

# تحلیل برهم کنش سیال و سازه برای ارزیابی مدولاسیون مکانیکی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در داربست مکعبی مهندسی بافت استخوان

سحر ژانیان طهرانی

کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی - بیومکانیک، دانشکده مهندسی علوم زیستی، دانشکده‌گان علوم و فناوری‌های میان رشته‌ای، دانشگاه تهران، تهران، ایران، saharehrani@ut.ac.ir

بهمن وحیدی\*

دانشیار، گروه فناوری پزشکی و مهندسی بافت، دانشکده مهندسی علوم زیستی، دانشکده‌گان علوم و فناوری‌های میان رشته‌ای، دانشگاه تهران، تهران، ایران، bahman.vahidi@ut.ac.ir

## چکیده

در این پژوهش، برای یک مطالعه چندمقیاسی، یک داربست مکعبی مورد استفاده در مهندسی بافت استخوان مدل‌سازی شد. میانگین سرعت ورودی و فشار خروجی در نواحی حفره‌ها محاسبه شد تا شرایط مرزی بخش میکرو، که شامل یک واحد از داربست و سلول‌های بنیادی مزانشیمی است، تعیین شود. نتایج ما نشان داد که کاهش تخلخل در داربست مکعبی باعث افزایش ۵۵ درصدی تنش برشی وارد بر سلول‌ها می‌شود. در این مطالعه، یکی از نقاطی که بیشترین تنش در آن رخ می‌داد، محل اتصال مژک به سیتوپلاسم بود (۰/۲ تا ۰/۸ پاسکال) که مطابق با مطالعات پیشین، ناحیه‌ای شناخته می‌شود که کانال‌های فعال شونده با کشش در آن وجود دارند. نتایج این تحقیق نشان داد که سلول‌های واقع در نواحی نزدیک‌تر به ورودی و خروجی حفره‌های داربست، سطوح بالاتری از تنش برشی دریافت می‌کنند (۸۰٪ بیشتر در داربست‌های مکعبی با طول حفره ۸۰۰ و ۹۰٪ بیشتر در داربست‌های مکعبی با طول حفره ۶۰۰ μm). این یافته‌های امیدبخش، زمینه‌ی عددی مناسبی برای بررسی سرنوشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی در فرکانس‌های مختلف فراهم می‌کنند. **واژه‌های کلیدی:** داربست مکعبی، راکتورهای زیستی، مدولاسیون مکانیکی، مدل سازی چند مقیاسی، زیست شناسی مکانیکی، مکانیک سلولی.

## Fluid-structure interaction analysis to evaluate the mechanical modulation of MSCs in a cubic bone tissue engineering scaffold

S. Jianian Tehrani

Department of Medical Technology and Tissue Engineering, Faculty of Life Science Engineering, School of Interdisciplinary Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran

B. Vahidi

Department of Medical Technology and Tissue Engineering, Faculty of Life Science Engineering, School of Interdisciplinary Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran

## Abstract

In this study, for a multi-scale study, a cubic scaffold used in bone tissue engineering was modeled. The average inlet velocity and outlet pressure at the pores were calculated to establish the boundary conditions for the micro section, which consists of a single unit of the scaffold and mesenchymal stem cells.

Our results revealed that reducing the porosity in the cubic scaffold resulted in a 55% increase in shear stress experienced by the cells. In this study, one of the points where the maximum tension occurred was the connection of the cilium to the cytoplasm (0.2-0.8 Pa), which, according to previous studies, is an area where stretch-activated channels are known to exist. The results of this research indicated that the cells located in the areas closer to the entrance and exit of the scaffold pores received higher levels of shear stress (80% higher in cubic scaffolds with 800 μm pore length and 90% higher in cubic scaffolds with 600 μm pore length).

These promising results offer a numerical basis for exploring the MSCs' fate at different frequencies.

**Keywords:** Cubic Scaffolds, Bioreactors, Mechanical Modulation, Multiscale Modeling, Mechanobiology, Cell Mechanics.

## ۱- مقدمه

سلول‌های بنیادی مزانشیمی به تحریک‌های بیوشیمیایی و مکانیکی پاسخ می‌دهند و قابلیت تمایز به کندروسیت‌ها، سلول‌های استخوان‌ساز و فیبروبلاست‌ها را دارند [۶]. مژک اولیه سلول‌های استخوانی نقش کلیدی در زیست شناسی مکانیکی استخوان دارد و به عنوان یک دامنه‌ی سیگنال‌دهی، واسطه‌ای مهم برای انتقال محرک‌های مکانیکی به سیگنال‌های بیوشیمیایی عمل می‌کند [۷]. در مطالعه‌ای که توسط چن و همکاران انجام شد، نقش مژک‌های اولیه در سلول‌های پیش‌ساز در تسهیل سازگاری اسکلتی ناشی از تحریک مکانیکی اهمیت بسیاری داشت [۸].

نیروهای مکانیکی پیامدهای زیستی قابل توجهی بر سازمان، ساختار و سرنوشت در سطح عضو، بافت و سلول دارند [۹]. زیست شناسی مکانیکی زمینه‌ای است که درباره‌ی اینکه چگونه بارگذاری‌های فیزیکی، محرک‌های مکانیکی را بر سلول‌ها القا می‌کند و اینکه چگونه سلول‌ها

استخوان‌ها از مهم‌ترین بافت‌های بدن انسان هستند و مداخله‌ی سریع برای درمان هرگونه آسیب یا نقص در آن‌ها حیاتی است [۱]. اگرچه استخوان یک بافت پویا است که دارای ظرفیت ذاتی برای بازسازی است، اما این تنها برای التیام جراحات کوچک مانند ترک‌ها و برخی از انواع شکستگی‌ها کافی است [۲]. تثبیت اتوگرافت و آلوگرافت استانداردهای طلایی برای نقایص بزرگ استخوانی هستند. با این حال اتوگرافت استخوان همراه با برخی از عوامل خطرناک مانند عوارض قابل توجه و همچنین دسترسی محدود است. علاوه بر این در آلوگرافت خطر انتقال بیماری قابل توجه است [۳]. بنابراین مهندسی بافت استخوان یک استراتژی جایگزین مناسبی را برای درمان‌های پزشکی فعلی پیشنهاد می‌کند [۴ و ۵].

\* نویسنده مکاتبه کننده، آدرس پست الکترونیکی: bahman.vahidi@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۳/۱۰/۱۵

تاریخ پذیرش: ۴/۰۴/۲۳

این محرک‌ها را حس کرده و به بافت‌های مختلف تمایز پیدا می‌کنند. به دلیل نقش قابل توجه تنش برشی سیال، مطالعات متعددی بر تاثیرات آن در افزایش تکثیر و تمایز سلول‌های مرتبط با استخوان زایی متمرکز شده‌اند [۱۱۰ و ۱۱۱].

با توجه به اینکه جریان نوسانی از نظر فیزیولوژیکی از طریق فعالیت‌های روزانه و سیستم گردش خون تولید می‌شود، برخی مطالعات جریان نوسانی یا ضربانی را برای توسعه پیوند استخوان مهندسی بافت به سلول‌های بنیادی اعمال کرده‌اند. برای مثال در یک مطالعه از یک رژیم جریان نوسانی تک محوره برای تمایز استئوژنیک سلول‌های بنیادی در یک بیوراکتور پرفیوژن استفاده کردند. نتایج نشان داد سیستم کشت آن‌ها از کشت بلند مدت حمایت کرده و استخوان زایی را ترویج می‌دهد [۱۱۲].

