**Физическая стимуляция регенерации костей и хрящей[[1]](#footnote-1)**

Сяобин Хуан, Ритопа Дас, Ави Патель, Тан Дюк Нгуйен

Врачи и учёные, занимающиеся вопросами регенерации костно-мышечной ткани, активно изобретают всё новые и новые методы исследования. Были широко изучены биологические, химические и физиологические факторы, играющие ключевую роль в развитии костно-мышечной ткани. Однако всё большее значение в процессах остеогенной и хондрогенной дифференцировки, пролиферации и созревания приобретает физическая стимуляция. При этом могут варьироваться определённые параметры воздействия, включая его режим, частоту, величину и продолжительность. Исследования показали, что манипуляции с физической микросредой являются незаменимой стратегией восстановления и регенерации кости и хряща, а биофизические сигналы могут существенно способствовать их регенерации. В данной статье мы рассмотрим недавние работы по использованию таких вариантов физической стимуляции, как механические силы (циклическая деформация, напряжение сдвига потока и т.д.), электрические и магнитные поля, ультразвук, ударные волны, изменение субстратов и многое другое, для улучшения восстановления и регенерации костной и хрящевой ткани. Акцент сделан на механизме клеточного ответа и потенциальном клиническом использовании этих воздействий для регенерации кости и хряща.

**Ключевые слова:** регенерация кости и хряща, восстановление перелома, физическая стимуляция, электрические и магнитные поля, механические силы, ультразвук, ударные волны.

**1. ВВЕДЕНИЕ**

Классическая регенеративная инженерия тканей – междисциплинарная область на стыке передового материаловедения. клеточной биологии и биологии развития. Её цель – содействие регенерации сложных тканей и органов [1]. В этом процессе природные или синтетические каркасы, клетки и факторы роста объединяются, образуя конструкт, структурно, функционально и механически сходный с родной тканью, которая требует восстановления [2]. Хорошо известно, что заболевания костей, такие как остеопорози переломы костей, и заболевания хрящей, такие как артроз, обычно возникают из-за неправильной физиологии или физического повреждения. Появилось несколько методов и подходов, способствующих регенерации. Например, в качестве простого терапевтического метода для эффективной реконструкции кости широко используется направленная регенерация кости (НРК) [3–5]. Имплантация аутологичных хондроцитов (ИУХ) и лечение мезенхимальными стволовыми клетками человека (МСКЧ) являются многообещающими стратегиями регенерации хряща. Тем не менее, в случае костных дефектов и дегенерации хряща одной из основных задач является восстановление тканей с достаточной механической прочностью и способностью вести себя, как родная ткань. Получающаяся в результате наращивания волокнистая соединительная ткань с ее низкой механической прочностью и хрящевидной структурой создаёт дефектную кость. Применение и ИУХ, и МСКЧ в случае регенеративной терапии хряща на уровне клеток выявило существенные недостатки, мешающие их клиническому применению. После ИУХ вместо гиалинового хряща дедифференцированные хондроциты образуют фиброкартигель, а при лечении артроза МСКЧ гипетрофическая дифференцировка МСКЧ зачастую приводит к энхондральной оссификации [6-12].

Чтобы решить подобные проблемы, учёные тщательно изучали такие биохимические сигналы, как плазма тромбоцитов, новые каркасы из биоматериалов и различные факторы роста; однако наибольшее внимание было уделено химическому и биологическому поведению [13–17]. Поскольку кость и хрящ подвергаются воздействию многочисленных внутренних и внешних физических сил, биомеханическая среда играет важную роль в поддержании, восстановлении и ремоделировании их соответствующих тканей с целью удовлетворения функциональных потребностей и поддержания гомеостаза ткани. На самом деле физические свойства микросреды клетки так же важны, как и биохимические свойства. Например, было показано, что изменение жесткости внеклеточного матрикса (ВМ) может направлять дифференцировку стволовых клеток. Увеличение жёсткости направляет дифференцировку в сторону более механически компетентных тканей, таких как хрящ и кость, и в сторону от более тонких жировых и нейрональных тканей [18].

Было показано, что физическое воздействие (циклическая деформация, электричество, электромагнетизм, ультразвук, ударная волна и лазер) играет активную роль в регенерации кости и хряща in vitro и in vivo [19–23]. Было обнаружено, что в инженерии костно-мышечной ткани на уровне клеток эти варианты физического воздействия   
(Рис. 1) индуцируют пролиферацию МСКЧ, модулируют их поведение и поддерживают их дифференциацию путём модуляции их внутриклеточных сигнальных путей. Это обстоятельство говорит о том, что использование такого воздействия может быть многообещающей стратегией для улучшения заживления переломов костей и регенерации хряща. На сегодняшний день некоторые физические манипуляции уже были введены в клиническую практику для регенерации костей и хрящей. Целью данного обзора является выявление основных методов физической стимуляции, используемых при восстановлении костей и хрящей, и выяснение возможных механизмов клеточного ответа.

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is nihms-977819-f0001.jpg

Рис. 1 Схематическое изображение регенерации костей и хрящей при различных физических воздействиях на уровне клеток

Mechanical stimulus – механическое воздействие;

Shock wave – ударная волна;

ES – электрическая стимуляция;

US – ультразвук;

Isolated MSCs – изолированные мезенхимальные стволовые клетки;

bone defect – костный дефект;

cartilage lension – поражение хряща;

isolated chondrocytes or MSCs – изолированные хондроциты или мезенхимальные стволовые клетки.

**2. ФИЗИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПРИ РЕГЕНРАЦИИ КОСТИ И ЗАЖИВЛЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ**

**2.1 Механические силы**

Хорошо известно, что как внешние, так и внутренние механические силы могут вызывать тканевое сопротивление и адаптацию. Индуцированные тканевые силы передаются в микромеханическую среду резидентных клеток и, таким образом, влияют на внутриклеточные силы. Клетки могут впоследствии модифицировать свою микромеханическую среду посредством цитоскелетной перестройки или активации молекулярной каскадной трансдукции. В конечном итоге это изменяет синтез или деградацию внеклеточного матрикса и обеспечивает обратную связь для изменения чувствительности клеток к поступающим механическим силам [24]. Исследования показали, что соответствующие механические силы важны для локализации, ориентации, метаболизма и гомеостаза костных клеток [25]. Наиболее распространенные механические силы, которые этому способствуют, - циклическая деформация и напряжение сдвига потока.

*2.1.1 Циклическое напряжение*

Циклы загрузки и разгрузки вызывают сжатие и расслабление внеклеточного матрикса (ВМ), которые вызывают деформацию в клетках кости или хряща. Циклическая деформация включает в себя многократную деформацию растяжения, а также циклическую деформацию сжатия. Хрящ и кость постоянно подвергаются циклической деформации, когда человек двигается в повседневной жизни. Деформация растяжения клинически используется для костной инженерии при дистракционном остеогенезе (хирургическая процедура, используемая для восстановления кости путем создания перелома между двумя сегментами кости, с последующим медленным перемещением сегментов друг от друга). Величина деформации растяжения важна для развития кости и для определения судьбы МСКЧ. Например, как ранее сообщалось, величина деформации растяжения была связана с ингибированием адипогенеза (процесс, балансирующий остеогенез и хондрогенез), а введение прерываний (отдыха) при приложении деформации не показало значительного эффекта [26]. Эквиабиаксиальная циклическая деформация растяжения значительно уменьшала адипогенез в мышиных животных стволовых клетках жировой ткани (СКЖТ) [27]. Исследования показали, что циклическая деформация может увеличить отношение костной ткани к жировой через сигнальные пути Wnt и повысить экспрессию паладина (актин-ассоциированного белка), что способствует остеогенезу. Активированные растяжением катионные каналы также могут способствовать остеогенезу [28]. Силы, действующие на клетки, могут изменять конформацию белка и, таким образом, выделить точки связывания функционально значимым образом [29]. Элементы цитоскелета, соединяющие актиновые волокна (включая ламинированные белки) с ядерной мембраной, также играют важную роль в остеогенезе во время этой механической стимуляции [29].

Кроме того, пьезоэлектрические свойства кости заставляют ее генерировать электричество в ответ на механические нагрузки. Амплитуда электрического потенциала, генерируемого в напряженной кости, определяется частотой и величиной приложенной нагрузки и возникающей в результате деформации кости. Электрическая полярность зависит от направлений нагрузки и изгиба. Обычно, когда кость изгибается, вогнутые стороны (при сжатии) становятся отрицательно заряженными, а выпуклые стороны (при растяжении) становятся положительно заряженными, что заставляет кость расти больше на стороне сжатия и больше деградировать на растянутой стороне [30]. В этом случае механическое напряжение также способно стимулировать регенерацию кости по электрически индуцированным путям, механизм которых подробно описан в следующем разделе по электрической стимуляции.

*2.1.2 Напряжение сдвига потока*

Система кровообращения (например, кровоток) также вызывает пульсирующее или колебательное напряжение сдвига на костно-мышечных клетках. Напряжение сдвига, вызванное потоком жидкости, играет значительную роль в развитии кости, особенно в процессе остеогенной дифференцировки стволовых клеток. Исследования показали, что как применение непрерывного потока, так и потока пульсирующей жидкости (ППЖ) увеличивает остеогенную дифференцировки СКЖТ по сравнению со статическими культурами. Наибольшая остеогенная индукция наблюдалась при ППЖ. Тьябринга с соавторами утверждают, что через 3 часа после применения ППЖ увеличилась экспрессия гена Runx2, в то время как экспрессия остеопонтина не изменилась. Было высказано предположение, что ППЖ может влиять на ранние, но не на поздние стадии остеогенной дифференцировки. Оно было объяснено тем, что экспрессия Runx2 является показателем раннего остеогенеза, а экспрессия остеопонтина является показателем позднего остеогенеза. Усиление остеогенеза из потока жидкости может быть связано с распределением питательных веществ и факторов роста в клетке. Фрёлих и другие обнаружили повышенную экспрессию костно-специфических маркеров в перфузионных культурах с равномерным распределением, в то время как в статической культуре костно-специфические маркеры находятся только во внешних областях [31]. Таким образом, улучшенный остеогенез из потока жидкости может быть объяснен лучшим распределением питательных веществ и факторов роста.

Стимуляция потока остеогенеза СКЖТ может быть объяснена косвенным механизмом через полиамины, фермент Cox-2 и оксид азота NO. Исследования показали, что ППЖ увеличивает экспрессию гена спермидин/спермин N (1)-ацетилтрансферазы (ССАТ), фермента, связанного с полиаминовой активностью [32]. Более высокая внутриклеточная кальциевая активность также может быть вовлечена в остеогенез, вызванный сдвигом, через сигнальные пути протеинкиназы С (PKC) и внеклеточные, регулируемые сигналом киназы (ERK 1/2) и следующий за синтезом NO, в активированном ППЖ остеогенезе СКЖТ [33]. Напряжение сдвига потока также может усиливать экспрессию интегрина α5β1, который был идентифицирован как важный фактор, способствующий остеогенезу посредством активации ERK 1/2 [33]. Доказано, что активация ERK важна для определения выживаемости, пролиферации и дифференцировки остеобластов [34].

*2.1.3 Молекулярный механизм механической силовой трансдукции*

Как только клетка обнаружила местное механическое воздействие, сигнал должен быть преобразован в биохимический ответ. Ось сигналов ВМ-интегрин-цитоскелет привлекла наибольшее внимание в системе распознавания механической силы опорно-двигательного аппарата (Рис. 2). Трансмембранные рецепторы, называемые интегринами, связывают ВМ с внутриклеточными элементами цитоскелета, состоящими из актиновых филаментов, немышечного миозина и ассоциированных белков [35]. Цитоскелет достигает структурного сцепления, создавая динамический баланс между противодействующими силами сжатия и растяжения [36]. Индуцированные силой конформационные изменения цитоскелета непосредственно изменяют структуру хроматина и таким образом модулируют транскрипционную активность гена. Это происходит через прямое соединение элементов цитоскелета с ДНК [37] или же путём активации интегрин-опосредованных внутриклеточных путей, которые вовлекают киназы фокальных контактов (FAK) или Src тирозинкиназы [38]. Соседние клетки, которые прикрепляются к задействованной клетке через адгезивные комплексы, содержащие кадгерин, могут быть механически перенесены, вызывая, соответственно, молекулярные изменения [39].

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is nihms-977819-f0002.jpg

Рис. 2. Возможные пути, участвующие в биологической реакции на механическое напряжение, электростимуляцию, ультразвук и стимуляцию ударной волной клеток костной ткани

Mechanical stimulus – механическое воздействие;

ES – электростимуляция;

US – ультразвук;

shock wave – ударная волна

cytoskeleton – цитоскелет;

receptor – рецептор;

ECM proteins – протеины внеклеточного матрикса;

ion channel – ионный канал;

gap junction – щелевой контакт;

Ca2+ signaling – кальциевый сигнальный путь;

Wnt/β-catanin - Wnt/β-катенин;

MAPK/ERK ½ signaling – сигнальные пути MAPK/ERK ½;

NF-κB signaling – сигнальный путь NF-κB;

GSK-3β - гликогенсинтаза киназы-3-бета;

TRK - рецептор тирозинкиназы;

TCF/LEF - Т-клеточный фактор/лимфоидный энхансер-связывающий фактор;

PI3K - фосфатидилинозитол-3-киназа;

TGF-β - трансформирующий фактор роста бета;

BMP – костные морфогенетические белки;

Akt – протеинкиназа В;

mTOR – механическая мишень рапамицина;

NF-κB – ядерный фактор каппа-би;

PGE2 – простагландин Е2;

AC – аденилатциклаза;

cAMP - циклический аденозинмонофосфат (цАМФ);

PKA – протеинкиназа А;

CREB – цАМФ ответ элемент-связывающий белок;

PKC – протеинкиназа С;

MAPK - митоген-активируемая протеинкиназа;

ERK - внеклеточные сигнально-регулируемые киназы;

FAK - киназы фокальных контактов;

GPCR - G-белок-связанный рецептор;

OCN – остеокальцин;

Osx – остерикс.

Сигнальные пути MAPK/ERK, Wnt/β-катенина, PI3K/Akt, TGF-β/BMP, NF-κΒ, PKA, PKC, Ca2+ можно регулировать в ответ на биофизические стимуляции, что позволяет усиливать пролиферацию и дифференцировку клеток и модулировать воспалительный ответ путем модулирования экспрессии костных маркеров Rux2, BMP2/4, OCM and Osx и др., а также прочих связанных регуляторов.

С другой стороны, интегрин-опосредованная передача мембранного напряжения индуцирует активацию Akt, что приводит к последующей активации как β-катенина, так и члена семейства А гена гомолога Ras (RhoA). Это увеличивает жёсткость клеток, что приводит к репрессии адипогенных генов [38]. В результате воздействия силы приток кальция часто регулируется чувствительными к напряжению кальциевыми каналами (VSCC). Эти каналы частично закреплены в клеточной мембране и, таким образом, способны прикрепляться к внеклеточному матриксу и реагировать на механическую стимуляцию в остеобластах [40]. In vitro ингибирование VSCC T-типа значительно снижает экспрессию как ранних, так и поздних механочувствительных генов в остеобластах [41]. Однако механизм передачи механической силы сложен и неясен, что требует дальнейшего изучения.

**2.2 Электрическая и электромагнитная стимуляция**

*2.2.1 Электрическая стимуляция*

Физиологические электрические поля служат эффективным инструментом для контроля и регулирования клеточного и тканевого гомеостаза. Организм человека генерирует в различных местах биологические электрические поля в диапазоне от 10 до   
60 мВ [42]. Биоэлектричество очень важно в процессе заживления ран. Когда образуется рана, генерируется постоянный ток. Это эндогенное электрическое поле направляет миграцию клеток к краю раны. Напротив, заживление ран нарушается, когда электрическое поле ингибируется [43]. В 1953 г. Ясуда с коллегами прикладывали непрерывный электрический ток к бедренной кости кролика в течение 3 недель и продемонстрировал образование новой кости вокруг катода [44]. С тех пор широко исследовалось использование электрических полей для лечения костей [45]. В последнее время всё чаще также используются емкостные электрические поля и электромагнитные поля с индуктивной связью. Было обнаружено, что как постоянный, так и переменный ток усиливают остеогенез, когда клетки на катоде стимулируются током 5–100 мкА [46].

Доказано, что электрические потенциалы играют важную роль в пролиферации, миграции и ремоделировании костных клеток как in vitro, так и in vivo [47, 48]. Было обнаружено, что некоторые материалы, используемые для изготовления имплантатов, такие как электрически активная керамика, в том числе поляризованный гидроксиапатит и пьезоэлектрическая керамика, вырабатывающие электрический потенциал при механической нагрузке, вызывают врастание кости и, соответственно, улучшают формирование кости вокруг имплантатов. Механизм, посредством которого электрическая активность влияет на биологические реакции, вероятно, является результатом преимущественной адсорбции белков и ионов на заряженной поверхности. Многочисленные исследования подчеркивают важность влияния видов поверхностного заряда на поведения клеток на границе раздела биоматериалов [49, 50, 47]. После имплантации электрически поляризованных пластин гидроксиапатита в костях черепа крыс наблюдалось улучшение врастания кости и повышение активности остеобластов, при этом полное проникновение кости в поляризованные имплантаты происходило уже через 3 недели [47]. В этом исследовании увеличение образования костей, происходившее на отрицательно заряженных поверхностях (N-поверхностях) поляризованных имплантатов, вероятно, было связано с накоплением на поверхностях ионов Ca2+. Молекулы, такие как фибронектин, остеокальцин и костные морфогенетические белки (КМБ или BMP), с другой стороны, прилипают к положительно заряженным поверхностям (P-поверхностям) для улучшения миграции остеобластов [47]. Накамура с соавторами также наблюдали, как поверхностный заряд поляризованного гидроксиапатита влиял на адсорбцию белка на поверхности гидроксиапатита и, таким образом, повышал остеопроводимость гидроксиапатита. Считается, что на ранних стадиях остеопроводимости ключевым белком является фибрин. Его адсорбция ускорялась как на N-поверхностях, так и на P-поверхностях благодаря ионным изменениям и изменениям pH путем привлечения ионов кальция и -COOH групп фибрина соответственно. В частности, -COOH группы фибрина притянулись к P-поверхностям, в то время как ионы кальция были притянуты к N-поверхностям. Получающийся в результате положительно заряженный ионный слой дополнительно стимулирует адсорбцию фибрина (Рис. 3). Впоследствии из абсорбированных фибрина, тромбоцитов и клеток костной ткани образуется сетчатый каркас. После того как через интегрин α2bβ3 начинает протекать адгезия к фибрину на P-поверхности, активированные тромбоциты дополнительно высвобождают различные факторы роста, которые стимулирующие клетки костной ткани. Компоненты коагуляции играют важную роль на ранних стадиях остеопроводимости [49]. Кроме того, гиалуронан, компонент внеклеточного матрикса, также играет ключевую роль в клеточных взаимодействиях с заряженными поверхностями. Было показано, что отрицательно заряженная поверхность остеобластов, индуцированная гиалуронаном, опосредует первоначальный контакт между клеточной и металлической поверхностями [51].

Точный механизм, лежащий в основе внутриклеточной передачи сигнала во время электростимуляции при восстановлении костей, до сих пор неясен. Некоторые из гипотез показаны на Рис. 2.

1) Внешние электрические поля могут изменять поток ионов через белки клеточной мембраны (такие как ионные каналы, транспортеры, насосы и ферменты) и впоследствии приводят к изменению концентрации ионов (таких как Ca2+, Na+, Cl- и K+), что может вызывать деполяризацию возбудимых клеток и запуск соответствующих клеточных сигналов [52]. Например, электрическая стимуляция может активировать пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и пути мишени рапамицина млекопитающих (mTOR), что приводит к транскрипции семейства трансформирующих факторов роста (TGF-β), таких как BMP-4.

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is nihms-977819-f0003.jpg

Рис. 3. Биологический механизм фибрин-опосредованной остеопроводимости на (А) отрицательно и (В) положительно заряженных поверхностях

Cells – клетки;

Fibrin protein – белок фибрин;

Calcium ion – ион кальция.

2) Приложенный ток может изменять клеточные щелевые контакты, которые влияют на обмен некоторых сигнальных молекул, таких как кальций, циклические нуклеотиды и инозитолфосфаты. Многочисленные данные указывают на то, что связь с щелевым контактом необходима для развития и поддержания дифференцированного фенотипа остеобластов, включая образование щелочной фосфатазы, остеокальцина, сиалопротеина кости и коллагена [53].

3) Электрические поля также могут влиять на лиганд-рецепторное связывание путём изменения конформации или экспрессии рецепторов. Например, электрические поля могут увеличивать экспрессию аденозиновых рецепторов A2A (A2Ars) или молекул β-интегрина, которые влияют на их родственные внутриклеточные пути, участвуя в противовоспалительных процессах и процессах дифференцировки [54].

4) Электрические поля также могут стимулировать более высокую метаболическую активность, которая может вызывать внутриклеточное истощение аденозинтрифосфата и, таким образом, изменять мембранные характеристики, такие как эндо- и экзоцитоз, адгезию и подвижность [55].

5) Электрические поля могут изменять состав ВМ, воздействуя на его компоненты, включая растворимые ионы и заряженные группы в гликозаминогликанах и белках [56].

*2.2.2 Электромагнитная стимуляция*

Импульсные электромагнитные поля (ИЭМП), которые генерируются нестационарным током, пропускаемым через катушку, были одобрены FDA для лечения несращений переломов костей и связанных с ними проблем с 1979 года [57]. При стимуляции ИЭМП было обнаружено, что остеобласты демонстрируют повышенный остеогенез, вызванный повышенной экспрессией TGF-β1 [58] и BMP-2/4 [59] и усиленными переходными процессами внутриклеточного кальция [60]. У овариэктомированных крыс было обнаружено, что ИЭМП предотвращают вызванную овариэктомией потерю костной массы путем активации сигнального пути Wnt/β-катенина [61]. В идентичной модели при длительной стимуляции ИЭМП смягчало течение остеопороза поясничного отдела позвоночника путем увеличения образования костной ткани и подавления резорбции кости посредством регуляции сигнальных путей Wnt3a/LRP5/ß-катенина и OPG/RANKL/RANK[62]. Энхерт и другие идентифицировали специфическое чрезвычайно низкочастотное ИЭМП (от 10 до 90,6 Гц), которое поддерживает функцию остеобластов человека зависимым от пути ERK ½. Продуцируя нетоксичные количества активных форм кислорода, низкочастотное ИЭМП индуцирует антиоксидантные защитные механизмы в этих клетках [63, 64].

Исследования инженерии костной ткани показали, что ИЭМП модулируют клеточный цикл МСКЧ различного происхождения и усиливают их дифференцировку и пролиферацию. Это подтверждается усиленным производством ВМ и факторов роста/дифференцировки, включая TGF-β и КМБ [23, 65]. Было показано, что широкий диапазон частот электромагнитной стимуляции (от 2 до 123 Гц) эффективен для улучшения остеогенной стимуляции СКЖТ [66], характеризующейся повышенным внутриклеточным кальцием и окрашиванием ализарином красным С после 14-дневной индукции [67]. Стимуляция увеличила активность щелочной фосфатазы и натяжение цитоскелета. Он также индуцировал более высокую экспрессию щелочной фосфатазы, остеопонтина, коллагена типа I и Runx2 после 21 дня индукции [66]. ИЭМП также использовались в качестве вспомогательного элемента во многих исследованиях наряду с остеоиндуктивной средой. Однако то, какие именно параметры ИЭМП (доза, частота и интенсивность) обеспечивают наиболее оптимальное восстановление в клинических условиях, все еще остается неизвестным.

Как и в случае с механизмом механического напряжения, влияние ИЭМП регенерации кости сложнее, чем первоначально ожидалось [68]. ИЭМП могут играть следующую роль:

1) изменять физические и химические свойства клеточной мембраны путем изменения ионного потока и мембранного потенциала [69, 70];

2) влияет на сборку и расположение актинового цитоскелета;

3) модулировать внутриклеточные сигнальные пути Wnt/β-катенина и TGF-β/BMP, что приводит к повышенной экспрессии ключевых цитокинов, таких как TGF-β1 и BMP 2/4 [59, 58, 61];

4) регулировать окислительное состояние клетки [71, 72].

Однако точный клеточный механизм до сих пор неясен. Необходимы более механистические исследования.

**2.3 Ультразвук**

Под ультразвуком обычно понимают распространение продольной волны, особого типа звуковой волны с частотой более 20 кГц (это верхний предел слышимости человека), который вызывает локальные колебания частиц. Ультразвук с частотой около 3~10 МГц широко используется в клинических условиях в диагностических и терапевтических целях. Также это один из известных лечебных методов физических стимуляции заживления костей. С тех пор как в 1950 году впервые было рассказано о стимуляции восстановления костной ткани при помощиультразвука [73], за последние несколько десятилетий были предприняты многочисленные попытки доказать его терапевтический эффект на животных моделях [74, 75]. В частности, сообщалось, что низкоинтенсивная импульсная ультразвуковая стимуляция (НИИУС), использующая интенсивности менее 50 мВт/см2, улучшает синтез ВМ, ускоряет заживление кости и активизирует неудачные процессы заживления [76, 74]. Недавно использование ультразвука для улучшения регенерации костей было недавно одобрено FDA для применения на людях. Также недавно было обнаружено антивирусная доставка генов с использованием ультразвука вызывает формирование кости in vivo [77]. В исследовании клеток in vitro было обнаружено, что ультразвук усиливает экспрессию маркеров созревания остеобластов, таких как остеопонтин, костный сиалопротеин и Ca2+ [78–83]. При лечении с использованием НИИУС экспрессия хемокинов, таких как моноцит-хемоаттрактантные белки (MCP)-1, макрофагино-воспалительные белки (MIP)-1 и рецептор-активатор ядерного фактора каппа-лигандов (RANKL), усиливается, а механорецептор ангиотензина II типа рецептор I типа (ATI) активируется на поверхности остеобластов [84]. Под воздействием НИИУС выработка NO и простагландина E2 (PGE2) повышалась. Первый – газ со свободным радикалом, участвующий в регуляции экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), и он важен для формирования кости [85]; второй - метаболит арахидоновой кислоты, связанный с образованием и резорбцией кости. Установлено, что при дифференцировке остеобластов мышей НИИУС в 10 раз в сравнении с контрольной группой увеличивает экспрессию гена RANKL после 3 недель воздействия [84]. Также сообщалось, что в сочетании с факторами роста, такими как регулирующие кальций гормоны, 1,25-дигидроксивитамин D3 (1,25-дигидроксивитамин D3) [86], BMP2 [87] или BMP7 [88], НИИУС способен стимулировать восстановление костей.

Индуцированное стимуляцией НИИУС заживление костей может зависеть от следующих процессов:

1) воспаления;

2) образования мягких костных мозолей;

3) ангиогенеза;

4) раннего остеогенеза;

5) формирования кости;

6) ремоделирования кости [89].

Существует несколько теорий, иллюстрирующих эти механизмы (рис. 2). В первой теории колебательное смещение клеточной мембраны, вызванное ультразвуковой волной, запускает колебательное смещение между внутриклеточными элементами различной плотности [90]. Сообщалось, что очень низкие напряжения, вызванные ультразвуком в клетках in vitro, вызывают быстрое разжижение цитоскелета вместе с ускорением процесса ремоделирования цитоскелета [91]. Вторая теория - модель двухслойного сонофора. В этой модели применение ультразвука периодически вытягивает два липидных слоя в разные стороны и обратно, что соответственно приводит к расширению и сжатию внутримембраннных гидрофобных пространств [92]. Согласно третьей теории ключевую роль в преобразовании сигналов НИИУС в биохимические реакции играют интегрины [93]. Тип интегринов, включая α2, α5, β1 и β3, варьируется в зависимости от происхождения клеток [94, 80, 95]. Согласно четвёртой теории ультразвук вызывает внутриклеточные нагрузку и напряжение, которые максимизируются внутри клетки на двух разных резонансных частотах. Поэтому стимулируемая индуцируемая нагрузкой экспрессия гена максимальна, когда частота возбуждения соответствует резонансной частоте клетки [96]. Пятая теория связана с активацией рецептора P2Y. Рецепторы P2Y представляют собой рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), которые активируются адениновыми и уридиновыми нуклеотидами и нуклеотидными сахарами. Исследования показали, что стимуляция НИИУС вызывает остеобластогенез путем высвобождения пуринов, таких как аденозинтрифосфат, и активации рецепторов P2Y [97]. Шестая теория включает регулирование передачи сигналов кальция. Сигналы Ca2+ являются колебательными, и эти сигналы (также генерируемые через путь RhoA ГТФазы) имеют решающее значение для дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга [98]. Наконец, последняя теория касается опосредованного коннексинами щелевого контакта. Исследования показали, что щелевые контакты необходимы для влияния НИИУС на остеогенную дифференцировку МСКЧ [99, 83]. Кроме того, ультразвук может модулировать микросреду путем нагревания, кавитации, акустического потока или запуска доставки факторов роста к исследуемым клеткам [100]. Физические эффекты НИИУС, вызывающие биологические реакции, можно разделить на тепловые и нетепловые. Повышение температуры может регулировать термочувствительные ферменты, такие как металлопротеиназа, которые важны для ремоделирования костного матрикса. Нетепловые эффекты включают колебательные деформации, вызванные ультразвуковыми волнами (которые могут непосредственно воздействовать на механочувствительные элементы на очень высоких частотах), силы акустического излучения (приводящие к низкочастотной циклической механической стимуляции), градиенты деформации и поток жидкости (такой как акустический поток и микропоток). Радиационная сила, поток жидкости и градиенты деформации могут создавать сдвиговые напряжения на клеточных мембранах. Акустический поток и микропоток могут играть важную роль in vitro. Акустический поток приводит к перераспределению питательных веществ через улучшенную циркуляцию молекул в культуральной среде или через увеличение потока жидкости in vivo [101]; микропоток генерируется в ответ на колеблющиеся газовые пузырьки или другие небольшие акустические неоднородности и вызывает циркуляционное движение жидкости [100].

