماده مغذی و انتقال مواد زائد، به خصوص در سازه‌های بزرگتر و دارای ماتریکس بیشتر، روبه رو می‌کند. کشت استاتیکی (پایدار) که متکی بر انتشار غیرفعال ضایعات و مواد مغذی می‌باشد ممکن است برای رفع نیازهای متابولیکی بافت‌های فعال کافی باشد. بیوراکتورها به منظور بالا بردن خواص بیوشیمیایی و مکانیکی بافت غضروفی طراحی شده‌اند و به انتقال حجم کافی و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

تحریک مکانیکی بافت غضروفی می‌پردازند. از سوی دیگر، کشت سه‌بعدی سلول‌های غضروفی (کندروسیت‌ها) در بیوراکتورها، تحت شرایط آزمایشگاهی، باعث ایجاد یک سیستم جدا از سیستم‌های آزمایشگاهی شده است که به منظور اندازه‌گیری تأثیر حجم سیال و بارگیری پویای مکانیکی در شکل‌گیری غضروف مورد استفاده قرار گرفته است (۱۲). سیستم بیوراکتورهای گوناگونی، ازجمله لوله‌های با دیواره چرخنده (Rotating-wall vessels)، بیوراکتور تزریقی مستقیم (Direct perfusion bioreactor)، بیوراکتور فشرده (Compressor bioreactor)، بیوراکتور مافوق صوت (Ultrasonic bioreactor)، بیوراکتور مغناطیسی (Magnetic bioreactor) و دو مخزن همزن دار (Stirrer double chamber)، فلاسک‌های نخ تاب یا عنکبوتی (Spinner-flask)، در مهندسی بافت غضروفی مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۱۳، ۱۴). در طول چند دهه گذشته، بیوراکتور جریان سیال (فشار برشی) نیز به‌طور گسترده‌ای در مهندسی بافت غضروف مورد استفاده قرار گرفته است. این بیوراکتورها معمولاً متشکل از لوله‌های چرخنده (Rotating vessels)، فلاسک‌های نخ تاب (Spinner-flask) و دو مخزن همزن دار (Stirred double chamber) می‌باشند (۱۵). همچنین یک بیوراکتور جدید به نام Tribo-bioreactor که دارای امکان نظارت *in situ* بر روی انتقال فشار مکانیکی در سطح سلولی می‌باشد، در سال ۲۰۲۰ در مهندسی بافت غضروف مورد استفاده قرار گرفت (۱۶). عملکردهای ترکیبی بیوراکتور جدید، امکان توسعه داربست‌های جدید با انتقال فشار بهینه مکانیکی را فراهم می‌کند (۱۶). علاوه بر این، بیوراکتورهای موجود در ترکیب با سایر فن‌آوری‌های در حال ظهور استفاده شدند. به‌عنوان مثال، از بیوراکتورهای چاپ سه‌بعدی (3D-Printed bioreactor)برای مهندسی بافت غضروف استفاده شد (۱۴). همچنین، بیوراکتورها با استفاده از میکرو حامل‌ها (Bioreactors using microcarriers) استراتژی دیگری بود که از آن برای مهندسی بافت غضروف استفاده شد (۱۴).

سلول‌های پیش ساز غضروفی انسان می‌توانند تمایز را به سلول‌های غضروفی خوکی بالغ بر روی یک داربست هیدروکسی آپاتیت، کلاژن و یا کندروئیتین سولفات، پس از شش هفته با استفاده از بیوراکتور مخزن دار با دیواره چرخنده حاوی محیط القای کننده غضروف سازی انجام دهند (۱۷، ۱۸). سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان نیز تمایز به سلول‌های غضروفی را سه هفته پس از کشت درون بیوراکتورهای چرخشی نشان دادند (۱۹، ۲۰). Marlovits و همکاران نشان دادند که با بیوراکتورهای چرخشی، بافت‌های بزرگ استوانه‌ای را می‌توان در ابعاد ۱/۲۵±۰/۰۶×۰/۰۶±۰/۰۸ سانتی‌متر تشکیل داد؛ همراه با اینکه پس از گذشت ۱۲ هفته از کشت داخل بیوراکتور، می‌توان بیان mRNA های اگریکان، کلاژن نوع I و II و نسبت به DNA/GAG را نیز در سلول‌های تمایز یافته تایید نمود (۲۰).

برای بهبود طراحی مخازن چرخنده، Chang و همکاران، یک بیوراکتور دو مخزنه را که توانایی تشکیل گرافت های دوفازه استئوکندرال در یک دستگاه واحد را داشت، تعبیه نمودند. این بیوراکتور شامل دو مخزن شیشه‌ای لوله‌ای شکل همراه با یک نوار همزن مغناطیسی جدا شده توسط یک تیغه لاستیکی سیلیکونی سوراخ‌دار می‌باشد که به یک لوله پوشش داده شده با داربست کامپوزیت دارای دو فاز، متصل شده است. داربست‌ها قبل از اینکه تعداد ده میلیون سلول‌های غضروفی خوکی به آن‌ها تزریق گردد، به وسیله ژلاتین پوشیده می‌شوند. گرفت‌های مورد نظر می‌توانند پس از گذشت ۴ هفته از کشت داربست‌های حاوی سلول در این بیوراکتور، تولید کنند (۲۱).

بیوراکتورهای فلاسک نخ تاب، کارایی بالایی را در بازسازی غضروف از خود نشان داده و این بازسازی صورت گرفته توسط روش PCR و آنالیز هیستولوژیک مورد تایید قرار گرفته است (۲۲). علاوه بر این ثابت شده است که این بیوراکتورها، فرآیند تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از چربی را نیز به رده غضروفی ساپورت نموده و همچنین به تشکیل اسفروئید که باعث ایجاد شرایط تعاملی بین سلول‌ها می‌گردد، کمک می‌کند (۲۲، ۲۳). در این راستا سلول‌های بنیادی مزانشیمی خرگوش پس از این که به مدت ۴ هفته بر روی داربست PLGA و در داخل فلاسک‌های نخ تاب کشت شدند، نتایج خوبی را نشان داده و امیدی را در جهت ساخت گرفت های نای ایجاد نمودند (۲۴).

دیگر بیوراکتور مورد استفاده در فرآیندهای مهندسی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

بافت، بیوراکتورهای به‌کاربرنده تزریق می‌باشد که به منظور ایجاد بافت غضروفی، بسیار موفق عمل نمودند. به‌طورکلی، مخازن شیشه‌ای استوانه‌ای شکلی که با محیط کشت پر شده‌اند، برای این منظور مورد استفاده قرار گرفتند. بیوراکتورهای تزریقی باعث افزایش کیفیت غضروف و حفظ ماتریکس خارج سلولی آن می‌گردند. به‌عنوان مثال، افزایش در میزان جریان ۰/۰۷۵-۰/۲ میلی‌لیتر بر دقیقه در سلول‌های غضروفی انسانی کشت شده بر روی داربست‌های PLGA برای مدت زمان بیش از ۵ هفته، باعث افزایش درصد GAG حفظ شده در ماتریکس خارج سلولی می‌گردد (۲۵). علاوه بر این، غضروف‌های کشت شده درون بیوراکتورهای تزریقی، باعث افزایش قدرت حیات و تولید غضروف‌های یکنواخت شدند که دارای خصوصیات بیومکانیکی شبیه به بافت غضروفی طبیعی بودند (۲۶، ۲۷). بیشتر بیوراکتورهای تزریقی دارای یک جهت بوده و محیط کشت از طریق یک مخزن به آن‌ها تزریق شده و سپس در سراسر بیوراکتور استوانه‌ای قرار می‌گیرد (۲۸).

Wendt و همکاران، یک بیوراکتور دوجهته را معرفی کردند که کشت کندروسیت‌ها در آن نسبت به کشت آن‌ها در بیوراکتور فلاسک نخ تاب و در شرایط پایدار، مؤثرتر انجام پذیرفت (۲۸). داربست‌ها در مخازن تفلون/پلی سولفون قرار گرفته و در کف دو ستون شیشه‌ای قرار داده شد و از طریق یک لوله شیشه‌ای U شکل که در مرکز آن قرار دارد، متصل می‌گردند. جریان محلول سلولی با استفاده از یک پمپ خلأ تحریک می‌شود؛ این در حالی است که شدت جریان توسط یک جریان سنج تنظیم می‌گردد. هنگامی‌که محلول سلولی به سطح سنسور که در نزدیکی بالای هر ستون شیشه‌ای قرار گرفته است می‌رسد، جهت جریان معکوس می‌گردد. تزریق کندروسیت‌های کشت شده به پلی فوم فعال با استفاده از سیستم تزریقی منجر به کارایی کشت سلول‌های قابل حیات و زنده می‌شود که به‌عنوان درصدهای سلول‌های بارگذاری شده اولیه‌ای که کشت شده و قدرت بقای خود را حفظ نموده‌اند، تلقی می‌گردند. این نتایج نسبت به کشت سلول‌ها درون بیوراکتورهای فلاسک نخ تاب (۸٪ ± ۵۵٪) و پایدار (۵٪ ± ۵۷٪) به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (۲۸).