داربست‌ها به‌عنوان ساختارهای حمایتی متخلخل هستند که برای اجازه رشد سلول طراحی شده‌اند [۱۱۳]. یک داربست می‌تواند به‌عنوان یک گسترش دهنده بافت متخلخل در محل نقص عمل کند و بازسازی بافت را تسهیل ببخشد [۱۱۴]. نشان داده شده است که منافذ با قطر کمتر از  $200 \mu\text{m}$  تشکیل استخوان را به دلیل انسداد سلولی و عروق ضعیف مهار می‌کنند. در مقابل اندازه‌ی بیش از حد بزرگ منافذ، به نسبت سطح به حجم کم و رشد بافت ضعیف به علت سطوح ناکافی برای چسبندگی سلول منجر می‌شود. مطالعات اخیر نشان دادند که تشکیل استخوان در داربست‌هایی با قطر  $800 \mu\text{m}$  قابل توجه است. بنابراین، فرض بر این است که قطر منافذ ایده‌آل بین  $200 \mu\text{m}$  تا  $900 \mu\text{m}$  است [۱۱۵ و ۱۱۶].

چندین نوع بیوراکتور برای گسترش سلول‌های بنیادی مزانشیمی از جمله بیوراکتورهای صفحه موازی گزارش شده است. بیوراکتورهای صفحه موازی، توسط دو صفحه موازی با دو دهانه در هر طرف صفحات برای ایجاد اختلاف فشار جهت ایجاد جریان لایه‌ای محیط کشت بین صفحات ساخته می‌شوند [۱۱۷].

در مهندسی بافت استخوان شبیه سازی‌های محاسباتی به ما امکان طراحی و آزمودن داربست‌ها و بیوراکتورها را قبل از ساخت آن‌ها می‌دهند. بنابراین طراحی‌های متعددی از داربست‌ها با هندسه‌ها و مواد متفاوت با صرف هزینه و زمان کمتر قابل حصول است [۱۱۸]. سینگ و همکاران از یک تجزیه و تحلیل محاسباتی برای تعیین نفوذپذیری داربست‌های مختلف با منافذ کروی استفاده کردند. آن‌ها دریافتند زمانی که منافذ قطر بین  $0.5 \text{ mm}$  تا  $1.5 \text{ mm}$  باشد، ساختارهای آن‌ها نفوذ در محدوده‌ی استخوان طبیعی را نشان می‌دهد [۱۱۹]. ژائو و همکاران از این روش برای بررسی چگونگی تاثیر هندسه‌ی داربست‌ها، با منافذ مکعبی یا کروی، بر تنش برشی استفاده کردند. آن‌ها دریافتند که محرک‌های ترکیبی، پرفیوژن سیال و فشرده‌سازی مکانیکی، باعث تقویت تنش برشی دیواره به جای یک برهم نهی ساده برای هر سیستم جدا شده می‌شود [۱۲۰]. ژائو و همکاران در مطالعه دیگری به دنبال تعیین تحریک مکانیکی استئوبلاست‌ها در داربست تحت جریان پرفیوژن و فشرده‌سازی مکانیکی با استفاده از مدل‌سازی چند مقیاسی به‌وسیله‌ی برهم‌کنش سیال و سازه و رویکردهای المان محدود بودند. آن‌ها ابتدا از روش دینامیک سیالات محاسباتی برای بدست آوردن سرعت ورودی و فشار خروجی در هر واحد داربست استفاده کرده و سپس با استفاده از داده‌های دینامیک سیالات محاسباتی، تنش برشی

وارد بر سلول‌ها داخل هر منفذ را از روش برهم‌کنش سیال و سازه محاسبه کردند. نتایج آن‌ها نشان داد که  $75/4\%$  درصد سطح داربست دارای تنش برشی  $10 - 0.1 \text{ mPa}$  بودند که نشان دهنده‌ی احتمال تمایز سلول‌های استخوانی در این نواحی است [۱۲۱].

بهره‌گیری از روش چند مقیاسی برای ارزیابی مدولاسیون مکانیکی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در داربست سه‌بعدی با استفاده از جریان نوسانی از نوآوری‌های این پژوهش بود که منجر به در نظرگیری تمامی عوامل تأثیرگذار در مهندسی بافت از جمله بیوراکتور، داربست و سلول شد که در اکثر مطالعات از حضور برخی از آن‌ها صرف نظر می‌شود. در نظر گرفتن اجزای سلولی و پیش‌بینی رفتار سلولی در نقاط مختلف داربست‌های سه‌بعدی نیز از دیگر نوآوری‌های این پژوهش بود. با کمک این مطالعه میانگین مقادیر تنش برشی در هر سلول و داربست در مدل‌های میکرو قابل ارزیابی هستند که می‌توان با بهره‌گیری از این مقادیر سرنوشت سلولی را دقیق‌تر بررسی کرد.

## ۲- مواد و روش‌ها

### ۲-۱- هندسه و خواص مکانیکی مواد

یک بیوراکتور توسعه‌یافته توسط رکاب گردان و همکاران [۱۲۲]، در نرم‌افزار SolidWorks برای ایجاد یک جریان لایه‌ای نوسانی طراحی شد. برای این منظور، این محفظه‌ی صفحه موازی به‌عنوان یک مکعب‌مستطیلی با ارتفاع، طول و عرض  $2.5 \text{ mm}$ ،  $90$  و  $30$  مدل‌سازی شد (شکل ۱-الف). در این پژوهش برای بررسی تاثیر هندسه‌ی منافذ، داربست با منافذ مکعبی با طول منافذ  $600 \mu\text{m}$  و  $800 \mu\text{m}$  طراحی شدند (شکل ۱-ب). با توجه به مطالعات آزمایشگاهی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به صورت نیم بیضی با قطرهای  $20$ ،  $20$  و  $40 \mu\text{m}$  می‌باشند [۱۲۳]. هسته به‌صورت بیضی گون با حجمی معادل یک سوم حجم سیتوپلاسم در مرکز سلول بنیادی قرار گرفته است [۱۲۴]. مطابق با شواهد آزمایشگاهی، مژک اولیه به صورت استوانه‌ای است و با توجه به نوع سلول، ابعاد آن متفاوت می‌باشد و در این پژوهش ارتفاع مژک  $5 \mu\text{m}$  در نظر گرفته شد که فرضیه رایجی می‌باشد [۲۵، ۲۶] (شکل ۱-ج). در این پژوهش خواص محیط سیال معادل با آب در نظر گرفته می‌شود که تراکم ناپذیر و نیوتنی است [۱۲۹]. برای ایجاد خواص مادی قابل قبول مانند تجزیه‌پذیری زیستی و سازگاری زیستی برای کاربردهای مهندسی بافت استخوان، از داربست پلیمری PPS در شبیه‌سازی داربست فیلم استفاده شد [۱۲۸]. در جهت کاهش هزینه‌های محاسباتی همانند مطالعات پیشین [۲۱، ۲۹، ۳۰، ۳۱] از خواص الاستیک خطی برای مدل تک سلول استفاده شد. خواص مکانیکی سیال، داربست‌های پلیمری و اجزای سلولی در جدول ۱ نشان داده شده است.

	-	۰/۴۹	ضریب پواسون	سیتوپلاسم
	g/cm <sup>3</sup>	۰/۹۳	چگالی	
[۲۴]	Pa	۱۱۹۰۰	مدول الاستیک	هسته
	-	۰/۴۹	ضریب پواسون	
	g/cm <sup>3</sup>	۱/۰۸۴	چگالی	
[۲۴]	Pa	۱۷۸۰۰	مدول الاستیک	مزک اولیه
	-	۰/۳۳	ضریب پواسون	
	g/cm <sup>3</sup>	۱	چگالی	

### ۲-۳- شرایط مرزی

سرعت سیال ورودی اعمال شده برای افزایش تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های استخوانی، جریان نوسانی با فرکانس‌های یک هرتز است که می‌توان آن را توسط معادله‌ی (۷) بیان کرد [۲۳]:

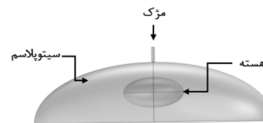
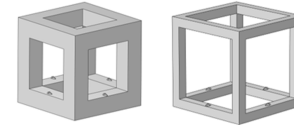
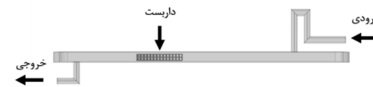
$$V = v_{inlet} \sin(2\pi ft) \quad (7)$$