Участвующие в стимуляции ультразвуком сигнальные пути сложны. В ответ на ультразвуковое лечение в мышиных пре-остеобластах MC3T3-E1 с помощью FAK и митоген-активированных протеинкиназ (MAPK), ERK 1/2, PI3K и Akt-киназ регулировалась экспрессия COX-2, которая важна для продуцирования PGE2 [94]. Было обнаружено, что экспрессия индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS, отвечающей за выработку NO) вызывается ультразвуком через канонический путь NF-kB, которому предшествует активация Ras, Raf-1, MEK, Erk и IKKα/β-киназ [102]. НИИУС индуцировал MAPK и Erk1/2 MAPK, которые, как было установлено, имеют решающее значение в процессе остеогенной дифференцировки в клетках пародонта связки человека (hPDLC) и в клеточной линии мышиной плюрипотентной мезенхимы C2C12 [83, 103]. Тем не менее, чтобы проиллюстрировать каскад сигнальной трансдукции при ультразвуковом воздействии, необходимы дополнительные исследования.

**2.4 Ударная волна**

Ударная волна представляет собой кратковременную акустическую волну давления, состоящую из двух фаз: положительной фазы, вызывающей сжимающее напряжение (пиковое давление: 30–100 МПа) и отрицательной фазы, вызывающей растягивающее и сдвиговое напряжение (отрицательное давление). Эти волны могут создаваться различными генераторами: электрогидравлическими, электромагнитными, пьезоэлектрическими или пневматическими [104]. Распространяясь в тканях, ударные волны могут приводить к образованию микропузырьков молекул жидкости и кавитационному воздействию на область стимуляции [105]. Использование ударных волн, называемых экстракорпоральной ударно-волновой терапией (ЭУВТ), обычно рассматривается как «экстракорпоральная» и «неинвазивная» стимуляция, которая в основном сосредотачивается на обрабатываемой области. Известно, что ЭУВТ способна снимать боль, уменьшать воспаление, вызывать неоангиогенез и стимулировать активность стволовых клеток, тем самым улучшая регенерацию и заживление тканей. ЭУВТ применялась для лечения скелетно-мышечной области при ортотрипсии и в регенеративной медицине для улучшения ремоделирования кости [106-108], восстановления процесса заживления в случаях несращения [109], растрескивания и проседания цементной основы после эндопротезирования [110], а также для стимуляции образования костной мозоли при удлинении кости [111]. Ударные волны также могут способствовать росту и дифференцировке остеобластов, а также в зависимости от дозы экспрессии их факторов роста TGF-β1 [112]. При лечении артроза суставов ЭУВТ использовалась для регуляции ремоделирования субхондральной кости и улучшения трабекулярной микроархитектуры. В сравнении с контрольной группой у получавшей ЭУВТ группы при лечении артроза наблюдалось увеличение количества остеоцитов и более высокий процент субхондральной трабекулярной кости [113]. При воздействии ударных волн в человеческих стволовых клетках костного мозга было показано увеличение пролиферации и миграционной способности [114]. СКЖТ, подвергавшиеся воздействию ЭУВТ, показали усиленную продукцию остеогенных маркеров, таких как RUNX2, ALP и минерализованного матрикса. Однако также увеличилось производство активных форм кислорода (АФК) [115]. ЭУВТ также может влиять на соотношение роста остеопрогенизирующих клеток костного мозга к костным узлам, что связано с индукцией молекул TGF-β1 [116].

Акустическая ударная волна заставляет ткани поглощать, отражать, преломлять и распространять механическую импульсную энергию. Механизмы воздействия ударных волн на заживление кости, возможно, связаны с микропереломами и кавитацией, которые они вызывают [117]. Микропереломы и кавитация могут инициировать начало циклов ремоделирования и неоваскуляризации [107, 118]. Таким образом, они регулируют рост и созревание остеопрогениторных клеток, поляризацию мембраны, экспрессию КМБ и активацию так называемых механотрансдукционных путей, связанных с акустическими стимуляциями [106, 119–122]. В процессе механотрансдукции механосенсорные компоненты в клеточных мембранах, такие как интегрины, ионные каналы и различные сенсоры и рецепторы факторов роста, могут активироваться силами, вызванными ударной волной. Несколько сигнальных путей (например, путь MAPK-ERK, и путь P13K-Akt-iNOS) могут быть вовлечены в соответствующие биологические процессы перестройки цитоскелета и модуляции ядерной экспрессии [123]. ЭУВТ также может регулировать субмембранные реакции восстановления-окисления (окислительно-восстановительные), вызванные ранним синтезом О2 для тирозинкиназ-опосредованной активации ERK, что приводит к фосфорилированию CBFA1 (связывающего вещества фактора альфа-1), транскрипционного фактора для дифференцировки остеобластов [124]. Однако наложение нескольких путей и взаимодействий между ними усложняет иллюстрацию точной передачи сигнала. Прежде чем переводить этот метод стимуляции на клиническое использование, необходимо провести дополнительные исследования, чтобы уточнить точный молекулярный механизм.

**2.5 Стимуляция субстрата**

Природа субстрата, в котором протекает рост, каркас это или субстрат, всегда играет значительную роль во влиянии на поведение клеток. Хорошая остеопроводимость и остеогенная способность являются необходимыми условиями для каркасов, используемых в костной инженерии для стимулирования образования новой кости. Идея состоит в том, что каркасы должны обеспечивать хорошую среду, дабы гарантировать безопасное прикрепление, выживание и распределение остеогенных клеток, вросших в них или окружающих их. Стимуляция субстрата может непосредственно влиять на структурные изменения клеток кости или хряща посредством интегринов, очаговых спаек или актинового цитоскелета. Также возможны косвенные механизмы через G-белки или ионные каналы. При остеогенезе, индуцированном субстратом, наблюдалось повышенное фосфорилирование с помощью FAK в тирозине 397 [125]. Стимуляция ионами каркаса может стимулировать остеогенез СКЖТ через косвенный механизм, при котором сигналы передаются через рецепторы, ионные каналы или G-белки в ядро, где регулируется экспрессия родственных генов. Например, ионы кальция могут попасть в клетку через кальциевые рецепторы, которые взаимодействуют с G-белками. Было показано, что ионы кальция стимулируют пролиферацию остеобластов, а ионы магния связаны с повышенной минерализацией [126]. Маккаллен с соавторами также показали, что ионный кальций усиливает минерализацию в СКЖТ человека [127]. Кроме того, наноразмерные топографические особенности субстрата роста влияют на поведение стволовых клеток [29]. Вероятно, эластичность также оказывает влияние на остеогенез СКЖТ [26, 18, 67, 128].

Было также показано, что область адгезии клеток на матричном субстрате регулирует поведение клеток. Например, стволовые клетки, вынужденные прикрепляться к большим островкам фибронектина, имеют удлиненную морфологию, отличающуюся от более округлой формы, которая возникает при прикреплении к более мелким островкам. Повышенная остеогенная активность была обусловлена повышенной активностью RhoA и Rho-ассоциированной протеинкиназы (ROCK) [129].

**2.6 Другие физические факторы**

Помимо вышеупомянутых физических методов стимуляции регенерации кости, некоторые другие физические методы также были ипользованы для регенерации и заживления кости. Лазерная пародонтальная терапия (ЛПТ) - лазерная процедура, разработанная как эффективная методика лечения пародонтита [130]. Сообщалось также, что низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ) с надлежащими дозами и выходной мощностью стимулирует клеточный метаболизм, увеличивает синтез белка и, следовательно, ускоряет регенерацию кости [131]. Температура может повыситься в результате хирургической операции, такой как остеотомия, а повышенная температура способна помешать заживлению кости [132]. Тепловыделение во время остеотомии является одним из важных факторов, влияющих на развитие остеоинтеграции [133].

Одно недавнее исследование показало, что ультрафиолетовое (УФ)/O3 облучение в течение ≥ 5 минут значительно дезактивирует H3PO4-модифицированные поверхности гидроксиапатита и улучшает их смачиваемость, что способствует росту и функционированию остеобластов [134].

**3. ФИЗИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПРИ РЕГЕНЕРАЦИИ ХРЯЩА**

**3.1 Механические силы**

Механическая нагрузка является важным регулятором метаболизма хондроцитов и необходима для поддержания нормальных свойств хрящевого матрикса. Естественная среда суставных хондроцитов в организме - это динамическая механическая среда, включающая различные биомеханические силы, включая сжатие, удлиняющее растяжение, напряжение сдвига, гидростатическое давление и осмотическое напряжение [135]. Эти силы имеют различное происхождение. Прямой контакт между поверхностями сустава может вызвать статическое и динамическое сжатие. Растягивающая нагрузка может возникнуть в результате физических нагрузок, таких как гимнастика. Синовиальная жидкость в суставных полостях создает напряжение сдвига. Заряженный протеогликан в хрящевой матрице создает гидростатическое давление в хондроцитах. Наконец, осмотическое напряжение является результатом притока и оттока жидкости в хрящевой матрице во время совместной нагрузки [136, 135]. В целом, как катаболические, так и анаболические факторы способствуют синтезу и ремоделированию ВМ в ответ на механическую стимуляцию [137, 138].

Дополнительная механическая стимуляция может также влиять на метаболизм и особенности экспрессии генов нормальных и артрозных хондроцитов. Например, хондроциты из хряща, поражённого артрозом, могут извлекать выгоду из оптимизированной компрессионной стимуляции за счет усиления биосинтетической активности, отражаемой большей продукцией ВМ. Одно исследование in vitro показало, что кратковременная компрессионная стимуляция может значительно индуцировать экспрессию генов аггрекана (ACAN), COL2A1, COL1A1, протеогликана 4 (PRG4) и COL10A1 в зависимости от зоны воздействия, в то время как длительная компрессия может увеличить коллаген II типа, иммуноокрашивание ACAN и общее содержание гликозаминогликанов (GAG) [139]. Динамическое сжатие усиливает экспрессию генов ACAN и коллагена типа II, тогда как статическое сжатие подавляет его в хондроцитах [140]. Известно, что механическая стимуляция не только изменяет биосинтез несущих нагрузку молекул ВМ (например, аггрекана и коллагена типа II), но также регулирует молекулы смазки суставного хряща (например, PRG4, лубрицина, белка поверхностной зоны (SZP) и т. д.) [141, 142]. Высокая деформация сдвига может вызывать обширные перестройки очаговых спаек и актинового цитоскелета хондроцитов [143]. Сообщалось, что циклическое гидростатическое давление стимулирует хондрогенную дифференцировку стволовых клеток костного мозга в культурах гранул [144]. При прерывистом гидростатическом давлении в артрозных хондроцитах человека in vitro наблюдали ингибированное высвобождение металлопротеиназы матрикса и провоспалительного медиатора [145].

Механическая стимуляция также может быть применена к конструкциям из МСК для применения в инженерии хрящевой ткани, как показано на Рис. 3. Например, динамическое сжатие в сочетании с экзогенным белком SOX-9 способствует хондрогенезу СКЖТ в каркасе из поли(молочно-гликолевой кислоты) (PLGA) [146]. Компрессионная нагрузка повышала уровень экспрессии хондрогенных генов в пористых гиалуронан-желатиновых конструкциях из МСК [147]. Циклическая растягивающая нагрузка увеличивала скорость синтеза протеогликана в коллаген-протеогликановых каркасах из МСК [148]. Сочетание сдвига и динамического сжатия приводит к хондрогенезу МСКЧ [149]. Некоторые исследования показали, что хондрогенез МСКЧ в фибрин-полиуретановых композитах может модулироваться частотой и амплитудой динамического сжатия и напряжения сдвига [150]. Однако ответы МСК на механическую стимуляцию иногда отличаются от реакций хондроцитов. Хуан и соавторы продемонстрировали, что 21-дневная компрессионная нагрузка значительно снижает механические свойства и биохимическое содержание бычьих агарозных конструкций из МСК [151]. Торп и соавторы недавно показали, что как модуль сжатия, так и содержание протеогликанов в бычьих агарозных конструкциях из МСК были значительно снижены при длительном динамическом механическом сжатии по сравнению со средствами контроля свободного набухания [152]. Важно подчеркнуть, что механическая нагрузка может синергетически улучшить состав и механические свойства новообразованного хряща при интеграции с факторами роста, такими как TGF-β и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) [153].

Молекулярные механизмы механической передачи сигнала в хондроцитах сложны и до конца не изучены. Физические свойства хондроцитов связаны с этой передачей механической силы. Например, было доказано, что периклеточный матрикс (ПМ) хондроцитов передает силы между цитоскелетом клетки и его ВМ. Вязкоупругость хондроцитов, которая определяется целостностью и организацией их актиновых филаментов и промежуточных филаментов, также очень важна в реакции хряща на механическую силу. Несовпадение вязкоупругих свойств может привести к дальнейшей деградации хряща из-за различий между новообразованным хрящом и прилегающими тканями. Актин и промежуточные филаменты несут напряжение цитоскелета, а микротрубочки служат стойками для сопротивления сжатию. Хондроциты могут реагировать на механические раздражители путем ремоделирования их актинового цитоскелета, который связан с ВМ через очаговые спайки. Эти очаговые спайки передают сигнал внешних физических сил в соответствующие биохимические процессы через Rho-киназы[154]. В частности, Rho GTФазы активируют ROCK, которые фосфорилируют и активируют LIM-киназы, которые, в свою очередь, фосфорилируют и ингибируют деполимеризующий актин белок кофилин. Исследования показали, что актиновый цитоскелет был изменен динамическим сжатием, действующим на агарозные хондроциты. Активность киназы Rho необходима для реорганизации актина и изменения экспрессии генов [154]. Ядра хондроцитов и их нуклеоскелеты также играют жизненно важную роль в механической трансдукции. 15%-ная деформация сжатия значительно уменьшает высоту и объем хондроцита и его ядра. Актиновый цитоскелет играет важную роль в этом деформационном поведении [155]. Механизмы передачи сигнала этих вызванных силой биохимических реакций все еще неясны. Есть несколько путей, как показано на Рис. 4.

An external file that holds a picture, illustration, etc.
Object name is nihms-977819-f0004.jpg

Mechanical stimulus – механическая стимуляция;

MF – механические силы;

ES – электрическая стимуляция;

*US – ультразвук;*

shock wave – ударная волна;

cytoskeleton – цитоскелет.

Рис. 4. Возможные пути регулируются в ответ на дополнительные биофизические стимуляции на хондроцитах

Биофизические стимуляции могут действовать через один или комбинацию сигнальных путей MAPK/ERK, PKA/CREB, Wnt/β-катенин, PI3K/Akt, TGF-β/BMP, NF-κB, PKA, PKC, Ca2+ для усиления пролиферации клеток, выживания, дифференцировки и модулирование воспалительного ответа путем регулирования экспрессии хрящевых маркеров Sox9, TGF-β1, коллагена типа II, ACAN и др.

1) *Интегринное сигнализирование.* Рецепторы фибронектина и интегрина обеспечивают жизненно важную связь между ВМ и цитоскелетом [156], участвующими в клеточной адгезии, ремоделировании ВМ и метаболизме хондроцитов [157]. Исследования показали, что человеческие суставные хондроциты используют интегрины α5β1 в качестве механорецепторов. Стимуляция этого интегрина модулирует ионные каналы, актиновый цитоскелет, очаговую спайку, паксиллин и β-катенины. В результате, IL-4 секретируется аутокринным способом через рецепторы типа II, чтобы вызвать гиперполяризацию мембраны, увеличить уровни аггрекана и уменьшить экспрессию матриксной металлопротеиназы 3 (ММР 3). Тем не менее, здоровые хондроциты демонстрируют иную реакцию в сравнении с артрозным хрящом [158].

2) *Пуринергическое сигнализирование.* Внеклеточные пурины, такие как аденозинтрифосфат, аденозин и пиримидин, действуют как внеклеточные сигнальные молекулы, активируют родственные пуринергические рецепторы [159]. Аденозинтрифосфат (АТФ) участвует в сигнальном каскаде механотрансдукции в хондроцитах посредством паракрина, усиливает продуцирование матрикса и снижает активность MMP 3 после механической стимуляции. Пуринергический путь, который индуцирует АТФ, активирует внутриклеточную передачу сигналов Ca2+ [160, 161].

3) *Кальциевое сигнализирование.* Кальциевое сигнализирование включает внутриклеточный путь фосфолипазы С-инозитол-1,4,5-трифосфата, активированные растяжением ионные каналы и путь переходного рецепторного потенциала ваниллоида 4 (TRPV4). Под механическим давлением приток Ca2+ может вызвать волну поглощения Ca2+ через механочувствительные ионные каналы из внеклеточной среды. Временно повышающаяся во внутриклеточном пространстве концентрация Ca2+ может являть одним из первых ответов хондроцитов на механическую стимуляцию [162]. TRPV4 не только регулирует экспрессию SOX9, но также опосредует реакцию на осмотическое напряжение, особенно на гипоосмотическое напряжение [163, 164]. Через Src-киназы Ca2+ также регулирует опосредованный интегрином сигнальный путь, сходящийся на ERK/MAPK с помощью одного применения циклического сжатия (1 кПа, 1 Гц, 30 мин). Механическая стимуляция, включая сжатие, течение жидкости, гидростатическое давление и осмотическое напряжение, могут влиять на передачу сигналов Ca2+ в хондроцитах [161, 165–170].

4) *Сигнальный путь MAPK/ERK.* Несколько исследований показали последующую активацию путей MAPK, когда хондроциты подвергались механической стимуляции. Было установлено, что передача сигналов MAPK зависит от силы, прикладываемой к интактномк хрящу. Механическое сжатие активировало пути ERK 1/2, JNK и p38 путем стимуляции фосфорилирования в различных временных контурах [171]. Индуцированная сдвигом и компрессией транскрипция хондроцитов требует активации MAPK в эксплантатах хряща [172]. Одно исследование на микрочипах показало, что гиперосмотическое напряжение приводит к регуляции широкого спектра генов, что включает в себя трансдукцию через пути p38, MAPK и ERK 1/2 [173].

5) *TGF-β сигнализирование.* Было показано, что TGF-β сигнализирование участвует в реакциях хондроцитов и МСК на механические раздражители. Например, динамическое сжатие временно активирует белок Smad2/3 в хондроцит-агарозных конструкциях [174] и в стромальных конструкциях бычьего костного мозга во время хондрогенеза [175]. Механическая нагрузка способствует хондрогенезу МСКЧ через путь TGF-β, усиливая экспрессию гена TGF-β и синтез белка [176].

**3.2 Электрическая стимуляция**

Электрохимические свойства суставного хряща обусловлены электрически заряженной природой ткани. Электрические потенциалы развиваются в хряще за счет потока заряженных частиц через отрицательно заряженный протеогликан в и из ВМ [177, 178]. Приложение внешнего электрического потенциала или тока к хрящу может вызвать напряжение и деформацию в ткани [178]. Была выдвинута гипотеза, согласно которой электрические поля, связанные с динамической нагрузкой хряща, могут влиять на его рост, ремоделирование и биосинтез [179]. Обычно используются два режима электростимуляции: (1) постоянный ток (ПТ) и (2) емкостная связь (ЕС). Сообщалось, что ПТ (5 мА) стимулирует дифференцировку МСК в хондроциты и усиливает пролиферацию дифференцированных хондроцитов [180]. Также сообщалось о хондроцитах, проявляющих катодную миграцию при воздействии электрических полей ПТ [181, 182]. Уже в 1978 г. сообщалось о влиянии электрического поля с емкостной связью (ЭПЕС) на синтез ДНК хондроцитов с помощью потоков Na+ и Ca2+ [183]. Избирательно емкостно-связанные электрические сигналы могут усиливать экспрессию генов белков хрящевой матрицы (например, ACAN и коллагена типа II), в которых продолжительность, время отклика, амплитуда, рабочий цикл и частота могут влиять на производство матрикса [184–186]. Даже в присутствии интерлейкина (IL)-lβ определенный емкостно-индуцированный электрический сигнал может привести к значительному усилению регуляции белков хрящевого матрикса, в то же время значительно ослабляя усиление регуляции ММР в эксплантатах полноразмерного взрослого суставного хряща человека, поражённого артрозом [186].

Тем не менее, до сих пор неясно, как электрические сигналы трансформируются и влияют на поведение клеток. Существует несколько возможных путей:

1) Аденозиновые рецепторы

Доказательства показали, что аденозиновые рецепторы вовлечены в процесс электротрансдукции хряща [187]. Стимуляция рецепторов аденозина (A2a с высоким сродством и A2b с низким сродством) приводила к повышению уровня аденозинмонофосфата (АМФ), последующей активации противовоспалительных путей через протеинкиназу A (PKA) и обмену активированного белка непосредственно с помощью циклического AMФ (ЦАМФ). Это, в свою очередь, приводит к подавлению NO и PGE2 и последующему подавлению обратной связи по фактору некроза опухоли (TNF)-α и IL-lβ [188].

2) Кальциевое сигнализирование

Исследования показали, что ЭПЕС (60 кГц, 20 мВ/см) увеличивает экспрессию генов белка матрикса хряща и подавляет экспрессию гена MMP в суставных хондроцитах крупного рогатого скота. Причина такого процесса - приток Ca2+ через потенциал-управляемые кальциевые каналы, а не из внутриклеточных репозиториев Ca2+. Этот процесс влияет на кальмодулин, кальциневрин и ядерный фактор активированных T-клеток (NF-AT), а не на фосфолипазу C и Инозитолтрифосфат-3 [189]. Путь трансдукции импульсного ЭПЕС стимулирует пролиферацию хондроцитов человека, которая включает кальций, кальмодулин, циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) и синтазу оксида азота [190].

**3.3 Магнитная стимуляция**

Существует два режима магнитной стимуляции: (1) статические магнитные поля (СМП), которые генерируются из свойств материала постоянного магнита; и (2) импульсные электромагнитные поля (ИЭМП). Хорошо известно, что клеточные реакции на магнитную стимуляцию зависят от интенсивности, частоты, типа поля (статического или колебательного), формы волны (синусоидальная, квадратная и т. д.), статуса клетки (является она прекурсором или дифференцированной) и типа воздействия на клетку [191, 192]. В культурах хондроцитов человека in vitro СМП величиной 0,6 Тл значительно увеличивают пролиферацию и жизнеспособность хондроцитов [193]. Кроме того, сообщалось, что СМП величиной 0,4 Тл способствуют синтезу протеогликана первичных хондроцитов быка и человека и усиливают хондрогенную дифференцировку МСКЧ. Дифференцировка была синергически увеличена в присутствии TGF-β3 [194]. Однако было проведено относительно мало исследований влияния СМП на хондроциты по сравнению с использованием ИЭМП. ИЭМП были клинически исследованы у пациентов с артрозом, результаты были обнадёживающими [195, 196]. В исследованиях in vitro было обнаружено, что ИЭМП вызывают ряд физиологических эффектов как в монослойных культурах хондроцитов, так и в моделях эксплантатов тканей. Преимущества включают усиление пролиферации [197–199], анаболическую активность, синтез протеогликана [200–203] и противовоспалительные реакции [187, 204]. После хирургической имплантации новообразованного хряща in vivo ИЭМП предотвращают катаболические эффекты воспаления за счет активации рецепторов A2A. Сообщалось, что комбинация ИЭМП и инсулиноподобных факторов роста IGF in vivo обеспечивает более хондрозащитный эффект, чем любая методика воздействия по отдельности [201]. Исследования хондрогенеза в тканевой инженерии на основе стволовых клеток как in vitro, так и in vivo показали, что воздействие ИЭМП может способствовать хондрогенной дифференцировке [205, 206], увеличению синтеза компонентов ВМ, контролировать воспалительные процессы, подавляя такие воспалительные медиаторы, как IL-1 и металлопротеиназы [22, 207–209].

Если же говорить о механизмах магнитной стимуляции, исследования показали, что магнитные поля (например, ИЭМП) изменяют ионные каналы, точки связывания лигандов, а также плотность и распределение рецепторов в клеточной мембране, следовательно, влияя на трансмембранную передачу сигналов [210]. На сегодняшний день не существует идентифицированного магнитного рецептора или даже теории магнитной трансдукции, проясняющей клеточные ответы на стимуляцию МП. Сила Лоренца, создаваемая движением заряженных ионов в МП, может играть ключевую роль в биологическом поведении, которое индуцируют МП. Несколько внутриклеточных молекулярных сигнальных путей участвуют в стимуляции.

1) Кальциевое сигнализирование

Два исследования показали участие сигнального пути Ca2+ в хондрогенезе при стимуляции МП. Одно исследование показало, что сильные МП (3 Tл) значительно увеличивают внутриклеточную концентрацию Ca2+ после 6 часов воздействия и оказывают вредное воздействие на хондроциты человека [211]. Другое исследование показало, что СМП средней силы (0,4 Тл) индуцируют хондрогенную дифференцировку МСКЧ и увеличивают содержание внутриклеточного Ca2+ в течение 20 секунд после воздействия [194].

2) TGF-β сигнализирование

Усиление хондрогенеза с помощью ИЭМП связано с увеличением синтеза TGF-β1, опосредованного связыванием активатора белка AP-1, которое может модулироваться фосфорилированием JNK. Магнитные поля средней силы (0,4 Тл) могут индуцировать хондрогенез человеческих стволовых клеток, полученных из костного мозга, повышая экспрессию гена-продуцента хряща SOX9, коллагена II типа и аггрекана через TGF-β-зависимый путь. Одни только СМП вызывают секрецию TGF-β в хондрогенной культуре человеческих стволовых клеток, полученных из костного мозга, и этот эффект СМП может быть отменен блокатором рецепторов TGF-β SB-431542 [194].

3) Аденозин A2aR-опосредованный сигнальный путь

Было показано, что ИЭМП снижают концентрацию TNFα и IL-1β посредством повышения уровня A2aR и регуляции пути NF-κB [212, 188].

4) Сигнальный путь MAPK

Хси с коллегами обнаружили, что сильные МП (3 Тл) усиливают фосфорилирование ERK1 и ERK2 после 8-96-часового воздействия [211].

**3.4 Ультразвук**

НИИУС не только неинвазивный, эффективный и рентабельный метод улучшения заживления остеохондральных дефектов [213], но и хорошая поддержка регенерации хряща [214]. Эти эффекты ультразвука проявляются в повышении жизнеспособности клеток, синтеза матричного белка и целостности матрикса без необходимости в экзогенном TGF-β. Как in vitro, так и in vivo исследования показали, что НИИУС индуцирует экспрессию коллагена II типа и протеогликана в клетках хондроцитов и хрящевой ткани [215-220]. Чой с соавторами показали, НИИУС (200 ~ 300 мВт/см2) увеличивает экспрессию коллагена типа II на 50% и протеогликана на 30% в 3D-альгинатной культуре суставного хондроцита человека [221]. В той же культуре использование НИИУС может уменьшить деградацию матрикса путем ингибирования экспрессии катаболического гена (например, MMP1) [214]. На ранних стадиях папаин-индуцированного артрита у крыс и остеохондральных дефектов полной толщины у кроликов было показано, что НИИУС способствует восстановлению артритного хряща [220]. Сообщалось, что моделировании артроза у кроликов НИИУС в сочетании с лечением гиалуронатом значительно снижает тяжесть вызванного артрозом структурного повреждения в хряще и синовиальной оболочке [222].

Кроме того, НИИУС был протестирован, чтобы эффективно индуцировать хондрогенную дифференцировку МСК как in vitro, так и in vivo. Например, было обнаружено, что использование НИИУС (200 мВт/см2) способствует экспрессии хондрогенных маркеров COL2A1, ACAN и Sox-9 на ранних стадиях хондрогенеза МСК кролика [223]. Хондрогенез МСКЧ в 3D-каркасе также усиливался при воздействии НИИУС [224]. В исследованиях in vivo стимуляция НИИУС значительно усилила хондрогенную дифференцировку МСК, что отражается в увеличении общего содержания коллагена и гликозаминогликана по сравнению с контролем [225, 226]. Также сообщалось, что НИИУС усиливает процесс хондрогенеза даже без экзогенного TGF-β, который является известным индуктором хондрогенеза [214]. Сообщалось, что совместное использование НИИУС и фактора роста TGF-β3 улучшает хондрогенную дифференцировку культуры гранул МСКЧ [227]. В однослойных культурах было обнаружено, что синергетическое использование ультразвука и TGF-β1 значительно усиливает экспрессию Sox9, аггрекана и COL2A1 [228]. Кроме того, было обнаружено, что НИИУС ускоряет пролиферацию хондроцитов (собранных у крыс и свиней) в однослойных культурах [229, 230].

Понимание влияния ультразвука на биологическое поведение хондроцитов до сих пор неясно. Многие теории были постулированы.