یکی دیگر از بیوراکتورهای مورد کاربرد در مهندسی بافت غضروف، بیوراکتورهای فشار هیدرواستاتیکی می‌باشند. این بیوراکتورها نشان دادند که توانایی افزایش در فرآیند تشکیل غضروف را به‌صورت چشمگیری دارا می‌باشند. فشار هیدرواستاتیکی می‌تواند جهت کشت سلول‌های تک لایه بر روی دیش، توسط پوشش دادن سلول‌های کشت شده با محیط کشت و قرار دادن آن‌ها در یک محفظه فشار (جایی که یک مرحله فشار بر روی هر دو طرف دیش اعمال می‌شود) به کار رود. بیوراکتورهای فشار هیدرواستاتیکی شامل محفظه‌های پرشده از مایع و متصل به پمپ آب هستند. در این بیوراکتورها، مخزن به‌طور کامل با آب پر شده و یک سرنگ مهر و موم شده در انتهای آن قرار دارد. سرنگ شامل حجم کشت با نمونه می‌باشد. پمپ آب، آب را به داخل ظرف فشرده کرده و در نتیجه، سرنگ حرکت کرده و فشار هیدرواستاتیکی را به حجم کشت انتقال وارد می‌سازد. مقدار مطلوب، فراوانی و مدت زمان کاربرد فشار هیدرواستاتیکی، هنوز مشخص نشده است. این نکته پیشنهاد می‌شود که فشار هیدرواستاتیکی پویا، یک اثر مثبت را بر روی رشد سلول‌های غضروفی در شرایط تک لایه در مقایسه با فشار هیدرواستاتیک ثابت ایجاد می‌کند (۲۹). به‌طور قابل‌توجهی، مطالعات اخیر نشان دادند که فشار هیدرواستاتیک ثابت، کارایی بیشتری را بر روی سلول‌های غضروفی در کشت سه‌بعدی دارد. این نتایج بیشتر در مطالعه Toyoda به‌عنوان سلول‌های غضروفی نابالغ گاوی بر روی اسفنج‌های کلاژنی سه‌بعدی که در معرض فشار هیدرواستاتیک ثابت در ۲,۸ مگاپاسکال برای بیش از ۱۵ روز قرار گرفتند، تولید بیشتری از GAG را در ۵ و ۱۵ روز کشت نشان می‌دهند (۳۰). از سوی دیگر، فشار هیدرواستاتیک پویا باعث بارگذاری کندروسیت‌ها در کشت سه‌بعدی با افزایش در تشکیل بهتر بافت در طول زمان و همچنین، امکان تحریک فرآیند تمایز در آن‌ها می‌گردد. Correia و همکاران، نشان دادند که کاربرد فشار هیدرواستاتیک ضربانی ۰/۴ مگا پاسکال بر روی کندروسیت‌های بینی انسان به مدت سه هفته و کپسوله شدن در هیدروژل‌های صمغ ژلاتان باعث افزایش تشکیل بافت در مقایسه با فشار هیدرواستاتیک پیوسته و ثابت ۰/۴ مگا پاسکال و بارگذاری ثابت می‌شود (۳۱). Candiani و همکاران، از فشار هیدرواستاتیک ۱۰ مگا

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

پاسکال در فرکانس ۰/۳۳ هرتز به مدت ۴ ساعت بر روز استفاده نمودند که به افزایش در فرآیند تمایز کندروسیت‌های گاوی به فنوتیپ غضروفی بالغ بر روی داربست‌های منفذدار سه‌بعدی سنتتیک منجر گردید (۳۲).

یکی دیگر از بیوراکتورهای مورد استفاده در مهندسی بافت غضروف را بیوراکتورهای فشرده‌ساز تشکیل می‌دهند. این بیوراکتورها، باعث بارگذاری فشار پویایی می‌گردند که این عمل، شبیه به بارگذاری فیزیولوژیکی است که به‌صورت طبیعی در غضروف صورت می‌پذیرد. بیوراکتورهای فشاری می‌توانند تشکیل توده را بهبود داده و غضروف‌های انعطاف‌پذیر تشکیل یافته را مشابه با آن رویکردی که در غضروف طبیعی اتفاق می‌افتد، تعدیل نماید (۳۳، ۳۴). Mauck و همکاران در سال ۲۰۰۰، سلول‌ها را بر روی دیسک‌های آگارزی در تراکم‌های پویا با یک دامنه کرنش فشاری پیک ۱۰٪ در فرکانس یک هرتز، سه مرتبه در روز (یک ساعت روشن، یک ساعت خاموش)، ۵ روز در هفته به مدت ۴ هفته قرار دارند که این رویکرد منجر به افزایش شش برابری در ضریب تعادل مجموع بیش از کنترل تورمی آزاد بعد از ۲۸ روز از بارگذاری (۱۰۰±۱۶ کیلو پاسکال در برابر ۱۵±۸ کیلو پاسکال) گردید (۳۵). محتوای GAG سولفاته و محتوای هیدروکسی پرولین نیز مشخص شد که در دیسک بارگذاری شده به‌صورت پویا در مقایسه با کنترل تورمی آزاد در روز بیست و یکم بیشتر می‌باشد (به ترتیب P = ۰/۰۰۲ و P<۰/۰۰۰۱).

بیوراکتورهایی که از نیروی مکانیکی ترکیبی استفاده می‌کنند نیز ازجمله بیوراکتورهایی هستند که استفاده از آن‌ها در مهندسی بافت غضروفی در حال توسعه می‌باشد (۳۵). Shahin و همکاران، بیوراکتوری طراحی نمودند که در آن، کندروسیت‌های انسانی از کاربرد ترکیبی از تناوب برشی و بارگذاری فشار در فرکانس ۰/۰۵ هرتز با استفاده از یک کرنش فشاری قله به دامنه ۲/۲٪ بر روی یک کرنش فشاری محوری ثابت ۶/۵٪ به مدت ۲/۵ هفته سود می‌برد. تولیدات GAG و کلاژن نوع II پس از اینکه تحریک این دو عامل به‌صورت هم‌زمان تقویت شد، بین ۵/۳ و ۵ برابر افزایش یافتند (۲۷).

پیش‌بینی شده است که تحقیقات آینده با محوریت یک سیستم مکانیکی بسیار پیشرفته استوار خواهد بود که شرایط بارگذاری مکانیکی غضروف طبیعی را در شرایط آزمایشگاهی تقلید نماید. Pei و همکاران، کندروسیت‌های گاوی را در انواع مختلفی از داربست‌ها در شرایط ثابت و همچنین در یک سیستم بیوراکتور دوار کشت دادند (۳۶). سازه‌های کشت شده در سیستم بیوراکتور نسبت به همتاهای استاتیک خود کشت یکنواخت‌تری از سلول، تعداد بیشتری از سلول و همچنین افزایش بیشتری را در فرآیند غضروف سازی نشان دادند. Raimondi و همکاران، از یک سیستم بیوراکتوری تزریقی-فشاری جدید به منظور قرار دادن بخش داخلی داربست‌های حاوی کندروسیت ها با جریان شناور توده‌ای و تنش‌های هیدرودینامیک استفاده نمودند (۳۷). سازه‌های کشت داده شده در این بیوراکتور، تکثیر سلولی بالاتر و یکپارچگی ساختاری بهتری را در مقایسه با شرایط پایدار نشان داد (۳۸). الگوهای جریان لایه‌ای پویا در کندروسیت‌های رشد کرده در یک داربست PGA منجر به کسری بالاتری از کلاژن و گلیکوزآمینوگلیکان شد و همچنین خواص مکانیکی و الکترومکانیکی بهتری را در مقایسه با کندروسیت‌های رشد کرده در محیط کشت استاتیک و یا شرایط جریان توربولانت، نشان داد (۳۸). همچنین، نشان داده شد که تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر روی داربست پلی (تری-متیلن کربنات-کاپرولاکتون) با استفاده از سیستم کشت بیوراکتور پویا می‌تواند باعث افزایش سنتز ماتریکس خارج سلولی غضروف گردد (۳۹).