در این معادله  $v_{inlet}$  سرعت ورودی،  $f$  فرکانس و  $t$  زمان است. مطابق با مطالعه‌ی آزمایشگاهی سرعت ورودی را برابر با ۰/۰۵ m/s در نظر گرفتیم [۲۸]. هر سه فرکانس ۰/۵، یک و دو هرتز در مطالعات آزمایشگاهی [۲۶ و ۲۳] تمایز سلول‌های استخوانی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. علت انتخاب این فرکانس در بین فرکانس‌های ۰/۵ و دو هرتز، شبیه‌سازی مطابق با شرایط آزمایشگاهی مشابه با این پژوهش بود. برای کاهش هزینه‌ی محاسبات، دو مرحله شبیه‌سازی ماکرو و میکرو با فرض برهم‌کنش سیال و سازه در نظر گرفته شد. سرعت سیال ورودی در مدل میکرو، میانگین سرعت سیالی بود که توسط مدل ماکرو در ورودی داربست مدنظر پیش‌بینی شده بود. همچنین، شرایط مرزی خروجی به‌عنوان یک فشار استاتیک در نظر گرفته شد که از نتایج مدل ماکرو (میانگین فشار در خروجی داربست) به‌دست‌آمده است. بعد از استخراج داده‌ها، حفرات داربست به‌صورت مجزا مدل‌سازی شدند و در نواحی مختلف آن، سلول‌های بنیادی مزانشیمی قرار داده شدند. در فرایند جانمایی سلول بنیادی در سطح داربست، توزیع تنش برشی و راستای جریان سیال برای انتخاب مکان مناسب برای سلول بنیادی در نظر گرفته شده و پاسخ سلول به جریان سیال با استفاده از روش برهم‌کنش سیال و سازه ارزیابی شد. غشای سلولی فصل مشترک سیال و جامد را تشکیل می‌دهد و این تجزیه و تحلیل دوطرفه برهم‌کنش سیال و سازه از روش تکراری پیروی می‌کند که به‌موجب آن معادلات سیال حل شده و تانسور تنش سیال حاصل که در هر سطح مشترک سیال و جامد عمل می‌کند به‌عنوان شرط مرزی در حوزه‌ی جامد اعمال می‌شود که در آن، تغییر شکل‌های حاصل به حوزه‌ی سیال بازگردانده می‌شوند و راه‌حل از طریق تکرارهای بیشتر تا رسیدن به معیار همگرایی ادامه می‌یابد [۲۱].

### ۲-۴- روش حل عددی

عملیات ایجاد شبکه به صورت غیردستی توسط نرم‌افزار COMSOL Multiphysics® v. 6.1 انجام گرفت. میانگین کیفیت المان<sup>۱</sup> برابر با

<sup>1</sup> Average Element Quality



شکل ۱- الف) بیوراکتور صفحه موازی، ب) یک منفذ از داربست مکعبی و ج) مدل سلول بنیادی مزانشیمی به همراه اجزای آن.

### ۲-۲- معادلات حاکم

معادلات حاکم برای جریان لایه‌ای تراکم‌ناپذیر یک سیال نیوتنی به‌عنوان معادلات پیوستگی و ناویر - استوکس شناخته می‌شوند [۲۲]:

$$\rho \nabla \cdot \mathbf{u}_f = 0 \quad (1)$$

$$\rho (\partial \mathbf{u}_f / \partial t) + \rho (\mathbf{u}_f \cdot \nabla) \mathbf{u}_f = \nabla \cdot (-PI + \mu (\nabla \mathbf{u}_f + (\nabla \mathbf{u}_f)^T)) \quad (2)$$

که در آن  $\mathbf{u}_f$  سرعت سیال،  $P$  فشار،  $\rho$  چگالی سیال و  $\mu$  لزجت دینامیکی است. همچنین برای دامنه‌ی جامد، از معادله‌ی (۳) استفاده می‌شود [۳۰]:

$$(\partial^2 \mathbf{u}_s / \partial t^2) \rho - \nabla \cdot \sigma = (I + \nabla \cdot \mathbf{u}_s) \mathbf{u} \quad (3)$$

که در آن  $\mathbf{u}_s$  جابه‌جایی،  $\sigma$  تانسور تنش و  $\nu$  ضریب پواسون می‌باشد. برای محاسبه‌ی کوپل دو طرفه از روش لاگرانژی-اویلری استفاده شد. معادلات حاکم برای فصل مشترک جامد و سیال به شرح زیر ذکر شده است [۳۰]:

$$\mathbf{u}_i = (\partial \mathbf{u}_s / \partial t) \quad (4)$$

$$\sigma \cdot \mathbf{n} = \Gamma \cdot \mathbf{n} \quad (5)$$

$$\Gamma = (-PI + \mu (\nabla \mathbf{u}_f + ((\nabla \mathbf{u}_f)^T)) - 2/3 \mu (\nabla \cdot \mathbf{u}_f) I \quad (6)$$

که در آن  $\mathbf{u}_i$  سرعت دیواره و  $\Gamma$  تنش هیدرودینامیکی انتقالی از سیال به دامنه جامد است.

### جدول ۱- خواص مکانیکی سیال، داربست‌های پلیمری و اجزای سلولی

ماده	خواص	مقدار	واحد	منابع
سیال	لزجت دینامیکی	۸/۹۹e-4	Pa.s	[۲۷]
	چگالی	۹۹۷	Kg/m <sup>3</sup>	
داربست	مدول الاستیک	۶/۳	MPa	[۲۸]
	ضریب پواسون	۰/۴۵	-	
	چگالی	۴۰۰۰	Kg/m <sup>3</sup>	
	مدول الاستیک	۱۵۴۰۰	Pa	[۲۴]

جدول ۲- تعداد المان‌ها در مدل‌ها.

مقیاس	نوع داربست	اندازه‌ی منافذ (mm)	تعداد المان‌ها
سطح	داربست مکعبی	۰/۸	۲۰۳۷۷۴۵
		۰/۶	۹۰۶۴۳۴
سطح	داربست مکعبی	۰/۸	۸۴۲۴۶۵
		۰/۶	۳۹۶۴۱۱

جدول ۳- مقادیر مربوط به آنالیز حساسیت.

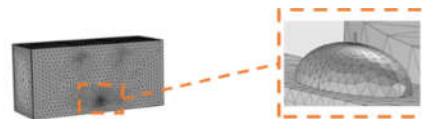
عامل متغیر	مقدار	تنش برشی بیشینه (mPa)
عرض کانال بیوراكتور (mm)	۲۰	۲/۸
	۳۰	۰/۵۸
	۴۰	۰/۴۳
	۵۰	۰/۳۳
	۶۰	۰/۳۰
قطر دهانه‌ی ورودی کانال (mm)	۱	۰/۲
	۲	۰/۶
	۳	۰/۶۵
	۴	۱
	۵	۲/۳
ارتفاع کانال بیوراكتور (mm)	۱	۲/۳
	۲	۱/۳
	۳	۰/۵
	۴	۰/۲۵
	۵	۰/۱
درج جریان (ml/min)	۲/۵	۰/۴۵
	۵	۰/۸۹
	۱۰	۱/۸۷
	۱۱/۸۸	۲/۲۱

۰/۷۷ و کمینه‌ی کیفیت المان<sup>۱</sup> برابر با ۰/۱ گزارش شده است. معادلات با استفاده از روش اجزای محدود حل شد. همچنین این شبیه‌سازی با استفاده از الگوریتم حلگر پارادیسو<sup>۲</sup> انجام گرفت. جهت بررسی استقلال حل از شبکه محاسباتی یکی از مدل‌های ماکرو شامل بیوراكتور و داربست مکعبی با طول منافذ  $600\ \mu\text{m}$  انتخاب شد و هفت شبکه با تعداد المان‌های متفاوت از درشت به ریز در نظر گرفته شدند. با ریزتر کردن شبکه، روند کاهش خطا و نزدیک شدن جواب‌ها در نمودار شکل ۲، درشت‌تر و یک مدل با شبکه‌بندی ریزتر در این مطالعه در نظر گرفته شد. مقدار میانگین سرعت نقاط در یک مقطع که در مرکز بیوراكتور، جایی که سلول و داربست قرار دارند و از اهمیت بالاتری برخوردار است، در تمامی مدل‌ها محاسبه شد که مقدار آن در نمودار شکل ۲ قابل مشاهده است. لازم به توضیح است میزان خطا بین آخرین مدل و مدل اصلی کمتر از ۰/۰۰۱ گزارش شد و با توجه به عامل هزینه‌ی محاسباتی بالای آن، می‌توان از وجود این خطای ناچیز صرف نظر کرده و با استفاده از مدل مرجع با تعداد المان ۹۰۶۴۳۴ و نوع المان‌های چهارگوش و مثلثی به حل مناسب دست یافت.