1) Сигнальный путь кальция

Даже при низкой интенсивности ультразвук может увеличить внутриклеточную концентрацию Ca2+, что блокирует этот рост с помощью внутриклеточных кальциевых хелатирующих агентов или ингибирует Ca2+/АТфазу, устраняет стимулирующий эффект ультразвука на синтез протеогликана [21].

2) Сигнальный путь MAPK/ERK

При непрерывной стимуляции НИИУС фосфорилирование FAK, Src, p130Cas, CrkII и ERK1/2 может быть повышено в первичных хондроцитах человека [231].

3) Сигнальный путь интегрина/PI3K/Akt

Было обнаружено, что этот сигнальный путь связан с увеличением скорости пролиферации первичных суставных хондроцитов свиней в ответ на НИИУС [229].

**3.5 Ударная волна**

Все большее число исследований продемонстрировало терапевтическое воздействие ЭУВТ на лечение или лечение артроза. Как было показано, ЭУВТ обладает хондропротективными эффектами и функциями восстановления хряща [232-235], а также снижает концентрацию интерлейкина-10 и TNF-α в хондроцитах, поражённых артрозом [236]. Также было показано, что ЭУВТ ингибирует экспрессию MMP1 и MMP3 при моделировании артроза у кроликов [237]. Кроме того, в этой модели хондропротективные эффекты ЭУВТ демонстрируют зависимость от времени [235]. Применение 600 импульсных ударных волн давление 1,5×105 Па каждая на коленном суставе у кроликов, у которых был вызван артроз, снижало продукцию NO и скорость апоптоза хондроцитов [238]. Тем не менее, чрезмерные дозы или слишком частое применение стимуляции ЭУВТ могут вызывать негативное влияние на восстановление хряща, поражённого артрозом, а не стимулируют его благоприятное восстановление [239, 105]. Исследования показали, что меньшие дозы в большей степени увеличивают образование и плотность хондроцитов при рассекающем остеохондрите коленных суставов кроликов, когда они подвергались воздействию ЭУВТ [240]. Кроме того, как сообщается, ЭУВТ ослабляет боль у людей с артрозом улучшая функциональные способности и уменьшая показатель боли по индексу артроза Университета Западного Онтарио и МакМастера (WOMAC) в группе лечения ЭУВТ [241, 242]. Также было показано, что ЭУВТ усиливает экспрессию критических факторов хондрогенеза, таких как TGF-β, IGF и факторы роста фибробластов [243].

Хотя ЭУВТ продемонстрировала положительное влияние на хондропротекцию и ремоделирование субхондральной кости, уменьшения боли и улучшения моторных функций, точный механизм остается неясным. Сниженная экспрессия катаболических генов и воспалительных факторов, таких как IL-1, IL-10 и TNF-α, может частично способствовать улучшению состояния пациентов с артрозом, лечившихся с применением ЭУВТ. Требуются дальнейшие исследования.

**3.6 Другие физические факторы**

Хань с соавторами [170] обнаружили, что передача сигналов Ca2+ в хондроцитах происходит быстрее и большей величины при повышении температуры. Этот факт предполагает, что передача сигналов Ca2+ хондроцитов также регулируется другими клеточными, физическими средами, такими как топография ВМ и температура. Было обнаружено, что периодический тепловой шок при 41 °С в течение 1 часа значительно ускоряет хондрогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток человека в культуре гранул [244]. Однако термостимуляции хондрогенеза изучены недостаточно. Исследования также показывают, что свет низкой интенсивности может напрямую стимулировать хондрогенез. НИЛТ с использованием длин волн 660 и 780 нм способствует регенерации суставов, поражённых артрозом, за счет ускорения первоначального ухудшения состояния хряща, разрушенного коллагеназой, и стимулирования фибробластов для синтеза восстанавливающего коллагена III типа [245]. На искусственном хряще также часто использует ультрафиолетовое излучение. Ряд исследований показал, что физические свойства субстрата и его топологических структур являются критическими для дифференцирования, повторной дифференцирования и созревания хондроцитов [246]. Подходящий субстрат для посева клеток может помочь регенерации хряща посредством механических, биологических и химических эффектов в регенерации хряща [247].

**4. ВЫВОД**

В этом обзоре подробно рассматриваются вопросы применения физической стимуляции, в том числе электрического и электромагнитного поля, механической силы (растягивающей деформации и потока жидкости), ультразвука, ударной волны и других факторов при регенерации кости и хряща. Лучшее понимание того, как эти факторы действуют на клетки костей и хрящей, позволит лучше прогнозировать и контролировать подходы к инженерии костной и хрящевой ткани. В обзоре была показана эффективность и механизм этих биофизических стимуляций. Был проведён анализ сигнальных путей среди различных видов стимуляции. Сочетание различных видов воздействия может привести к синергетическому терапевтическому эффекту при лечении заболеваний костей и хрящей. Многие сигнальные пути были постулированы, чтобы объяснить клеточный ответ на физическую стимуляцию. Некоторые сигнальные пути были взаимодополняющими и перекрывались, что затрудняло расшифровку точного вклада и времени активации отдельных сигнальных путей. Тем не менее, ясно, что физические факторы играют очень важную роль в биологических процессах. Применение растягивающей деформации, напряжения сдвига, электромагнитных полей и ультразвука является одним из многих вариантов усиления остеогенеза и хондрогенеза стволовых клеток человека. Поэтому прямое физическое вмешательство является привлекательным подходом, и его следует тщательно использовать для улучшения клинических результатов при регенерации костей и хрящей.

Однако при лечении нарушений костей и хрящей путем физического вмешательства следует учитывать как положительные, так и отрицательные эффекты. Все еще существуют следующие основные проблемы клинического использования.

1) Конкретные виды физической стимуляции, их дозовые эффекты и время воздействия должны быть тщательно определены и подтверждены.

2) Передовые методы и изделия должны быть направлены на достижение точечной доставки раздражителя, при этом тип сигнала и его интенсивность должны регулироваться. Особое внимание следует уделить тому, как контролировать процесс заживления. Обязательным условием лечения должна стать разработка эффективных и надёжных протоколов лечения.

3) Также должны появиться эффективные технологии оценки in vivo. Хотя положительные эффекты некоторых физических факторов были выявлены in vitro, точное значение этих факторов в живых костных и хрящевых тканях не было определено. Должны проводиться надлежащие образом спланированные эксперименты на животных, поскольку сигнал физической стимуляции и влияние дозы на регенерацию и восстановление ткани должны быть точно установлены и количественно определены.

4) Оптимальной стратегией инженерии костей и хрящей может быть включение различных физических раздражителей в факторы роста и биоматериалы. Следует дополнительно изучить, как физические факторы влияют друг на друга и каковы основные механизмы их действия.

5) При восстановлении хряща большее внимание следует уделять свойствам с низким коэффициентом трения, организации коллагена и сшиванию, а также соответствующим стандартам испытаний.

По сравнению с костью, с ее многочисленными типами клеток, васкулярностью и высокой способностью к врожденному восстановлению, в вопросах регенерация хряща врачи сталкиваются с более сложными задачами [11]. Хотя биохимические компоненты новообразованного хряща (например, протеогликан и коллаген) можно контролировать и модифицировать, до настоящего времени ни один хрящ, полученный методами тканевой инженерии, не был способен одновременно соответствовать свойствам сжатия, трения и растяжения родного хряща при больших деформациях и движениях [11, 192]. Силы в широком диапазоне движений, прикладываемые к суставу, могут нанести сокрушительный удар по новообразованному хрящу [11]. Следовательно, синтетический хрящ должен иметь достаточную механическую прочность и податливость, чтобы выдерживать различные силы и, соответственно, действовать, как подушка. Кроме того, биомеханический ответ живого хряща на нагрузку варьируется в широких пределах и зависит от времени. Таким образом, большой проблемой является выявление, оценка и анализ конкретных механических свойств, необходимых для замены хрящей в определенных местах имплантации. Даже если изначально надлежащие сжимающие свойства соответствуют свойствам живых тканей, эти свойства могут не сохраняться при пересадке in vivo. Другая проблема заключается в том, как правильно интегрировать замещающие ткани со смежным хрящом для обеспечения стабильной биологической фиксации, распределения нагрузки и правильной механотрансдукции [248].

В некоторой степени в костных и хрящевых клетках сигналы от различных раздражителей перекрываются, и клетки демонстрируют скоординированный ответ. Для улучшения регенерации кости или хряща комбинация нескольких раздражителей может быть полезнее, чем один раздражитель в отдельности. Например, усиленная дифференциация пре-остеобластов наблюдалась при одновременной стимуляции клеток циклическим напряжением и ультразвуком [249]. В настоящее время всё большее распространение получает комбинированное и непрерывное применение деформации, сдвига жидкости или электромагнитных полей с растворимыми малыми молекулами в дополнение к стандартным in vitro методам индукции остеогенеза и хондрогенеза. В целом, успех в восстановлении и регенерации костно-мышечной ткани зависит от создания костно-мышечной ткани с оптимизированными механическими, биологическими и химическими характеристиками. Это требует междисциплинарных подходов и совместной работы биологов, физиков, врачей и инженеров для разработки новых эффективных регенеративных методов лечения.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Laurencin CT, Khan Y. Regenerative engineering. Sci Transl Med. 2012;4(160):160ed9. doi:10.1126/scitranslmed.3004467. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152324)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1126%2Fscitranslmed.3004467)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Sci+Transl+Med&title=Regenerative+engineering&author=CT+Laurencin&author=Y+Khan&volume=4&issue=160&publication_year=2012&pages=160ed9&doi=10.1126/scitranslmed.3004467&)]

2. Lo KW, Jiang T, Gagnon KA, Nelson C, Laurencin CT. Small-molecule based musculoskeletal regenerative engineering. Trends Biotechnol. 2014;32(2):74–81. doi:10.1016/j.tibtech.2013.12.002. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3992320/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24405851)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.tibtech.2013.12.002)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Trends+Biotechnol&title=Small-molecule+based+musculoskeletal+regenerative+engineering&author=KW+Lo&author=T+Jiang&author=KA+Gagnon&author=C+Nelson&author=CT+Laurencin&volume=32&issue=2&publication_year=2014&pages=74-81&pmid=24405851&doi=10.1016/j.tibtech.2013.12.002&)]

3. Ueyama Y, Ishikawa K, Mano T, Koyama T, Nagatsuka H, Suzuki K et al. Usefulness as guided bone regeneration membrane of the alginate membrane. Biomaterials. 2002;23(9):2027–33. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11996044)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biomaterials&title=Usefulness+as+guided+bone+regeneration+membrane+of+the+alginate+membrane&author=Y+Ueyama&author=K+Ishikawa&author=T+Mano&author=T+Koyama&author=H+Nagatsuka&volume=23&issue=9&publication_year=2002&pages=2027-33&pmid=11996044&)]

4. Davey AK, Maher PJ. Surgical adhesions: a timely update, a great challenge for the future. J Minim Invasive Gynecol. 2007;14(1):15–22. doi:10.1016/j.jmig.2006.07.013. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218224)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jmig.2006.07.013)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Minim+Invasive+Gynecol&title=Surgical+adhesions:+a+timely+update,+a+great+challenge+for+the+future&author=AK+Davey&author=PJ+Maher&volume=14&issue=1&publication_year=2007&pages=15-22&pmid=17218224&doi=10.1016/j.jmig.2006.07.013&)]

5. Kikuchi M, Koyama Y, Yamada T, Imamura Y, Okada T, Shirahama N et al. Development of guided bone regeneration membrane composed of beta-tricalcium phosphate and poly (L-lactide-co-glycolide-coepsilon-caprolactone) composites. Biomaterials. 2004;25(28):5979–86. doi:10.1016/j.biomaterials.2004.02.001. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15183612)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.biomaterials.2004.02.001)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biomaterials&title=Development+of+guided+bone+regeneration+membrane+composed+of+beta-tricalcium+phosphate+and+poly+(L-lactide-co-glycolide-coepsilon-caprolactone)+composites&author=M+Kikuchi&author=Y+Koyama&author=T+Yamada&author=Y+Imamura&author=T+Okada&volume=25&issue=28&publication_year=2004&pages=5979-86&pmid=15183612&doi=10.1016/j.biomaterials.2004.02.001&)]

6. Cournil-Henrionnet C, Huselstein C, Wang Y, Galois L, Mainard D, Decot V et al. Phenotypic analysis of cell surface markers and gene expression of human mesenchymal stem cells and chondrocytes during monolayer expansion. Biorheology. 2008;45(3–4):513–26. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836250)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biorheology&title=Phenotypic+analysis+of+cell+surface+markers+and+gene+expression+of+human+mesenchymal+stem+cells+and+chondrocytes+during+monolayer+expansion&author=C+Cournil-Henrionnet&author=C+Huselstein&author=Y+Wang&author=L+Galois&author=D+Mainard&volume=45&issue=3%E2%80%934&publication_year=2008&pages=513-26&pmid=18836250&)]

7. Hubka KM, Dahlin RL, Meretoja VV, Kasper FK, Mikos AG. Enhancing chondrogenic phenotype for cartilage tissue engineering: monoculture and coculture of articular chondrocytes and mesenchymal stem cells. Tissue engineering Part B, Reviews. 2014;20(6):641–54. doi:10.1089/ten.TEB.2014.0034. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4241977/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24834484)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2Ften.TEB.2014.0034)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Tissue+engineering+Part+B,+Reviews&title=Enhancing+chondrogenic+phenotype+for+cartilage+tissue+engineering:+monoculture+and+coculture+of+articular+chondrocytes+and+mesenchymal+stem+cells&author=KM+Hubka&author=RL+Dahlin&author=VV+Meretoja&author=FK+Kasper&author=AG+Mikos&volume=20&issue=6&publication_year=2014&pages=641-54&pmid=24834484&doi=10.1089/ten.TEB.2014.0034&)]

8. Peterson L, Minas T, Brittberg M, Nilsson A, Sjogren-Jansson E, Lindahl A. Two- to 9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. Clin Orthop Relat Res. 2000(374):212–34. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10818982)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin+Orthop+Relat+Res&title=Two-+to+9-year+outcome+after+autologous+chondrocyte+transplantation+of+the+knee&author=L+Peterson&author=T+Minas&author=M+Brittberg&author=A+Nilsson&author=E+Sjogren-Jansson&issue=374&publication_year=2000&pages=212-34&)]

9. Roberts S, McCall IW, Darby AJ, Menage J, Evans H, Harrison PE et al. Autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: monitoring its success by magnetic resonance imaging and histology. Arthritis Res Ther. 2003;5(1):R60–73. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC154433/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12716454)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Arthritis+Res+Ther&title=Autologous+chondrocyte+implantation+for+cartilage+repair:+monitoring+its+success+by+magnetic+resonance+imaging+and+histology&author=S+Roberts&author=IW+McCall&author=AJ+Darby&author=J+Menage&author=H+Evans&volume=5&issue=1&publication_year=2003&pages=R60-73&pmid=12716454&)]

10. Freyria AM, Mallein-Gerin F. Chondrocytes or adult stem cells for cartilage repair: the indisputable role of growth factors. Injury. 2012;43(3):259–65. doi:10.1016/j.injury.2011.05.035. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21696723)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.injury.2011.05.035)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Injury&title=Chondrocytes+or+adult+stem+cells+for+cartilage+repair:+the+indisputable+role+of+growth+factors&author=AM+Freyria&author=F+Mallein-Gerin&volume=43&issue=3&publication_year=2012&pages=259-65&pmid=21696723&doi=10.1016/j.injury.2011.05.035&)]

11. Huey DJ, Hu JC, Athanasiou KA. Unlike bone, cartilage regeneration remains elusive. Science. 2012;338(6109):917–21. doi:10.1126/science.1222454. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4327988/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23161992)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1126%2Fscience.1222454)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Science&title=Unlike+bone,+cartilage+regeneration+remains+elusive&author=DJ+Huey&author=JC+Hu&author=KA+Athanasiou&volume=338&issue=6109&publication_year=2012&pages=917-21&pmid=23161992&doi=10.1126/science.1222454&)]

12. Puetzer JL, Petitte JN, Loboa EG. Comparative review of growth factors for induction of threedimensional in vitro chondrogenesis in human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and adipose tissue. Tissue engineering Part B, Reviews. 2010;16(4):435–44. doi:10.1089/ten.TEB.2009.0705. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20196646)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2Ften.TEB.2009.0705)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Tissue+engineering+Part+B,+Reviews&title=Comparative+review+of+growth+factors+for+induction+of+threedimensional+in+vitro+chondrogenesis+in+human+mesenchymal+stem+cells+isolated+from+bone+marrow+and+adipose+tissue&author=JL+Puetzer&author=JN+Petitte&author=EG+Loboa&volume=16&issue=4&publication_year=2010&pages=435-44&pmid=20196646&doi=10.1089/ten.TEB.2009.0705&)]

13. Park YJ, Kim KH, Lee JY, Ku Y, Lee SJ, Min BM et al. Immobilization of bone morphogenetic protein-2 on a nanofibrous chitosan membrane for enhanced guided bone regeneration. Biotechnol Appl Biochem. 2006;43(Pt 1):17–24. doi:10.1042/BA20050075. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15910285)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1042%2FBA20050075)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biotechnol+Appl+Biochem&title=Immobilization+of+bone+morphogenetic+protein-2+on+a+nanofibrous+chitosan+membrane+for+enhanced+guided+bone+regeneration&author=YJ+Park&author=KH+Kim&author=JY+Lee&author=Y+Ku&author=SJ+Lee&volume=43&issue=Pt+1&publication_year=2006&pages=17-24&pmid=15910285&doi=10.1042/BA20050075&)]

14. Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. J Periodontal Res. 2002;37(4):300–6. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12200975)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Periodontal+Res&title=Platelet-rich+plasma+and+bovine+porous+bone+mineral+combined+with+guided+tissue+regeneration+in+the+treatment+of+intrabony+defects+in+humans&author=PM+Camargo&author=V+Lekovic&author=M+Weinlaender&author=N+Vasilic&author=M+Madzarevic&volume=37&issue=4&publication_year=2002&pages=300-6&pmid=12200975&)]

15. Lee SJ, Park YJ, Park SN, Lee YM, Seol YJ, Ku Y et al. Molded porous poly (L-lactide) membranes for guided bone regeneration with enhanced effects by controlled growth factor release. J Biomed Mater Res. 2001;55(3):295–303. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11255182)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomed+Mater+Res&title=Molded+porous+poly+(L-lactide)+membranes+for+guided+bone+regeneration+with+enhanced+effects+by+controlled+growth+factor+release&author=SJ+Lee&author=YJ+Park&author=SN+Park&author=YM+Lee&author=YJ+Seol&volume=55&issue=3&publication_year=2001&pages=295-303&pmid=11255182&)]

16. Cacciafesta V, Dalstra M, Bosch C, Melsen B, Andreassen TT. Growth hormone treatment promotes guided bone regeneration in rat calvarial defects. Eur J Orthod. 2001;23(6):733–40. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11890068)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Eur+J+Orthod&title=Growth+hormone+treatment+promotes+guided+bone+regeneration+in+rat+calvarial+defects&author=V+Cacciafesta&author=M+Dalstra&author=C+Bosch&author=B+Melsen&author=TT+Andreassen&volume=23&issue=6&publication_year=2001&pages=733-40&pmid=11890068&)]

17. Damien E, Hing K, Saeed S, Revell PA. A preliminary study on the enhancement of the osteointegration of a novel synthetic hydroxyapatite scaffold in vivo. J Biomed Mater Res A. 2003;66(2):241–6. doi:10.1002/jbm.a.10564. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12888993)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjbm.a.10564)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomed+Mater+Res+A&title=A+preliminary+study+on+the+enhancement+of+the+osteointegration+of+a+novel+synthetic+hydroxyapatite+scaffold+in+vivo&author=E+Damien&author=K+Hing&author=S+Saeed&author=PA+Revell&volume=66&issue=2&publication_year=2003&pages=241-6&pmid=12888993&doi=10.1002/jbm.a.10564&)]

18. Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. Cell. 2006;126(4):677–89. doi:10.1016/j.cell.2006.06.044. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16923388)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.cell.2006.06.044)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cell&title=Matrix+elasticity+directs+stem+cell+lineage+specification&author=AJ+Engler&author=S+Sen&author=HL+Sweeney&author=DE+Discher&volume=126&issue=4&publication_year=2006&pages=677-89&pmid=16923388&doi=10.1016/j.cell.2006.06.044&)]

19. Kohavi D, Pollack SR, Brighton C. Short-term effect of guided bone regeneration and electrical stimulation on bone growth in a surgically modelled resorbed dog mandibular ridge. Biomater Artif Cells Immobilization Biotechnol. 1992;20(1): 131–8. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1617083)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biomater+Artif+Cells+Immobilization+Biotechnol&title=Short-term+effect+of+guided+bone+regeneration+and+electrical+stimulation+on+bone+growth+in+a+surgically+modelled+resorbed+dog+mandibular+ridge&author=D+Kohavi&author=SR+Pollack&author=C+Brighton&volume=20&issue=1&publication_year=1992&pages=131-8&pmid=1617083&)]

20. Bonassar LJ, Grodzinsky AJ, Frank EH, Davila SG, Bhaktav NR, Trippel SB. The effect of dynamic compression on the response of articular cartilage to insulin-like growth factor-I. J Orthop Res. 2001;19(1):11–7. doi:10.1016/S0736-0266(00)00004-8. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11332605)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2FS0736-0266(00)00004-8)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Res&title=The+effect+of+dynamic+compression+on+the+response+of+articular+cartilage+to+insulin-like+growth+factor-I&author=LJ+Bonassar&author=AJ+Grodzinsky&author=EH+Frank&author=SG+Davila&author=NR+Bhaktav&volume=19&issue=1&publication_year=2001&pages=11-7&pmid=11332605&doi=10.1016/S0736-0266(00)00004-8&)]

21. Parvizi J, Parpura V, Greenleaf JF, Bolander ME. Calcium signaling is required for ultrasoundstimulated aggrecan synthesis by rat chondrocytes. J Orthop Res. 2002;20(1):51–7. doi:10.1016/S0736-0266(01)00069-9. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11853090)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2FS0736-0266(01)00069-9)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Res&title=Calcium+signaling+is+required+for+ultrasoundstimulated+aggrecan+synthesis+by+rat+chondrocytes&author=J+Parvizi&author=V+Parpura&author=JF+Greenleaf&author=ME+Bolander&volume=20&issue=1&publication_year=2002&pages=51-7&pmid=11853090&doi=10.1016/S0736-0266(01)00069-9&)]

22. Ciombor DM, Lester G, Aaron RK, Neame P, Caterson B. Low frequency EMF regulates chondrocyte differentiation and expression of matrix proteins. J Orthop Res. 2002;20(1):40–50. doi:10.1016/S0736-0266(01)00071-7. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11853089)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2FS0736-0266(01)00071-7)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Res&title=Low+frequency+EMF+regulates+chondrocyte+differentiation+and+expression+of+matrix+proteins&author=DM+Ciombor&author=G+Lester&author=RK+Aaron&author=P+Neame&author=B+Caterson&volume=20&issue=1&publication_year=2002&pages=40-50&pmid=11853089&doi=10.1016/S0736-0266(01)00071-7&)]

23. Chao EY, Inoue N. Biophysical stimulation of bone fracture repair, regeneration and remodelling. Eur Cell Mater. 2003;6:72–84; discussion −5. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14722904)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Eur+Cell+Mater&title=Biophysical+stimulation+of+bone+fracture+repair,+regeneration+and+remodelling&author=EY+Chao&author=N+Inoue&volume=6&publication_year=2003&pages=72-84&pmid=14722904&)]

24. Thompson WR, Scott A, Loghmani MT, Ward SR, Warden SJ. Understanding Mechanobiology: Physical Therapists as a Force in Mechanotherapy and Musculoskeletal Regenerative Rehabilitation. Phys Ther. 2016;96(4):560–9. doi:10.2522/ptj.20150224. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4817213/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26637643)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.2522%2Fptj.20150224)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Phys+Ther&title=Understanding+Mechanobiology:+Physical+Therapists+as+a+Force+in+Mechanotherapy+and+Musculoskeletal+Regenerative+Rehabilitation&author=WR+Thompson&author=A+Scott&author=MT+Loghmani&author=SR+Ward&author=SJ+Warden&volume=96&issue=4&publication_year=2016&pages=560-9&pmid=26637643&doi=10.2522/ptj.20150224&)]

25. Bodle JC, Hanson AD, Loboa EG. Adipose-derived stem cells in functional bone tissue engineering: lessons from bone mechanobiology. Tissue Eng Part B Rev. 2011;17(3): 195–211. doi:10.1089/ten.TEB.2010.0738. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3098956/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21338267)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2Ften.TEB.2010.0738)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Tissue+Eng+Part+B+Rev&title=Adipose-derived+stem+cells+in+functional+bone+tissue+engineering:+lessons+from+bone+mechanobiology&author=JC+Bodle&author=AD+Hanson&author=EG+Loboa&volume=17&issue=3&publication_year=2011&pages=195-211&pmid=21338267&doi=10.1089/ten.TEB.2010.0738&)]

26. Hanson AD, Marvel SW, Bernacki SH, Banes AJ, van Aalst J, Loboa EG. Osteogenic effects of rest inserted and continuous cyclic tensile strain on hASC lines with disparate osteodifferentiation capabilities. Ann Biomed Eng. 2009;37(5):955–65. doi:10.1007/s10439-009-9648-7. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229619)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10439-009-9648-7)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ann+Biomed+Eng&title=Osteogenic+effects+of+rest+inserted+and+continuous+cyclic+tensile+strain+on+hASC+lines+with+disparate+osteodifferentiation+capabilities&author=AD+Hanson&author=SW+Marvel&author=SH+Bernacki&author=AJ+Banes&author=J+van+Aalst&volume=37&issue=5&publication_year=2009&pages=955-65&pmid=19229619&doi=10.1007/s10439-009-9648-7&)]

27. Huang SC, Wu TC, Yu HC, Chen MR, Liu CM, Chiang WS et al. Mechanical strain modulates agerelated changes in the proliferation and differentiation of mouse adipose-derived stromal cells. BMC Cell Biol. 2010;11:18. doi:10.1186/1471-2121-11-18. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2841110/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20219113)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1186%2F1471-2121-11-18)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=BMC+Cell+Biol&title=Mechanical+strain+modulates+agerelated+changes+in+the+proliferation+and+differentiation+of+mouse+adipose-derived+stromal+cells&author=SC+Huang&author=TC+Wu&author=HC+Yu&author=MR+Chen&author=CM+Liu&volume=11&publication_year=2010&pages=18&pmid=20219113&doi=10.1186/1471-2121-11-18&)]

28. Kearney EM, Farrell E, Prendergast PJ, Campbell VA. Tensile strain as a regulator of mesenchymal stem cell osteogenesis. Ann Biomed Eng. 2010;38(5):1767–79. doi:10.1007/s10439-010-9979-4. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20217480)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10439-010-9979-4)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ann+Biomed+Eng&title=Tensile+strain+as+a+regulator+of+mesenchymal+stem+cell+osteogenesis&author=EM+Kearney&author=E+Farrell&author=PJ+Prendergast&author=VA+Campbell&volume=38&issue=5&publication_year=2010&pages=1767-79&pmid=20217480&doi=10.1007/s10439-010-9979-4&)]

29. Teo BK, Ankam S, Chan LY, Yim EK. Nanotopography/mechanical induction of stem-cell differentiation. Methods Cell Biol. 2010;98:241–94. doi:10.1016/S0091-679X(10)98011-4. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20816238)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2FS0091-679X(10)98011-4)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Methods+Cell+Biol&title=Nanotopography/mechanical+induction+of+stem-cell+differentiation&author=BK+Teo&author=S+Ankam&author=LY+Chan&author=EK+Yim&volume=98&publication_year=2010&pages=241-94&pmid=20816238&doi=10.1016/S0091-679X(10)98011-4&)]

30. Isaacson BM, Bloebaum RD. Bone bioelectricity: what have we learned in the past 160 years? J Biomed Mater Res A. 2010;95(4):1270–9. doi:10.1002/jbm.a.32905. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20878899)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjbm.a.32905)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomed+Mater+Res+A&title=Bone+bioelectricity:+what+have+we+learned+in+the+past+160+years&author=BM+Isaacson&author=RD+Bloebaum&volume=95&issue=4&publication_year=2010&pages=1270-9&pmid=20878899&doi=10.1002/jbm.a.32905&)]

31. Frohlich M, Grayson WL, Marolt D, Gimble JM, Kregar-Velikonja N, Vunjak-Novakovic G. Bone grafts engineered from human adipose-derived stem cells in perfusion bioreactor culture. Tissue Eng Part A. 2010;16(1):179–89. doi:10.1089/ten.TEA.2009.0164. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2804768/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19678762)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2Ften.TEA.2009.0164)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Tissue+Eng+Part+A&title=Bone+grafts+engineered+from+human+adipose-derived+stem+cells+in+perfusion+bioreactor+culture&author=M+Frohlich&author=WL+Grayson&author=D+Marolt&author=JM+Gimble&author=N+Kregar-Velikonja&volume=16&issue=1&publication_year=2010&pages=179-89&pmid=19678762&doi=10.1089/ten.TEA.2009.0164&)]