در مطالعه‌ای دیگر از روش Mechanostimulation تناوبی در کندروسیت ها برای افزایش تجمع Proteoglycan استفاده شده است. برش‌هایی که همراه با تحریک فشرده‌سازی می‌باشند در مقایسه با برش‌هایی که همراه با نیروهای برشی می‌باشند، تأثیر بیشتری را بر روی سنتز ماتریکس خارج سلولی نشان داده است. افزایش ماتریکس خارج سلولی باعث افزایش ظرفیت تحمل بار و سختی‌های ساخت غضروفی شده است (۳۸). با این حال، در نتیجه تخریب ماتریکس، شرایط برشی بالا، میزان وقوع آپوپتوز در کندروسیت ها را افزایش می‌دهد. در مطالعه‌ای دیگر Elder و همکاران نشان دادند که تحریک مکانیکی، بیان ژن و خواص

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

بیوشیمیایی و مکانیکی سلول‌های غضروفی مفصلی نوع گاوی کشت داده شده در ژل آگاروز را تحت تأثیر قرار می‌دهد. علاوه براین دیده شد که تأثیر فرکانسی از تحریکات (که بین ۰/۰۰۵ و ۱ هرتز متنوع بود) با TGF-1 و IGF-1 متناسب و سینرژیک بود. افزایش غضروف زایی سلول‌های جنینی مزانشیمی جوجه در محیط کشت ژل آگاروز را نشان دادند زمانی که در معرض بارگذاری چرخه‌ای در یک فرکانس بین ۰/۱۵ و ۰/۳۳ هرتز بودند (۴۰). گروه‌های قبل به یک اثر تحریکی مشابه از استرس دینامیکی معتدل اعمال شده به سلول‌های غضروفی کشت شده در داخل طیف وسیعی از ۱-۰/۱ هرتز اشاره کرده بود.

فشرده‌سازی استاتیکی تمایل به تأثیر مهاری دارند و فرکانس‌های فشرده‌سازی دینامیکی در خارج از محدوده ۱-۰/۱ هرتز تمایل به مهار یا تأثیری ندارند (۴۱، ۴۲). ترکیب تحریک مکانیکی سلول‌های غضروفی همراه با فاکتور رشد، افزایش سنتز ماتریکس را به میزان بیشتری نسبت به متغیر به تنهایی دارد. Mauck و همکاران نشان دادند که بارگذاری Deformational دینامیکی ترکیب با TGF-1 و IGF-1، افزایش تولید ECM در یک داربست 3D را به همراه دارد (۴۳). یک همکاری در نتیجه فشرده‌سازی Mechanical ممکن است باعث افزایش انتقال و قابلیت دسترسی فاکتورهای رشد باشد (۴۴). همانطور که تجویزهای پی در پی از فاکتورهای رشد تکثیر سلول‌های غضروفی، بررسی تحریک مکانیکی و زمان‌بندی تجویز فاکتور رشد را افزایش می‌دهد می‌تواند پیشرفت‌های آینده در مهندسی غضروف داشته باشد. نیروهای مکانیکی از طریق انواع مکانیسم‌های بالقوه، ازجمله تغییر شکل مستقیم سلول، تغییر ریز محیط‌های سلولی، تغییر تعاملات Cellematrix و انتقال جرم افزایش یافته درون ماتریکس بر سلول‌های غضروفی تأثیر می‌گذارد (۴۵). خواص مورفولوژی، بیوشیمی، بیومکانیکی و الکتروشیمیایی، سلول‌های غضروفی تحت تأثیر تحریکات مکانیکی با سلول‌های غضروفی رشد کرده در محیط استاتیک مقایسه شد (۳۸). نظریه Benya نشان داد تحریک دینامیکی دواری شکل سلول سلول‌های غضروفی است که ترویج سنتز پروتئین را حفظ می‌کند (۴۶). Shieh و Athanasiou در مطالعه خود پیشنهاد تعدادی از روش‌های سلولی برای Mechanotransductio را ارائه کردند آن‌ها شامل ۱- انتقال سیگنال‌های بیوشیمیایی در سلول‌های غضروفی با تغییر Physicochemistry ازجمله فشار اسمزی، pH محلول، جریان سیالات و پتانسیل الکتریکی از محیط زیست ماتریکس، ۲- تغییر کنفورماسیونی از پمپ‌های یونی و کانال‌ها، ۳- از طریق integrin ها که واسطه‌گر تعامل cellematrix است، ۴- تغییر شکل هسته‌ای تغییرات کمپلکس منافذ هسته‌ای مؤثر بر DNA در دسترس برای نسخه‌برداری و ۵- تغییر شکل یافتن اسکلت سلولی می‌باشند(۴۷). توضیحات بیشتری در مسیرهای سیگنالینگ دخیل در Mechanotransduction می‌تواند طراحی بهتری از روش‌های درمانی برای ترمیم بافت غضروفی را داشته باشد.

ترجمه‌ای از مهندسی بافت غضروف

پیشرفت‌ها در زمینه شرایط محیط کشت و مواد داربستی، ادغام فاکتورهای زیست فعال و شناسایی نقش تحریک مکانیکی در شکل‌گیری بافت غضروفی طراحی شده با خصوصیات شبیه به بافت مادری را در پی داشته است (۴۸، ۴۹). آزمایش در شرایط درون تنی، اطلاعات لازم جهت بکارگیری بالینی بافت مهندسی شده را فراهم ساخته است. مطالعات اولیه اغلب با پیوند ساده زیر جلدی آغاز شده و قابلیت ترکیب داربست/کندروسیت کاشته شده برای تولید بافت غضروفی در شرایط درون تنی را مورد بررسی قرار می‌دهد. این گونه مطالعات نشان می‌دهد که به‌طورکلی، در شرایط درون تنی محیط‌های بیگانه به توسعه بافت‌های غضروف و Osteochondral منتهی نشدند. Elisseeff و همکاران، استفاده هیدروژل قابل پلیمریزه شده با نور را در مهندسی بافت نشان دادند (۵۰). در این مطالعه، سلول‌های غضروف مفصلی جداشده از گاو را به‌صورت محلول در آورده و به‌صورت زیر جلدی به موش athymic تزریق شد. سپس داربست هیدروژلی محتوی سلول‌های غضروفی موش پس از قرارگیری در برابر اشعه ماورابنفش به‌صورت جامد درآمدند.

شش هفته پس از کشت سازه‌ها در شرایط درون تنی در انکوباتور، مدرکی دال بر تولید بافت

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

Fibrocartilaginous و مخلوط رسوب کلاژن نوع I و II همراه با تمایززدایی جزئی از سلول‌های غضروفی مشاهده شد. شواهدی از تکثیر سلولی بدون هرگونه نشانه‌ای از نکروزه شدن وجود دارد. هیدروژل‌های کنترل بدون سلول، رسوب ماتریکس را نشان ندادند، اما پیشنهاد شد که کندروسیت‌های موجود در هیدروژل، مسئول تشکیل بافت جدید بودند. یک آزمایش مشابه به‌وسیله Westreich و همکارانش انجام شد که در آن سلول‌های غضروفی گوش خرگوش جداسازی شد، در داربست چسب فیبرین به حالت تعلیق در آمد و تزریق به‌صورت زیر جلدی به ناحیه پشت خرگوش انجام شد. بعد از انجام انکوباسیون، سازه‌ها برداشته شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. شکل‌گیری غضروف در ۸۵ درصد از نمونه‌ها وجود داشت، اگرچه به‌طور قابل‌توجهی کیفیت غضروف متفاوت بود (۵۱).

در مطالعه‌ای که توسط Meinert و همکاران در سال ۲۰۱۷ صورت پذیرفت، یک سیستم بیوراکتوری مبتنی بر سیستم‌های برشی و فشاری طراحی شد که قادر به اعمال تحریکات مکانیکی یک‌طرفه و دوطرفه به بافت‌های جدید مهندسی شده غضروفی جهت بهبود کیفیت ایمپلنت‌های بیولوژیکی و کاهش هزینه‌های مربوط به تولید آن‌ها بود (۵۲). این سیستم قادر به افزایش تجمع ماتریکس‌های خارج سلولی مرتبط با غضروف هیالین در بافت جدید ساخته شده گردید (۵۲). مطالعه دیگری که توسط Jorgenson و همکاران صورت پذیرفت، نشان داد که تکنولوژی ریزحامل در بیوراکتورهای کشت سوسپانسیونی مقیاس‌پذیر می‌تواند محیط کنترل شده مورد نیاز برای گسترش سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مایع سینوویال را بدون به خطر انداختن ویژگی‌های تعریف شده آن‌ها فراهم کند (۵۳). در مطالعه دیگری نشان داده شد که کشت سلول‌های کندروسیتی خرگوش در یک داربست ماتریکس کلاژنی با استفاده از بیوراکتور، باعث بقا، تمایز و بلوغ سلولی و همچنین رسوب ماتریکس غضروفی می‌شود (۵۴). بیوراکتورها توانایی خودکارسازی کشت سلول‌های بنیادی را در شرایط آزمایشگاهی ایجاد کنند که این تکنولوژی، به ویژه برای غلبه بر کاهش مواد مغذی در مرکز داربست‌ها که یکی از بزرگ‌ترین چالش‌ها در استفاده از ساختارهای سه‌بعدی محسوب می‌گردد، کاربرد دارد (۵۵). این تکنولوژی به عنوان راهکاری جهت کشت پویای سلولی تحت شرایط کنترل شده از لحاظ دما، pH، CO_2، انتشار O_2، ضریب برشی و جریان محیط کشت کنترل شده ظهور کرد (۵۶).