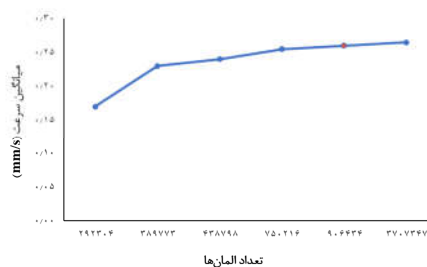
الف



ب



ج



شکل ۲- نمونه‌هایی از شبکه‌های محاسباتی در (الف) مدل ماکرو و (ب) مدل میکرو. (ج) نمودار تغییرات سرعت در یک نقطه‌ی معین با تغییر تعداد المان‌ها.

### ۳- نتایج

#### ۳-۱- داربست مکعبی با طول حفرات $800\ \mu\text{m}$

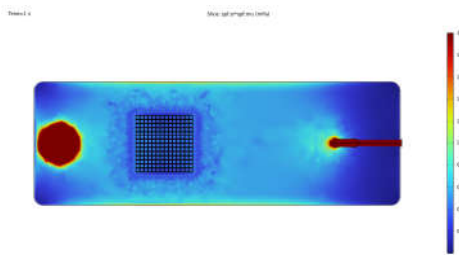
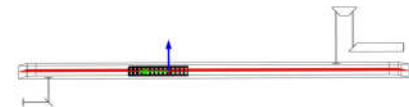
در این بخش به نتایج حاصل از مدل‌سازی داربست با منافذ مکعبی با طول حفرات  $800\ \mu\text{m}$  تحت تأثیر جریان سیال نوسانی می‌پردازیم. شکل ۳ توزیع سرعت سیال در داربست در مدل ماکرو در مدت‌زمان ۱ ثانیه را نشان می‌دهد. شکل ۳-الف، توزیع سرعت سیال را در داخل کانال را نشان می‌دهد که نواحی مرده کاملاً در آن مشخص هستند. شکل ۳-ب، شرایط مرزی برای مدل میکرو را نشان می‌دهد. میانگین سرعت در این ناحیه  $0/1\ \text{mm/s}$  بود و بیشینه‌ی سرعت در طول داربست  $0/2\ \text{mm/s}$  بود. شکل ۴ توزیع فشار را در طول بیوراكتور نشان می‌دهد که از  $17/5\ \text{Pa}$  به صفر کاهش می‌یابد. فشار خروجی برای در این ناحیه  $4/3\ \text{Pa}$  در نظر گرفته شد. در نهایت در شکل ۵ باتوجه به توزیع تنش در داربست می‌توان نتیجه گرفت کل سطح داربست در معرض تنش برشی از  $0/2\ \text{mPa}$  تا دو قرار می‌گیرد.

<sup>1</sup> Minimum Element Quality

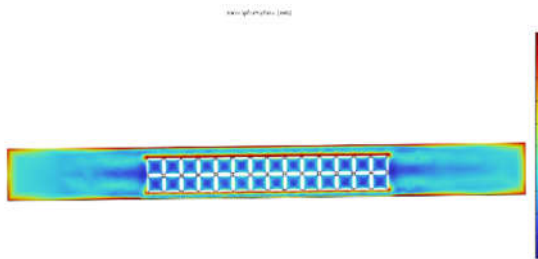
<sup>2</sup> PARDISO

تنش فون میسرز تجربه شده توسط سیتوپلاسم در ناحیه‌ی اتصال سلول به داربست در تمامی سلول‌ها بود. اگرچه بیشینه‌ی تنش فون میسرز در مژک سلول‌های  $S_1$  و  $S_3$  به ترتیب  $0.18$  و  $0.17$  Pa بود. در هسته‌ی تمامی سلول‌ها تنش فون میسرز حدوداً  $80\%$  درصد کمتر از مقدار تنش در سیتوپلاسم بود و بنابراین هسته کمترین تنش را در بین اجزای دیگر تحمل می‌کند.

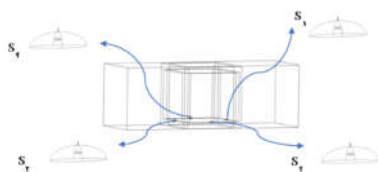
الف



ب

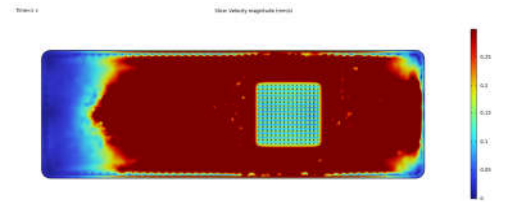


شکل ۲- توزیع تنش فون میسرز در داربست مکعبی با طول  $800 \mu\text{m}$  (الف) در طول کانال، (ب) ناحیه میانی کانال.

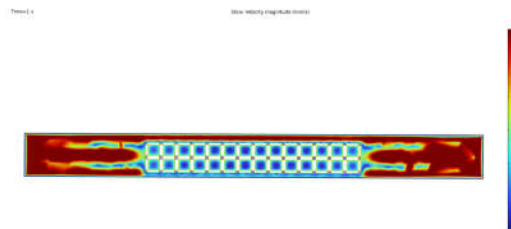
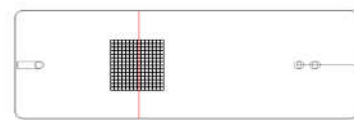


شکل ۳- چهار سلول بنیادی در نقاط متفاوت  $S_1, S_2, S_3$  و  $S_4$  داخل داربست مکعبی.

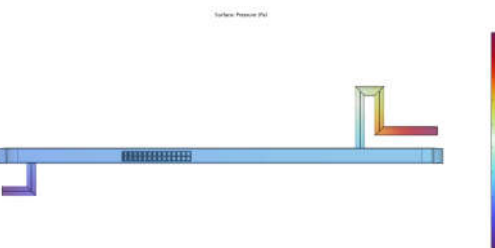
الف



ب



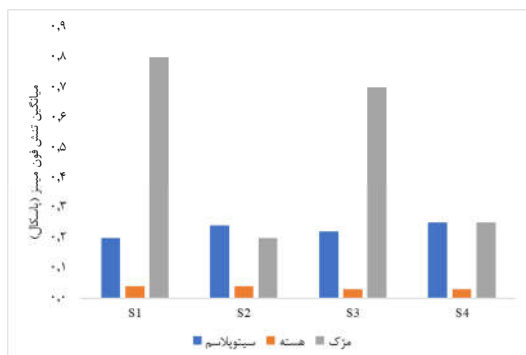
شکل ۳- توزیع سرعت سیال در داربست مکعبی با طول  $800 \mu\text{m}$  (الف) در طول کانال، (ب) ناحیه میانی کانال.



شکل ۴- توزیع فشار در داربست مکعبی با طول  $800 \mu\text{m}$ .