32. Tjabringa GS, Vezeridis PS, Zandieh-Doulabi B, Helder MN, Wuisman PI, Klein-Nulend J. Polyamines modulate nitric oxide production and COX-2 gene expression in response to mechanical loading in human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. Stem Cells. 2006;24(10):2262–9. doi:10.1634/stemcells.2005-0625. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16794268)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1634%2Fstemcells.2005-0625)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Stem+Cells&title=Polyamines+modulate+nitric+oxide+production+and+COX-2+gene+expression+in+response+to+mechanical+loading+in+human+adipose+tissue-derived+mesenchymal+stem+cells&author=GS+Tjabringa&author=PS+Vezeridis&author=B+Zandieh-Doulabi&author=MN+Helder&author=PI+Wuisman&volume=24&issue=10&publication_year=2006&pages=2262-9&pmid=16794268&doi=10.1634/stemcells.2005-0625&)]

33. Liu L, Yuan W, Wang J. Mechanisms for osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells induced by fluid shear stress. Biomech Model Mechanobiol. 2010;9(6):659–70. doi:10.1007/s10237-010-0206-x. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20309603)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10237-010-0206-x)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biomech+Model+Mechanobiol&title=Mechanisms+for+osteogenic+differentiation+of+human+mesenchymal+stem+cells+induced+by+fluid+shear+stress&author=L+Liu&author=W+Yuan&author=J+Wang&volume=9&issue=6&publication_year=2010&pages=659-70&pmid=20309603&doi=10.1007/s10237-010-0206-x&)]

34. Jessop HL, Rawlinson SC, Pitsillides AA, Lanyon LE. Mechanical strain and fluid movement both activate extracellular regulated kinase (ERK) in osteoblast-like cells but via different signaling pathways. Bone. 2002;31(1):186–94. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12110433)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Bone&title=Mechanical+strain+and+fluid+movement+both+activate+extracellular+regulated+kinase+(ERK)+in+osteoblast-like+cells+but+via+different+signaling+pathways&author=HL+Jessop&author=SC+Rawlinson&author=AA+Pitsillides&author=LE+Lanyon&volume=31&issue=1&publication_year=2002&pages=186-94&pmid=12110433&)]

35. Hynes RO. Integrins: a family of cell surface receptors. Cell. 1987;48(4):549–54. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3028640)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cell&title=Integrins:+a+family+of+cell+surface+receptors&author=RO+Hynes&volume=48&issue=4&publication_year=1987&pages=549-54&pmid=3028640&)]

36. Ingber DE. Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction. Annu Rev Physiol. 1997;59:575–99. doi:10.1146/annurev.physiol.59.1.575. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9074778)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1146%2Fannurev.physiol.59.1.575)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Annu+Rev+Physiol&title=Tensegrity:+the+architectural+basis+of+cellular+mechanotransduction&author=DE+Ingber&volume=59&publication_year=1997&pages=575-99&pmid=9074778&doi=10.1146/annurev.physiol.59.1.575&)]

37. Wang N, Tytell JD, Ingber DE. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus. Nat Rev Mol Cell Biol. 2009;10(1):75–82. doi:10.1038/nrm2594. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19197334)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1038%2Fnrm2594)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Nat+Rev+Mol+Cell+Biol&title=Mechanotransduction+at+a+distance:+mechanically+coupling+the+extracellular+matrix+with+the+nucleus&author=N+Wang&author=JD+Tytell&author=DE+Ingber&volume=10&issue=1&publication_year=2009&pages=75-82&pmid=19197334&doi=10.1038/nrm2594&)]

38. Thompson WR, Guilluy C, Xie Z, Sen B, Brobst KE, Yen SS et al. Mechanically activated Fyn utilizes mTORC2 to regulate RhoA and adipogenesis in mesenchymal stem cells. Stem Cells. 2013;31(11):2528–37. doi:10.1002/stem.1476. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4040149/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23836527)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fstem.1476)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Stem+Cells&title=Mechanically+activated+Fyn+utilizes+mTORC2+to+regulate+RhoA+and+adipogenesis+in+mesenchymal+stem+cells&author=WR+Thompson&author=C+Guilluy&author=Z+Xie&author=B+Sen&author=KE+Brobst&volume=31&issue=11&publication_year=2013&pages=2528-37&pmid=23836527&doi=10.1002/stem.1476&)]

39. Leckband DE, le Duc Q, Wang N, de Rooij J. Mechanotransduction at cadherin-mediated adhesions. Curr Opin Cell Biol. 2011;23(5):523–30. doi:10.1016/j.ceb.2011.08.003. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890337)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ceb.2011.08.003)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Curr+Opin+Cell+Biol&title=Mechanotransduction+at+cadherin-mediated+adhesions&author=DE+Leckband&author=Q+le+Duc&author=N+Wang&author=J+de+Rooij&volume=23&issue=5&publication_year=2011&pages=523-30&pmid=21890337&doi=10.1016/j.ceb.2011.08.003&)]

40. Thompson WR, Majid AS, Czymmek KJ, Ruff AL, Garcia J, Duncan RL et al. Association of the alpha(2)delta(1) subunit with Ca(v)3.2 enhances membrane expression and regulates mechanically induced ATP release in MLO-Y4 osteocytes. J Bone Miner Res. 2011;26(9):2125–39. doi:10.1002/jbmr.437. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4478606/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21638318)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjbmr.437)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Bone+Miner+Res&title=3.2+enhances+membrane+expression+and+regulates+mechanically+induced+ATP+release+in+MLO-Y4+osteocytes&author=WR+Thompson&author=AS+Majid&author=KJ+Czymmek&author=AL+Ruff&author=J+Garcia&volume=26&issue=9&publication_year=2011&pages=2125-39&pmid=21638318&doi=10.1002/jbmr.437&)]

41. Srinivasan PP, Parajuli A, Price C, Wang L, Duncan RL, Kirn-Safran CB. Inhibition of T-Type Voltage Sensitive Calcium Channel Reduces Load-Induced OA in Mice and Suppresses the Catabolic Effect of Bone Mechanical Stress on Chondrocytes. PLoS One. 2015;10(5):e0127290. doi:10.1371/journal.pone.0127290. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4444170/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26011709)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0127290)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=PLoS+One&title=Inhibition+of+T-Type+Voltage+Sensitive+Calcium+Channel+Reduces+Load-Induced+OA+in+Mice+and+Suppresses+the+Catabolic+Effect+of+Bone+Mechanical+Stress+on+Chondrocytes&author=PP+Srinivasan&author=A+Parajuli&author=C+Price&author=L+Wang&author=RL+Duncan&volume=10&issue=5&publication_year=2015&pages=e0127290&pmid=26011709&doi=10.1371/journal.pone.0127290&)]

42. Foulds IS, Barker AT. Human skin battery potentials and their possible role in wound healing. Br J Dermatol. 1983;109(5):515–22. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6639877)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Br+J+Dermatol&title=Human+skin+battery+potentials+and+their+possible+role+in+wound+healing&author=IS+Foulds&author=AT+Barker&volume=109&issue=5&publication_year=1983&pages=515-22&pmid=6639877&)]

43. Song B, Zhao M, Forrester JV, McCaig CD. Electrical cues regulate the orientation and frequency of cell division and the rate of wound healing in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(21):13577–82. doi:10.1073/pnas.202235299. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC129716/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12368473)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1073%2Fpnas.202235299)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Proc+Natl+Acad+Sci+U+S+A&title=Electrical+cues+regulate+the+orientation+and+frequency+of+cell+division+and+the+rate+of+wound+healing+in+vivo&author=B+Song&author=M+Zhao&author=JV+Forrester&author=CD+McCaig&volume=99&issue=21&publication_year=2002&pages=13577-82&pmid=12368473&doi=10.1073/pnas.202235299&)]

44. Ryaby JT. Clinical effects of electromagnetic and electric fields on fracture healing. Clin Orthop Relat Res. 1998(355 Suppl):S205–15. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9917640)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin+Orthop+Relat+Res&title=Clinical+effects+of+electromagnetic+and+electric+fields+on+fracture+healing&author=JT+Ryaby&issue=355+Suppl&publication_year=1998&pages=S205-15&pmid=9917640&)]

45. Manjhi J, Mathur R, Behari J. Effect of low level capacitive-coupled pulsed electric field stimulation on mineral profile of weight-bearing bones in ovariectomized rats. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2010;92(1):189–95. doi:10.1002/jbm.b.31505. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19810112)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjbm.b.31505)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomed+Mater+Res+B+Appl+Biomater&title=Effect+of+low+level+capacitive-coupled+pulsed+electric+field+stimulation+on+mineral+profile+of+weight-bearing+bones+in+ovariectomized+rats&author=J+Manjhi&author=R+Mathur&author=J+Behari&volume=92&issue=1&publication_year=2010&pages=189-95&pmid=19810112&doi=10.1002/jbm.b.31505&)]

46. Aaron RK, Ciombor DM, Simon BJ. Treatment of nonunions with electric and electromagnetic fields. Clin Orthop Relat Res. 2004(419):21–9. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15021127)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin+Orthop+Relat+Res&title=Treatment+of+nonunions+with+electric+and+electromagnetic+fields&author=RK+Aaron&author=DM+Ciombor&author=BJ+Simon&issue=419&publication_year=2004&pages=21-9&pmid=15021127&)]

47. Itoh S, Nakamura S, Nakamura M, Shinomiya K, Yamashita K. Enhanced bone ingrowth into hydroxyapatite with interconnected pores by Electrical Polarization. Biomaterials. 2006;27(32):5572–9. doi:10.1016/j.biomaterials.2006.07.007. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16876861)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.biomaterials.2006.07.007)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biomaterials&title=Enhanced+bone+ingrowth+into+hydroxyapatite+with+interconnected+pores+by+Electrical+Polarization&author=S+Itoh&author=S+Nakamura&author=M+Nakamura&author=K+Shinomiya&author=K+Yamashita&volume=27&issue=32&publication_year=2006&pages=5572-9&pmid=16876861&doi=10.1016/j.biomaterials.2006.07.007&)]

48. Nakamura M, Nagai A, Tanaka Y, Sekijima Y, Yamashita K. Polarized hydroxyapatite promotes spread and motility of osteoblastic cells. J Biomed Mater Res A. 2010;92(2):783–90. doi:10.1002/jbm.a.32404. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19274714)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjbm.a.32404)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomed+Mater+Res+A&title=Polarized+hydroxyapatite+promotes+spread+and+motility+of+osteoblastic+cells&author=M+Nakamura&author=A+Nagai&author=Y+Tanaka&author=Y+Sekijima&author=K+Yamashita&volume=92&issue=2&publication_year=2010&pages=783-90&pmid=19274714&doi=10.1002/jbm.a.32404&)]

49. Nakamura M, Sekijima Y, Nakamura S, Kobayashi T, Niwa K, Yamashita K. Role of blood coagulation components as intermediators of high osteoconductivity of electrically polarized hydroxyapatite. J Biomed Mater Res A. 2006;79(3):627–34. doi:10.1002/jbm.a.30827. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16826598)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjbm.a.30827)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomed+Mater+Res+A&title=Role+of+blood+coagulation+components+as+intermediators+of+high+osteoconductivity+of+electrically+polarized+hydroxyapatite&author=M+Nakamura&author=Y+Sekijima&author=S+Nakamura&author=T+Kobayashi&author=K+Niwa&volume=79&issue=3&publication_year=2006&pages=627-34&pmid=16826598&doi=10.1002/jbm.a.30827&)]

50. Nakamura S, Kobayashi T, Nakamura M, Itoh S, Yamashita K. Electrostatic surface charge acceleration of bone ingrowth of porous hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate ceramics. J Biomed Mater Res A. 2010;92(1):267–75. doi:10.1002/jbm.a.32354. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19180523)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjbm.a.32354)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomed+Mater+Res+A&title=Electrostatic+surface+charge+acceleration+of+bone+ingrowth+of+porous+hydroxyapatite/beta-tricalcium+phosphate+ceramics&author=S+Nakamura&author=T+Kobayashi&author=M+Nakamura&author=S+Itoh&author=K+Yamashita&volume=92&issue=1&publication_year=2010&pages=267-75&pmid=19180523&doi=10.1002/jbm.a.32354&)]

51. Finke B, Luethen F, Schroeder K, Mueller PD, Bergemann C, Frant M et al. The effect of positively charged plasma polymerization on initial osteoblastic focal adhesion on titanium surfaces. Biomaterials. 2007;28(30):4521–34. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.06.028. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628662)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.biomaterials.2007.06.028)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biomaterials&title=The+effect+of+positively+charged+plasma+polymerization+on+initial+osteoblastic+focal+adhesion+on+titanium+surfaces&author=B+Finke&author=F+Luethen&author=K+Schroeder&author=PD+Mueller&author=C+Bergemann&volume=28&issue=30&publication_year=2007&pages=4521-34&pmid=17628662&doi=10.1016/j.biomaterials.2007.06.028&)]

52. Aaron RK, Boyan BD, Ciombor DM, Schwartz Z, Simon BJ. Stimulation of growth factor synthesis by electric and electromagnetic fields. Clin Orthop Relat Res. 2004(419):30–7. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15021128)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin+Orthop+Relat+Res&title=Stimulation+of+growth+factor+synthesis+by+electric+and+electromagnetic+fields&author=RK+Aaron&author=BD+Boyan&author=DM+Ciombor&author=Z+Schwartz&author=BJ+Simon&issue=419&publication_year=2004&pages=30-7&)]

53. Stains JP, Civitelli R. Cell-to-cell interactions in bone. Biochem Biophys Res Commun. 2005;328(3):721–7. doi:10.1016/j.bbrc.2004.11.078. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15694406)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bbrc.2004.11.078)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biochem+Biophys+Res+Commun&title=Cell-to-cell+interactions+in+bone&author=JP+Stains&author=R+Civitelli&volume=328&issue=3&publication_year=2005&pages=721-7&pmid=15694406&doi=10.1016/j.bbrc.2004.11.078&)]

54. Adey WR. Biological effects of electromagnetic fields. J Cell Biochem. 1993;51(4):410–6. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8388394)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Cell+Biochem&title=Biological+effects+of+electromagnetic+fields&author=WR+Adey&volume=51&issue=4&publication_year=1993&pages=410-6&pmid=8388394&)]

55. Orr AW, Helmke BP, Blackman BR, Schwartz MA. Mechanisms of mechanotransduction. Dev Cell. 2006;10(1):11–20. doi:10.1016/j.devcel.2005.12.006. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16399074)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.devcel.2005.12.006)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Dev+Cell&title=Mechanisms+of+mechanotransduction&author=AW+Orr&author=BP+Helmke&author=BR+Blackman&author=MA+Schwartz&volume=10&issue=1&publication_year=2006&pages=11-20&pmid=16399074&doi=10.1016/j.devcel.2005.12.006&)]

56. Kotwal A, Schmidt CE. Electrical stimulation alters protein adsorption and nerve cell interactions with electrically conducting biomaterials. Biomaterials. 2001;22(10):1055–64. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352099)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biomaterials&title=Electrical+stimulation+alters+protein+adsorption+and+nerve+cell+interactions+with+electrically+conducting+biomaterials&author=A+Kotwal&author=CE+Schmidt&volume=22&issue=10&publication_year=2001&pages=1055-64&pmid=11352099&)]

57. Fioravanti A, Nerucci F, Collodel G, Markoll R, Marcolongo R. Biochemical and morphological study of human articular chondrocytes cultivated in the presence of pulsed signal therapy. Ann Rheum Dis. 2002;61(11):1032–3. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1753927/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12379533)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ann+Rheum+Dis&title=Biochemical+and+morphological+study+of+human+articular+chondrocytes+cultivated+in+the+presence+of+pulsed+signal+therapy&author=A+Fioravanti&author=F+Nerucci&author=G+Collodel&author=R+Markoll&author=R+Marcolongo&volume=61&issue=11&publication_year=2002&pages=1032-3&pmid=12379533&)]

58. Zhuang H, Wang W, Seldes RM, Tahernia AD, Fan H, Brighton CT. Electrical stimulation induces the level of TGF-beta1 mRNA in osteoblastic cells by a mechanism involving calcium/calmodulin pathway. Biochem Biophys Res Commun. 1997;237(2):225–9. doi:10.1006/bbrc.1997.7118. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9268690)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1006%2Fbbrc.1997.7118)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biochem+Biophys+Res+Commun&title=Electrical+stimulation+induces+the+level+of+TGF-beta1+mRNA+in+osteoblastic+cells+by+a+mechanism+involving+calcium/calmodulin+pathway&author=H+Zhuang&author=W+Wang&author=RM+Seldes&author=AD+Tahernia&author=H+Fan&volume=237&issue=2&publication_year=1997&pages=225-9&pmid=9268690&doi=10.1006/bbrc.1997.7118&)]

59. Bodamyali T, Bhatt B, Hughes FJ, Winrow VR, Kanczler JM, Simon B et al. Pulsed electromagnetic fields simultaneously induce osteogenesis and upregulate transcription of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in rat osteoblasts in vitro. Biochem Biophys Res Commun. 1998;250(2):458–61. doi:10.1006/bbrc.1998.9243. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753652)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1006%2Fbbrc.1998.9243)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biochem+Biophys+Res+Commun&title=Pulsed+electromagnetic+fields+simultaneously+induce+osteogenesis+and+upregulate+transcription+of+bone+morphogenetic+proteins+2+and+4+in+rat+osteoblasts+in+vitro&author=T+Bodamyali&author=B+Bhatt&author=FJ+Hughes&author=VR+Winrow&author=JM+Kanczler&volume=250&issue=2&publication_year=1998&pages=458-61&pmid=9753652&doi=10.1006/bbrc.1998.9243&)]

60. Tong J, Sun L, Zhu B, Fan Y, Ma X, Yu L et al. Pulsed electromagnetic fields promote the proliferation and differentiation of osteoblasts by reinforcing intracellular calcium transients. Bioelectromagnetics. 2017;38(7):541–9. doi:10.1002/bem.22076. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28833306)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fbem.22076)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Bioelectromagnetics&title=Pulsed+electromagnetic+fields+promote+the+proliferation+and+differentiation+of+osteoblasts+by+reinforcing+intracellular+calcium+transients&author=J+Tong&author=L+Sun&author=B+Zhu&author=Y+Fan&author=X+Ma&volume=38&issue=7&publication_year=2017&pages=541-9&pmid=28833306&doi=10.1002/bem.22076&)]

61. Zhou J, He H, Yang L, Chen S, Guo H, Xia L et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on bone mass and Wnt/beta-catenin signaling pathway in ovariectomized rats. Arch Med Res. 2012;43(4):274–82. doi:10.1016/j.arcmed.2012.06.002. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22704852)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.arcmed.2012.06.002)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Arch+Med+Res&title=Effects+of+pulsed+electromagnetic+fields+on+bone+mass+and+Wnt/beta-catenin+signaling+pathway+in+ovariectomized+rats&author=J+Zhou&author=H+He&author=L+Yang&author=S+Chen&author=H+Guo&volume=43&issue=4&publication_year=2012&pages=274-82&pmid=22704852&doi=10.1016/j.arcmed.2012.06.002&)]

62. Lei T, Liang Z, Li F, Tang C, Xie K, Wang P et al. Pulsed electromagnetic fields (PEMF) attenuate changes in vertebral bone mass, architecture and strength in ovariectomized mice. Bone. 2018;108:10–9. doi:10.1016/j.bone.2017.12.008. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29229438)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bone.2017.12.008)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Bone&title=attenuate+changes+in+vertebral+bone+mass,+architecture+and+strength+in+ovariectomized+mice&author=T+Lei&author=Z+Liang&author=F+Li&author=C+Tang&author=K+Xie&volume=108&publication_year=2018&pages=10-9&pmid=29229438&doi=10.1016/j.bone.2017.12.008&)]

63. Ehnert S, Fentz AK, Schreiner A, Birk J, Wilbrand B, Ziegler P et al. Extremely low frequency pulsed electromagnetic fields cause antioxidative defense mechanisms in human osteoblasts via induction of \*O2(−) and H2O2. Sci Rep. 2017;7(1):14544. doi:10.1038/s41598-017-14983-9. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5673962/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29109418)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1038%2Fs41598-017-14983-9)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Sci+Rep&title=Extremely+low+frequency+pulsed+electromagnetic+fields+cause+antioxidative+defense+mechanisms+in+human+osteoblasts+via+induction+of+*O2(%E2%88%92)+and+H2O2&author=S+Ehnert&author=AK+Fentz&author=A+Schreiner&author=J+Birk&author=B+Wilbrand&volume=7&issue=1&publication_year=2017&pages=14544&pmid=29109418&doi=10.1038/s41598-017-14983-9&)]

64. Ehnert S, Falldorf K, Fentz AK, Ziegler P, Schroter S, Freude T et al. Primary human osteoblasts with reduced alkaline phosphatase and matrix mineralization baseline capacity are responsive to extremely low frequency pulsed electromagnetic field exposure—Clinical implication possible. Bone Rep. 2015;3:48–56. doi:10.1016/j.bonr.2015.08.002. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5365212/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28377966)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bonr.2015.08.002)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Bone+Rep&title=Primary+human+osteoblasts+with+reduced+alkaline+phosphatase+and+matrix+mineralization+baseline+capacity+are+responsive+to+extremely+low+frequency+pulsed+electromagnetic+field+exposure%E2%80%94Clinical+implication+possible&author=S+Ehnert&author=K+Falldorf&author=AK+Fentz&author=P+Ziegler&author=S+Schroter&volume=3&publication_year=2015&pages=48-56&pmid=28377966&doi=10.1016/j.bonr.2015.08.002&)]

65. Dimitriou R, Babis GC. Biomaterial osseointegration enhancement with biophysical stimulation. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2007;7(3):253–65. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947809)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Musculoskelet+Neuronal+Interact&title=Biomaterial+osseointegration+enhancement+with+biophysical+stimulation&author=R+Dimitriou&author=GC+Babis&volume=7&issue=3&publication_year=2007&pages=253-65&pmid=17947809&)]

66. Hammerick KE, James AW, Huang Z, Prinz FB, Longaker MT. Pulsed direct current electric fields enhance osteogenesis in adipose-derived stromal cells. Tissue Eng Part A. 2010;16(3):917–31. doi:10.1089/ten.TEA.2009.0267. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2862617/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19824802)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2Ften.TEA.2009.0267)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Tissue+Eng+Part+A&title=Pulsed+direct+current+electric+fields+enhance+osteogenesis+in+adipose-derived+stromal+cells&author=KE+Hammerick&author=AW+James&author=Z+Huang&author=FB+Prinz&author=MT+Longaker&volume=16&issue=3&publication_year=2010&pages=917-31&pmid=19824802&doi=10.1089/ten.TEA.2009.0267&)]

67. McCullen SD, McQuilling JP, Grossfeld RM, Lubischer JL, Clarke LI, Loboa EG. Application of low-frequency alternating current electric fields via interdigitated electrodes: effects on cellular viability, cytoplasmic calcium, and osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. Tissue Eng Part C Methods. 2010;16(6):1377–86. doi:10.1089/ten.TEC.2009.0751. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3003917/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20367249)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2Ften.TEC.2009.0751)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Tissue+Eng+Part+C+Methods&title=Application+of+low-frequency+alternating+current+electric+fields+via+interdigitated+electrodes:+effects+on+cellular+viability,+cytoplasmic+calcium,+and+osteogenic+differentiation+of+human+adipose-derived+stem+cells&author=SD+McCullen&author=JP+McQuilling&author=RM+Grossfeld&author=JL+Lubischer&author=LI+Clarke&volume=16&issue=6&publication_year=2010&pages=1377-86&pmid=20367249&doi=10.1089/ten.TEC.2009.0751&)]

68. Victoria G, Petrisor B, Drew B, Dick D. Bone stimulation for fracture healing: What’s all the fuss? Indian J Orthop. 2009;43(2):117–20. doi:10.4103/0019-5413.50844. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2762251/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19838359)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.4103%2F0019-5413.50844)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Indian+J+Orthop&title=Bone+stimulation+for+fracture+healing:+What%E2%80%99s+all+the+fuss?&author=G+Victoria&author=B+Petrisor&author=B+Drew&author=D+Dick&volume=43&issue=2&publication_year=2009&pages=117-20&pmid=19838359&doi=10.4103/0019-5413.50844&)]

69. Panagopoulos DJ, Karabarbounis A, Margaritis LH. Mechanism for action of electromagnetic fields on cells. Biochem Biophys Res Commun. 2002;298(1):95–102. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12379225)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biochem+Biophys+Res+Commun&title=Mechanism+for+action+of+electromagnetic+fields+on+cells&author=DJ+Panagopoulos&author=A+Karabarbounis&author=LH+Margaritis&volume=298&issue=1&publication_year=2002&pages=95-102&pmid=12379225&)]

70. Ross CL, Siriwardane M, Almeida-Porada G, Porada CD, Brink P, Christ GJ et al. The effect of lowfrequency electromagnetic field on human bone marrow stem/progenitor cell differentiation. Stem Cell Res. 2015;15(1):96–108. doi:10.1016/j.scr.2015.04.009. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516580/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26042793)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.scr.2015.04.009)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Stem+Cell+Res&title=The+effect+of+lowfrequency+electromagnetic+field+on+human+bone+marrow+stem/progenitor+cell+differentiation&author=CL+Ross&author=M+Siriwardane&author=G+Almeida-Porada&author=CD+Porada&author=P+Brink&volume=15&issue=1&publication_year=2015&pages=96-108&pmid=26042793&doi=10.1016/j.scr.2015.04.009&)]

71. Funk RH, Monsees T, Ozkucur N. Electromagnetic effects—From cell biology to medicine. Prog Histochem Cytochem. 2009;43(4):177–264. doi:10.1016/j.proghi.2008.07.001. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19167986)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.proghi.2008.07.001)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Prog+Histochem+Cytochem&title=Electromagnetic+effects%E2%80%94From+cell+biology+to+medicine&author=RH+Funk&author=T+Monsees&author=N+Ozkucur&volume=43&issue=4&publication_year=2009&pages=177-264&pmid=19167986&doi=10.1016/j.proghi.2008.07.001&)]

72. Cifra M, Fields JZ, Farhadi A. Electromagnetic cellular interactions. Prog Biophys Mol Biol.2011;105(3):223–46. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2010.07.003. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674588)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.pbiomolbio.2010.07.003)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Prog+Biophys+Mol+Biol&title=Electromagnetic+cellular+interactions&author=M+Cifra&author=JZ+Fields&author=A+Farhadi&volume=105&issue=3&publication_year=2011&pages=223-46&pmid=20674588&doi=10.1016/j.pbiomolbio.2010.07.003&)]

73. Buchtala V [Present state of ultrasound therapy]. Dia Med. 1950;22(70):2944–50. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14793300)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Dia+Med&title=%5bPresent+state+of+ultrasound+therapy%5d&author=V+Buchtala&volume=22&issue=70&publication_year=1950&pages=2944-50&pmid=14793300&)]

74. Claes L, Willie B. The enhancement of bone regeneration by ultrasound. Prog Biophys Mol Biol. 2007;93(1–3):384–98. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.021. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16934857)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.pbiomolbio.2006.07.021)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Prog+Biophys+Mol+Biol&title=The+enhancement+of+bone+regeneration+by+ultrasound&author=L+Claes&author=B+Willie&volume=93&issue=1%E2%80%933&publication_year=2007&pages=384-98&pmid=16934857&doi=10.1016/j.pbiomolbio.2006.07.021&)]

75. Jung YJ, Kim R, Ham HJ, Park SI, Lee MY, Kim J et al. Focused low-intensity pulsed ultrasound enhances bone regeneration in rat calvarial bone defect through enhancement of cell proliferation. Ultrasound Med Biol. 2015;41(4):999–1007. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.008. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25701528)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ultrasmedbio.2014.11.008)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasound+Med+Biol&title=Focused+low-intensity+pulsed+ultrasound+enhances+bone+regeneration+in+rat+calvarial+bone+defect+through+enhancement+of+cell+proliferation&author=YJ+Jung&author=R+Kim&author=HJ+Ham&author=SI+Park&author=MY+Lee&volume=41&issue=4&publication_year=2015&pages=999-1007&pmid=25701528&doi=10.1016/j.ultrasmedbio.2014.11.008&)]

76. Saito M, Fujii K, Tanaka T, Soshi S. Effect of low- and high-intensity pulsed ultrasound on collagen post-translational modifications in MC3T3-E1 osteoblasts. Calcif Tissue Int. 2004;75(5):384–95. doi:10.1007/s00223-004-0292-9. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592795)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00223-004-0292-9)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Calcif+Tissue+Int&title=Effect+of+low-+and+high-intensity+pulsed+ultrasound+on+collagen+post-translational+modifications+in+MC3T3-E1+osteoblasts&author=M+Saito&author=K+Fujii&author=T+Tanaka&author=S+Soshi&volume=75&issue=5&publication_year=2004&pages=384-95&pmid=15592795&doi=10.1007/s00223-004-0292-9&)]

77. Sheyn D, Kimelman-Bleich N, Pelled G, Zilberman Y, Gazit D, Gazit Z. Ultrasound-based nonviral gene delivery induces bone formation in vivo. Gene Ther. 2008;15(4):257–66. doi:10.1038/sj.gt.3303070. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18033309)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1038%2Fsj.gt.3303070)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Gene+Ther&title=Ultrasound-based+nonviral+gene+delivery+induces+bone+formation+in+vivo&author=D+Sheyn&author=N+Kimelman-Bleich&author=G+Pelled&author=Y+Zilberman&author=D+Gazit&volume=15&issue=4&publication_year=2008&pages=257-66&pmid=18033309&doi=10.1038/sj.gt.3303070&)]