به عنوان مثال، در یک مطالعه توسعه یافته توسط گریسون و همکاران، تأثیر عوامل مختلف در رشد سلول‌ها و تمایز آن‌ها در ناحیه استخوان، در سازه‌های دوگانه استئوکندرالی با استفاده از هر دو محیط کشت استاتیک و همچنین سیستم بیوراکتور تزریقی (پرفیوژن) مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که کشت استاتیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی تمایز نیافته در محیط غضروف سازی، خصوصیات غضروفی را بهتر تحریک می‌نماید؛ در حالی که استئوبلاست‌هایی که پیشتر در بیوراکتورهای تزریقی به‌صورت تمایز یافته و یا تمایز نیافته وجود داشتند در محیط حاوی چندین فاکتور رشد، بهترین پاسخ استئوژنیک را ایجاد نمودند. این یافته‌ها می‌تواند از این مفهوم پشتیبانی می‌کند که شرایط استئوکندرالی را می‌توان به‌طور هم‌زمان در یک بیوراکتور توسعه یافته با دو بخش، ایجاد محرک‌های متفاوت در سلول‌های مختلف ایجاد نمود (۵۷).

همچنین در این سیستم‌ها، مهم است که مواد مغذی و عوامل رشد به‌صورت همگن در ساختار توزیع شوند. به‌این‌ترتیب، مطالعات مختلف استفاده از بیوراکتورهای دوگانه را پیشنهاد می‌نمایند که قادرند محیط ویژه‌ای را برای کشت غضروف و استخوان فراهم کنند (۵۸، ۵۹). به‌عنوان مثال، Canadas و همکاران. بیوراکتور دو محفظه‌ای را ایجاد کردند که به هر محفظه این امکان را می‌دهد تا شرایط مختلفی را، جهت آزمودن پویایی اینترفیس‌های مختلف و آزمایش سکرتوم‌های متفاوت رده‌های سلولی مختلف، در یک هم کشتی فراهم کند (۶۰). به همان شیوه، Lozito و همکاران. داربست استئوکندرالی که شامل یک کامپوزیت لایه‌ای همراه با استخوان، رابط استئوکندرالی، غضروف و سینوویوم بود را، با استفاده از یک بیوراکتور تزریقی دو محفظه‌ای ایجاد کردند (۶۱).

بیوراکتورها اغلب برای آزمایش نیروهای مکانیکی مختلف برای ایجاد، نگهداری و تغییر پویایی و عملکرد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

بافت‌های زنده سه‌بعدی استفاده می‌شود (۴۴، ۶۲). به‌عنوان مثال، کاربرد فشار هیدرواستاتیک ۵ مگاپاسکال و همچنین فرکانس ۱ هرتز در محرک‌های بیومکانیکی به‌عنوان عامل القاکننده غضروف سازی در فیبروبلاست های جنینی، باعث افزایش دو برابر سنتز کلاژن و تولید گلیکوزآمینوگلیکان (GAG) گردید (۴۰). بیوراکتورها توان بالقوه‌ای را برای سازه‌های استئوکندرالی به منظور ترمیم نقایص و صدمات وارده به آن‌ها، در محیط‌های کلینیکی نشان می‌دهند (۵۵). علاوه بر این، این پلتفرم‌های پویای کشت سلولی، نظارت گسترده و کنترل دقیق پارامترهای خاصی را که بر روی کشت سه‌بعدی سلول‌ها تأثیر می‌گذارد، فراهم می‌کند، همچنین امکان مطالعه عملکرد بافت استئوکندرالی را با حداقل خطر آلودگی، فراهم می‌سازد (۵۵). در آینده، بیوراکتورها می‌توانند به‌عنوان روش‌های خودکار به منظور ساخت داربست های استئوکندرالی آماده شوند تا داربست‌های ساخته شده به ناحیه هدف بیمار پیوند شده و در زمانی که بافت موردنظر مجدداً تولید می‌شود، داربست تخریب گردد (۵۵). بیوراکتورها یک ابزار ضروری برای ایجاد ساختارهای بافتی هستند که امکان کنترل عوامل محیطی متعددی را که بر ساختار ترکیب و رفتار آن تأثیر می‌گذارد را فراهم می‌کند (۶۳). در مهندسی بافت استئوکندرالی، بیوراکتورهای تزریقی برای هر دو استئوبلاستی و کندروسیتی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۶۴). بیوراکتورهای تزریقی باعث افزایش انتقال مواد مغذی و فراهم کردن استرس برشی می‌شود که باعث افزایش تمایز کندروسیت ها و تولید ماتریکس غضروفی می‌گردد (۶۴-۶۷). اگرچه کندروسیت های هیپرتروفیک در بیوراکتورهای تزریقی به‌طور مستقیم مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند، اما مطالعه اخیر نشان داد که کشت پلت های سلول‌های بنیادی تحریک شده به سمت غضروف سازی، در یک بیوراکتور تزریقی باعث افزایش بیان نشانگرهای هیپرتروفی می‌شود، با این حال این کار اثری در تولید ماتریکس غضروفی ندارد (۶۸، ۶۹).

در مطالعه‌ای مشخص شد که داربست زیست تخریب پذیر Poly-εcaprolactone می تواند به منظور کارآمدتر کردن انواع رده‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی در راکتورهای مقیاس پذیر همزن دار طی یک روش مقرون به صرفه مورد استفاده قرار گیرد، به‌طوری‌که بیان نشانگرهای سطحی در سلول‌ها و همچنین قابلیت تمایزی و ترشح سطح بالایی از سیتوکین‌ها را در سلول‌ها حفظ می‌کند (۷۰).

Vukasovic و همکاران نشان دادند که گرفت های غضروفی تولید شده با سیستم بیوراکتور، باعث تسریع در ترمیم نقایص پوکی استخوان حاد، در مقایسه با کاشت داربست بدون سلول می‌شوند. همچنین این مطالعه نشان داد که این گرفت‌ها در ترمیم سریع‌تر یک مدل حیوانی دارای ضایعه حاد غضروفی نیز مؤثرند (۷۱). مطالعه دیگری نشان داد که هنگامی‌که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان انسانی قرارگرفته در میکروسفرهای مونتاژ شده در داربست پلی کاپرولاکتون (PCL) با چاپ سه‌بعدی با هدف تولید سازه‌های غضروفی در درون یک بیوراکتور سه‌بعدی کشت می‌گردند، قابلیت تکثیرشان به‌صورت معنی‌داری افزایش می‌یابد (۷۲). مطالعه‌ای که توسط Li و همکاران صورت پذیرفت نشان داد که سیستم بیوراکتوری با استفاده از غشای سلولزی می‌تواند باعث بهبود غضروف سازی و تعدیل سیستم ایمنی در شرایط in vivo شود (۷۳). علاوه بر این، مطالعه دیگری نیز نشان داد که قرار گرفتن سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان انسانی که بر روی یک داربست متخلخل پلی کاپرولاکتون کشت شده بودند، در داخل یک بیوراکتور تزریقی، می‌تواند باعث القای غضروف سازی در آن‌ها گردد (۷۴). نتایج مطالعه‌ای نشان داد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی کشت شده بر روی داربست PCL درصورتی‌که در داخل یک بیوراکتور تزریقی کشت شوند، قابلیت نفوذشان درون داربست به‌صورت معنی‌داری با افزایش روبرو می‌گردد (۷۵). همچنین این شرایط کشت دینامیک باعث افزایش تمایز این سلول‌ها به رده سلولی غضروفی می‌گردد (۷۵). مشخص شده است که بیوراکتور توانایی تقلید از حرکت مفصل زانو را برای بازسازی بافت غضروفی مهندسی شده دارا می‌باشد (۷۶). طی یک مطالعه پژوهشی، Chabanon و همکاران گزارش دادند که کشت رده سلول فیبروبلاستی NIH-3T3 در داخل یک بیوراکتور تزریقی می‌تواند باعث بهبود در قدرت تکثیری سلول‌ها پس از سه هفته کشت شود (۷۷).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

علاوه بر این، این موضوع تایید گردید که بیوراکتور قادر به ارائه تحریک مکانیکی است؛ به‌طوری‌که به نظر می‌رسد القاء تحرک سلول‌های بنیادی مزانشیمی به داربست‌های آلژینات LN521 تحت یک رژیم بارگیری متناوب توسط بیوراکتور صورت می‌پذیرد (۷۸). Mehrian و همکاران طی مطالعه‌ای نتیجه گرفتند که استفاده از بیوراکتور تزریقی و فاکتور رشد می‌تواند باعث بهبود تکثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی و تولید ماتریکس خارج سلولی توسط آن‌ها در یک داربست متخلخل سه‌بعدی گردد (۷۹). این حقیقت تایید شده است که ویژگی‌های بیوراکتور می‌تواند در تعیین خصوصیت و انتخاب مواد زیستی مناسب و همچنین پتانسیل‌های لازم جهت فراهم نمودن شرایط موردنیاز جهت مهندسی بافت غضروفی در *In vitro* و *In vivo* دخیل باشد (۸۰).