پس از استخراج داده‌ها از مدل ماکرو، شرایط مرزی در مدل میکرو قرار داده شد تا رفتار سلول‌ها و اجزای آن در چهار نقطه‌ی متفاوت  $S_1, S_2, S_3$  و  $S_4$  داخل داربست مکعبی با طول حفره‌ی  $800 \mu\text{m}$  ارزیابی شوند (شکل ۶). با توجه به اینکه بیشینه‌ی تنش در زمان  $t=1$  (s) ثانیه رخ می‌دهد، این زمان جهت ارزیابی داده‌ها انتخاب شد. شکل ۷ توزیع سرعت و توزیع تنش را در مدل میکرو نشان می‌دهد. توزیع تنش قسمت‌های کناری بیشتر از قسمت میانی داربست بود و سلول‌های  $S_1$  و  $S_3$  تنش بیشتری (حدوداً  $80\%$  درصد) را نسبت به دو سلول دیگر تجربه کردند. مقدار این میانگین این تنش در نواحی  $S_1$  و  $S_3$  یک mPa و در نواحی  $S_2$  و  $S_4$   $0.15$  mPa بود.

یکی از فاکتورهای مهم در بررسی پاسخ سلولی، ارزیابی پاسخ اجزای مختلف آن به جریان سیال است که می‌توان با بررسی تنش و کرنش تجربه شده به آن پرداخت. شکل ۸ توزیع تنش در سلول‌ها و نمودار شکل ۹ بیانگر مقادیر متفاوت تنش فون میسرز تجربه شده توسط سلول‌ها در چهار ناحیه متفاوت است. طبق نتایج، بیشینه‌ی



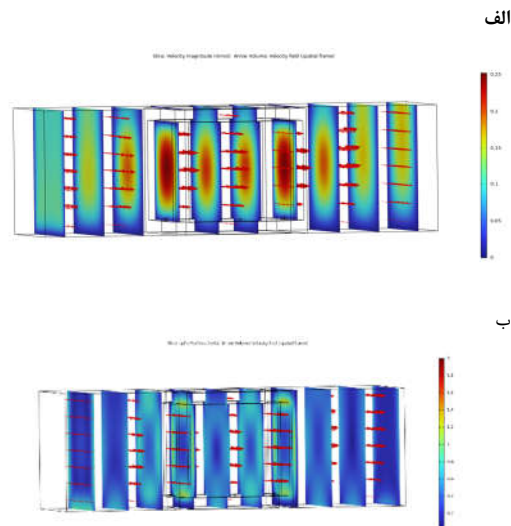
شکل ۹- مقادیر تنش فون میسر در اجزای سلولی متفاوت در تمامی سلول‌های بنیادی.

### ۳-۲- داربست مکعبی با طول حفرات $600 \mu\text{m}$

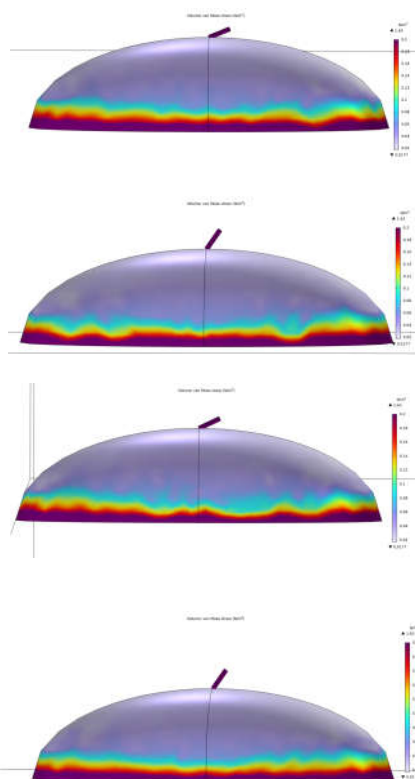
در این بخش به نتایج حاصل از مدل‌سازی داربست با منافذ مکعبی با طول حفرات  $600 \mu\text{m}$  تحت تأثیر جریان سیال نوسانی می‌پردازیم. شکل ۱۰ توزیع سرعت سیال در داربست در مدل ماکرو در مدت زمان یک ثانیه را نشان می‌دهد. شکل ۱۰-الف، توزیع سرعت سیال در داخل کانال را نشان می‌دهد که نواحی مرده کاملاً در آن مشخص هستند. شکل ۱۰-ب، شرایط مرزی برای مدل میکرو را نشان می‌دهد. میانگین سرعت در این ناحیه  $0.12 \text{ mm/s}$  و بیشینه‌ی سرعت در طول داربست  $0.5 \mu\text{m}$  بود که طبق نتایج، از مقادیر مشابه در داربست با طول  $800 \mu\text{m}$  بیشتر بود. شکل ۱۱ توزیع فشار را در طول بیوراکتور نشان می‌دهد که از  $18 \text{ Pa}$  کاهش می‌یابد که کمی از داربست با منافذ طول  $800 \mu\text{m}$  بیشتر بود. در نهایت در شکل ۱۲ باتوجه به توزیع تنش در داربست می‌توان نتیجه گرفت که کل سطح داربست در معرض تنش برشی از  $0.1 \text{ mPa}$  تا سه قرار می‌گیرد که می‌تواند منجر به تمایز استخوانی شود. بیشینه‌ی تنش در نواحی نزدیک به حفره‌ها و کمینه‌ی آن در قسمت میانی حفره است.

پس از استخراج داده‌ها از مدل ماکرو، شرایط مرزی در مدل میکرو قرار داده شد تا رفتار سلول‌ها و اجزای آن در چهار نقطه‌ی متفاوت  $S_1$ ،  $S_2$ ،  $S_3$  و  $S_4$  داخل داربست مکعبی با طول حفره‌ی  $600 \mu\text{m}$  ارزیابی شوند. باتوجه به اینکه بیشینه‌ی تنش در زمان  $t=1 \text{ (s)}$  ثانیه رخ می‌دهد، این زمان جهت ارزیابی داده‌ها انتخاب شد. شکل ۱۳ توزیع سرعت و توزیع تنش را نشان می‌دهد. توزیع تنش قسمت‌های کناری بیشتر از قسمت میانی داربست بود و سلول‌های  $S_1$  و  $S_3$ ، تنش بیشتری (بیش از ۹۰ درصد) را نسبت به دو سلول دیگر تجربه کردند. مقدار میانگین این تنش در نواحی  $S_1$  و  $S_3$ ،  $5 \text{ mPa}$  و در نواحی  $S_2$  و  $S_4$ ،  $0.6 \text{ mPa}$  بود. همچنین طبق نتایج تنش در داربست مکعبی با طول  $600 \mu\text{m}$  حدوداً پنج برابر بیشتر از داربست مکعبی با طول  $800 \mu\text{m}$  بود.

شکل ۱۴ توزیع تنش در سلول‌ها و نمودار شکل ۱۵ بیانگر مقادیر متفاوت تنش فون میسر تجربه شده توسط سلول‌ها در چهار ناحیه متفاوت است. طبق نتایج، بیشینه‌ی تنش فون میسر تجربه شده توسط سیتوپلاسم در ناحیه‌ی اتصال سلول به داربست در تمامی سلول‌ها بود. اگرچه بیشینه‌ی تنش فون میسر در مژک سلول‌های  $S_1$  و  $S_3$  به ترتیب  $0.8 \text{ Pa}$  و  $0.7 \text{ Pa}$  بود. در هسته‌ی تمامی سلول‌ها تنش فون میسر