78. Angle SR, Sena K, Sumner DR, Virdi AS. Osteogenic differentiation of rat bone marrow stromal cells by various intensities of low-intensity pulsed ultrasound. Ultrasonics. 2011;51(3):281–8. doi:10.1016/j.ultras.2010.09.004. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20965537)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ultras.2010.09.004)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasonics&title=Osteogenic+differentiation+of+rat+bone+marrow+stromal+cells+by+various+intensities+of+low-intensity+pulsed+ultrasound&author=SR+Angle&author=K+Sena&author=DR+Sumner&author=AS+Virdi&volume=51&issue=3&publication_year=2011&pages=281-8&pmid=20965537&doi=10.1016/j.ultras.2010.09.004&)]

79. Suzuki A, Takayama T, Suzuki N, Sato M, Fukuda T, Ito K. Daily low-intensity pulsed ultrasoundmediated osteogenic differentiation in rat osteoblasts. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2009;41(2):108–15. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19204827)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Acta+Biochim+Biophys+Sin+(Shanghai)&title=Daily+low-intensity+pulsed+ultrasoundmediated+osteogenic+differentiation+in+rat+osteoblasts&author=A+Suzuki&author=T+Takayama&author=N+Suzuki&author=M+Sato&author=T+Fukuda&volume=41&issue=2&publication_year=2009&pages=108-15&pmid=19204827&)]

80. Yang RS, Lin WL, Chen YZ, Tang CH, Huang TH, Lu BY et al. Regulation by ultrasound treatment on the integrin expression and differentiation of osteoblasts. Bone. 2005;36(2):276–83. doi:10.1016/j.bone.2004.10.009. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780953)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bone.2004.10.009)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Bone&title=Regulation+by+ultrasound+treatment+on+the+integrin+expression+and+differentiation+of+osteoblasts&author=RS+Yang&author=WL+Lin&author=YZ+Chen&author=CH+Tang&author=TH+Huang&volume=36&issue=2&publication_year=2005&pages=276-83&pmid=15780953&doi=10.1016/j.bone.2004.10.009&)]

81. Unsworth J, Kaneez S, Harris S, Ridgway J, Fenwick S, Chenery D et al. Pulsed low intensity ultrasound enhances mineralisation in preosteoblast cells. Ultrasound Med Biol. 2007;33(9): 1468–74. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2006.12.003. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17686570)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ultrasmedbio.2006.12.003)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasound+Med+Biol&title=Pulsed+low+intensity+ultrasound+enhances+mineralisation+in+preosteoblast+cells&author=J+Unsworth&author=S+Kaneez&author=S+Harris&author=J+Ridgway&author=S+Fenwick&volume=33&issue=9&publication_year=2007&pages=1468-74&pmid=17686570&doi=10.1016/j.ultrasmedbio.2006.12.003&)]

82. Dalla-Bona DA, Tanaka E, Oka H, Yamano E, Kawai N, Miyauchi M et al. Effects of ultrasound on cementoblast metabolism in vitro. Ultrasound Med Biol. 2006;32(6):943–8. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2006.01.015. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16785015)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ultrasmedbio.2006.01.015)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasound+Med+Biol&title=Effects+of+ultrasound+on+cementoblast+metabolism+in+vitro&author=DA+Dalla-Bona&author=E+Tanaka&author=H+Oka&author=E+Yamano&author=N+Kawai&volume=32&issue=6&publication_year=2006&pages=943-8&pmid=16785015&doi=10.1016/j.ultrasmedbio.2006.01.015&)]

83. Ren L, Yang Z, Song J, Wang Z, Deng F, Li W. Involvement of p38 MAPK pathway in low intensity pulsed ultrasound induced osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells. Ultrasonics. 2013;53(3):686–90. doi:10.1016/j.ultras.2012.10.008. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23176762)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ultras.2012.10.008)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasonics&title=Involvement+of+p38+MAPK+pathway+in+low+intensity+pulsed+ultrasound+induced+osteogenic+differentiation+of+human+periodontal+ligament+cells&author=L+Ren&author=Z+Yang&author=J+Song&author=Z+Wang&author=F+Deng&volume=53&issue=3&publication_year=2013&pages=686-90&pmid=23176762&doi=10.1016/j.ultras.2012.10.008&)]

84. Bandow K, Nishikawa Y, Ohnishi T, Kakimoto K, Soejima K, Iwabuchi S et al. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) induces RANKL, MCP-1, and MIP-1beta expression in osteoblasts through the angiotensin II type 1 receptor. J Cell Physiol. 2007;211(2):392–8. doi:10.1002/jcp.20944. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167786)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjcp.20944)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Cell+Physiol&title=Low-intensity+pulsed+ultrasound+(LIPUS)+induces+RANKL,+MCP-1,+and+MIP-1beta+expression+in+osteoblasts+through+the+angiotensin+II+type+1+receptor&author=K+Bandow&author=Y+Nishikawa&author=T+Ohnishi&author=K+Kakimoto&author=K+Soejima&volume=211&issue=2&publication_year=2007&pages=392-8&pmid=17167786&doi=10.1002/jcp.20944&)]

85. Wang FS, Kuo YR, Wang CJ, Yang KD, Chang PR, Huang YT et al. Nitric oxide mediates ultrasound-induced hypoxia-inducible factor-1alpha activation and vascular endothelial growth factor-A expression in human osteoblasts. Bone. 2004;35(1):114–23. doi:10.1016/j.bone.2004.02.012. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15207747)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bone.2004.02.012)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Bone&title=Nitric+oxide+mediates+ultrasound-induced+hypoxia-inducible+factor-1alpha+activation+and+vascular+endothelial+growth+factor-A+expression+in+human+osteoblasts&author=FS+Wang&author=YR+Kuo&author=CJ+Wang&author=KD+Yang&author=PR+Chang&volume=35&issue=1&publication_year=2004&pages=114-23&pmid=15207747&doi=10.1016/j.bone.2004.02.012&)]

86. Ito M, Azuma Y, Ohta T, Komoriya K. Effects of ultrasound and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on growth factor secretion in co-cultures of osteoblasts and endothelial cells. Ultrasound Med Biol. 2000;26(1):161–6. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10687804)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasound+Med+Biol&title=Effects+of+ultrasound+and+1,25-dihydroxyvitamin+D3+on+growth+factor+secretion+in+co-cultures+of+osteoblasts+and+endothelial+cells&author=M+Ito&author=Y+Azuma&author=T+Ohta&author=K+Komoriya&volume=26&issue=1&publication_year=2000&pages=161-6&pmid=10687804&)]

87. Kim TH, Oh SH, Na SY, Chun SY, Lee JH. Effect of biological/physical stimulation on guided bone regeneration through asymmetrically porous membrane. J Biomed Mater Res A. 2012;100(6):1512–20. doi:10.1002/jbm.a.34086. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408081)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjbm.a.34086)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomed+Mater+Res+A&title=Effect+of+biological/physical+stimulation+on+guided+bone+regeneration+through+asymmetrically+porous+membrane&author=TH+Kim&author=SH+Oh&author=SY+Na&author=SY+Chun&author=JH+Lee&volume=100&issue=6&publication_year=2012&pages=1512-20&pmid=22408081&doi=10.1002/jbm.a.34086&)]

88. Lee SY, Koh A, Niikura T, Oe K, Koga T, Dogaki Y et al. Low-intensity pulsed ultrasound enhances BMP-7-induced osteogenic differentiation of human fracture hematoma-derived progenitor cells in vitro.J Orthop Trauma. 2013;27(1):29–33. doi:10.1097/BOT.0b013e3182519492. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22549031)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1097%2FBOT.0b013e3182519492)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Trauma&title=Low-intensity+pulsed+ultrasound+enhances+BMP-7-induced+osteogenic+differentiation+of+human+fracture+hematoma-derived+progenitor+cells+in+vitro&author=SY+Lee&author=A+Koh&author=T+Niikura&author=K+Oe&author=T+Koga&volume=27&issue=1&publication_year=2013&pages=29-33&pmid=22549031&doi=10.1097/BOT.0b013e3182519492&)]

89. Azuma Y, Ito M, Harada Y, Takagi H, Ohta T, Jingushi S. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates rat femoral fracture healing by acting on the various cellular reactions in the fracture callus. J Bone Miner Res. 2001;16(4):671–80. doi:10.1359/jbmr.2001.16.4.671. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11315994)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1359%2Fjbmr.2001.16.4.671)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Bone+Miner+Res&title=Low-intensity+pulsed+ultrasound+accelerates+rat+femoral+fracture+healing+by+acting+on+the+various+cellular+reactions+in+the+fracture+callus&author=Y+Azuma&author=M+Ito&author=Y+Harada&author=H+Takagi&author=T+Ohta&volume=16&issue=4&publication_year=2001&pages=671-80&pmid=11315994&doi=10.1359/jbmr.2001.16.4.671&)]

90. Or M, Kimmel E. Modeling linear vibration of cell nucleus in low intensity ultrasound field. Ultrasound Med Biol. 2009;35(6):1015–25. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2008.11.011. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376638)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ultrasmedbio.2008.11.011)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasound+Med+Biol&title=Modeling+linear+vibration+of+cell+nucleus+in+low+intensity+ultrasound+field&author=M+Or&author=E+Kimmel&volume=35&issue=6&publication_year=2009&pages=1015-25&pmid=19376638&doi=10.1016/j.ultrasmedbio.2008.11.011&)]

91. Mizrahi N, Zhou EH, Lenormand G, Krishnan R, Weihs D, Butler JP et al. Low intensity ultrasound perturbs cytoskeleton dynamics. Soft Matter. 2012;8(8):2438–43. doi:10.1039/C2SM07246G. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3641826/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23646063)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1039%2FC2SM07246G)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Soft+Matter&title=Low+intensity+ultrasound+perturbs+cytoskeleton+dynamics&author=N+Mizrahi&author=EH+Zhou&author=G+Lenormand&author=R+Krishnan&author=D+Weihs&volume=8&issue=8&publication_year=2012&pages=2438-43&pmid=23646063&doi=10.1039/C2SM07246G&)]

92. Krasovitski B, Frenkel V, Shoham S, Kimmel E. Intramembrane cavitation as a unifying mechanism for ultrasound-induced bioeffects. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(8):3258–63. doi:10.1073/pnas.1015771108. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3044354/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300891)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1073%2Fpnas.1015771108)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Proc+Natl+Acad+Sci+U+S+A&title=Intramembrane+cavitation+as+a+unifying+mechanism+for+ultrasound-induced+bioeffects&author=B+Krasovitski&author=V+Frenkel&author=S+Shoham&author=E+Kimmel&volume=108&issue=8&publication_year=2011&pages=3258-63&pmid=21300891&doi=10.1073/pnas.1015771108&)]

93. Pounder NM, Harrison AJ. Low intensity pulsed ultrasound for fracture healing: a review of the clinical evidence and the associated biological mechanism of action. Ultrasonics. 2008;48(4):330–8. doi:10.1016/j.ultras.2008.02.005. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18486959)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ultras.2008.02.005)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasonics&title=Low+intensity+pulsed+ultrasound+for+fracture+healing:+a+review+of+the+clinical+evidence+and+the+associated+biological+mechanism+of+action&author=NM+Pounder&author=AJ+Harrison&volume=48&issue=4&publication_year=2008&pages=330-8&pmid=18486959&doi=10.1016/j.ultras.2008.02.005&)]

94. Tang CH, Yang RS, Huang TH, Lu DY, Chuang WJ, Huang TF et al. Ultrasound stimulates cyclooxygenase-2 expression and increases bone formation through integrin, focal adhesion kinase, phosphatidylinositol 3-kinase, and Akt pathway in osteoblasts. Mol Pharmacol. 2006;69(6):2047–57. doi:10.1124/mol.105.022160. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16540596)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1124%2Fmol.105.022160)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Mol+Pharmacol&title=Ultrasound+stimulates+cyclooxygenase-2+expression+and+increases+bone+formation+through+integrin,+focal+adhesion+kinase,+phosphatidylinositol+3-kinase,+and+Akt+pathway+in+osteoblasts&author=CH+Tang&author=RS+Yang&author=TH+Huang&author=DY+Lu&author=WJ+Chuang&volume=69&issue=6&publication_year=2006&pages=2047-57&pmid=16540596&doi=10.1124/mol.105.022160&)]

95. Watabe H, Furuhama T, Tani-Ishii N, Mikuni-Takagaki Y. Mechanotransduction activates alpha(5)beta(1) integrin and PI3K/Akt signaling pathways in mandibular osteoblasts. Exp Cell Res. 2011;317(18):2642–9. doi:10.1016/j.yexcr.2011.07.015. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21824471)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.yexcr.2011.07.015)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Exp+Cell+Res&title=integrin+and+PI3K/Akt+signaling+pathways+in+mandibular+osteoblasts&author=H+Watabe&author=T+Furuhama&author=N+Tani-Ishii&author=Y+Mikuni-Takagaki&volume=317&issue=18&publication_year=2011&pages=2642-9&pmid=21824471&doi=10.1016/j.yexcr.2011.07.015&)]

96. Louw TM, Budhiraja G, Viljoen HJ, Subramanian A. Mechanotransduction of ultrasound is frequency dependent below the cavitation threshold. Ultrasound Med Biol. 2013;39(7):1303–19. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2013.01.015. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4183372/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23562015)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ultrasmedbio.2013.01.015)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasound+Med+Biol&title=Mechanotransduction+of+ultrasound+is+frequency+dependent+below+the+cavitation+threshold&author=TM+Louw&author=G+Budhiraja&author=HJ+Viljoen&author=A+Subramanian&volume=39&issue=7&publication_year=2013&pages=1303-19&pmid=23562015&doi=10.1016/j.ultrasmedbio.2013.01.015&)]

97. Alvarenga EC, Rodrigues R, Caricati-Neto A, Silva-Filho FC, Paredes-Gamero EJ, Ferreira AT. Lowintensity pulsed ultrasound-dependent osteoblast proliferation occurs by via activation of the P2Y receptor: role of the P2Y1 receptor. Bone. 2010;46(2):355–62. doi:10.1016/j.bone.2009.09.017. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19781676)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bone.2009.09.017)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Bone&title=Lowintensity+pulsed+ultrasound-dependent+osteoblast+proliferation+occurs+by+via+activation+of+the+P2Y+receptor:+role+of+the+P2Y1+receptor&author=EC+Alvarenga&author=R+Rodrigues&author=A+Caricati-Neto&author=FC+Silva-Filho&author=EJ+Paredes-Gamero&volume=46&issue=2&publication_year=2010&pages=355-62&pmid=19781676&doi=10.1016/j.bone.2009.09.017&)]

98. Sun S, Liu Y, Lipsky S, Cho M. Physical manipulation of calcium oscillations facilitates osteodifferentiation of human mesenchymal stem cells. FASEB J. 2007;21(7):1472–80. doi:10.1096/fj.06-7153com. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17264165)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1096%2Ffj.06-7153com)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=FASEB+J&title=Physical+manipulation+of+calcium+oscillations+facilitates+osteodifferentiation+of+human+mesenchymal+stem+cells&author=S+Sun&author=Y+Liu&author=S+Lipsky&author=M+Cho&volume=21&issue=7&publication_year=2007&pages=1472-80&pmid=17264165&doi=10.1096/fj.06-7153com&)]

99. Sena K, Angle SR, Kanaji A, Aher C, Karwo DG, Sumner DR et al. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) and cell-to-cell communication in bone marrow stromal cells. Ultrasonics. 2011;51(5):639–44. doi:10.1016/j.ultras.2011.01.007. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333315)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ultras.2011.01.007)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasonics&title=Low-intensity+pulsed+ultrasound+(LIPUS)+and+cell-to-cell+communication+in+bone+marrow+stromal+cells&author=K+Sena&author=SR+Angle&author=A+Kanaji&author=C+Aher&author=DG+Karwo&volume=51&issue=5&publication_year=2011&pages=639-44&pmid=21333315&doi=10.1016/j.ultras.2011.01.007&)]

100. Padilla F, Puts R, Vico L, Raum K. Stimulation of bone repair with ultrasound: a review of the possible mechanic effects. Ultrasonics. 2014;54(5):1125–45. doi:10.1016/j.ultras.2014.01.004. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24507669)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ultras.2014.01.004)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasonics&title=Stimulation+of+bone+repair+with+ultrasound:+a+review+of+the+possible+mechanic+effects&author=F+Padilla&author=R+Puts&author=L+Vico&author=K+Raum&volume=54&issue=5&publication_year=2014&pages=1125-45&pmid=24507669&doi=10.1016/j.ultras.2014.01.004&)]

101. Argintar E, Edwards S, Delahay J. Bone morphogenetic proteins in orthopaedic trauma surgery. Injury. 2011;42(8):730–4. doi:10.1016/j.injury.2010.11.016. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145058)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.injury.2010.11.016)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Injury&title=Bone+morphogenetic+proteins+in+orthopaedic+trauma+surgery&author=E+Argintar&author=S+Edwards&author=J+Delahay&volume=42&issue=8&publication_year=2011&pages=730-4&pmid=21145058&doi=10.1016/j.injury.2010.11.016&)]

102. Hou CH, Lin J, Huang SC, Hou SM, Tang CH. Ultrasound stimulates NF-kappaB activation and iNOS expression via the Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway in cultured preosteoblasts. J Cell Physiol. 2009;220(1):196–203. doi:10.1002/jcp.21751. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19288477)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjcp.21751)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Cell+Physiol&title=Ultrasound+stimulates+NF-kappaB+activation+and+iNOS+expression+via+the+Ras/Raf/MEK/ERK+signaling+pathway+in+cultured+preosteoblasts&author=CH+Hou&author=J+Lin&author=SC+Huang&author=SM+Hou&author=CH+Tang&volume=220&issue=1&publication_year=2009&pages=196-203&pmid=19288477&doi=10.1002/jcp.21751&)]

103. Ikeda K, Takayama T, Suzuki N, Shimada K, Otsuka K, Ito K. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on the differentiation of C2C12 cells. Life Sci. 2006;79(20): 1936–43.doi:10.1016/j.lfs.2006.06.029. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16846618)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.lfs.2006.06.029)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Life+Sci&title=Effects+of+low-intensity+pulsed+ultrasound+on+the+differentiation+of+C2C12+cells&author=K+Ikeda&author=T+Takayama&author=N+Suzuki&author=K+Shimada&author=K+Otsuka&volume=79&issue=20&publication_year=2006&pages=1936-43&pmid=16846618&doi=10.1016/j.lfs.2006.06.029&)]

104. Mittermayr R, Antonic V, Hartinger J, Kaufmann H, Redl H, Teot L et al. Extracorporeal shock wave therapy (ESWT) for wound healing: technology, mechanisms, and clinical efficacy. Wound Repair Regen. 2012;20(4):456–65. doi:10.1111/j.1524-475X.2012.00796.x. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642362)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1524-475X.2012.00796.x)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Wound+Repair+Regen&title=Extracorporeal+shock+wave+therapy+(ESWT)+for+wound+healing:+technology,+mechanisms,+and+clinical+efficacy&author=R+Mittermayr&author=V+Antonic&author=J+Hartinger&author=H+Kaufmann&author=H+Redl&volume=20&issue=4&publication_year=2012&pages=456-65&pmid=22642362&doi=10.1111/j.1524-475X.2012.00796.x&)]

105. Byron CR, Benson BM, Stewart AA, Stewart MC. Effects of radial shock waves on membrane permeability and viability of chondrocytes and structure of articular cartilage in equine cartilage explants. Am J Vet Res. 2005;66(10):1757–63. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16273907)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Vet+Res&title=Effects+of+radial+shock+waves+on+membrane+permeability+and+viability+of+chondrocytes+and+structure+of+articular+cartilage+in+equine+cartilage+explants&author=CR+Byron&author=BM+Benson&author=AA+Stewart&author=MC+Stewart&volume=66&issue=10&publication_year=2005&pages=1757-63&pmid=16273907&)]

106. Wang CJ, Wang FS, Ko JY, Huang HY, Chen CJ, Sun YC et al. Extracorporeal shockwave therapy shows regeneration in hip necrosis. Rheumatology (Oxford, England). 2008;47(4):542–6. doi:10.1093/rheumatology/ken020. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18356180)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1093%2Frheumatology%2Fken020)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Rheumatology+(Oxford,+England)&title=Extracorporeal+shockwave+therapy+shows+regeneration+in+hip+necrosis&author=CJ+Wang&author=FS+Wang&author=JY+Ko&author=HY+Huang&author=CJ+Chen&volume=47&issue=4&publication_year=2008&pages=542-6&doi=10.1093/rheumatology/ken020&)]

107. Ma HZ, Zeng BF, Li XL. Upregulation of VEGF in subchondral bone of necrotic femoral heads in rabbits with use of extracorporeal shock waves. Calcif Tissue Int. 2007;81(2):124–31. doi:10.1007/s00223-007-9046-9. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17629736)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00223-007-9046-9)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Calcif+Tissue+Int&title=Upregulation+of+VEGF+in+subchondral+bone+of+necrotic+femoral+heads+in+rabbits+with+use+of+extracorporeal+shock+waves&author=HZ+Ma&author=BF+Zeng&author=XL+Li&volume=81&issue=2&publication_year=2007&pages=124-31&pmid=17629736&doi=10.1007/s00223-007-9046-9&)]

108. Mont MA, Jones LC, Seyler TM, Marulanda GA, Saleh KJ, Delanois RE. New treatment approaches for osteonecrosis of the femoral head: an overview. Instr Course Lect. 2007;56:197–212. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17472307)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Instr+Course+Lect&title=New+treatment+approaches+for+osteonecrosis+of+the+femoral+head:+an+overview&author=MA+Mont&author=LC+Jones&author=TM+Seyler&author=GA+Marulanda&author=KJ+Saleh&volume=56&publication_year=2007&pages=197-212&pmid=17472307&)]

109. Wang CJ, Yang KD, Ko JY, Huang CC, Huang HY, Wang FS. The effects of shockwave on bone healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF-beta1, VEGF and BMP-2 in long bone non-unions. Nitric Oxide. 2009;20(4):298–303. doi:10.1016/j.niox.2009.02.006. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19281856)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.niox.2009.02.006)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Nitric+Oxide&title=The+effects+of+shockwave+on+bone+healing+and+systemic+concentrations+of+nitric+oxide+(NO),+TGF-beta1,+VEGF+and+BMP-2+in+long+bone+non-unions&author=CJ+Wang&author=KD+Yang&author=JY+Ko&author=CC+Huang&author=HY+Huang&volume=20&issue=4&publication_year=2009&pages=298-303&pmid=19281856&doi=10.1016/j.niox.2009.02.006&)]

110. Weinstein JN, Oster DM, Park JB, Park SH, Loening S. The Effect of the Extracorporeal Shock-Wave Lithotriptor on the Bone-Cement Interface in Dogs. Clin Orthop Relat R. 1988(235):261–7. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3416532)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin+Orthop+Relat+R&title=The+Effect+of+the+Extracorporeal+Shock-Wave+Lithotriptor+on+the+Bone-Cement+Interface+in+Dogs&author=JN+Weinstein&author=DM+Oster&author=JB+Park&author=SH+Park&author=S+Loening&issue=235&publication_year=1988&pages=261-7&)]

111. Narasaki K, Shimizu H, Beppu M, Aoki H, Takagi M, Takashi M. Effect of extracorporeal shock waves on callus formation during bone lengthening. J Orthop Sci. 2003;8(4):474–81. doi:10.1007/s00776-003-0664-4. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12898297)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00776-003-0664-4)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Sci&title=Effect+of+extracorporeal+shock+waves+on+callus+formation+during+bone+lengthening&author=K+Narasaki&author=H+Shimizu&author=M+Beppu&author=H+Aoki&author=M+Takagi&volume=8&issue=4&publication_year=2003&pages=474-81&pmid=12898297&doi=10.1007/s00776-003-0664-4&)]

112. Hofmann A, Ritz U, Hessmann MH, Alini M, Rommens PM, Rompe JD. Extracorporeal shock wave-mediated changes in proliferation, differentiation, and gene expression of human osteoblasts. J Trauma. 2008;65(6):1402–10. doi:10.1097/TA.0b013e318173e7c2. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19077634)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1097%2FTA.0b013e318173e7c2)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Trauma&title=Extracorporeal+shock+wave-mediated+changes+in+proliferation,+differentiation,+and+gene+expression+of+human+osteoblasts&author=A+Hofmann&author=U+Ritz&author=MH+Hessmann&author=M+Alini&author=PM+Rommens&volume=65&issue=6&publication_year=2008&pages=1402-10&pmid=19077634&doi=10.1097/TA.0b013e318173e7c2&)]

113. Wang CJ, Weng LH, Ko JY, Wang JW, Chen JM, Sun YC et al. Extracorporeal shockwave shows regression of osteoarthritis of the knee in rats. J Surg Res. 2011;171(2):601–8. doi:10.1016/j.jss.2010.06.042. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20851422)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jss.2010.06.042)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Surg+Res&title=Extracorporeal+shockwave+shows+regression+of+osteoarthritis+of+the+knee+in+rats&author=CJ+Wang&author=LH+Weng&author=JY+Ko&author=JW+Wang&author=JM+Chen&volume=171&issue=2&publication_year=2011&pages=601-8&pmid=20851422&doi=10.1016/j.jss.2010.06.042&)]

114. Suhr F, Delhasse Y, Bungartz G, Schmidt A, Pfannkuche K, Bloch W. Cell biological effects of mechanical stimulations generated by focused extracorporeal shock wave applications on cultured human bone marrow stromal cells. Stem Cell Res. 2013;11(2):951–64. doi:10.1016/j.scr.2013.05.010. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23880536)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.scr.2013.05.010)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Stem+Cell+Res&title=Cell+biological+effects+of+mechanical+stimulations+generated+by+focused+extracorporeal+shock+wave+applications+on+cultured+human+bone+marrow+stromal+cells&author=F+Suhr&author=Y+Delhasse&author=G+Bungartz&author=A+Schmidt&author=K+Pfannkuche&volume=11&issue=2&publication_year=2013&pages=951-64&pmid=23880536&doi=10.1016/j.scr.2013.05.010&)]

115. Catalano MG, Marano F, Rinella L, de Girolamo L, Bosco O, Fortunati N et al. Extracorporeal shockwaves (ESWs) enhance the osteogenic medium-induced differentiation of adipose-derived stem cells into osteoblast-like cells. J Tissue Eng Regen Med. 2017;11(2):390–9. doi:10.1002/term.1922. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24889884)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fterm.1922)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Tissue+Eng+Regen+Med&title=Extracorporeal+shockwaves+(ESWs)+enhance+the+osteogenic+medium-induced+differentiation+of+adipose-derived+stem+cells+into+osteoblast-like+cells&author=MG+Catalano&author=F+Marano&author=L+Rinella&author=L+de+Girolamo&author=O+Bosco&volume=11&issue=2&publication_year=2017&pages=390-9&pmid=24889884&doi=10.1002/term.1922&)]

116. Wang FS, Yang KD, Chen RF, Wang CJ, Sheen-Chen SM. Extracorporeal shock wave promotes growth and differentiation of bone-marrow stromal cells towards osteoprogenitors associated with induction of TGF-beta1. The Journal of bone and joint surgery British volume. 2002;84(3):457–61. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12002511)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=The+Journal+of+bone+and+joint+surgery+British+volume&title=Extracorporeal+shock+wave+promotes+growth+and+differentiation+of+bone-marrow+stromal+cells+towards+osteoprogenitors+associated+with+induction+of+TGF-beta1&author=FS+Wang&author=KD+Yang&author=RF+Chen&author=CJ+Wang&author=SM+Sheen-Chen&volume=84&issue=3&publication_year=2002&pages=457-61&pmid=12002511&)]

117. Da Costa Gomez TM, Radtke CL, Kalscheur VL, Swain CA, Scollay MC, Edwards RB et al. Effect of focused and radial extracorporeal shock wave therapy on equine bone microdamage. Vet Surg. 2004;33(1):49–55. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14687186)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Vet+Surg&title=Effect+of+focused+and+radial+extracorporeal+shock+wave+therapy+on+equine+bone+microdamage&author=TM+Da+Costa+Gomez&author=CL+Radtke&author=VL+Kalscheur&author=CA+Swain&author=MC+Scollay&volume=33&issue=1&publication_year=2004&pages=49-55&pmid=14687186&)]

118. Wang CJ, Wang FS, Yang KD, Weng LH, Hsu CC, Huang CS et al. Shock wave therapy induces neovascularization at the tendon-bone junction. A study in rabbits. J Orthop Res. 2003;21(6):984–9. doi:10.1016/S0736-0266(03)00104-9. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14554209)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2FS0736-0266(03)00104-9)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Res&title=Shock+wave+therapy+induces+neovascularization+at+the+tendon-bone+junction.+A+study+in+rabbits&author=CJ+Wang&author=FS+Wang&author=KD+Yang&author=LH+Weng&author=CC+Hsu&volume=21&issue=6&publication_year=2003&pages=984-9&pmid=14554209&doi=10.1016/S0736-0266(03)00104-9&)]