در یک تحقیق، سیستم بیوراکتور دینامیکی که به منظور افزایش حمل‌ونقل مواد مغذی طراحی شده بود، باعث توزیع همگن‌تر اجزای ماتریکس در بافت‌های غضروفی گردید (۸۱). این مطالعه همچنین به تأکید بر اهمیت کنترل تنش اکسیژن خارجی در هنگام طراحی پروتکل‌های کشت سلول‌های کندروژنی پرداخت. نتایج این مطالعه نشان داد که ایجاد رژیم‌های کشت پویا با کنترل تنش اکسیژن خارجی با استفاده از بیوراکتور دینامیک، می توانند جهت مهندسی بافت غضروفی در مقیاس مناسب برای درمان نقایص غضروفی بزرگ مورد استفاده قرار گیرد (۸۱).

در یک مطالعه تحقیقاتی که در آن سلول‌های غضروف زانوی گاو (bAChs) که بر روی داربست اسید پلی گلیکولید (PGA) کشت داده شده بودند، درون بیوراکتور نخ تاب قرار گرفتند، کشت آن‌ها منجر به افزایش ساخت بافت غضروفی، گلیکوزآمینوگلیکان (GAG) و کلاژن در مقایسه با محیط کشت دو بعدی شد (۸۲). در مطالعه دیگر، سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت چربی (ADSCs) که درون داربست‌های هیبرید هیدروژلی کیتوزان / ژلاتین کشت داده شدند، پروتئوگلیکان بیشتری در بیوراکتور نخ تاب نسبت به فلاسک T-75 استاتیک ترشح کرده‌اند که این موضوع توسط روش رنگ‌آمیزی با آلکین آبی و سافرین O تایید گردید (۸۳). بیوراکتور نخ تاب به‌صورت موفقیت‌آمیزی جهت تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان به رده غضروفی عمل نمودند (۸۴). با وجود مزایای بیوراکتور نخ تاب، این بیوراکتور می‌تواند جریان متلاطم و تنش برشی بالایی در سطوح سازنده ایجاد کند و منجر به تشکیل کپسول‌های فیبری بر روی سطح شود (۸۵). با استفاده از بیورکتورهای لوله‌ای با دیواره چرخنده، بافت غضروفی به ضخامت ۵ میلی‌متر در طی هفت ماه در زمین و ایستگاه فضایی میر رشد کرده‌اند (۸۶).

Ohyabu و همکاران، از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مغز استخوان (BMSC) خرگوشی کشت شده بدون داربست استفاده کرده و توانستند ساختارهای غضروفی، با توانایی بیان بالای از GAG و Col II نسبت به سلول‌های بنیادی کشت شده به روش پلت را به دست آوردند (۸۶). سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مغز استخوان انسانی که در یک بیوراکتورهای لوله‌ای با دیواره چرخنده بدون داربست کشت شده بودند، توانستند مقدار معنی‌دارتری از GAG و Col II را نسبت به سلول‌های بنیادی کشت شده به روش پلت تولید نمایند (۸۷). Yoshioka و همکارانش بازسازی موفق غضروف را در خرگوش سفید ژاپنی مبتلا به ضایعه استئوکندرالی، با استفاده از کشت سازه‌های غضروفی در بیوراکتورهای لوله‌ای با دیواره چرخنده گزارش دادند (۸۸).

یک بیوراکتور که باعث ایجاد محرک های مکانیکی می‌شود، برای کشت داربست‌های کشت شده به‌صورت مغناطیسی در یک دوره ۲۱ روزه استفاده می‌شود. بلوغ بیوراکتور تا حد زیادی به بهبود غضروف سازی در داربست حاوی سلول کمک می‌کند. همچنین، ماتریکس خارج سلولی که در این شرایط به دست می‌آید، غنی از کلاژن نوع II و اگریکان می‌باشد. این مطالعه به تشریح پتانسیل‌های نوآورانه تراکم مغناطیسی سلول های بنیادی برچسب دار و بلوغ پویای آن‌ها در یک بیوراکتور با هدف بهبود تمایز غضروفی، هر دو شرایط عاری از داربست و دارای داربست پلی ساکارید پرداخت (۸۹). در یک پژوهش آزمایشگاهی، کشت یک ساختار بافت مهندسی شده از سلول های غضروف انسانی همراه با هیدروژل حاوی بیوپلیمر کلاژن میکروساختاری، سلول های استرومایی مزانشیمی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

بافت چربی و محیط کشت کندروژنی القاء شده، در یک بیوراکتور جریان انعطاف‌پذیر، انجام پذیرفت. پس از گذشت ۱۶ روز، سلول‌های استرومائی مزانشیمی بافت چربی بدن انسان، شکل شفاف و معمولی مرتبط با کندروبلاست‌ها را به دست آورده و فعالیت تکثیری بالایی را از خود نشان دادند و همچنین ماتریکس خارج سلولی را تشکیل نمودند. تغییرات بافت شناسی مشاهده شده در سیستم کشت نیز، آغاز تشکیل یک ساختار مهندسی شده بافت از سلول های غضروف انسانی را تایید نمود (۹۰).

بیوراکتورها با جمع‌آوری فرآیندهای فیزیولوژیکی، می‌توانند به‌طور مؤثر به‌عنوان بخشی از غربالگری اولیه *in vitro* مورد استفاده قرار گیرد. همچنین استفاده از بیوراکتور می‌تواند نیاز به تعداد حیوانات مورد نیاز برای ارزیابی مقدماتی را مطابق با اصول R3 و در بیشتر موارد اجازه کار با بافت‌های انسانی را کاهش دهد. اهمیت بالینی بیوراکتورها این است که با فراهم آوردن شرایط فیزیولوژیک بهتر جهت استفاده در کشت‌های دو و سه بعدی، توانایی ارائه یک پلت فرم تست آزمایشاتی را که قابلیت پیش بینی بهتری نسبت به پاسخ کامل از بافت دارد، فراهم ساخته و در نتیجه باعث تسهیل فرآیند غربالگری درمان قبل از آغاز مطالعات بالینی می‌گردد (۹۱). محرک‌های مکانیکی تحت فشار وزن نقش اساسی در توسعه و نگهداری غضروف مفصلی دارند. مفاصل غضروفی همانند لگن، زانو، شانه و آرنج، سازه‌های مکانیکی بارگذاری شده‌ای هستند که الگوهای حرکت پیچیده‌ای را تحت پوشش قرار می‌دهند. مطالعات پیشرفته فیزیولوژی غضروف بر اساس مدل ارگانیسم غضروف غیرلود شده انجام شده است (۱۱)، اما به نظر می‌رسد که ارزیابی درمان‌های جدید در یک مکان لود شده مکانیکی مربوطه اهمیت بیشتری داشته باشد. بیوراکتورهایی که نیروی برشی، فشاری، فشار هیدرواستاتیک، فشرده‌سازی و ترکیب این ها را اعمال می کنند، برای مطالعه سنتز ماتریکس کندروسیتی، غضروف سازی سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) و تولید گرافت های غضروفی مهندسی بافت شده استفاده شده است (۹۱). این مطالعات به‌طورکلی نشان داده است که تحریک مکانیکی باعث تشکیل ماتریکس خارج سلولی می شود.

در حوزه مهندسی بافت غضروف، بیوراکتورها می توانند مورد استفاده قرار بگیرند تا به پرسش هایی مانند منبع سلولی مطلوب، تراکم، حامل، پروتکل گسترش و مکمل‌های کشت سلولی پاسخ دهند (۹۱). بیوراکتورها همچنین می‌توانند به درک بهتر مکانیسم‌های بیولوژیکی در فیزیولوژی، بیماری و ترمیم کمک کنند. از آنجائی که زمان و هزینه-اثربخشی جنبه‌های کلیدی در ترجمه روش‌های مهندسی بافت به حساب می‌آیند، روش‌های یک مرحله‌ای در ترکیب با برنامه‌های توان‌بخشی مناسب می‌تواند پتانسیل زیادی برای ترجمه داشته باشد. بیوراکتورها می توانند به تعیین حداکثر دوزهای فیزیکی و مولکولی پس از انجام عمل جراحی در یک شرایط فیزیولوژیکی مرتبط، کمک کنند (۹۱).