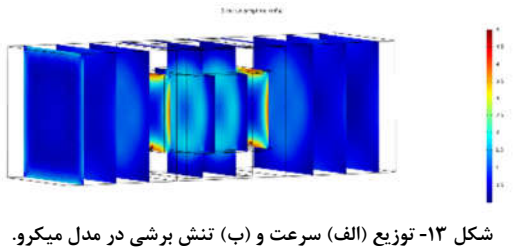
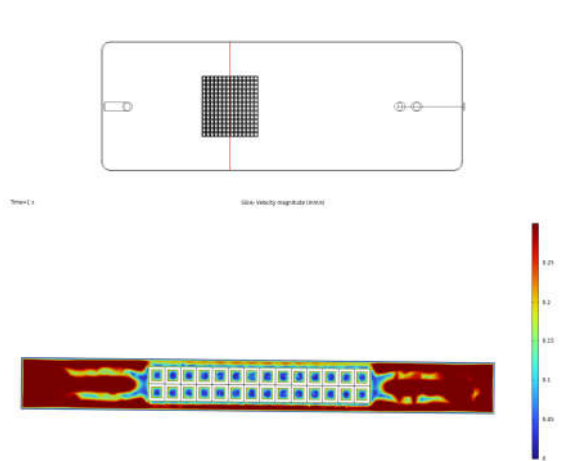
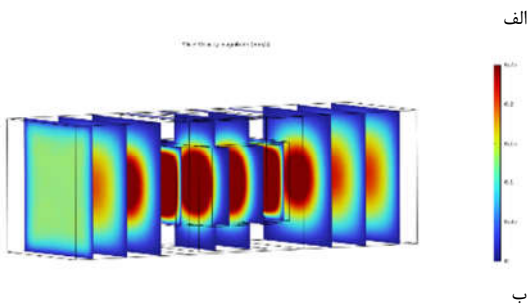
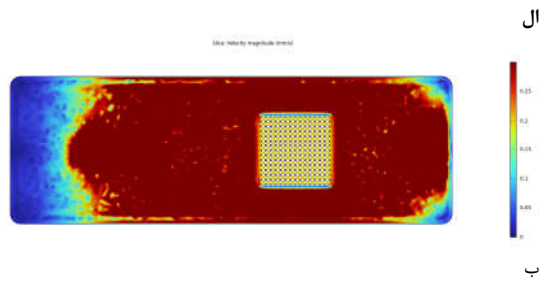
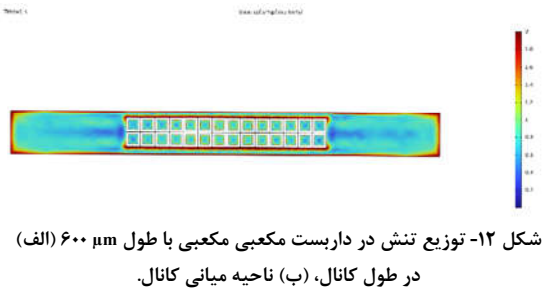


شکل ۷- توزیع (الف) سرعت و (ب) تنش برشی در مدل میکرو.

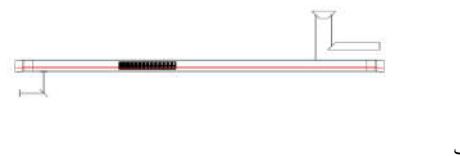
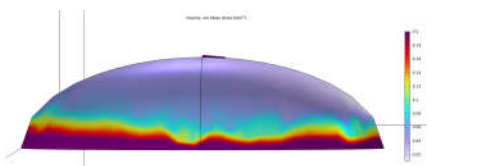
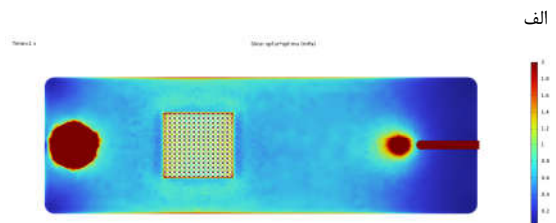
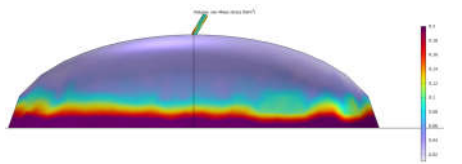
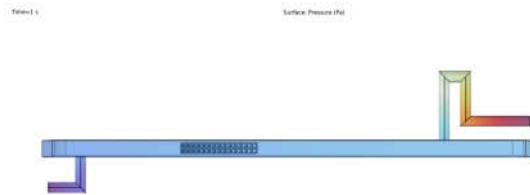
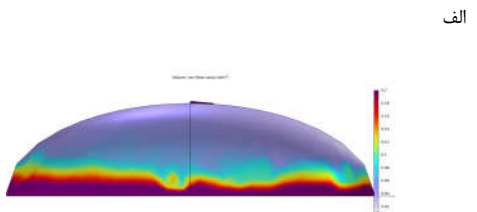


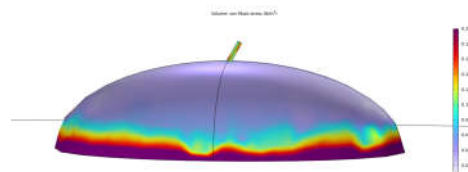
شکل ۸- توزیع تنش فون میسر در (الف)  $S_1$ ، (ب)  $S_2$ ، (ج)  $S_3$  و (د)  $S_4$ .

حدوداً ۸۰ درصد کمتر از مقدار تنش در سیتوپلاسم بود و بنابراین هسته کمترین تنش را در بین اجزای دیگر تحمل می‌کند.



شکل ۱۰- توزیع سرعت سیال در داربست مکعبی با طول  $600 \mu\text{m}$  (الف) در طول کانال، (ب) ناحیه میانی کانال.





شکل ۱۴- توزیع تنش فون میسر در (الف)  $S_1$ ، (ب)  $S_2$ ، (ج)  $S_3$  و (د)  $S_4$ .

#### ۴- بحث

در این مطالعه تأثیر تنش برشی سیال بر روی سلول‌های بنیادی کشت شده در داربست با استفاده از روش محاسباتی برهم‌کنش سیال و سازه به صورت چند مقیاسی تعیین شد. نکته‌ی مهم این است که مدل‌های میکرو شامل تک منفذهای داربست‌ها به همراه تک سلول‌ها که ارائه شده‌اند، امکان انتقال دقیق بین شرایط جریان کلی در داربست و تأثیر آن‌ها بر تغییر شکل سلولی را فراهم می‌کند. این شیوه امکان را برای پیش‌بینی دقیق میدان‌های جریان و پروفایل‌های تنش برشی در مجاورت سلول‌های بنیادی فراهم می‌کند.

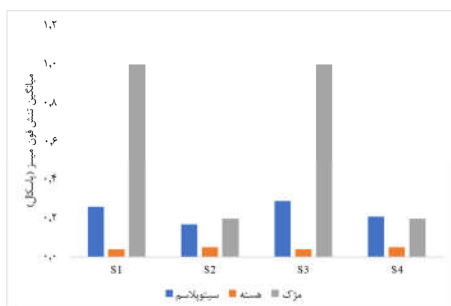
در مدل‌های ماکرو به بررسی تأثیر هندسه‌ی داربست‌ها بر فاکتورهای دینامیکی جریان پرداخته شد. تنش برشی یکی از مهم‌ترین عوامل در تعیین سرنوشت سلول‌ها است که اندازه‌گیری آن در شرایط آزمایشگاهی تقریباً غیرممکن است. بر همین اساس مطالعات عددی می‌توانند ابزاری مفید در جهت تعیین مقدار و توزیع آن باشند. در مطالعات پیشین طول منافذ بالای  $300 \mu\text{m}$  موجب افزایش چشمگیر در تمایز سلول‌های استخوانی شد [۳۱]. نتایج این پژوهش نشان داد با کاهش طول حفره در داربست مکعبی از  $800 \mu\text{m}$  به  $600 \mu\text{m}$ ، توزیع تنش برشی یکنواخت‌تر و مقدار آن افزایش یافت. اگرچه با کاهش طول منافذ شاهد افزایش نقاط مرده در طول داربست بودیم.

جدول ۴- مقادیر تنش برشی و سرعت با مرجع مربوطه [۲۰ و ۳۶].

میانگین تنش برشی (mPa)	بیشینه سرعت ( $\mu\text{m/s}$ )	نوع داربست	این پژوهش
۱۰	۲۶۶	مکعبی $300 \mu\text{m}$	این پژوهش
۶/۹	۲۵۰	مکعبی $300 \mu\text{m}$	مطالعه زاو و همکاران
-	۴۱۰۰	مکعبی $600 \mu\text{m}$	این پژوهش
-	۳۸۰۰	مکعبی $600 \mu\text{m}$	مطالعه لیو و همکاران

نتایج آزمایشگاهی نشان دادند که تنش برشی مطلوب برای تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌ها مزانشیمی بین  $0.1$  تا  $10$  mPa می‌باشد [۲۱]. بنابراین طبق نتایج به دست آمده، تنش برشی در داربست‌های مکعبی با هر دو طول منفذ در این بازه قرار می‌گیرد. بر همین اساس می‌توان موفقیت آمیز بودن این داربست‌ها را در افزایش تمایز سلولی در شرایط آزمایشگاهی پیش‌بینی نمود.