119. Chen YJ, Kuo YR, Yang KD, Wang CJ, Sheen Chen SM, Huang HC et al. Activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) and p38 kinase in shock wave-promoted bone formation of segmental defect in rats. Bone. 2004;34(3):466–77. doi:10.1016/j.bone.2003.11.013. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15003794)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bone.2003.11.013)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Bone&title=Activation+of+extracellular+signal-regulated+kinase+(ERK)+and+p38+kinase+in+shock+wave-promoted+bone+formation+of+segmental+defect+in+rats&author=YJ+Chen&author=YR+Kuo&author=KD+Yang&author=CJ+Wang&author=SM+Sheen+Chen&volume=34&issue=3&publication_year=2004&pages=466-77&pmid=15003794&doi=10.1016/j.bone.2003.11.013&)]

120. Wang FS, Yang KD, Kuo YR, Wang CJ, Sheen-Chen SM, Huang HC et al. Temporal and spatial expression of bone morphogenetic proteins in extracorporeal shock wave-promoted healing of segmental defect. Bone. 2003;32(4):387–96. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12689682)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Bone&title=Temporal+and+spatial+expression+of+bone+morphogenetic+proteins+in+extracorporeal+shock+wave-promoted+healing+of+segmental+defect&author=FS+Wang&author=KD+Yang&author=YR+Kuo&author=CJ+Wang&author=SM+Sheen-Chen&volume=32&issue=4&publication_year=2003&pages=387-96&pmid=12689682&)]

121. Yip HK, Chang LT, Sun CK, Youssef AA, Sheu JJ, Wang CJ. Shock wave therapy applied to rat bone marrow-derived mononuclear cells enhances formation of cells stained positive for CD31 and vascular endothelial growth factor. Circ J. 2008;72(1):150–6. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18159117)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Circ+J&title=Shock+wave+therapy+applied+to+rat+bone+marrow-derived+mononuclear+cells+enhances+formation+of+cells+stained+positive+for+CD31+and+vascular+endothelial+growth+factor&author=HK+Yip&author=LT+Chang&author=CK+Sun&author=AA+Youssef&author=JJ+Sheu&volume=72&issue=1&publication_year=2008&pages=150-6&pmid=18159117&)]

122. Wang FS, Wang CJ, Huang HJ, Chung H, Chen RF, Yang KD. Physical shock wave mediates membrane hyperpolarization and Ras activation for osteogenesis in human bone marrow stromal cells. Biochem Biophys Res Commun. 2001;287(3):648–55. doi:10.1006/bbrc.2001.5654. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11563844)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1006%2Fbbrc.2001.5654)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biochem+Biophys+Res+Commun&title=Physical+shock+wave+mediates+membrane+hyperpolarization+and+Ras+activation+for+osteogenesis+in+human+bone+marrow+stromal+cells&author=FS+Wang&author=CJ+Wang&author=HJ+Huang&author=H+Chung&author=RF+Chen&volume=287&issue=3&publication_year=2001&pages=648-55&pmid=11563844&doi=10.1006/bbrc.2001.5654&)]

123. McKinlay A, Vecchia P, Ziegelberger G, Greinert R. Progress in Biophysics and Molecular Biology. Editorial. Prog Biophys Mol Biol. 2011;107(3):311. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2011.09.021. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019992)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.pbiomolbio.2011.09.021)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Prog+Biophys+Mol+Biol&title=Progress+in+Biophysics+and+Molecular+Biology.+Editorial&author=A+McKinlay&author=P+Vecchia&author=G+Ziegelberger&author=R+Greinert&volume=107&issue=3&publication_year=2011&pages=311&pmid=22019992&doi=10.1016/j.pbiomolbio.2011.09.021&)]

124. Wang FS, Wang CJ, Sheen-Chen SM, Kuo YR, Chen RF, Yang KD. Superoxide mediates shock wave induction of ERK-dependent osteogenic transcription factor (CBFA1) and mesenchymal cell differentiation toward osteoprogenitors. J Biol Chem. 2002;277(13):10931–7. doi:10.1074/jbc.M104587200. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11784711)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1074%2Fjbc.M104587200)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biol+Chem&title=Superoxide+mediates+shock+wave+induction+of+ERK-dependent+osteogenic+transcription+factor+(CBFA1)+and+mesenchymal+cell+differentiation+toward+osteoprogenitors&author=FS+Wang&author=CJ+Wang&author=SM+Sheen-Chen&author=YR+Kuo&author=RF+Chen&volume=277&issue=13&publication_year=2002&pages=10931-7&pmid=11784711&doi=10.1074/jbc.M104587200&)]

125. Marino G, Rosso F, Cafiero G, Tortora C, Moraci M, Barbarisi M et al. Beta-tricalcium phosphate 3D scaffold promote alone osteogenic differentiation of human adipose stem cells: in vitro study. J Mater Sci Mater Med. 2010;21(1):353–63. doi:10.1007/s10856-009-3840-z. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19655233)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10856-009-3840-z)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Mater+Sci+Mater+Med&title=Beta-tricalcium+phosphate+3D+scaffold+promote+alone+osteogenic+differentiation+of+human+adipose+stem+cells:+in+vitro+study&author=G+Marino&author=F+Rosso&author=G+Cafiero&author=C+Tortora&author=M+Moraci&volume=21&issue=1&publication_year=2010&pages=353-63&pmid=19655233&doi=10.1007/s10856-009-3840-z&)]

126. Liu Q, Cen L, Yin S, Chen L, Liu G, Chang J et al. A comparative study of proliferation and osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells on akermanite and beta-TCP ceramics. Biomaterials. 2008;29(36):4792–9. doi:10.1016/j.biomaterials.2008.08.039. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18823660)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.biomaterials.2008.08.039)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biomaterials&title=A+comparative+study+of+proliferation+and+osteogenic+differentiation+of+adipose-derived+stem+cells+on+akermanite+and+beta-TCP+ceramics&author=Q+Liu&author=L+Cen&author=S+Yin&author=L+Chen&author=G+Liu&volume=29&issue=36&publication_year=2008&pages=4792-9&pmid=18823660&doi=10.1016/j.biomaterials.2008.08.039&)]

127. McCullen SD, Haslauer CM, Loboa EG. Musculoskeletal mechanobiology: interpretation by external force and engineered substratum. J Biomech. 2010;43(1):119–27. doi:10.1016/j.jbiomech.2009.09.017. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19815216)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jbiomech.2009.09.017)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomech&title=Musculoskeletal+mechanobiology:+interpretation+by+external+force+and+engineered+substratum&author=SD+McCullen&author=CM+Haslauer&author=EG+Loboa&volume=43&issue=1&publication_year=2010&pages=119-27&pmid=19815216&doi=10.1016/j.jbiomech.2009.09.017&)]

128. Joshi SD, Webb K. Variation of cyclic strain parameters regulates development of elastic modulus in fibroblast/substrate constructs. J Orthop Res. 2008;26(8):1105–13. doi:10.1002/jor.20626. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18327797)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjor.20626)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Res&title=Variation+of+cyclic+strain+parameters+regulates+development+of+elastic+modulus+in+fibroblast/substrate+constructs&author=SD+Joshi&author=K+Webb&volume=26&issue=8&publication_year=2008&pages=1105-13&pmid=18327797&doi=10.1002/jor.20626&)]

129. McBeath R, Pirone DM, Nelson CM, Bhadriraju K, Chen CS. Cell shape, cytoskeletal tension, and RhoA regulate stem cell lineage commitment. Dev Cell. 2004;6(4):483–95. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15068789)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Dev+Cell&title=Cell+shape,+cytoskeletal+tension,+and+RhoA+regulate+stem+cell+lineage+commitment&author=R+McBeath&author=DM+Pirone&author=CM+Nelson&author=K+Bhadriraju&author=CS+Chen&volume=6&issue=4&publication_year=2004&pages=483-95&pmid=15068789&)]

130. Gregg RH 2nd, McCarthy D. Laser periodontal therapy for bone regeneration. Dentistry today. 2002;21(5):54–9. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12026721)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Dentistry+today&title=Laser+periodontal+therapy+for+bone+regeneration&author=RH+Gregg&author=D+McCarthy&volume=21&issue=5&publication_year=2002&pages=54-9&)]

131. Zein R, Selting W, Benedicenti S. Effect of Low-Level Laser Therapy on Bone Regeneration During Osseointegration and Bone Graft. Photomed Laser Surg. 2017;35(12):649–58. doi:10.1089/pho.2017.4275. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28742438)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2Fpho.2017.4275)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Photomed+Laser+Surg&title=Effect+of+Low-Level+Laser+Therapy+on+Bone+Regeneration+During+Osseointegration+and+Bone+Graft&author=R+Zein&author=W+Selting&author=S+Benedicenti&volume=35&issue=12&publication_year=2017&pages=649-58&pmid=28742438&doi=10.1089/pho.2017.4275&)]

132. Isler SC, Cansiz E, Tanyel C, Soluk M, Selvi F, Cebi Z. The effect of irrigation temperature on bone healing. Int J Med Sci. 2011;8(8):704–8. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3204439/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22135616)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Int+J+Med+Sci&title=The+effect+of+irrigation+temperature+on+bone+healing&author=SC+Isler&author=E+Cansiz&author=C+Tanyel&author=M+Soluk&author=F+Selvi&volume=8&issue=8&publication_year=2011&pages=704-8&pmid=22135616&)]

133. Mishra SK, Chowdhary R. Heat generated by dental implant drills during osteotomy-a review: heat generated by dental implant drills. J Indian Prosthodont Soc. 2014;14(2):131–43. doi:10.1007/s13191-014-0350-6. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3990770/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24757349)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2Fs13191-014-0350-6)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Indian+Prosthodont+Soc&title=Heat+generated+by+dental+implant+drills+during+osteotomy-a+review:+heat+generated+by+dental+implant+drills&author=SK+Mishra&author=R+Chowdhary&volume=14&issue=2&publication_year=2014&pages=131-43&pmid=24757349&doi=10.1007/s13191-014-0350-6&)]

134. Yasuda K, Okazaki Y, Abe Y, Tsuga K. Effective UV/Ozone irradiation method for decontamination of hydroxyapatite surfaces. Heliyon. 2017;3(8):e00372. doi:10.1016/j.heliyon.2017.e00372. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5542418/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28795167)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.heliyon.2017.e00372)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Heliyon&title=Effective+UV/Ozone+irradiation+method+for+decontamination+of+hydroxyapatite+surfaces&author=K+Yasuda&author=Y+Okazaki&author=Y+Abe&author=K+Tsuga&volume=3&issue=8&publication_year=2017&pages=e00372&pmid=28795167&doi=10.1016/j.heliyon.2017.e00372&)]

135. Chen C, Tambe DT, Deng L, Yang L. Biomechanical properties and mechanobiology of the articular chondrocyte. Am J Physiol Cell Physiol. 2013;305(12):C1202–8. doi:10.1152/ajpcell.00242.2013. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067919)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1152%2Fajpcell.00242.2013)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Physiol+Cell+Physiol&title=Biomechanical+properties+and+mechanobiology+of+the+articular+chondrocyte&author=C+Chen&author=DT+Tambe&author=L+Deng&author=L+Yang&volume=305&issue=12&publication_year=2013&pages=C1202-8&pmid=24067919&doi=10.1152/ajpcell.00242.2013&)]

136. Guilak F, Erickson GR, Ting-Beall HP. The effects of osmotic stress on the viscoelastic and physical properties of articular chondrocytes. Biophys J. 2002;82(2):720–7. doi:10.1016/S0006-3495(02)75434-9. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1301881/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11806914)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2FS0006-3495(02)75434-9)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biophys+J&title=The+effects+of+osmotic+stress+on+the+viscoelastic+and+physical+properties+of+articular+chondrocytes&author=F+Guilak&author=GR+Erickson&author=HP+Ting-Beall&volume=82&issue=2&publication_year=2002&pages=720-7&pmid=11806914&doi=10.1016/S0006-3495(02)75434-9&)]

137. Kisiday JD, Lee JH, Siparsky PN, Frisbie DD, Flannery CR, Sandy JD et al. Catabolic responses of chondrocyte-seeded peptide hydrogel to dynamic compression. Ann Biomed Eng. 2009;37(7): 1368–75. doi :10.1007/s10439-009-9699-9. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19415495)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10439-009-9699-9)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ann+Biomed+Eng&title=Catabolic+responses+of+chondrocyte-seeded+peptide+hydrogel+to+dynamic+compression&author=JD+Kisiday&author=JH+Lee&author=PN+Siparsky&author=DD+Frisbie&author=CR+Flannery&volume=37&issue=7&publication_year=2009&pages=1368-75&pmid=19415495&doi=10.1007/s10439-009-9699-9&)]

138. Nicodemus GD, Bryant SJ. Mechanical loading regimes affect the anabolic and catabolic activities by chondrocytes encapsulated in PEG hydrogels. Osteoarthritis Cartilage. 2010;18(1):126–37. doi:10.1016/j.joca.2009.08.005. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19748607)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.joca.2009.08.005)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Osteoarthritis+Cartilage&title=Mechanical+loading+regimes+affect+the+anabolic+and+catabolic+activities+by+chondrocytes+encapsulated+in+PEG+hydrogels&author=GD+Nicodemus&author=SJ+Bryant&volume=18&issue=1&publication_year=2010&pages=126-37&pmid=19748607&doi=10.1016/j.joca.2009.08.005&)]

139. Jeon JE, Schrobback K, Hutmacher DW, Klein TJ. Dynamic compression improves biosynthesis of human zonal chondrocytes from osteoarthritis patients. Osteoarthritis Cartilage. 2012;20(8):906–15. doi:10.1016/j.joca.2012.04.019. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22548797)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.joca.2012.04.019)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Osteoarthritis+Cartilage&title=Dynamic+compression+improves+biosynthesis+of+human+zonal+chondrocytes+from+osteoarthritis+patients&author=JE+Jeon&author=K+Schrobback&author=DW+Hutmacher&author=TJ+Klein&volume=20&issue=8&publication_year=2012&pages=906-15&pmid=22548797&doi=10.1016/j.joca.2012.04.019&)]

140. Shieh AC, Athanasiou KA. Dynamic compression of single cells. Osteoarthritis Cartilage. 2007;15(3):328–34. doi:10.1016/j.joca.2006.08.013. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045815)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.joca.2006.08.013)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Osteoarthritis+Cartilage&title=Dynamic+compression+of+single+cells&author=AC+Shieh&author=KA+Athanasiou&volume=15&issue=3&publication_year=2007&pages=328-34&pmid=17045815&doi=10.1016/j.joca.2006.08.013&)]

141. Nugent GE, Aneloski NM, Schmidt TA, Schumacher BL, Voegtline MS, Sah RL. Dynamic shear stimulation of bovine cartilage biosynthesis of proteoglycan 4. Arthritis Rheum. 2006;54(6):1888–96. doi:10.1002/art.21831. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16729294)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fart.21831)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Arthritis+Rheum&title=Dynamic+shear+stimulation+of+bovine+cartilage+biosynthesis+of+proteoglycan+4&author=GE+Nugent&author=NM+Aneloski&author=TA+Schmidt&author=BL+Schumacher&author=MS+Voegtline&volume=54&issue=6&publication_year=2006&pages=1888-96&pmid=16729294&doi=10.1002/art.21831&)]

142. Grad S, Lee CR, Gorna K, Gogolewski S, Wimmer MA, Alini M. Surface motion upregulates superficial zone protein and hyaluronan production in chondrocyte-seeded three-dimensional scaffolds. Tissue Eng. 2005;11(1–2):249–56. doi:10.1089/ten.2005.11.249. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738679)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2Ften.2005.11.249)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Tissue+Eng&title=Surface+motion+upregulates+superficial+zone+protein+and+hyaluronan+production+in+chondrocyte-seeded+three-dimensional+scaffolds&author=S+Grad&author=CR+Lee&author=K+Gorna&author=S+Gogolewski&author=MA+Wimmer&volume=11&issue=1%E2%80%932&publication_year=2005&pages=249-56&pmid=15738679&doi=10.1089/ten.2005.11.249&)]

143. Ofek G, Dowling EP, Raphael RM, McGarry JP, Athanasiou KA. Biomechanics of single chondrocytes under direct shear. Biomech Model Mechanobiol. 2010;9(2):153–62. doi:10.1007/s10237-009-0166-1. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644718)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10237-009-0166-1)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biomech+Model+Mechanobiol&title=Biomechanics+of+single+chondrocytes+under+direct+shear&author=G+Ofek&author=EP+Dowling&author=RM+Raphael&author=JP+McGarry&author=KA+Athanasiou&volume=9&issue=2&publication_year=2010&pages=153-62&pmid=19644718&doi=10.1007/s10237-009-0166-1&)]

144. Angele P, Yoo JU, Smith C, Mansour J, Jepsen KJ, Nerlich M et al. Cyclic hydrostatic pressure enhances the chondrogenic phenotype of human mesenchymal progenitor cells differentiated in vitro. J Orthop Res. 2003;21(3):451–7. doi:10.1016/S0736-0266(02)00230-9. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12706017)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2FS0736-0266(02)00230-9)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Res&title=Cyclic+hydrostatic+pressure+enhances+the+chondrogenic+phenotype+of+human+mesenchymal+progenitor+cells+differentiated+in+vitro&author=P+Angele&author=JU+Yoo&author=C+Smith&author=J+Mansour&author=KJ+Jepsen&volume=21&issue=3&publication_year=2003&pages=451-7&pmid=12706017&doi=10.1016/S0736-0266(02)00230-9&)]

145. Trindade MC, Shida J, Ikenoue T, Lee MS, Lin EY, Yaszay B et al. Intermittent hydrostatic pressure inhibits matrix metalloproteinase and pro-inflammatory mediator release from human osteoarthritic chondrocytes in vitro. Osteoarthritis Cartilage. 2004;12(9):729–35. doi:10.1016/j.joca.2004.05.008. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15325639)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.joca.2004.05.008)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Osteoarthritis+Cartilage&title=Intermittent+hydrostatic+pressure+inhibits+matrix+metalloproteinase+and+pro-inflammatory+mediator+release+from+human+osteoarthritic+chondrocytes+in+vitro&author=MC+Trindade&author=J+Shida&author=T+Ikenoue&author=MS+Lee&author=EY+Lin&volume=12&issue=9&publication_year=2004&pages=729-35&pmid=15325639&doi=10.1016/j.joca.2004.05.008&)]

146. Zhang Y, Tang CL, Chen WJ, Zhang Q, Wang SL. Dynamic compression combined with exogenous SOX-9 promotes chondrogenesis of adipose-derived mesenchymal stem cells in PLGA scaffold. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(14):2671–8. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26221899)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Eur+Rev+Med+Pharmacol+Sci&title=Dynamic+compression+combined+with+exogenous+SOX-9+promotes+chondrogenesis+of+adipose-derived+mesenchymal+stem+cells+in+PLGA+scaffold&author=Y+Zhang&author=CL+Tang&author=WJ+Chen&author=Q+Zhang&author=SL+Wang&volume=19&issue=14&publication_year=2015&pages=2671-8&pmid=26221899&)]

147. Shahin K, Doran PM. Tissue engineering of cartilage using a mechanobioreactor exerting simultaneous mechanical shear and compression to simulate the rolling action of articular joints. Biotechnol Bioeng. 2012;109(4):1060–73. doi:10.1002/bit.24372. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22095592)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fbit.24372)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biotechnol+Bioeng&title=Tissue+engineering+of+cartilage+using+a+mechanobioreactor+exerting+simultaneous+mechanical+shear+and+compression+to+simulate+the+rolling+action+of+articular+joints&author=K+Shahin&author=PM+Doran&volume=109&issue=4&publication_year=2012&pages=1060-73&pmid=22095592&doi=10.1002/bit.24372&)]

148. McMahon LA, Reid AJ, Campbell VA, Prendergast PJ. Regulatory effects of mechanical strain on the chondrogenic differentiation of MSCs in a collagen-GAG scaffold: experimental and computational analysis. Ann Biomed Eng. 2008;36(2):185–94. doi:10.1007/s10439-007-9416-5. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18080835)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10439-007-9416-5)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ann+Biomed+Eng&title=Regulatory+effects+of+mechanical+strain+on+the+chondrogenic+differentiation+of+MSCs+in+a+collagen-GAG+scaffold:+experimental+and+computational+analysis&author=LA+McMahon&author=AJ+Reid&author=VA+Campbell&author=PJ+Prendergast&volume=36&issue=2&publication_year=2008&pages=185-94&pmid=18080835&doi=10.1007/s10439-007-9416-5&)]

149. Schatti O, Grad S, Goldhahn J, Salzmann G, Li Z, Alini M et al. A combination of shear and dynamic compression leads to mechanically induced chondrogenesis of human mesenchymal stem cells. Eur Cell Mater. 2011;22:214–25. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22048899)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Eur+Cell+Mater&title=A+combination+of+shear+and+dynamic+compression+leads+to+mechanically+induced+chondrogenesis+of+human+mesenchymal+stem+cells&author=O+Schatti&author=S+Grad&author=J+Goldhahn&author=G+Salzmann&author=Z+Li&volume=22&publication_year=2011&pages=214-25&pmid=22048899&)]

150. Li Z, Yao SJ, Alini M, Stoddart MJ. Chondrogenesis of human bone marrow mesenchymal stem cells in fibrin-polyurethane composites is modulated by frequency and amplitude of dynamic compression and shear stress. Tissue Eng Part A. 2010;16(2):575–84. doi:10.1089/ten.TEA.2009.0262. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19737049)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2Ften.TEA.2009.0262)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Tissue+Eng+Part+A&title=Chondrogenesis+of+human+bone+marrow+mesenchymal+stem+cells+in+fibrin-polyurethane+composites+is+modulated+by+frequency+and+amplitude+of+dynamic+compression+and+shear+stress&author=Z+Li&author=SJ+Yao&author=M+Alini&author=MJ+Stoddart&volume=16&issue=2&publication_year=2010&pages=575-84&pmid=19737049&doi=10.1089/ten.TEA.2009.0262&)]

151. Huang AH, Farrell MJ, Kim M, Mauck RL. Long-term dynamic loading improves the mechanical properties of chondrogenic mesenchymal stem cell-laden hydrogel. Eur Cell Mater. 2010;19:72–85. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3486923/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20186667)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Eur+Cell+Mater&title=Long-term+dynamic+loading+improves+the+mechanical+properties+of+chondrogenic+mesenchymal+stem+cell-laden+hydrogel&author=AH+Huang&author=MJ+Farrell&author=M+Kim&author=RL+Mauck&volume=19&publication_year=2010&pages=72-85&pmid=20186667&)]

152. Thorpe SD, Buckley CT, Vinardell T, O’Brien FJ, Campbell VA, Kelly DJ. Dynamic compression can inhibit chondrogenesis of mesenchymal stem cells. Biochem Biophys Res Commun. 2008;377(2):458–62. doi:10.1016/j.bbrc.2008.09.154. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18851955)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bbrc.2008.09.154)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biochem+Biophys+Res+Commun&title=Dynamic+compression+can+inhibit+chondrogenesis+of+mesenchymal+stem+cells&author=SD+Thorpe&author=CT+Buckley&author=T+Vinardell&author=FJ+O%E2%80%99Brien&author=VA+Campbell&volume=377&issue=2&publication_year=2008&pages=458-62&pmid=18851955&doi=10.1016/j.bbrc.2008.09.154&)]

153. Kock L, van Donkelaar CC, Ito K. Tissue engineering of functional articular cartilage: the current status. Cell Tissue Res. 2012;347(3):613–27. doi:10.1007/s00441-011-1243-1. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3306561/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22030892)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00441-011-1243-1)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cell+Tissue+Res&title=Tissue+engineering+of+functional+articular+cartilage:+the+current+status&author=L+Kock&author=CC+van+Donkelaar&author=K+Ito&volume=347&issue=3&publication_year=2012&pages=613-27&pmid=22030892&doi=10.1007/s00441-011-1243-1&)]

154. Haudenschild DR, D’Lima DD, Lotz MK. Dynamic compression of chondrocytes induces a Rho kinase-dependent reorganization of the actin cytoskeleton. Biorheology. 2008;45(3–4):219–28. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836226)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biorheology&title=Dynamic+compression+of+chondrocytes+induces+a+Rho+kinase-dependent+reorganization+of+the+actin+cytoskeleton&author=DR+Haudenschild&author=DD+D%E2%80%99Lima&author=MK+Lotz&volume=45&issue=3%E2%80%934&publication_year=2008&pages=219-28&pmid=18836226&)]

155. Guilak F Compression-induced changes in the shape and volume of the chondrocyte nucleus. J Biomech. 1995;28(12):1529–41. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8666592)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomech&title=Compression-induced+changes+in+the+shape+and+volume+of+the+chondrocyte+nucleus&author=F+Guilak&volume=28&issue=12&publication_year=1995&pages=1529-41&pmid=8666592&)]

156. Ingber D Integrins as mechanochemical transducers. Curr Opin Cell Biol. 1991;3(5):841–8. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1931084)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Curr+Opin+Cell+Biol&title=Integrins+as+mechanochemical+transducers&author=D+Ingber&volume=3&issue=5&publication_year=1991&pages=841-8&pmid=1931084&)]

157. Shakibaei M Inhibition of chondrogenesis by integrin antibody in vitro. Exp Cell Res.1998;240(1):95–106. doi:10.1006/excr.1998.3933. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9570925)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1006%2Fexcr.1998.3933)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Exp+Cell+Res&title=Inhibition+of+chondrogenesis+by+integrin+antibody+in+vitro&author=M+Shakibaei&volume=240&issue=1&publication_year=1998&pages=95-106&pmid=9570925&doi=10.1006/excr.1998.3933&)]

158. Salter DM, Millward-Sadler SJ, Nuki G, Wright MO. Integrin-interleukin-4 mechanotransduction pathways in human chondrocytes. Clin Orthop Relat Res. 2001(391 Suppl):S49–60. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11603724)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin+Orthop+Relat+Res&title=Integrin-interleukin-4+mechanotransduction+pathways+in+human+chondrocytes&author=DM+Salter&author=SJ+Millward-Sadler&author=G+Nuki&author=MO+Wright&issue=391+Suppl&publication_year=2001&pages=S49-60&pmid=11603724&)]

159. Baroja-Mazo A, Barbera-Cremades M, Pelegrin P. The participation of plasma membrane hemichannels to purinergic signaling. Biochim Biophys Acta. 2013;1828(1):79–93. doi:10.1016/j.bbamem.2012.01.002. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266266)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bbamem.2012.01.002)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biochim+Biophys+Acta&title=The+participation+of+plasma+membrane+hemichannels+to+purinergic+signaling&author=A+Baroja-Mazo&author=M+Barbera-Cremades&author=P+Pelegrin&volume=1828&issue=1&publication_year=2013&pages=79-93&pmid=22266266&doi=10.1016/j.bbamem.2012.01.002&)]

160. Millward-Sadler SJ, Wright MO, Flatman PW, Salter DM. ATP in the mechanotransduction pathway of normal human chondrocytes. Biorheology. 2004;41(3–4):567–75. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15299287)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biorheology&title=ATP+in+the+mechanotransduction+pathway+of+normal+human+chondrocytes&author=SJ+Millward-Sadler&author=MO+Wright&author=PW+Flatman&author=DM+Salter&volume=41&issue=3%E2%80%934&publication_year=2004&pages=567-75&pmid=15299287&)]

161. Pingguan-Murphy B, El-Azzeh M, Bader DL, Knight MM. Cyclic compression of chondrocytes modulates a purinergic calcium signalling pathway in a strain rate- and frequency-dependent manner. J Cell Physiol. 2006;209(2):389–97. doi:10.1002/jcp.20747. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883605)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjcp.20747)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Cell+Physiol&title=Cyclic+compression+of+chondrocytes+modulates+a+purinergic+calcium+signalling+pathway+in+a+strain+rate-+and+frequency-dependent+manner&author=B+Pingguan-Murphy&author=M+El-Azzeh&author=DL+Bader&author=MM+Knight&volume=209&issue=2&publication_year=2006&pages=389-97&pmid=16883605&doi=10.1002/jcp.20747&)]

162. Guilak F, Zell RA, Erickson GR, Grande dA , Rubin CT, McLeod KJ et al. Mechanically induced calcium waves in articular chondrocytes are inhibited by gadolinium and amiloride. J Orthop Res. 1999;17(3):421–9. doi:10.1002/jor.1100170319. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10376733)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjor.1100170319)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Res&title=Mechanically+induced+calcium+waves+in+articular+chondrocytes+are+inhibited+by+gadolinium+and+amiloride&author=F+Guilak&author=RA+Zell&author=GR+Erickson&author=dA+Grande&author=CT+Rubin&volume=17&issue=3&publication_year=1999&pages=421-9&pmid=10376733&doi=10.1002/jor.1100170319&)]

163. Guilak F, Leddy HA, Liedtke W. Transient receptor potential vanilloid 4: The sixth sense of the musculoskeletal system? Ann N Y Acad Sci. 2010;1192:404–9. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05389.x. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3580043/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392266)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1749-6632.2010.05389.x)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ann+N+Y+Acad+Sci&title=Transient+receptor+potential+vanilloid+4:+The+sixth+sense+of+the+musculoskeletal+system?&author=F+Guilak&author=HA+Leddy&author=W+Liedtke&volume=1192&publication_year=2010&pages=404-9&pmid=20392266&doi=10.1111/j.1749-6632.2010.05389.x&)]