به‌عنوان مثال، مطالعات مبتنی بر بیوراکتور از استفاده از بارگذاری برشی دوره‌ای یا چرخه‌ای در درمان‌های فیزیکی حمایت می کند، زیرا این نوع بارگذاری ضرورت جهت رسیدن به بافت غضروفی را که حاوی یک لایه غنی از لوبریسین غلیظ بوده و منجر به Gliding می‌شود را تبیین می‌نماید (۹۱). این نوع بارگیری (بارگذاری) می‌تواند به تنهایی یا در ترکیب با فشرده‌سازی چرخه‌ای (به‌عنوان مثال ۵٪ فشرده‌سازی و ۵٪ برش در فرکانس ۱ هرتز، ۱ ساعت در روز به مدت ۴ هفته) صورت پذیرد که نشان داده شده که می‌تواند باعث القای سنتز فاکتور رشد TGF-β توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی گردد که این امر می‌تواند باعث تحریک بیشتر فرآیند غضروف سازی گردد (۹۱).

تاکنون مواد سنتتیک برای انتقال بار (لود) به بافت‌ها یا سازه‌های بافتی مهندسی شده مورد استفاده قرار گرفته‌اند، اما مدل های اخیر ترمیم اصطکاک غضروف بر روی غضروف را انجام داده‌اند (۹۱). علاوه بر این، بیشتر آزمایشات بارگزاری (لودینگ) در محیط آزمایشگاهی با استفاده از محیط های کشت استاندارد ویسکوزیته انجام شده‌اند، اما جایگزین مایع سینوویال بیشتر مرتبط بودند. بیوراکتورها نیز به‌طور بالقوه می‌تواند جهت ارزیابی اینکه چگونه تغییرات در ترکیب مایع سینوویال در مفصل‌های آسیب‌دیده باعث افزایش ظرفیت ترمیم غضروف می‌شود، مورد استفاده قرار گیرد (۹۱).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

نتیجه‌گیری

فرآیند رشد و تکثیر سلول‌ها به دلیل پارامترهای تأثیرگذار زیادی که باید کنترل شوند، بسیار ضروری است. در این فرآیندها، داربست معمولاً درون یک بیوراکتور قرار می‌گیرد. مواد مغذی و اکسیژن از طریق این بیوراکتور جریان می‌یابند تا سلول‌های کاشته شده در داربست را تغذیه نماید. در نتیجه، امروزه توانایی بیوراکتورها در بهبود مهندسی بافت به اثبات رسیده است. استفاده از بیوراکتورها در زمینه مهندسی بافت غضروفی، ناشی از این واقعیت است که روش‌های سنتی مهندسی زیستی نتوانسته‌اند بافت غضروفی جدید، با کیفیتی که در مطالعات بالینی مورد نیاز است را تولید نمایند. از بیوراکتورها برای انتقال بارهای مختلف مکانیکی، معمولاً به‌صورت *In vivo* طبق پروتکل‌های کشت غضروف استفاده می‌شود. آن‌ها همچنین در تهیه شرایط استاندارد مانند pH و تنش اکسیژن که در تکرارپذیری batch های زیستی اهمیت دارند، مورد استفاده قرار می‌گیرند. یافته‌های حاصل از مطالعات نشان داده‌اند که بیوراکتورها در فراهم کردن شرایط لازم برای مطالعه بیشتر بر روی این محرک‌ها نیز مؤثر خواهند بود. در حال حاضر نیز ایده‌های جدیدی در استفاده از بیوراکتور وجود دارد مانند bioreactor *in vivo* که امید است این روش بتواند در شرایط داخل بدن مهندسی غضروف را فراهم کند. به‌طورکلی، استفاده از بیوراکتورها منجر به بهبود مؤلفه‌هایی شامل کمی سازی گلیکوزآمینوگلیکان (GAG) و بیان ژن مربوط به ترشح ماتریکس، سنتز ماتریکس خارج سلولی، سنتز کلاژن II، تغییر بیان ژن، تکثیر، مهاجرت، آپوپتوز و زنده ماندن سلول، بیان ژن و نشانگرهای اختصاصی کندروسیت‌ها، تمایز به غضروف، تشکیل غضروف، بازیابی و حفظ سطح عملکردی مفصل، تشکیل غضروف هیالین و فعالیت بیوسنتزی غضروف‌های استئوآرتروزی و فعالیت متابولیکی در مهندسی بافت غضروفی شده است.

References

1. Huang H, Xu H, Zhang J. Current Tissue Engineering Approaches for Cartilage Regeneration. Cartilage Tissue Engineering and Regeneration Techniques: IntechOpen; 2019.
2. Sheykhhasan M, Ghiasi M, Pak HB. The assessment of natural scaffolds ability in chondrogenic differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells. Int J Med Update-E J. 2016;11(2):11-6.
3. Sheykhhasan M, Qomi RT, Kalhor N, Mehdizadeh M, Ghiasi M. Evaluation of the ability of natural and synthetic scaffolds in providing an appropriate environment for growth and chondrogenic differentiation of adipose-derived mesenchymal stem cells. Indian J Orthopaed. 2015;49(5):561.
4. Ghiasi M, Tabatabaei Qomi R, Nikbakht M, Sheykhhasan M. Expression of collagen type I and II, aggrecan and SOX9 genes in mesenchymal stem cells on different bioscaffolds. Tehran Univ Med Sci. 2015;73(3):158-67.
5. Sahraei SS, Kalhor N, Sheykhhasan M. Application of scaffolds in cartilage tissue engineering: a review paper. Razi J Med Sci. 2019;26(8):42-55.
6. Mabvuure N, Hindocha S, S Khan W. The role of bioreactors in cartilage tissue engineering. Curr Stem Cell Res Ther. 2012;7(4):287-92.
7. Sheykhhasan M, Qomi RT, Ghiasi M. Fibrin scaffolds designing in order to human adipose-derived mesenchymal stem cells differentiation to chondrocytes in the presence of TGF-β3. Int J Stem Cells. 2015;8(2):219.
8. Sheykhhasan M, Wong JK, Seifalian AM. Human adipose-derived stem cells with great therapeutic potential. urr Stem Cell Res Ther. 2019;14(7):532-48.
9. Hasan S, Kalhor N, Tabatabaei Qomi S, Ghiasi MJIJoABS, Engineering. Optimization method for isolation and culture of chondrocytes in human nasal cartilage tissue. Int J Biol Sci Eng. 2014;1:74-85.
10. Sheykhhasan M, Manoochehri H, Pourjafar M, Fayazi NJSci. Stem Cell Investig. 2018;5.
11. Lu L, Zhu X, Valenzuela RG, Currier BL, Yaszemski MJ. Biodegradable polymer scaffolds for cartilage tissue engineering. Clin Othop Relat Res. 2001;391:S251-S70.
12. Demarteau O, Jakob M, Schäfer D, Heberer M, Martin I. Development and validation of a bioreactor for physical stimulation of engineered cartilage. Biorheology. 2003;40(1, 2, 3):331-6.
13. Concaro S, Gustavson F, Gatenholm P. Bioreactors for tissue engineering of cartilage. Bioreactor Systems for Tissue Engineering: Springer; J. Tissue Eng . 2009. p. 125-43.
14. Fu L, Li P, Li H, Gao C, Yang Z, Zhao T ,et al. The Application of Bioreactors for Cartilage Tissue Engineering: Advances, Limitations, and Future Perspectives. Stem Cells Int .2021;2021.
15. Brunelli M, Perrault C, Lacroix D. A Review of Bioreactors and Mechanical Stimuli. Multiscale