نتایج بررسی پاسخ سلولی به تنش برشی سیال نشان داد که در تمامی داربست‌ها تنش فون میسر تجربه شده توسط مژک از سایر اجزای سلولی بیشتر بود. اهمیت مژک در القا و انتقال تحریک مکانیکی در تمایز سلولی در بسیاری از منابع علمی اثبات شده است که علت آن وجود کانال‌های وابسته به کشش در غشای مژک است [۳۴]. در این پژوهش یکی از نقاطی که بیشینه‌ی تنش در آن اتفاق افتاد، محل اتصال مژک به سیتوپلاسم بود که طبق مطالعات پیشین، کانال‌های فعال شونده با کشش در این نواحی وجود دارند [۳۵].



شکل ۱۵- مقادیر تنش فون میسر در اجزای سلولی متفاوت در تمامی سلول‌های بنیادی.

اعتبارسنجی این پژوهش از داربست مکعبی با طول حفرات  $300 \mu\text{m}$  استفاده شد چرا که طول حفرات استفاده شده در این پژوهش ( $600$  و  $800$ ) و با شرایط مرزی با مطالعات عددی پیشین متفاوت بود. در بخشی از پژوهش انجام شده توسط زاو و همکاران داربست با شکل حفرات مکعبی با طول  $300$  میکرومتر تحت تأثیر جریان سیال با سرعت  $100 \mu\text{m/s}$  و فشار خروجی صفر پاسکال در شرایط پایا مدل‌سازی شده و تنش برشی در دیواره داربست مورد بررسی قرار گرفت [۲۰]. در پژوهش انجام شده توسط لیو و همکاران داربست با شکل حفرات مکعبی با طول  $600$  میکرومتر تحت تأثیر جریان سیال با سرعت یک  $\text{mm/s}$  و فشار خروجی صفر پاسکال در شرایط پایا مدل‌سازی شد. به منظور مقایسه، داربست طراحی شده با شکل حفرات مکعبی با طول یکسان در این پژوهش تحت شرایط مرزی حاکم بر پژوهش‌های ذکر شده مدل‌سازی گردید و نتایج به دست آمده در جدول ۴ قابل مشاهده است. با مقایسه نتایج با نتایج این دو شبیه‌سازی می‌توان نتیجه گرفت سرعت سیال در مدل‌ها برابر می‌باشند و اختلاف جزئی در تنش برشی محاسبه شد که علت آن وجود ابتدا به دلیل تفاوت در ابعاد کلی دو داربست می‌باشد که در راستای کاهش هزینه محاسبات در این پژوهش، قسمتی از داربست طراحی شده توسط زاو و همکاران [۲۰] مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین، تفاوت جزئی در مقادیر پارامترهای فیزیکی از جمله چگالی و ویسکوزیته دینامیکی را می‌توان از عوامل موثر بر تفاوت در مقادیر تنش برشی و سرعت با مطالعات پیشین دانست.

تمرکز این پژوهش ترسیم یک چارچوب چند مقیاسی بود که امکان پیش‌بینی مناسب نیروهای سطح داربست را برای پاسخ‌های خاص سلولی فراهم می‌کرد. در واقع، مطالعات آینده می‌توانند شامل هندسه‌های متفاوت و تمرکز بر اثرات ترکیبی تخلخل و اندازه‌ی منافذ بر تحریک سطح سلولی با استفاده از چارچوب چند مقیاسی

- engineering: A review of recent advances. *Bioactive Materials*. 2024;33:129-156.
- [3] Ressler A. Chitosan-Based Biomaterials for Bone Tissue Engineering Applications: A Short Review, *Polymers*. 2022;16.
- [4] Amini AR, Laurencin CT, Nukavarapu SP. Bone tissue engineering: recent advances and challenges. *Critical reviews in biomedical engineering*. 2012;40:363-408.
- [5] Alonzo M, Primo FA, Kumar SA, Mudloff JA, Dominguez E, Fregoso G, Ortiz N, Weiss WM, Joddar B. Bone tissue engineering techniques, advances and scaffolds for treatment of bone defects. *Current opinion in biomedical engineering*. 2021;17.
- [۶] وحیدی ب، میراخوری ف، حقیقی پور ن و اسماعیلی پ، شبیه سازی محاسباتی تحریک مکانیکی سلول‌های بنیادی مزانشیمی تحت نیروی کشش چرخشی تک‌محور. *مجله مهندسی مکانیک دانشگاه تبریز*. ۱۳۹۹، د. ۵۰، ش. ۴، ص ۲۱۹-۲۲۷.
- [7] Wu W, Le AV, Mendez JJ, Chang J, Niklason LE, Steinbacher DM. Osteogenic performance of donor-matched human adipose and bone marrow mesenchymal cells under dynamic culture. *Tissue engineering. Part A*. 2015;21:1621-1632.
- [8] Verbruggen SW, Sittichokechaiwut A, Reilly GC. Osteocytes and Primary Cilia. *Current osteoporosis reports*. 2023;21:719-730.
- [9] Chen JC, Hoey DA, Chua M, Bellon R, Jacobs CR. Mechanical signals promote osteogenic fate through a primary cilia-mediated mechanism. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2016;30:1504-1511.
- [10] Yong KW, Choi JR, Choi JYCY, Cowie AC. Recent Advances in Mechanically Loaded Human Mesenchymal Stem Cells for Bone Tissue Engineering. *International journal of molecular sciences*. 2020;21.
- [11] Zhang S, Vijayavenkataraman S, Lu WF, Fu JYH. A review on the use of computational methods to characterize, design, and optimize tissue engineering scaffolds, with a potential in 3D printing fabrication. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B. Applied biomaterials*. 2019;107:1329-1351.
- [12] Yeatts AB, Fisher JP. Bone tissue engineering bioreactors: dynamic culture and the influence of shear stress. *Bone*. 2011;48:171-181.
- [13] Du D, Furukawa K, Ushida T. Oscillatory perfusion seeding and culturing of osteoblast-like cells on porous beta-tricalcium phosphate scaffolds. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2008;86:796-803.
- [۱۴] مرادخانی م و وحیدی ب، مدولاسیون مکانیکی سلول‌های بنیادی در راستای تمایز به سلول‌های غضروفی- استخوانی با استفاده از داربست‌های دارای سطوح ضمنی. *مجله مهندسی مکانیک دانشگاه تبریز*. ۱۴۰۰، د. ۵۱، ش. ۱، ص ۲۳۸-۲۳۹.
- [15] Han P, Gomez GA, Duda GN, Ivanovski S, Poh PSP. Scaffold geometry modulation of mechanotransduction and its influence on epigenetics. *Acta biomaterialia*. 2023;163:259-274.
- [16] Mantila Roosa SM, Kempainen JM, Moffitt EN, Krebsbach PH, Holliste SJ. The pore size of polycaprolactone scaffolds has limited influence on bone regeneration in an in vivo model. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2019;92:359-368.
- [17] Ravichandran A, Lim J, Chong MSK, Wen F, Liu Y, Pillay YT, Chan JKY, Teoh SH. In vitro cyclic compressive loads potentiate early osteogenic events in engineered bone tissue. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*. 2017;105:2366-2375.
- [18] Pires T, Dunlop JWC, Fernandes PR, Castro APG. Challenges in computational fluid dynamics applications for bone tissue engineering. *Mathematical, physical, and*

توسعه‌یافته باشد. همچنین اجزای دیگر سلولی مانند اجزای اسکلت سلولی را می‌توان برای تحلیل دقیق‌تر نتایج توسط یک مطالعه‌ی چند مقیاسی در نظر گرفت و با بهره‌گیری از خواص مکانیکی غیرخطی به مدل واقعی سلول نزدیک‌تر شد.