164. Muramatsu S, Wakabayashi M, Ohno T, Amano K, Ooishi R, Sugahara T et al. Functional gene screening system identified TRPV4 as a regulator of chondrogenic differentiation. J Biol Chem. 2007;282(44):32158–67. doi:10.1074/jbc.M706158200. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804410)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1074%2Fjbc.M706158200)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biol+Chem&title=Functional+gene+screening+system+identified+TRPV4+as+a+regulator+of+chondrogenic+differentiation&author=S+Muramatsu&author=M+Wakabayashi&author=T+Ohno&author=K+Amano&author=R+Ooishi&volume=282&issue=44&publication_year=2007&pages=32158-67&pmid=17804410&doi=10.1074/jbc.M706158200&)]

165. Roberts SR, Knight MM, Lee DA, Bader DL. Mechanical compression influences intracellular Ca2+ signaling in chondrocytes seeded in agarose constructs. J Appl Physiol (1985). 2001;90(4):1385–91. doi:10.1152/jappl.2001.90.4.1385. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11247938)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1152%2Fjappl.2001.90.4.1385)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Appl+Physiol+(1985)&title=Mechanical+compression+influences+intracellular+Ca2++signaling+in+chondrocytes+seeded+in+agarose+constructs&author=SR+Roberts&author=MM+Knight&author=DA+Lee&author=DL+Bader&volume=90&issue=4&publication_year=2001&pages=1385-91&pmid=11247938&doi=10.1152/jappl.2001.90.4.1385&)]

166. Kono T, Nishikori T, Kataoka H, Uchio Y, Ochi M, Enomoto K. Spontaneous oscillation and mechanically induced calcium waves in chondrocytes. Cell Biochem Funct. 2006;24(2):103–11. doi:10.1002/cbf.1304. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16342135)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fcbf.1304)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Cell+Biochem+Funct&title=Spontaneous+oscillation+and+mechanically+induced+calcium+waves+in+chondrocytes&author=T+Kono&author=T+Nishikori&author=H+Kataoka&author=Y+Uchio&author=M+Ochi&volume=24&issue=2&publication_year=2006&pages=103-11&pmid=16342135&doi=10.1002/cbf.1304&)]

167. Edlich M, Yellowley CE, Jacobs CR, Donahue HJ. Oscillating fluid flow regulates cytosolic calcium concentration in bovine articular chondrocytes. J Biomech. 2001;34(1):59–65. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11425081)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomech&title=Oscillating+fluid+flow+regulates+cytosolic+calcium+concentration+in+bovine+articular+chondrocytes&author=M+Edlich&author=CE+Yellowley&author=CR+Jacobs&author=HJ+Donahue&volume=34&issue=1&publication_year=2001&pages=59-65&pmid=11425081&)]

168. Browning JA, Saunders K, Urban JP, Wilkins RJ. The influence and interactions of hydrostatic and osmotic pressures on the intracellular milieu of chondrocytes. Biorheology. 2004;41(3–4):299–308. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15299262)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biorheology&title=The+influence+and+interactions+of+hydrostatic+and+osmotic+pressures+on+the+intracellular+milieu+of+chondrocytes&author=JA+Browning&author=K+Saunders&author=JP+Urban&author=RJ+Wilkins&volume=41&issue=3%E2%80%934&publication_year=2004&pages=299-308&pmid=15299262&)]

169. Chao PH, West AC, Hung CT. Chondrocyte intracellular calcium, cytoskeletal organization, and gene expression responses to dynamic osmotic loading. Am J Physiol Cell Physiol. 2006;291(4):C718–25. doi:10.1152/ajpcell.00127.2005. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16928775)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1152%2Fajpcell.00127.2005)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am+J+Physiol+Cell+Physiol&title=Chondrocyte+intracellular+calcium,+cytoskeletal+organization,+and+gene+expression+responses+to+dynamic+osmotic+loading&author=PH+Chao&author=AC+West&author=CT+Hung&volume=291&issue=4&publication_year=2006&pages=C718-25&pmid=16928775&doi=10.1152/ajpcell.00127.2005&)]

170. Han SK, Wouters W, Clark A, Herzog W. Mechanically induced calcium signaling in chondrocytes in situ. J Orthop Res. 2012;30(3):475–81. doi:10.1002/jor.21536. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21882238)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjor.21536)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Res&title=Mechanically+induced+calcium+signaling+in+chondrocytes+in+situ&author=SK+Han&author=W+Wouters&author=A+Clark&author=W+Herzog&volume=30&issue=3&publication_year=2012&pages=475-81&pmid=21882238&doi=10.1002/jor.21536&)]

171. Fanning PJ, Emkey G, Smith RJ, Grodzinsky AJ, Szasz N, Trippel SB. Mechanical regulation of mitogen-activated protein kinase signaling in articular cartilage. J Biol Chem. 2003;278(51):50940–8. doi:10.1074/jbc.M305107200. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12952976)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1074%2Fjbc.M305107200)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biol+Chem&title=Mechanical+regulation+of+mitogen-activated+protein+kinase+signaling+in+articular+cartilage&author=PJ+Fanning&author=G+Emkey&author=RJ+Smith&author=AJ+Grodzinsky&author=N+Szasz&volume=278&issue=51&publication_year=2003&pages=50940-8&pmid=12952976&doi=10.1074/jbc.M305107200&)]

172. Fitzgerald JB, Jin M, Chai DH, Siparsky P, Fanning P, Grodzinsky AJ. Shear-and compression-induced chondrocyte transcription requires MAPK activation in cartilage explants. J Biol Chem. 2008;283(11):6735–43. doi:10.1074/jbc.M708670200. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086670)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1074%2Fjbc.M708670200)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biol+Chem&title=Shear-and+compression-induced+chondrocyte+transcription+requires+MAPK+activation+in+cartilage+explants&author=JB+Fitzgerald&author=M+Jin&author=DH+Chai&author=P+Siparsky&author=P+Fanning&volume=283&issue=11&publication_year=2008&pages=6735-43&pmid=18086670&doi=10.1074/jbc.M708670200&)]

173. Tew SR, Vasieva O, Peffers MJ, Clegg PD. Post-transcriptional gene regulation following exposure of osteoarthritic human articular chondrocytes to hyperosmotic conditions. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(8):1036–46. doi:10.1016/j.joca.2011.04.015. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21640843)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.joca.2011.04.015)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Osteoarthritis+Cartilage&title=Post-transcriptional+gene+regulation+following+exposure+of+osteoarthritic+human+articular+chondrocytes+to+hyperosmotic+conditions&author=SR+Tew&author=O+Vasieva&author=MJ+Peffers&author=PD+Clegg&volume=19&issue=8&publication_year=2011&pages=1036-46&pmid=21640843&doi=10.1016/j.joca.2011.04.015&)]

174. Bougault C, Aubert-Foucher E, Paumier A, Perrier-Groult E, Huot L, Hot D et al. Dynamic compression of chondrocyte-agarose constructs reveals new candidate mechanosensitive genes. PLoS One. 2012;7(5):e36964. doi:10.1371/journal.pone.0036964. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3355169/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22615857)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0036964)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=PLoS+One&title=Dynamic+compression+of+chondrocyte-agarose+constructs+reveals+new+candidate+mechanosensitive+genes&author=C+Bougault&author=E+Aubert-Foucher&author=A+Paumier&author=E+Perrier-Groult&author=L+Huot&volume=7&issue=5&publication_year=2012&pages=e36964&pmid=22615857&doi=10.1371/journal.pone.0036964&)]

175. Mouw JK, Connelly JT, Wilson CG, Michael KE, Levenston ME. Dynamic compression regulates the expression and synthesis of chondrocyte-specific matrix molecules in bone marrow stromal cells.Stem Cells. 2007;25(3):655–63. doi:10.1634/stemcells.2006-0435. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124008)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1634%2Fstemcells.2006-0435)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Stem+Cells&title=Dynamic+compression+regulates+the+expression+and+synthesis+of+chondrocyte-specific+matrix+molecules+in+bone+marrow+stromal+cells&author=JK+Mouw&author=JT+Connelly&author=CG+Wilson&author=KE+Michael&author=ME+Levenston&volume=25&issue=3&publication_year=2007&pages=655-63&pmid=17124008&doi=10.1634/stemcells.2006-0435&)]

176. Li Z, Kupcsik L, Yao SJ, Alini M, Stoddart MJ. Mechanical load modulates chondrogenesis of human mesenchymal stem cells through the TGF-beta pathway. J Cell Mol Med. 2010;14(6A):1338–46. doi:10.1111/j.1582-4934.2009.00780.x. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3828850/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19432813)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1582-4934.2009.00780.x)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Cell+Mol+Med&title=Mechanical+load+modulates+chondrogenesis+of+human+mesenchymal+stem+cells+through+the+TGF-beta+pathway&author=Z+Li&author=L+Kupcsik&author=SJ+Yao&author=M+Alini&author=MJ+Stoddart&volume=14&issue=6A&publication_year=2010&pages=1338-46&pmid=19432813&doi=10.1111/j.1582-4934.2009.00780.x&)]

177. Frank EH, Grodzinsky AJ. Cartilage electromechanics--I. Electrokinetic transduction and the effects of electrolyte pH and ionic strength. J Biomech. 1987;20(6):615–27. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3611137)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomech&title=Cartilage+electromechanics--I.+Electrokinetic+transduction+and+the+effects+of+electrolyte+pH+and+ionic+strength&author=EH+Frank&author=AJ+Grodzinsky&volume=20&issue=6&publication_year=1987&pages=615-27&pmid=3611137&)]

178. Frank EH, Grodzinsky AJ. Cartilage electromechanics--II. A continuum model of cartilage electrokinetics and correlation with experiments. J Biomech. 1987;20(6):629–39. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3611138)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomech&title=Cartilage+electromechanics--II.+A+continuum+model+of+cartilage+electrokinetics+and+correlation+with+experiments&author=EH+Frank&author=AJ+Grodzinsky&volume=20&issue=6&publication_year=1987&pages=629-39&pmid=3611138&)]

179. MacGinitie LA, Gluzband YA, Grodzinsky AJ. Electric field stimulation can increase protein synthesis in articular cartilage explants. J Orthop Res. 1994;12(2):151–60. doi:10.1002/jor.1100120202. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8164086)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjor.1100120202)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Res&title=Electric+field+stimulation+can+increase+protein+synthesis+in+articular+cartilage+explants&author=LA+MacGinitie&author=YA+Gluzband&author=AJ+Grodzinsky&volume=12&issue=2&publication_year=1994&pages=151-60&pmid=8164086&doi=10.1002/jor.1100120202&)]

180. Nogami H, Aoki H, Okagawa T, Mimatsu K. Effects of electric current on chondrogenesis in vitro. Clin Orthop Relat Res. 1982(163):243–7. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7067259)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin+Orthop+Relat+Res&title=Effects+of+electric+current+on+chondrogenesis+in+vitro&author=H+Nogami&author=H+Aoki&author=T+Okagawa&author=K+Mimatsu&issue=163&publication_year=1982&pages=243-7&)]

181. Chao PH, Roy R, Mauck RL, Liu W, Valhmu WB, Hung CT. Chondrocyte translocation response to direct current electric fields. J Biomech Eng. 2000;122(3):261–7. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10923294)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomech+Eng&title=Chondrocyte+translocation+response+to+direct+current+electric+fields&author=PH+Chao&author=R+Roy&author=RL+Mauck&author=W+Liu&author=WB+Valhmu&volume=122&issue=3&publication_year=2000&pages=261-7&pmid=10923294&)]

182. Gunja NJ, Dujari D, Chen A, Luengo A, Fong JV, Hung CT. Migration responses of outer and inner meniscus cells to applied direct current electric fields. J Orthop Res. 2012;30(1):103–11. doi:10.1002/jor.21489. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3387281/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21710605)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjor.21489)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Res&title=Migration+responses+of+outer+and+inner+meniscus+cells+to+applied+direct+current+electric+fields&author=NJ+Gunja&author=D+Dujari&author=A+Chen&author=A+Luengo&author=JV+Fong&volume=30&issue=1&publication_year=2012&pages=103-11&pmid=21710605&doi=10.1002/jor.21489&)]

183. Rodan GA, Bourret LA, Norton LA. DNA synthesis in cartilage cells is stimulated by oscillating electric fields. Science. 1978;199(4329):690–2. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/625660)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Science&title=DNA+synthesis+in+cartilage+cells+is+stimulated+by+oscillating+electric+fields&author=GA+Rodan&author=LA+Bourret&author=LA+Norton&volume=199&issue=4329&publication_year=1978&pages=690-2&pmid=625660&)]

184. Wang W, Wang Z, Zhang G, Clark CC, Brighton CT. Up-regulation of chondrocyte matrix genes and products by electric fields. Clin Orthop Relat Res. 2004(427 Suppl):S163–73. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15480061)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin+Orthop+Relat+Res&title=Up-regulation+of+chondrocyte+matrix+genes+and+products+by+electric+fields&author=W+Wang&author=Z+Wang&author=G+Zhang&author=CC+Clark&author=CT+Brighton&issue=427+Suppl&publication_year=2004&pages=S163-73&pmid=15480061&)]

185. Brighton CT, Wang W, Clark CC. Up-regulation of matrix in bovine articular cartilage explants by electric fields. Biochem Biophys Res Commun. 2006;342(2):556–61. doi:10.1016/j.bbrc.2006.01.171. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16487926)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bbrc.2006.01.171)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biochem+Biophys+Res+Commun&title=Up-regulation+of+matrix+in+bovine+articular+cartilage+explants+by+electric+fields&author=CT+Brighton&author=W+Wang&author=CC+Clark&volume=342&issue=2&publication_year=2006&pages=556-61&pmid=16487926&doi=10.1016/j.bbrc.2006.01.171&)]

186. Brighton CT, Wang W, Clark CC. The effect of electrical fields on gene and protein expression in human osteoarthritic cartilage explants. J Bone Joint Surg Am. 2008;90(4):833–48. doi:10.2106/JBJS.F.01437. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18381322)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.2106%2FJBJS.F.01437)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Bone+Joint+Surg+Am&title=The+effect+of+electrical+fields+on+gene+and+protein+expression+in+human+osteoarthritic+cartilage+explants&author=CT+Brighton&author=W+Wang&author=CC+Clark&volume=90&issue=4&publication_year=2008&pages=833-48&pmid=18381322&doi=10.2106/JBJS.F.01437&)]

187. Varani K, De Mattei M, Vincenzi F, Gessi S, Merighi S, Pellati A et al. Characterization of adenosine receptors in bovine chondrocytes and fibroblast-like synoviocytes exposed to low frequency low energy pulsed electromagnetic fields. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16(3):292–304. doi:10.1016/j.joca.2007.07.004. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17698373)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.joca.2007.07.004)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Osteoarthritis+Cartilage&title=Characterization+of+adenosine+receptors+in+bovine+chondrocytes+and+fibroblast-like+synoviocytes+exposed+to+low+frequency+low+energy+pulsed+electromagnetic+fields&author=K+Varani&author=M+De+Mattei&author=F+Vincenzi&author=S+Gessi&author=S+Merighi&volume=16&issue=3&publication_year=2008&pages=292-304&pmid=17698373&doi=10.1016/j.joca.2007.07.004&)]

188. Tesch AM, MacDonald MH, Kollias-Baker C, Benton HP. Chondrocytes respond to adenosine via A(2)receptors and activity is potentiated by an adenosine deaminase inhibitor and a phosphodiesterase inhibitor. Osteoarthritis Cartilage. 2002;10(1):34–43. doi:10.1053/joca.2001.0479. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11795981)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1053%2Fjoca.2001.0479)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Osteoarthritis+Cartilage&title=Chondrocytes+respond+to+adenosine+via+A(2)receptors+and+activity+is+potentiated+by+an+adenosine+deaminase+inhibitor+and+a+phosphodiesterase+inhibitor&author=AM+Tesch&author=MH+MacDonald&author=C+Kollias-Baker&author=HP+Benton&volume=10&issue=1&publication_year=2002&pages=34-43&pmid=11795981&doi=10.1053/joca.2001.0479&)]

189. Xu J, Wang W, Clark CC, Brighton CT. Signal transduction in electrically stimulated articular chondrocytes involves translocation of extracellular calcium through voltage-gated channels. Osteoarthritis Cartilage. 2009;17(3):397–405. doi:10.1016/j.joca.2008.07.001. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18993082)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.joca.2008.07.001)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Osteoarthritis+Cartilage&title=Signal+transduction+in+electrically+stimulated+articular+chondrocytes+involves+translocation+of+extracellular+calcium+through+voltage-gated+channels&author=J+Xu&author=W+Wang&author=CC+Clark&author=CT+Brighton&volume=17&issue=3&publication_year=2009&pages=397-405&pmid=18993082&doi=10.1016/j.joca.2008.07.001&)]

190. Fitzsimmons RJ, Gordon SL, Kronberg J, Ganey T, Pilla AA. A pulsing electric field (PEF) increases human chondrocyte proliferation through a transduction pathway involving nitric oxide signaling. J Orthop Res. 2008;26(6):854–9. doi:10.1002/jor.20590. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18240331)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjor.20590)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Res&title=A+pulsing+electric+field+(PEF)+increases+human+chondrocyte+proliferation+through+a+transduction+pathway+involving+nitric+oxide+signaling&author=RJ+Fitzsimmons&author=SL+Gordon&author=J+Kronberg&author=T+Ganey&author=AA+Pilla&volume=26&issue=6&publication_year=2008&pages=854-9&pmid=18240331&doi=10.1002/jor.20590&)]

191. Dini L, Abbro L. Bioeffects of moderate-intensity static magnetic fields on cell cultures. Micron. 2005;36(3):195–217. doi:10.1016/j.micron.2004.12.009. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15725590)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.micron.2004.12.009)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Micron&title=Bioeffects+of+moderate-intensity+static+magnetic+fields+on+cell+cultures&author=L+Dini&author=L+Abbro&volume=36&issue=3&publication_year=2005&pages=195-217&pmid=15725590&doi=10.1016/j.micron.2004.12.009&)]

192. Brady MA, Waldman SD, Ethier CR. The application of multiple biophysical cues to engineer functional neocartilage for treatment of osteoarthritis. Part I: cellular response. Tissue Eng Part B Rev. 2015;21(1):1–19. doi:10.1089/ten.TEB.2013.0757. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24919456)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2Ften.TEB.2013.0757)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Tissue+Eng+Part+B+Rev&title=The+application+of+multiple+biophysical+cues+to+engineer+functional+neocartilage+for+treatment+of+osteoarthritis.+Part+I:+cellular+response&author=MA+Brady&author=SD+Waldman&author=CR+Ethier&volume=21&issue=1&publication_year=2015&pages=1-19&pmid=24919456&doi=10.1089/ten.TEB.2013.0757&)]

193. Stolfa S, Skorvanek M, Stolfa P, Rosocha J, Vasko G, Sabo J. Effects of static magnetic field and pulsed electromagnetic field on viability of human chondrocytes in vitro. Physiol Res. 2007;56 Suppl 1:S45–9. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17552895)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Physiol+Res&title=Effects+of+static+magnetic+field+and+pulsed+electromagnetic+field+on+viability+of+human+chondrocytes+in+vitro&author=S+Stolfa&author=M+Skorvanek&author=P+Stolfa&author=J+Rosocha&author=G+Vasko&volume=56&issue=Suppl+1&publication_year=2007&pages=S45-9&pmid=17552895&)]

194. Amin HD, Brady MA, St-Pierre JP, Stevens MM, Overby DR, Ethier CR. Stimulation of chondrogenic differentiation of adult human bone marrow-derived stromal cells by a moderate-strength static magnetic field. Tissue Eng Part A. 2014;20(11–12):1612–20. doi:10.1089/ten.tea.2013.0307. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4029136/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24506272)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2Ften.tea.2013.0307)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Tissue+Eng+Part+A&title=Stimulation+of+chondrogenic+differentiation+of+adult+human+bone+marrow-derived+stromal+cells+by+a+moderate-strength+static+magnetic+field&author=HD+Amin&author=MA+Brady&author=JP+St-Pierre&author=MM+Stevens&author=DR+Overby&volume=20&issue=11%E2%80%9312&publication_year=2014&pages=1612-20&pmid=24506272&doi=10.1089/ten.tea.2013.0307&)]

195. Trock DH, Bollet AJ, Dyer RH Jr., Fielding LP, Miner WK, Markoll R A double-blind trial of the clinical effects of pulsed electromagnetic fields in osteoarthritis. J Rheumatol. 1993;20(3):456–60. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8478852)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Rheumatol&title=A+double-blind+trial+of+the+clinical+effects+of+pulsed+electromagnetic+fields+in+osteoarthritis&author=DH+Trock&author=AJ+Bollet&author=RH+Dyer&author=LP+Fielding&author=WK+Miner&volume=20&issue=3&publication_year=1993&pages=456-60&pmid=8478852&)]

196. Vavken P, Arrich F, Schuhfried O, Dorotka R. Effectiveness of pulsed electromagnetic field therapy in the management of osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Rehabil Med. 2009;41(6):406–11. doi:10.2340/16501977-0374. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19479151)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.2340%2F16501977-0374)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Rehabil+Med&title=Effectiveness+of+pulsed+electromagnetic+field+therapy+in+the+management+of+osteoarthritis+of+the+knee:+a+meta-analysis+of+randomized+controlled+trials&author=P+Vavken&author=F+Arrich&author=O+Schuhfried&author=R+Dorotka&volume=41&issue=6&publication_year=2009&pages=406-11&pmid=19479151&doi=10.2340/16501977-0374&)]

197. Sakai A, Suzuki K, Nakamura T, Norimura T, Tsuchiya T. Effects of pulsing electromagnetic fields on cultured cartilage cells. Int Orthop. 1991;15(4):341–6. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1809715)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Int+Orthop&title=Effects+of+pulsing+electromagnetic+fields+on+cultured+cartilage+cells&author=A+Sakai&author=K+Suzuki&author=T+Nakamura&author=T+Norimura&author=T+Tsuchiya&volume=15&issue=4&publication_year=1991&pages=341-6&pmid=1809715&)]

198. Pezzetti F, De Mattei M, Caruso A, Cadossi R, Zucchini P, Carinci F et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on human chondrocytes: an in vitro study. Calcif Tissue Int. 1999;65(5):396–401. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10541767)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Calcif+Tissue+Int&title=Effects+of+pulsed+electromagnetic+fields+on+human+chondrocytes:+an+in+vitro+study&author=F+Pezzetti&author=M+De+Mattei&author=A+Caruso&author=R+Cadossi&author=P+Zucchini&volume=65&issue=5&publication_year=1999&pages=396-401&pmid=10541767&)]

199. De Mattei M, Caruso A, Pezzetti F, Pellati A, Stabellini G, Sollazzo V et al. Effects of pulsed electromagnetic fields on human articular chondrocyte proliferation. Connect Tissue Res. 2001;42(4):269–79. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11913771)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Connect+Tissue+Res&title=Effects+of+pulsed+electromagnetic+fields+on+human+articular+chondrocyte+proliferation&author=M+De+Mattei&author=A+Caruso&author=F+Pezzetti&author=A+Pellati&author=G+Stabellini&volume=42&issue=4&publication_year=2001&pages=269-79&pmid=11913771&)]

200. De Mattei M, Pasello M, Pellati A, Stabellini G, Massari L, Gemmati D et al. Effects of electromagnetic fields on proteoglycan metabolism of bovine articular cartilage explants. Connect Tissue Res. 2003;44(3–4):154–9. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504035)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Connect+Tissue+Res&title=Effects+of+electromagnetic+fields+on+proteoglycan+metabolism+of+bovine+articular+cartilage+explants&author=M+De+Mattei&author=M+Pasello&author=A+Pellati&author=G+Stabellini&author=L+Massari&volume=44&issue=3%E2%80%934&publication_year=2003&pages=154-9&)]

201. De Mattei M, Pellati A, Pasello M, Ongaro A, Setti S, Massari L et al. Effects of physical stimulation with electromagnetic field and insulin growth factor-I treatment on proteoglycan synthesis of bovine articular cartilage. Osteoarthritis Cartilage. 2004;12(10):793–800. doi:10.1016/j.joca.2004.06.012. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15450529)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.joca.2004.06.012)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Osteoarthritis+Cartilage&title=Effects+of+physical+stimulation+with+electromagnetic+field+and+insulin+growth+factor-I+treatment+on+proteoglycan+synthesis+of+bovine+articular+cartilage&author=M+De+Mattei&author=A+Pellati&author=M+Pasello&author=A+Ongaro&author=S+Setti&volume=12&issue=10&publication_year=2004&pages=793-800&pmid=15450529&doi=10.1016/j.joca.2004.06.012&)]

202. Bobacz K, Graninger WB, Amoyo L, Smolen JS. Effect of pulsed electromagnetic fields on proteoglycan biosynthesis of articular cartilage is age dependent. Ann Rheum Dis. 2006;65(7):949–51. doi:10.1136/ard.2005.037622. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1798200/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769781)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1136%2Fard.2005.037622)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ann+Rheum+Dis&title=Effect+of+pulsed+electromagnetic+fields+on+proteoglycan+biosynthesis+of+articular+cartilage+is+age+dependent&author=K+Bobacz&author=WB+Graninger&author=L+Amoyo&author=JS+Smolen&volume=65&issue=7&publication_year=2006&pages=949-51&pmid=16769781&doi=10.1136/ard.2005.037622&)]

203. Chang SH, Hsiao YW, Lin HY. Low-frequency electromagnetic field exposure accelerates chondrocytic phenotype expression on chitosan substrate. Orthopedics. 2011;34(1):20. doi:10.3928/01477447-20101123-10. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21210623)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.3928%2F01477447-20101123-10)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Orthopedics&title=Low-frequency+electromagnetic+field+exposure+accelerates+chondrocytic+phenotype+expression+on+chitosan+substrate&author=SH+Chang&author=YW+Hsiao&author=HY+Lin&volume=34&issue=1&publication_year=2011&pages=20&pmid=21210623&doi=10.3928/01477447-20101123-10&)]

204. Ongaro A, Pellati A, Masieri FF, Caruso A, Setti S, Cadossi R et al. Chondroprotective effects of pulsed electromagnetic fields on human cartilage explants. Bioelectromagnetics. 2011;32(7):543–51. doi:10.1002/bem.20663. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412809)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fbem.20663)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Bioelectromagnetics&title=Chondroprotective+effects+of+pulsed+electromagnetic+fields+on+human+cartilage+explants&author=A+Ongaro&author=A+Pellati&author=FF+Masieri&author=A+Caruso&author=S+Setti&volume=32&issue=7&publication_year=2011&pages=543-51&pmid=21412809&doi=10.1002/bem.20663&)]

205. Mayer-Wagner S, Passberger A, Sievers B, Aigner J, Summer B, Schiergens TS et al. Effects of low frequency electromagnetic fields on the chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. Bioelectromagnetics. 2011;32(4):283–90. doi:10.1002/bem.20633. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21452358)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fbem.20633)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Bioelectromagnetics&title=Effects+of+low+frequency+electromagnetic+fields+on+the+chondrogenic+differentiation+of+human+mesenchymal+stem+cells&author=S+Mayer-Wagner&author=A+Passberger&author=B+Sievers&author=J+Aigner&author=B+Summer&volume=32&issue=4&publication_year=2011&pages=283-90&pmid=21452358&doi=10.1002/bem.20633&)]

206. Chen CH, Lin YS, Fu YC, Wang CK, Wu SC, Wang GJ et al. Electromagnetic fields enhance chondrogenesis of human adipose-derived stem cells in a chondrogenic microenvironment in vitro. J Appl Physiol (1985). 2013;114(5):647–55. doi:10.1152/japplphysiol.01216.2012. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23239875)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1152%2Fjapplphysiol.01216.2012)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Appl+Physiol+(1985)&title=Electromagnetic+fields+enhance+chondrogenesis+of+human+adipose-derived+stem+cells+in+a+chondrogenic+microenvironment+in+vitro&author=CH+Chen&author=YS+Lin&author=YC+Fu&author=CK+Wang&author=SC+Wu&volume=114&issue=5&publication_year=2013&pages=647-55&pmid=23239875&doi=10.1152/japplphysiol.01216.2012&)]

207. Levin M Bioelectromagnetics in morphogenesis. Bioelectromagnetics. 2003;24(5):295–315. doi: 10.1002/bem.10104. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12820288)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fbem.10104)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Bioelectromagnetics&title=Bioelectromagnetics+in+morphogenesis&author=M+Levin&volume=24&issue=5&publication_year=2003&pages=295-315&pmid=12820288&doi=10.1002/bem.10104&)]

208. Robinson KR, Messerli MA. Left/right, up/down: the role of endogenous electrical fields as directional signals in development, repair and invasion. Bioessays. 2003;25(8):759–66. doi:10.1002/bies.10307. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12879446)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fbies.10307)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Bioessays&title=Left/right,+up/down:+the+role+of+endogenous+electrical+fields+as+directional+signals+in+development,+repair+and+invasion&author=KR+Robinson&author=MA+Messerli&volume=25&issue=8&publication_year=2003&pages=759-66&pmid=12879446&doi=10.1002/bies.10307&)]

209. Lippiello L, Chakkalakal D, Connolly JF. Pulsing direct current-induced repair of articular cartilage in rabbit osteochondral defects. J Orthop Res. 1990;8(2):266–75. doi:10.1002/jor.1100080216. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2303960)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjor.1100080216)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Res&title=Pulsing+direct+current-induced+repair+of+articular+cartilage+in+rabbit+osteochondral+defects&author=L+Lippiello&author=D+Chakkalakal&author=JF+Connolly&volume=8&issue=2&publication_year=1990&pages=266-75&pmid=2303960&doi=10.1002/jor.1100080216&)]