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

Mechanobiology in Tissue Engineering: Springer; 2019. p. 1-22.
16. Hannoun A, Perrier-Groult E, Cureu L, Pasdeloup M, Berthier Y, Mallein-Gerin F, et al. New "Tribo-bioreactor" for In-situ Monitoring of the Mechanical Stress Transmission at the Cellular Level: Application to Cartilage Tissue Engineering. Biotribology. 2020:100158.
17. Jessop ZM, Manivannan S, Zhang Y, Thornton CA, Narayan R, Whitaker IS. Tissue specific stem/progenitor cells for cartilage tissue engineering: A systematic review of the literature. Appl Phys Rev. 2019;6(3):031301.
18. Takebe T, Kobayashi S, Kan H, Suzuki H, Yabuki Y, Mizuno M, et al., editors. Human elastic cartilage engineering from cartilage progenitor cells using rotating wall vessel bioreactor. Transplant. Proc; 2012: Elsevier.
19. Athanasiou KA, Darling EM, Hu JC. Articular cartilage tissue engineering. Synthesis Lectures on Tissue Engineering. 2009;1(1):1-182.
20. Marlovits S, Tichy B, Truppe M, Gruber D, Schlegel W. Collagen expression in tissue engineered cartilage of aged human articular chondrocytes in a rotating bioreactor. J Int Artif Organs. 2003;26(4):319-30.
21. Chang CH, Lin FH, Lin CC, Chou CH, Liu HC. Cartilage tissue engineering on the surface of a novel gelatin–calcium-phosphate biphasic scaffold in a double-chamber bioreactor. J Biomed Mater Resh. 2004;71(2):313-21.
22. Yoon HH, Bhang SH, Shin J-Y, Shin J, Kim B-S. Enhanced cartilage formation via three-dimensional cell engineering of human adipose-derived stem cells. J Tissue Eng. 2012;18(1920):1949-56.
23. Alsberg E, Anderson K, Albeiruti A, Franceschi R, Mooney D. Cell-interactive alginate hydrogels for bone tissue engineering. J. Dent. Res. 2001;80(11):2025-9.
24. Liu L, Wu W, Tuo X, Geng W, Zhao J, Wei J, et al. Novel strategy to engineer trachea cartilage graft with marrow mesenchymal stem cell macroaggregate and hydrolyzable scaffold. Artif Organs. 2010;34(5):426-33.
25. Shahin K, Doran PM. Strategies for enhancing the accumulation and retention of extracellular matrix in tissue-engineered cartilage cultured in bioreactors. PloS One. 2011;6(8).
26. Brittberg M. Autologous chondrocyte implantation—technique and long-term follow-up. Injury. 2008;39(1):40-9.
27. Santoro R, Olivares AL, Brans G, Wirz D, Longinotti C, Lacroix D, et al. Bioreactor based engineering of large-scale human cartilage grafts for joint resurfacing. Biomaterials. 2010;31(34):8946-52.
28. Wendt DJ. Effects of fluid-induced shear stress on articular cartilage regeneration under simulated aspects of microgravity. Iowa State University. 2001.
29. DuRaine G, Athanasiou K. ERK activation is required for hydrostatic pressure-induced tensile changes in engineered articular cartilage. J Tissue Eng Regen Med. 2015;9(4):368-74.
30. Toyoda T, Seedhom BB, Yao JQ, Kirkham J, Brookes S, Bonass WA. Hydrostatic pressure modulates proteoglycan metabolism in chondrocytes seeded in agarose. Arthritis Rheum. 2003;48(10):2865-72.
31. Correia C, Pereira AL, Duarte AR, Frias AM, Pedro AJ, Oliveira JT, et al. Dynamic culturing of cartilage tissue: the significance of hydrostatic pressure. Tissue Engineering Tissue Eng Part A. 2012;18(19-20):1979-91.
32. Candiani G, Raimondi MT, Aurora R, Lagana K, Dubini G. Chondrocyte response to high regimens of cyclic hydrostatic pressure in 3-dimensional engineered constructs. Int J Artif Organs. 2008;31(6):490-9.
33. Hoenig E, Winkler T, Mielke G, Paetzold H, Schuettler D, Goepfert C, et al. High amplitude direct compressive strain enhances mechanical properties of scaffold-free tissue-engineered cartilage. Tissue Eng. 2011;17(9-10):1401-11.
34. Elhamian SMM, Alizadeh M, Shokrieh MM, Karimi A. A depth dependent transversely isotropic micromechanic model of articular cartilage. J Mater Sci Mater Med. 2015;26(2):111.
35. Mauck RL, Soltz MA, Wang CC, Wong DD, Chao P-HG, Valhmu WB, et al. Functional tissue engineering of articular cartilage through dynamic loading of chondrocyte-seeded agarose gels. J Biomech Eng. 2000;122(3):252-60.
36. Pei M, Solchaga LA, Seidel J, Zeng L, Vunjak-Novakovic G, Caplan AI, et al. Bioreactors mediate the effectiveness of tissue engineering scaffolds. FASEB J. 2002;16(12):1691-4.
37. Raimondi MT, Boschetti F, Falcone L ,Fiore GB, Remuzzi A, Marinoni E, et al. Mechanobiology of engineered cartilage cultured under a quantified fluid-dynamic environment. Biomech Model Mechanobiol. 2002;1(1):69-82.
38. Vunjak-Novakovic G, Martin I, Obradovic B, Treppo S, Grodzinsky A, Langer R, et al. Bioreactor cultivation conditions modulate the composition and mechanical properties of tissue-engineered cartilage. J Orthop Res. 1999;17(1):130-8.
39. Pedrini F, Hausen M, Gomes R, Duek E. Enhancement of cartilage extracellular matrix synthesis in Poly (PCL–TMC) urethane scaffolds: a study of oriented dynamic flow in bioreactor. Biotechnol Lett. 2020;42(12):2721-34.
40. Elder S, Fulzele K, McCulley W. Cyclic hydrostatic compression stimulates chondroinduction of C3H/10T1/2 cells. Biomech Model Mechanobiol. 2005;3(3):141-6.
41. Lee DA, Bader DL. Compressive strains at

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

physiological frequencies influence the metabolism of chondrocytes seeded in agarose. J Orthop Res. 1997;15(2):181-8.
42. Buschmann MD, Gluzband YA, Grodzinsky AJ, Hunziker EB. Mechanical compression modulates matrix biosynthesis in chondrocyte/agarose culture. J Cell Sci. 1995;108(4):1497-508.
43. Mauck RL, Hung CT, Ateshian GA. Modeling of neutral solute transport in a dynamically loaded porous permeable gel: implications for articular cartilage biosynthesis and tissue engineering. J Biomech Eng. 2003;125(5):602-14.
44. Responte DJ, Lee JK, Hu JC, Athanasiou KA. Biomechanics-driven chondrogenesis: from embryo to adult. FASEB J. 2012;26(9):3614-24.
45. Darling EM, Athanasiou KA. Articular cartilage bioreactors and bioprocesses. J Tissue Eng. 2003;9(1):9-26.
46. Benya PD, Shaffer JD. Dedifferentiated chondrocytes reexpress the differentiated collagen phenotype when cultured in agarose gels. Cell. 1982;30(1):215-24.
47. Shieh AC, Athanasiou KA. Principles of cell mechanics for cartilage tissue engineering. Ann Biomed Eng. 2003;31(1):1-11.
48. Alhadlaq A, Mao JJ. Tissue-engineered osteochondral constructs in the shape of an articular condyle. JBJS. 2005;87(5):936-44.
49. Alhadlaq A, Elisseeff JH, Hong L, Williams CG, Caplan AI, Sharma B, et al. Adult stem cell driven genesis of human-shaped articular condyle. Ann Biomed Eng. 2004;32(7):911-23.
50. Elisseeff J, Anseth K, Sims D, McIntosh W, Randolph M, Yaremchuk M, et al. Transdermal photopolymerization of poly (ethylene oxide)-based injectable hydrogels for tissue-engineered cartilage. Plast Reconstr Surg. 1999;104(4):1014-22.
51. Westreich R, Kaufman M, Gannon P, Lawson W. Validating the subcutaneous model of injectable autologous cartilage using a fibrin glue scaffold. Laryngoscope. 2004;114(12):2154-60.
52. Meinert C, Schrobback K, Hutmacher DW, Klein TJ. A novel bioreactor system for biaxial mechanical loading enhances the properties of tissue-engineered human cartilage. Sci Rep. 2017;7(1):16997.
53. Jorgenson KD, Hart DA, Krawetz R, Sen A. Production of Adult Human Synovial Fluid-Derived Mesenchymal Stem Cells in Stirred-Suspension Culture. Stem Cells Int. 2018;2018.
54. Wang KH, Wan R, Chiu LH, Tsai YH, Fang CL, Bowley JF, et al. Effects of collagen matrix and bioreactor cultivation on cartilage regeneration of a full-thickness critical-size knee joint cartilage defects with subchondral bone damage in a rabbit model. PloS One. 2018;13(5):e0196779.
55. Bicho D, Pina S, Oliveira JM, Reis RL. In Vitro Mimetic Models for the Bone-Cartilage Interface Regeneration. Osteochondral Tissue Engineering. Adv. Exp. Med. Biol: Springer; 2018. p. 373-94.
56. Yeatts AB, Fisher JP. Bone tissue engineering bioreactors: dynamic culture and the influence of shear stress. Bone. 2011;48(2):171-81.
57. Grayson WL, Bhumiratana S, Chao PG, Hung CT, Vunjak-Novakovic G. Spatial regulation of human mesenchymal stem cell differentiation in engineered osteochondral constructs: effects of pre-differentiation, soluble factors and medium perfusion. Osteoarthr Cartil. 2010;18(5):714-23.
58. Canadas RF, de Oliveira JMA, Marques AMP, Dos Reis RLG. Multi-chambers bioreactor, methods and uses. Google Patents; 2017.
59. Malafaya PB, Reis RL. Bilayered chitosan-based scaffolds for osteochondral tissue engineering: influence of hydroxyapatite on in vitro cytotoxicity and dynamic bioactivity studies in a specific double-chamber bioreactor. Acta Biomater. 2009;5(2):644-60.
60. Canadas RF, de Oliveira JMA, Marques AMP, Dos Reis RLG. Rotational dual chamber bioreactor: methods and uses thereof. Google Patents; 2016.
61. Lozito TP, Alexander PG, Lin H, Gottardi R, Cheng AW-M, Tuan RS. Three-dimensional osteochondral microtissue to model pathogenesis of osteoarthritis. Stem Cell Res Ther. 2013;4(1):S6.
62. Oftadeh R, Perez-Viloria M, Villa-Camacho JC, Vaziri A, Nazarian A. Biomechanics and mechanobiology of trabecular bone: a review. J Biomech Eng. 2015;137(1):010802.
63. Martin I, Wendt D, Heberer M. The role of bioreactors in tissue engineering. Trends Biotechnol. 2004;22(2):80-6.
64. Salehi-Nik N, Amoabediny G, Pouran B, Tabesh H, Shokrgozar MA, Haghighipour N, et al. Engineering parameters in bioreactor's design: a critical aspect in tissue engineering. Bio Med Res Int. 2013;2013.
65. Alves da Silva ML, Martins A, Costa-Pinto A, Correlo V, Sol P, Bhattacharya M, et al. Chondrogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells in chitosan-based scaffolds using a flow-perfusion bioreactor. J Tissue Eng Regen Med. 2011;5(9):722-32.
66. Gonçalves A, Costa P, Rodrigues MT, Dias IR, Reis RL, Gomes ME. Effect of flow perfusion conditions in the chondrogenic differentiation of bone marrow stromal cells cultured onto starch based biodegradable scaffolds. Acta Biomater. 2011;7(4):1644-52.
67. Mahmoudifar N, Doran PM. Chondrogenic differentiation of human adipose-derived stem cells in polyglycolic acid mesh scaffolds under dynamic culture conditions. Biomaterials. 2010;31(14):3858-67.
68. Kock LM, Malda J, Dhert WJ, Ito K, Gawlitta