## ۵- نتیجه‌گیری

در این مطالعه، یک مدل برهم‌کنش سیال و سازه را برای توصیف تحریک مکانیکی سلول بنیادی مزانشیمی در یک بیوراکتور صفحه موازی تحت جریان سیال نوسانی توسعه داده شد. داربست‌های متخلخل با هندسه‌ی منافذ متفاوت جهت ارزیابی تنش برشی دیواره، سرعت ورودی و فشار خروجی در مقیاس داربست در بیوراکتور مذکور طراحی شده و طی یک رویکرد چند مقیاسی رفتار تک سلول‌ها از جمله تنش تجربه شده در نواحی متفاوت داربست‌ها بررسی شد. طبق نتایج با کاهش تخلخل در داربست مکعبی از  $800 \mu\text{m}$  به  $600 \mu\text{m}$ ، تنش برشی تجربه شده توسط سلول‌ها به میزان ۵۵ درصد افزایش می‌یابد. با این وجود، توزیع تنش به نحوی است که نواحی مرده بیشتر می‌شوند.

در تمامی داربست‌ها تنش فون میسر تجربه شده توسط مژک از سایر اجزای سلولی بیشتر بود. یکی از نقاطی که بیشینه‌ی تنش در آن اتفاق افتاد، محل اتصال مژک به سیتوپلاسم بود که طبق مطالعات پیشین کانال‌های فعال شونده با کشش در این نواحی وجود دارند. برای تعیین تفاوت در تنش وارد شده به سلول‌ها با توجه به ناحیه قرار گیری‌شان، چهار مکان متفاوت برای آن‌ها در نظر گرفته شد. نتایج در این پژوهش نشان داد که سلول‌های واقع در نواحی نزدیک‌تر به ورودی و خروجی منافذ داربست ( $S_1$  و  $S_2$ ) نسبت به سلول‌های کناری ( $S_3$  و  $S_4$ ) سطوح بالاتری از تنش برشی را دریافت کردند.

محدودیت‌هایی در این مطالعه وجود داشت از جمله از یک مدل ایده‌آل و ساده‌سازی شده برای نمایش هندسه‌ی سلول استفاده شد. با این حال، مطالعات شامل هندسه‌های سلول‌های بنیادی به دست آمده از تصویربرداری میکروسکوپی، به اصلاح مش محلی قابل‌توجهی به‌خصوص در محل برهم‌کنش بین سلول‌ها و سیال نیاز دارد و به این ترتیب از نظر محاسباتی چالش برانگیز خواهد بود. ثالثاً برای ساده‌سازی مدل تک سلول‌ها در داربست‌های سه‌بعدی، آن‌ها را الاستیک خطی در نظر گرفتیم. از چالش‌های قابل توجه می‌توان به هزینه‌ی محاسباتی بالا اشاره کرد که علی‌رغم ساده‌سازی‌ها وجود داشت. همچنین، با توجه به نوآوری‌های به‌کاررفته در این پژوهش و محدودیت‌های ابزارهای اندازه‌گیری آزمایشگاهی پارامترهای مکانیکی مورد بررسی، امکان مقایسه‌ی کامل نتایج با مطالعات زیستی پیشین نیست. برای مثال عدم وجود اطلاعات کافی از توزیع و مقدار تنش فون میسر در سلول‌های بنیادی در مطالعات آزمایشگاهی منجر به عدم امکان مقایسه نتایج با مشاهدات آزمایشگاهی شد.

## ۶- مراجع

- [1] Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competenc. *Bone research*. 2022;10.
- [2] Huang X, Lou Y, Duan Y, Liu H, Tian J, Shen Y, Wei X. Biomaterial scaffolds in maxillofacial bone tissue

- membrane biology. 2001;184:71-79.
- [36] Liu Z, Tao C, Yuan S, Wang W, Tamaddon M, Ng L, Huang H, Sun X, Liu CL. Eulerian wall film model for predicting dynamic cell culture process to evaluate scaffold design in a perfusion bioreactor. *Medicine in Novel Technology and Devices*. 2022;13.
- engineering sciences. 2022;378.
- [19] Singh SP, Shukla M, Srivastava RK. Lattice Modeling and CFD Simulation for Prediction of Permeability in Porous Scaffolds. *Materials Today Proceedings*. 2018;5:1887818886.
- [20] Zhao F, Vaughan TJ, McNamara LM. Quantification of fluid shear stress in bone tissue engineering scaffolds with spherical and cubical pore architectures. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. 2016;15:561-577.
- [21] Zhao F, Vaughan TJ, McNamara LM. Multiscale fluid-structure interaction modelling to determine the mechanical stimulation of bone cells in a tissue engineered scaffold. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. 2015;14:231-243.
- [22] Rekabgardan M, Parandakh A, Shahriari S, Khazaei Kooohpar Z, Rahmani M, Ganjouri C, Ramezani Sarbandi R, Khani MM. An electrospun PGS/PU fibrous scaffold to support and promote endothelial differentiation of mesenchymal stem cells under dynamic culture condition. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 2022;72.
- [23] Long M, Sato M, Lim CT, Wu J, Adachi T, Inoue Y. Advances in Experiments and Modeling in Micro- and Nano-Biomechanics: A Mini Review. *Cellular and Molecular Bioengineering*. 2011:327-239.
- [24] Vaez Ghaemi R, Vahidi B, Sabour MH, Haghighipour N, Alihemmati Z. Fluid-Structure Interactions Analysis of Shear-Induced Modulation of a Mesenchymal Stem Cell: An Image-Based Study. *Artificial organs*. 2016;40:278-287.
- [25] Macarelli V, Leventea E, Merkle FT. Regulation of the length of neuronal primary cilia and its potential effects on signalling. *Trends Cell Biol*. 2023;33:979-990.
- [26] Spasic M, Jacobs CR. Lengthening primary cilia enhances cellular mechanosensitivity. *European cells & materials*. 2017;33:158-168.
- [27] Vaughan TJ, Mullen CA, Verbruggen SW, McNamara LM. Bone cell mechanosensation of fluid flow stimulation: a fluid-structure interaction model characterising the role integrin attachments and primary cilia. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. 2015;14:703-718.
- [28] Abbasloo F, Vahidi B, Khani MM. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cell on poly sorbitol sebacate scaffold under shear stress in a bioreactor. *Tissue and Cell*. 2025;93.
- [29] Vaughan TJ, Haugh MG, McNamara LM. A fluid-structure interaction model to characterize bone cell stimulation in parallel-plate flow chamber systems. *Journal of the Royal Society, Interface*. 2013;81.
- [30] Ahmadian B, Vahidi B, Mahdinezhad M. Computational simulation of oscillatory flow on stem cells in a bioreactor. *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*. 2023;45.
- [31] Mohseni M, Vahidi B, Azizi H. Computational simulation of applying mechanical vibration to mesenchymal stem cell for mechanical modulation toward bone tissue engineering. *Journal of engineering in medicine*. 2023;237:1377-1389.
- [32] Wang L, Wang J, Chen Q, Li Q, Mendieta JB, Li Z. How getting twisted in scaffold design can promote bone regeneration: A fluid-structure interaction evaluation. *Journal of Biomechanics*. 2022;145.
- [33] Stavenschi E, Labour MN, Hoey DH. Oscillatory fluid flow induces the osteogenic lineage commitment of mesenchymal stem cells: The effect of shear stress magnitude, frequency, and duration. *Journal of Biomechanics*. 2017;55:99-106.
- [34] Corrigan MA, Johnson GP, Stavenschi E, Riffault M, Labour MN, Hoey DA. TRPV4-mediate oscillatory fluid shear mechanotransduction in mesenchymal stem cells in part via the primary cilium. *Scientific Reports*. 2018;8.
- [35] Praetorius H, Spring K. Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium. *The Journal of*