210. Brady MA, Waldman SD, Ethier CR. The application of multiple biophysical cues to engineer functional neocartilage for treatment of osteoarthritis. Part II: signal transduction. Tissue Eng Part B Rev. 2015;21(1):20–33. doi:10.1089/ten.TEB.2013.0760. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25065615)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2Ften.TEB.2013.0760)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Tissue+Eng+Part+B+Rev&title=The+application+of+multiple+biophysical+cues+to+engineer+functional+neocartilage+for+treatment+of+osteoarthritis.+Part+II:+signal+transduction&author=MA+Brady&author=SD+Waldman&author=CR+Ethier&volume=21&issue=1&publication_year=2015&pages=20-33&pmid=25065615&doi=10.1089/ten.TEB.2013.0760&)]

211. Hsieh CH, Lee MC, Tsai-Wu JJ, Chen MH, Lee HS, Chiang H et al. Deleterious effects of MRI on chondrocytes. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16(3):343–51. doi:10.1016/j.joca.2007.07.001. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17804262)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.joca.2007.07.001)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Osteoarthritis+Cartilage&title=Deleterious+effects+of+MRI+on+chondrocytes&author=CH+Hsieh&author=MC+Lee&author=JJ+Tsai-Wu&author=MH+Chen&author=HS+Lee&volume=16&issue=3&publication_year=2008&pages=343-51&pmid=17804262&doi=10.1016/j.joca.2007.07.001&)]

212. Varani K, Vincenzi F, Tosi A, Targa M, Masieri FF, Ongaro A et al. Expression and functional role of adenosine receptors in regulating inflammatory responses in human synoviocytes. Br J Pharmacol. 2010;160(1):101–15. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00667.x. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2860211/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20331607)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1476-5381.2010.00667.x)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Br+J+Pharmacol&title=Expression+and+functional+role+of+adenosine+receptors+in+regulating+inflammatory+responses+in+human+synoviocytes&author=K+Varani&author=F+Vincenzi&author=A+Tosi&author=M+Targa&author=FF+Masieri&volume=160&issue=1&publication_year=2010&pages=101-15&pmid=20331607&doi=10.1111/j.1476-5381.2010.00667.x&)]

213. Cook SD, Salkeld SL, Popich-Patron LS, Ryaby JP, Jones DG, Barrack RL. Improved cartilage repair after treatment with low-intensity pulsed ultrasound. Clin Orthop Relat Res. 2001(391 Suppl):S231–43. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11603707)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin+Orthop+Relat+Res&title=Improved+cartilage+repair+after+treatment+with+low-intensity+pulsed+ultrasound&author=SD+Cook&author=SL+Salkeld&author=LS+Popich-Patron&author=JP+Ryaby&author=DG+Jones&issue=391+Suppl&publication_year=2001&pages=S231-43&pmid=11603707&)]

214. Min BH, Choi BH, Park SR. Low intensity ultrasound as a supporter of cartilage regeneration and its engineering. Biotechnol Bioproc E. 2007;12(1):22–31. doi:10.1007/Bf02931799. [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2FBf02931799)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biotechnol+Bioproc+E&title=Low+intensity+ultrasound+as+a+supporter+of+cartilage+regeneration+and+its+engineering&author=BH+Min&author=BH+Choi&author=SR+Park&volume=12&issue=1&publication_year=2007&pages=22-31&doi=10.1007/Bf02931799&)]

215. Parvizi J, Wu CC, Lewallen DG, Greenleaf JF, Bolander ME. Low-intensity ultrasound stimulates proteoglycan synthesis in rat chondrocytes by increasing aggrecan gene expression. J Orthop Res. 1999;17(4):488–94. doi:10.1002/jor.1100170405. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10459753)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjor.1100170405)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Res&title=Low-intensity+ultrasound+stimulates+proteoglycan+synthesis+in+rat+chondrocytes+by+increasing+aggrecan+gene+expression&author=J+Parvizi&author=CC+Wu&author=DG+Lewallen&author=JF+Greenleaf&author=ME+Bolander&volume=17&issue=4&publication_year=1999&pages=488-94&pmid=10459753&doi=10.1002/jor.1100170405&)]

216. Zhang ZJ, Huckle J, Francomano CA, Spencer RG. The effects of pulsed low-intensity ultrasound on chondrocyte viability, proliferation, gene expression and matrix production. Ultrasound Med Biol.2003;29(11): 1645–51. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14654159)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasound+Med+Biol&title=The+effects+of+pulsed+low-intensity+ultrasound+on+chondrocyte+viability,+proliferation,+gene+expression+and+matrix+production&author=ZJ+Zhang&author=J+Huckle&author=CA+Francomano&author=RG+Spencer&volume=29&issue=11&publication_year=2003&pages=1645-51&pmid=14654159&)]

217. Nishikori T, Ochi M, Uchio Y, Maniwa S, Kataoka H, Kawasaki K et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on proliferation and chondroitin sulfate synthesis of cultured chondrocytes embedded in Atelocollagen gel. J Biomed Mater Res. 2002;59(2):201–6. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11745554)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomed+Mater+Res&title=Effects+of+low-intensity+pulsed+ultrasound+on+proliferation+and+chondroitin+sulfate+synthesis+of+cultured+chondrocytes+embedded+in+Atelocollagen+gel&author=T+Nishikori&author=M+Ochi&author=Y+Uchio&author=S+Maniwa&author=H+Kataoka&volume=59&issue=2&publication_year=2002&pages=201-6&pmid=11745554&)]

218. Yang KH, Parvizi J, Wang SJ, Lewallen DG, Kinnick RR, Greenleaf JF et al. Exposure to lowintensity ultrasound increases aggrecan gene expression in a rat femur fracture model. J Orthop Res. 1996;14(5):802–9. doi:10.1002/jor.1100140518. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8893775)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjor.1100140518)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Orthop+Res&title=Exposure+to+lowintensity+ultrasound+increases+aggrecan+gene+expression+in+a+rat+femur+fracture+model&author=KH+Yang&author=J+Parvizi&author=SJ+Wang&author=DG+Lewallen&author=RR+Kinnick&volume=14&issue=5&publication_year=1996&pages=802-9&pmid=8893775&doi=10.1002/jor.1100140518&)]

219. Zhang Z, Huckle J, Francomano CA, Spencer RG. The influence of pulsed low-intensity ultrasound on matrix production of chondrocytes at different stages of differentiation: an explant study. Ultrasound Med Biol. 2002;28(11–12):1547–53. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12498950)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasound+Med+Biol&title=The+influence+of+pulsed+low-intensity+ultrasound+on+matrix+production+of+chondrocytes+at+different+stages+of+differentiation:+an+explant+study&author=Z+Zhang&author=J+Huckle&author=CA+Francomano&author=RG+Spencer&volume=28&issue=11%E2%80%9312&publication_year=2002&pages=1547-53&pmid=12498950&)]

220. Huang MH, Ding HJ, Chai CY, Huang YF, Yang RC. Effects of sonication on articular cartilage in experimental osteoarthritis. J Rheumatol. 1997;24(10):1978–84. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9330942)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Rheumatol&title=Effects+of+sonication+on+articular+cartilage+in+experimental+osteoarthritis&author=MH+Huang&author=HJ+Ding&author=CY+Chai&author=YF+Huang&author=RC+Yang&volume=24&issue=10&publication_year=1997&pages=1978-84&pmid=9330942&)]

221. Choi BH, Woo JI, Min BH, Park SR. Low-intensity ultrasound stimulates the viability and matrix gene expression of human articular chondrocytes in alginate bead culture. J Biomed Mater Res A. 2006;79(4):858–64. doi:10.1002/jbm.a.30816. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16886219)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjbm.a.30816)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomed+Mater+Res+A&title=Low-intensity+ultrasound+stimulates+the+viability+and+matrix+gene+expression+of+human+articular+chondrocytes+in+alginate+bead+culture&author=BH+Choi&author=JI+Woo&author=BH+Min&author=SR+Park&volume=79&issue=4&publication_year=2006&pages=858-64&pmid=16886219&doi=10.1002/jbm.a.30816&)]

222. Park SR, Park SH, Jang KW, Cho HS, Cui JH, An HJ et al. The effect of sonication on simulated osteoarthritis. Part II: alleviation of osteoarthritis pathogenesis by 1 MHz ultrasound with simultaneous hyaluronate injection. Ultrasound Med Biol. 2005;31(11):1559–66. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2005.07.001. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16286033)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ultrasmedbio.2005.07.001)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasound+Med+Biol&title=The+effect+of+sonication+on+simulated+osteoarthritis.+Part+II:+alleviation+of+osteoarthritis+pathogenesis+by+1+MHz+ultrasound+with+simultaneous+hyaluronate+injection&author=SR+Park&author=SH+Park&author=KW+Jang&author=HS+Cho&author=JH+Cui&volume=31&issue=11&publication_year=2005&pages=1559-66&pmid=16286033&doi=10.1016/j.ultrasmedbio.2005.07.001&)]

223. Lee HJ, Choi BH, Min BH, Son YS, Park SR. Low-intensity ultrasound stimulation enhances chondrogenic differentiation in alginate culture of mesenchymal stem cells. Artif Organs. 2006;30(9):707–15. doi:10.1111/j.1525-1594.2006.00288.x. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16934100)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1525-1594.2006.00288.x)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Artif+Organs&title=Low-intensity+ultrasound+stimulation+enhances+chondrogenic+differentiation+in+alginate+culture+of+mesenchymal+stem+cells&author=HJ+Lee&author=BH+Choi&author=BH+Min&author=YS+Son&author=SR+Park&volume=30&issue=9&publication_year=2006&pages=707-15&pmid=16934100&doi=10.1111/j.1525-1594.2006.00288.x&)]

224. Schumann D, Kujat R, Zellner J, Angele MK, Nerlich M, Mayr E et al. Treatment of human mesenchymal stem cells with pulsed low intensity ultrasound enhances the chondrogenic phenotype in vitro. Biorheology. 2006;43(3,4):431–43. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912415)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Biorheology&title=Treatment+of+human+mesenchymal+stem+cells+with+pulsed+low+intensity+ultrasound+enhances+the+chondrogenic+phenotype+in+vitro&author=D+Schumann&author=R+Kujat&author=J+Zellner&author=MK+Angele&author=M+Nerlich&volume=43&issue=3,4&publication_year=2006&pages=431-43&pmid=16912415&)]

225. Cui JH, Park SR, Park K, Choi BH, Min BH. Preconditioning of mesenchymal stem cells with lowintensity ultrasound for cartilage formation in vivo. Tissue Eng. 2007;13(2):351–60. doi:10.1089/ten.2006.0080. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17518569)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2Ften.2006.0080)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Tissue+Eng&title=Preconditioning+of+mesenchymal+stem+cells+with+lowintensity+ultrasound+for+cartilage+formation+in+vivo&author=JH+Cui&author=SR+Park&author=K+Park&author=BH+Choi&author=BH+Min&volume=13&issue=2&publication_year=2007&pages=351-60&pmid=17518569&doi=10.1089/ten.2006.0080&)]

226. Cui JH, Park K, Park SR, Min BH. Effects of low-intensity ultrasound on chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells embedded in polyglycolic acid: an in vivo study. Tissue Eng. 2006;12(1):75–82. doi:10.1089/ten.2006.12.75. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16499444)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2Ften.2006.12.75)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Tissue+Eng&title=Effects+of+low-intensity+ultrasound+on+chondrogenic+differentiation+of+mesenchymal+stem+cells+embedded+in+polyglycolic+acid:+an+in+vivo+study&author=JH+Cui&author=K+Park&author=SR+Park&author=BH+Min&volume=12&issue=1&publication_year=2006&pages=75-82&pmid=16499444&doi=10.1089/ten.2006.12.75&)]

227. Ebisawa K, Hata K, Okada K, Kimata K, Ueda M, Torii S et al. Ultrasound enhances transforming growth factor beta-mediated chondrocyte differentiation of human mesenchymal stem cells. Tissue Eng. 2004;10(5–6):921–9. doi:10.1089/1076327041348437. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15265310)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2F1076327041348437)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Tissue+Eng&title=Ultrasound+enhances+transforming+growth+factor+beta-mediated+chondrocyte+differentiation+of+human+mesenchymal+stem+cells&author=K+Ebisawa&author=K+Hata&author=K+Okada&author=K+Kimata&author=M+Ueda&volume=10&issue=5%E2%80%936&publication_year=2004&pages=921-9&pmid=15265310&doi=10.1089/1076327041348437&)]

228. Lai CH, Chen SC, Chiu LH, Yang CB, Tsai YH, Zuo CS et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound, dexamethasone/TGF-beta1 and/or BMP-2 on the transcriptional expression of genes in human mesenchymal stem cells: chondrogenic vs. osteogenic differentiation. Ultrasound Med Biol. 2010;36(6):1022–33. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2010.03.014. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510190)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ultrasmedbio.2010.03.014)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasound+Med+Biol&title=Effects+of+low-intensity+pulsed+ultrasound,+dexamethasone/TGF-beta1+and/or+BMP-2+on+the+transcriptional+expression+of+genes+in+human+mesenchymal+stem+cells:+chondrogenic+vs.+osteogenic+differentiation&author=CH+Lai&author=SC+Chen&author=LH+Chiu&author=CB+Yang&author=YH+Tsai&volume=36&issue=6&publication_year=2010&pages=1022-33&pmid=20510190&doi=10.1016/j.ultrasmedbio.2010.03.014&)]

229. Takeuchi R, Ryo A, Komitsu N, Mikuni-Takagaki Y, Fukui A, Takagi Y et al. Low-intensity pulsed ultrasound activates the phosphatidylinositol 3 kinase/Akt pathway and stimulates the growth of chondrocytes in three-dimensional cultures: a basic science study. Arthritis Res Ther. 2008;10(4):R77. doi:10.1186/ar2451. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2575623/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18616830)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1186%2Far2451)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Arthritis+Res+Ther&title=Low-intensity+pulsed+ultrasound+activates+the+phosphatidylinositol+3+kinase/Akt+pathway+and+stimulates+the+growth+of+chondrocytes+in+three-dimensional+cultures:+a+basic+science+study&author=R+Takeuchi&author=A+Ryo&author=N+Komitsu&author=Y+Mikuni-Takagaki&author=A+Fukui&volume=10&issue=4&publication_year=2008&pages=R77&pmid=18616830&doi=10.1186/ar2451&)]

230. Mukai S, Ito H, Nakagawa Y, Akiyama H, Miyamoto M, Nakamura T. Transforming growth factorbeta1 mediates the effects of low-intensity pulsed ultrasound in chondrocytes. Ultrasound Med Biol. 2005;31(12):1713–21. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2005.07.012. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16344134)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ultrasmedbio.2005.07.012)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasound+Med+Biol&title=Transforming+growth+factorbeta1+mediates+the+effects+of+low-intensity+pulsed+ultrasound+in+chondrocytes&author=S+Mukai&author=H+Ito&author=Y+Nakagawa&author=H+Akiyama&author=M+Miyamoto&volume=31&issue=12&publication_year=2005&pages=1713-21&pmid=16344134&doi=10.1016/j.ultrasmedbio.2005.07.012&)]

231. Whitney NP, Lamb AC, Louw TM, Subramanian A. Integrin-mediated mechanotransduction pathway of low-intensity continuous ultrasound in human chondrocytes. Ultrasound Med Biol. 2012;38(10):1734–43. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2012.06.002. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438336/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22920546)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ultrasmedbio.2012.06.002)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Ultrasound+Med+Biol&title=Integrin-mediated+mechanotransduction+pathway+of+low-intensity+continuous+ultrasound+in+human+chondrocytes&author=NP+Whitney&author=AC+Lamb&author=TM+Louw&author=A+Subramanian&volume=38&issue=10&publication_year=2012&pages=1734-43&pmid=22920546&doi=10.1016/j.ultrasmedbio.2012.06.002&)]

232. Wang CJ, Weng LH, Ko JY, Sun YC, Yang YJ, Wang FS. Extracorporeal shockwave therapy shows chondroprotective effects in osteoarthritic rat knee. Arch Orthop Traum Su. 2011;131(8):1153–8. doi:10.1007/s00402-011-1289-2. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21387139)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00402-011-1289-2)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Arch+Orthop+Traum+Su&title=Extracorporeal+shockwave+therapy+shows+chondroprotective+effects+in+osteoarthritic+rat+knee&author=CJ+Wang&author=LH+Weng&author=JY+Ko&author=YC+Sun&author=YJ+Yang&volume=131&issue=8&publication_year=2011&pages=1153-8&doi=10.1007/s00402-011-1289-2&)]

233. Wang CJ, Weng LH, Ko JY, Wang JW, Chen JM, Sun YC et al. Extracorporeal Shockwave Shows Regression of Osteoarthritis of the Knee in Rats. Journal of Surgical Research. 2011;171(2):601–8. doi:10.1016/j.jss.2010.06.042. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20851422)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jss.2010.06.042)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Journal+of+Surgical+Research&title=Extracorporeal+Shockwave+Shows+Regression+of+Osteoarthritis+of+the+Knee+in+Rats&author=CJ+Wang&author=LH+Weng&author=JY+Ko&author=JW+Wang&author=JM+Chen&volume=171&issue=2&publication_year=2011&pages=601-8&pmid=20851422&doi=10.1016/j.jss.2010.06.042&)]

234. Wang CJ, Hsu SL, Weng LH, Sun YC, Wang FS. Extracorporeal shockwave therapy shows a number of treatment related chondroprotective effect in osteoarthritis of the knee in rats. Bmc Musculoskel Dis. 2013;14. doi:10.1186/1471-2474-14-44. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3626641/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356403)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1186%2F1471-2474-14-44)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Bmc+Musculoskel+Dis&title=Extracorporeal+shockwave+therapy+shows+a+number+of+treatment+related+chondroprotective+effect+in+osteoarthritis+of+the+knee+in+rats&author=CJ+Wang&author=SL+Hsu&author=LH+Weng&author=YC+Sun&author=FS+Wang&volume=14&publication_year=2013&doi=10.1186/1471-2474-14-44&)]

235. Wang CJ, Sun YC, Wong T, Hsu SL, Chou WY, Chang HW. Extracorporeal shockwave therapy shows time-dependent chondroprotective effects in osteoarthritis of the knee in rats. Journal of Surgical Research. 2012;178(1):196–205. doi:10.1016/j.jss.2012.01.010. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608545)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jss.2012.01.010)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Journal+of+Surgical+Research&title=Extracorporeal+shockwave+therapy+shows+time-dependent+chondroprotective+effects+in+osteoarthritis+of+the+knee+in+rats&author=CJ+Wang&author=YC+Sun&author=T+Wong&author=SL+Hsu&author=WY+Chou&volume=178&issue=1&publication_year=2012&pages=196-205&pmid=22608545&doi=10.1016/j.jss.2012.01.010&)]

236. Moretti B, Iannone F, Notarnicola A, Lapadula G, Moretti L, Patella V et al. Extracorporeal shock waves down-regulate the expression of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha in osteoarthritic chondrocytes. Bmc Musculoskel Dis. 2008;9. doi:10.1186/1471-2474-9-16. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2268688/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18237379)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1186%2F1471-2474-9-16)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Bmc+Musculoskel+Dis&title=Extracorporeal+shock+waves+down-regulate+the+expression+of+interleukin-10+and+tumor+necrosis+factor-alpha+in+osteoarthritic+chondrocytes&author=B+Moretti&author=F+Iannone&author=A+Notarnicola&author=G+Lapadula&author=L+Moretti&volume=9&publication_year=2008&doi=10.1186/1471-2474-9-16&)]

237. Wang P, Liu C, Yang XT, Wei XF, Zhou YJ, Yang L et al. [Effect of extracorporeal shock wave therapy on cartilage and subchondral bone remodeling in rabbits with ACLT-induced osteoarthritis]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2014;45(1):120–5. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24527597)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Sichuan+Da+Xue+Xue+Bao+Yi+Xue+Ban&title=%5bEffect+of+extracorporeal+shock+wave+therapy+on+cartilage+and+subchondral+bone+remodeling+in+rabbits+with+ACLT-induced+osteoarthritis%5d&author=P+Wang&author=C+Liu&author=XT+Yang&author=XF+Wei&author=YJ+Zhou&volume=45&issue=1&publication_year=2014&pages=120-5&pmid=24527597&)]

238. Zhao Z, Ji H, Jing R, Liu C, Wang M, Zhai L et al. Extracorporeal shock-wave therapy reduces progression of knee osteoarthritis in rabbits by reducing nitric oxide level and chondrocyte apoptosis. Arch Orthop Trauma Surg. 2012;132(11):1547–53. doi:10.1007/s00402-012-1586-4. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22825641)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00402-012-1586-4)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Arch+Orthop+Trauma+Surg&title=Extracorporeal+shock-wave+therapy+reduces+progression+of+knee+osteoarthritis+in+rabbits+by+reducing+nitric+oxide+level+and+chondrocyte+apoptosis&author=Z+Zhao&author=H+Ji&author=R+Jing&author=C+Liu&author=M+Wang&volume=132&issue=11&publication_year=2012&pages=1547-53&pmid=22825641&doi=10.1007/s00402-012-1586-4&)]

239. Wang CJ, Hsu SL, Weng LH, Sun YC, Wang FS. Extracorporeal shockwave therapy shows a number of treatment related chondroprotective effect in osteoarthritis of the knee in rats. BMC Musculoskelet Disord. 2013;14:44. doi:10.1186/1471-2474-14-44. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3626641/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356403)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1186%2F1471-2474-14-44)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=BMC+Musculoskelet+Disord&title=Extracorporeal+shockwave+therapy+shows+a+number+of+treatment+related+chondroprotective+effect+in+osteoarthritis+of+the+knee+in+rats&author=CJ+Wang&author=SL+Hsu&author=LH+Weng&author=YC+Sun&author=FS+Wang&volume=14&publication_year=2013&pages=44&pmid=23356403&doi=10.1186/1471-2474-14-44&)]

240. Lyon R, Liu XC, Kubin M, Schwab J. Does extracorporeal shock wave therapy enhance healing of osteochondritis dissecans of the rabbit knee?: a pilot study. Clin Orthop Relat Res. 2013;471(4):1159–65. doi:10.1007/s11999-012-2410-8. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586044/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22669551)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1007%2Fs11999-012-2410-8)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Clin+Orthop+Relat+Res&title=Does+extracorporeal+shock+wave+therapy+enhance+healing+of+osteochondritis+dissecans+of+the+rabbit+knee?:+a+pilot+study&author=R+Lyon&author=XC+Liu&author=M+Kubin&author=J+Schwab&volume=471&issue=4&publication_year=2013&pages=1159-65&pmid=22669551&doi=10.1007/s11999-012-2410-8&)]

241. Chen TW, Lin CW, Lee CL, Chen CH, Chen YJ, Lin TY et al. The efficacy of shock wave therapy in patients with knee osteoarthritis and popliteal cyamella. Kaohsiung J Med Sci. 2014;30(7):362–70. doi:10.1016/j.kjms.2014.03.006. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24924842)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.kjms.2014.03.006)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Kaohsiung+J+Med+Sci&title=The+efficacy+of+shock+wave+therapy+in+patients+with+knee+osteoarthritis+and+popliteal+cyamella&author=TW+Chen&author=CW+Lin&author=CL+Lee&author=CH+Chen&author=YJ+Chen&volume=30&issue=7&publication_year=2014&pages=362-70&pmid=24924842&doi=10.1016/j.kjms.2014.03.006&)]

242. Zhao Z, Jing R, Shi Z, Zhao B, Ai Q, Xing G. Efficacy of extracorporeal shockwave therapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. J Surg Res. 2013;185(2):661–6. doi:10.1016/j.jss.2013.07.004. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953895)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jss.2013.07.004)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Surg+Res&title=Efficacy+of+extracorporeal+shockwave+therapy+for+knee+osteoarthritis:+a+randomized+controlled+trial&author=Z+Zhao&author=R+Jing&author=Z+Shi&author=B+Zhao&author=Q+Ai&volume=185&issue=2&publication_year=2013&pages=661-6&pmid=23953895&doi=10.1016/j.jss.2013.07.004&)]

243. Frairia R, Berta L. Biological effects of extracorporeal shock waves on fibroblasts. A review. Muscles Ligaments Tendons J. 2011;1(4):138–47. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3666484/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23738262)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Muscles+Ligaments+Tendons+J&title=Biological+effects+of+extracorporeal+shock+waves+on+fibroblasts.+A+review&author=R+Frairia&author=L+Berta&volume=1&issue=4&publication_year=2011&pages=138-47&pmid=23738262&)]

244. Chen J, Li CH, Wang SH. Periodic Heat Shock Accelerated the Chondrogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells in Pellet Culture. Plos One. 2014;9(3). doi:10.1371/journal.pone.0091561. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3954764/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24632670)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0091561)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Plos+One&title=Periodic+Heat+Shock+Accelerated+the+Chondrogenic+Differentiation+of+Human+Mesenchymal+Stem+Cells+in+Pellet+Culture&author=J+Chen&author=CH+Li&author=SH+Wang&volume=9&issue=3&publication_year=2014&doi=10.1371/journal.pone.0091561&)]

245. Mangueira NM, Xavier M, de Souza RA, Salgado MA, Silveira L Jr., Villaverde AB. Effect of lowlevel laser therapy in an experimental model of osteoarthritis in rats evaluated through Raman spectroscopy. Photomedicine and laser surgery. 2015;33(3):145–53. doi:10.1089/pho.2014.3744. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4363817/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25714387)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1089%2Fpho.2014.3744)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Photomedicine+and+laser+surgery&title=Effect+of+lowlevel+laser+therapy+in+an+experimental+model+of+osteoarthritis+in+rats+evaluated+through+Raman+spectroscopy&author=NM+Mangueira&author=M+Xavier&author=RA+de+Souza&author=MA+Salgado&author=L+Silveira&volume=33&issue=3&publication_year=2015&pages=145-53&pmid=25714387&doi=10.1089/pho.2014.3744&)]

246. Goldshmid R, Cohen S, Shachaf Y, Kupershmit I, Sarig-Nadir O, Seliktar D et al. Steric Interference of Adhesion Supports In-Vitro Chondrogenesis of Mesenchymal Stem Cells on Hydrogels for Cartilage Repair. Sci Rep. 2015;5:12607. doi:10.1038/srep12607. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4585928/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26411496)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1038%2Fsrep12607)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Sci+Rep&title=Steric+Interference+of+Adhesion+Supports+In-Vitro+Chondrogenesis+of+Mesenchymal+Stem+Cells+on+Hydrogels+for+Cartilage+Repair&author=R+Goldshmid&author=S+Cohen&author=Y+Shachaf&author=I+Kupershmit&author=O+Sarig-Nadir&volume=5&publication_year=2015&pages=12607&pmid=26411496&doi=10.1038/srep12607&)]

247. Rai V, Dilisio MF, Dietz NE, Agrawal DK. Recent strategies in cartilage repair: A systemic review of the scaffold development and tissue engineering. J Biomed Mater Res A. 2017;105(8):2343–54. doi:10.1002/jbm.a.36087. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28387995)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.1002%2Fjbm.a.36087)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=J+Biomed+Mater+Res+A&title=Recent+strategies+in+cartilage+repair:+A+systemic+review+of+the+scaffold+development+and+tissue+engineering&author=V+Rai&author=MF+Dilisio&author=NE+Dietz&author=DK+Agrawal&volume=105&issue=8&publication_year=2017&pages=2343-54&pmid=28387995&doi=10.1002/jbm.a.36087&)]

248. Khan IM, Gilbert SJ, Singhrao SK, Duance VC, Archer CW. Cartilage integration: evaluation of the reasons for failure of integration during cartilage repair. A review. Eur Cell Mater. 2008;16:26–39. [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18770504)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Eur+Cell+Mater&title=Cartilage+integration:+evaluation+of+the+reasons+for+failure+of+integration+during+cartilage+repair.+A+review&author=IM+Khan&author=SJ+Gilbert&author=SK+Singhrao&author=VC+Duance&author=CW+Archer&volume=16&publication_year=2008&pages=26-39&pmid=18770504&)]

249. Kang KS, Lee SJ, Lee HS, Moon W, Cho DW. Effects of combined mechanical stimulation on the proliferation and differentiation of pre-osteoblasts. Exp Mol Med. 2011;43(6):367–73. doi:10.3858/emm.2011.43.6.040. [[PMC free article](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3128915/)] [[PubMed](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21532314)] [[CrossRef](https://dx.doi.org/10.3858%2Femm.2011.43.6.040)] [[Google Scholar](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Exp+Mol+Med&title=Effects+of+combined+mechanical+stimulation+on+the+proliferation+and+differentiation+of+pre-osteoblasts&author=KS+Kang&author=SJ+Lee&author=HS+Lee&author=W+Moon&author=DW+Cho&volume=43&issue=6&publication_year=2011&pages=367-73&pmid=21532314&doi=10.3858/emm.2011.43.6.040&)]

1. Huang, X., Das, R., Patel, A. *et al.* Physical Stimulations for Bone and Cartilage Regeneration. *Regen. Eng. Transl. Med.* **4,** 216–237 (2018). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366645/> [↑](#footnote-ref-1)