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

D. Flow-perfusion interferes with chondrogenic and hypertrophic matrix production by mesenchymal stem cells. J Biomech. 2014;47(9):2122-9.

69. Bernhard JC, Hulphers E, Rieder B, Ferguson J, Rünzler D ,Nau T, et al. Perfusion Enhances Hypertrophic Chondrocyte Matrix Deposition, But Not the Bone Formation. Tissue Eng Part A. 2018.

70. Lam ATL, Li J, Toh JPW, Sim EJH, Chen AKL, Chan JKY, et al. Biodegradable poly-ε-caprolactone microcarriers for efficient production of human mesenchymal stromal cells and secreted cytokines in batch and fed-batch bioreactors. Cytotherapy. 2017;19(3):419-32.

71. Vukasovic A, Asnaghi MA, Kostesic P, Quasnichka H, Cozzolino C, Pusic M, et al. Bioreactor-manufactured cartilage grafts repair acute and chronic osteochondral defects in large animal studies. Cell Prolif. 2019;52(6):e12653.

72. Xu Y, Peng J, Richards G, Lu S, Eglin D. Optimization of electrospray fabrication of stem cell–embedded alginate–gelatin microspheres and their assembly in 3D-printed poly (ε-caprolactone) scaffold for cartilage tissue engineering. J Orthop Translat. 2019;18:128-41.

73. Li XG, Park IS, Choi BH, Kim UJ, Min BH. In vivo bioreactor using cellulose membrane benefit engineering cartilage by improving the chondrogenesis and modulating the immune response. J Tissue Eng Regen Med. 2020:1-17.

74. Silva JC, Moura CS, Borrecho G, de Matos APA, da Silva CL, Cabral JM, et al. Extruded Bioreactor Perfusion Culture Supports the Chondrogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem/Stromal Cells in 3D Porous Poly (ε-Caprolactone) Scaffolds. Biotechnol J. 2020;15(2):1900078.

75. Theodoridis K, Aggelidou E, Manthou M, Demiri E, Bakopoulou A, Kritis A. Assessment of cartilage regeneration on 3D collagen-polycaprolactone scaffolds: Evaluation of growth media in static and in perfusion bioreactor dynamic culture. Colloids Surf B Biointerfaces. 2019;183:110403.

76. Jeong HJ, Gwak SJ, Kang NU, Hong MW, Kim YY, Cho YS, et al. Bioreactor mimicking knee-joint movement for the regeneration of tissue-engineered cartilage. J Mech Sci Technol. 2019;33(4):1841-50.

77. Chabanon M, Duval H, Grenier J, Beauchesne C, Goyeau B, David B. Histological Method to Study the Effect of Shear Stress on Cell Proliferation and Tissue Morphology in a Bioreactor. J Tissue Eng Regen Med. 2019;16(3):225-35.

78. Gamez C, Schneider-Wald B, Schuette A, Mack M, Hauk L, Khan AuM, et al. Bioreactor for mobilization of mesenchymal stem/stromal cells into scaffolds under mechanical stimulation: Preliminary results. Plos One. 2020;15(1):e0227553.

79. Mehrian M, Lambrechts T, Papantoniou I, Geris L. Computational Modeling of Human Mesenchymal Stromal Cell Proliferation and Extra-Cellular Matrix Production in 3D Porous Scaffolds in a Perfusion Bioreactor: The Effect of Growth Factors. Front Bioeng Biotechnol. 2020;8:376.

80. Zvicer J, Miskovic-Stankovic V, Obradovic B. Functional bioreactor characterization to assess potentials of nanocomposites based on different alginate types and silver nanoparticles for use as cartilage tissue implants. J Biomed Mater Res A. 2019;10(4):755-68.

81. Daly AC, Sathy BN, Kelly DJ. Engineering large cartilage tissues using dynamic bioreactor culture at defined oxygen conditions. J Tissue Eng. 2018;9:2041731417753718.

82. Song K, Li L, Li W, Zhu Y, Jiao Z, Lim M, et al. Three-dimensional dynamic fabrication of engineered cartilage based on chitosan/gelatin hybrid hydrogel scaffold in a spinner flask with a special designed steel frame. Mater Sci Eng C. 2015;55:384-92.

83. Janjanin S, Li W-J, Morgan MT, Shanti RM, Tuan RS. Mold-shaped, nanofiber scaffold-based cartilage engineering using human mesenchymal stem cells and bioreactor. J Surg Res. 2008;149(1):47-56.

84. Mygind T, Stiehler M, Baatrup A, Li H, Zou X, Flyvbjerg A, et al. Mesenchymal stem cell ingrowth and differentiation on coralline hydroxyapatite scaffolds. Biomaterials. 2007;28(6):1036-47.

85. Lanza R, Langer R, Vacanti JP. Principles of tissue engineering: Academic press; 2011.

86. Ohyabu Y, Kida N, Kojima H, Taguchi T, Tanaka J, Uemura T. Cartilaginous tissue formation from bone marrow cells using rotating wall vessel (RWV) bioreactor. Biotechnol Bio Eng. 2006;95(5):1003-8.

87. Sakai S, Mishima H, Ishii T, Akaogi H, Yoshioka T, Ohyabu Y, et al. Rotating three-dimensional dynamic culture of adult human bone marrow-derived cells for tissue engineering of hyaline cartilage. J Orthop Res. 2009;27(4):517-21.

88. Yoshioka T, Mishima H, Ohyabu Y, Sakai S, Akaogi H, Ishii T, et al. Repair of large osteochondral defects with allogeneic cartilaginous aggregates formed from bone marrow-derived cells using RWV bioreactor. J Orthop Res. 2007;25(10):1291-8.

89. Van de Walle A, Wilhelm C, Luciani N. 3D magnetic stem cell aggregation and bioreactor maturation for cartilage regeneration. J Vis Exp J VE. 2017.

90. Sevastianov V, Basok YB, Grigor'ev A, Kirsanova L, Vasilets V. Formation of Tissue-Engineered Construct of Human Cartilage Tissue in a Flow-Through Bioreactor. Bull Exp Biol Med. 2017;164(2):269-73.

91. Peroglio M, Gaspar D, Zeugolis DI, Alini M.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]

Relevance of bioreactors and whole tissue cultures for the translation of new therapies to humans. J Orthop Res. 2018;36(1):10-21.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-07-10]