

УДК 006.9:602.6

БІОЛОГІЧНА ТА ТЕХНОЛОГІЧНА БЕЗПЕКА ОРГАНІВ-НА-ЧІПІ: ВИКЛИКИ, ПЕРСПЕКТИВИ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ НА МІЖНАРОДНОМУ РІВНІ

Чаленко Маргарита Андріївна¹

m.chalenko.zf41mp.fbmi25@lil.kpi.ua

Голембіовська Олена Ігорівна¹

golembiovaska-fbmi@lil.kpi.ua

Щетініна Валерія Миколаївна²

¹Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського»

м. Київ, Україна

²Giant Tiger, Canada

Анотація – Пристрої «орган-на-чипі» (ОоС) поєднують культивування клітин із мікроінженерією, сприяючи розвитку біомедичних досліджень, розробки ліків та оцінки хімічних ризиків. Однак відсутність єдиних стандартів ускладнює їх широке впровадження, оскільки наразі існує лише близько 90 суміжних нормативних документів, які можуть бути застосовані до цієї технології. Проблематика стандартизації ОоС зумовлена необхідністю уніфікації термінології, регламентування матеріалів та контролю біобезпеки, що важливо для забезпечення відтворюваності результатів. Крім того, відсутність узгоджених протоколів для тестування та оцінки якості пристроїв значно ускладнює порівняння результатів між різними дослідниками та лабораторіями.

Мета дослідження – проаналізувати наявні стандарти у сфері мікрофлюїдики, визначити їхню відповідність вимогам ОоС та окреслити ключові напрями для майбутньої стандартизації, з особливим акцентом на біологічну безпеку. Важливими аспектами також є безпечне використання клітинних культур та біологічних агентів у таких системах.

Для досягнення поставленої мети було проведено методичку реалізації, що включала системний аналіз міжнародних стандартів щодо мікроінженерії, вибору матеріалів та оцінки біологічних ризиків. Аналіз показав, що багато з наявних стандартів не враховують специфіку технологій ОоС.

У результаті дослідження було виявлено значні прогалини у чинній нормативній базі, які можуть уповільнювати подальший розвиток технології. Основні результати дослідження свідчать про необхідність створення спеціалізованих стандартів для контролю якості та регламентації роботи з живими клітинами у таких системах.

Висновки підкреслюють важливість розробки єдиної нормативної бази для пристроїв ОоС, що сприятиме їх широкому застосуванню у наукових і медичних дослідженнях, а також підвищенню надійності отриманих даних. Також зазначається, що єдиний підхід до стандартизації допоможе знизити ризики біологічної контамінації та покращить відтворюваність результатів досліджень, що є критично важливим для майбутніх інновацій у цій галузі.

Ключові слова: орган-на-чипі, стандартизація, мікроінженерія, мікрофлюїдні технології, контроль якості, біологічні ризики, міжнародні стандарти.

I. ВСТУП

Сучасна біоінженерія та біомедичні дослідження розвиваються стрімкими темпами, що вимагає створення нових технологій для більш точного відтворення фізіологічних процесів людського організму. Однією з таких передових розробок є технологія органів-на-чипі (Organ-on-Chip, ОоС), яка поєднує культивування живих клітин з мікрофлюїдними системами. Вона відкриває нові можливості для моделювання захворювань, тестування лікарських препаратів та оцінки токсичності хімічних

сполук, потенційно зменшуючи потребу у використанні лабораторних тварин.

Однак, широке впровадження технології ОоС супроводжується низкою викликів, зокрема у сферах біобезпеки та стандартизації. Враховуючи, що ці системи працюють з живими клітинами, виникає необхідність запровадження строгих регламентів щодо стерильності, запобігання контамінації та утилізації біоматеріалів. Водночас, стандартизація є важливим аспектом для забезпечення надійності та відтворюваності експериментів, а також для

регуляторного визнання цієї технології на міжнародному рівні.

Ця робота присвячена аналізу питань біобезпеки та стандартизації органів-на-чипі, а також їхній взаємодії. Окреслюються основні виклики, сучасні підходи до їхнього вирішення та перспективи подальшого розвитку технології з урахуванням міжнародних норм і регламентів.

II. МЕТА ТА ПОСТАНОВКА ЗАДАЧІ

Мета дослідження – проаналізувати наявні стандарти у сфері мікрофлюїдики, визначити їхню відповідність вимогам ОоС та окреслити ключові напрями для майбутньої стандартизації, з особливим акцентом на біологічну безпеку. Важливими аспектами, також є безпечне використання клітинних культур та біологічних агентів у таких системах.

Для досягнення поставленої мети необхідно:

1. Провести якісний аналіз існуючих стандартів, що стосуються технологічних та біобезпечових аспектів органів-на-чипі.
2. Визначити пріоритетні напрями стандартизації для подальшого розвитку галузі.
3. Дослідити чинні стандарти, зокрема щодо функціональних вимог, класифікації пристроїв та вибору матеріалів.
4. Оцінити регламенти, що стосуються біобезпеки, включаючи критерії вибору клітинних культур, матеріалів, забезпечення відтворюваності аналізів та використання референтних хімічних сполук, забезпечення якості, пакування та стерилізації.

III. ПОТОЧНИЙ СТАТУС СТАНДАРТИЗАЦІЇ ОРГАНІВ-НА-ЧИПІ У СВІТІ

Різні консорціуми розробили позиційні документи, що описують колективне бачення багатьох зацікавлених сторін щодо потреб у стандартизації для розвитку

технологій органів-на-чипі (ОоС). Наприклад, проєкт ORCHID визначив стандартизацію як фундаментальний стовп для просування технологій ОоС на європейському рівні [1]. Звіт за підсумками семінару t4 (Transatlantic Think Tank for Toxicology) 2019 року підсумовує думку 46 міжнародних зацікавлених сторін щодо викликів, з якими стикається спільнота ОоС, і визначає стандарти як інструменти для підтримки кваліфікації та досягнення регуляторного визнання [2].

Однак лише нещодавно спільнота ОоС почала активно залучати Організації з розробки стандартів (SDO) до своєї роботи та обговорювати можливі спільні дії. Важливим кроком у цьому напрямку став семінар PSIS (Putting Science into Standards) 2021 року, організований Об'єднаним дослідницьким центром (JRC) Європейської комісії та CEN-CENELEC. Захід об'єднав представників академічної спільноти, промисловості та регуляторних органів. У США Координаційний орган зі стандартів також залучає SDO для спрямування роботи зі стандартизації в сфері ОоС. Зокрема, робоча група з мікрофізіологічних систем координує діяльність разом із ASTM International у межах Проєкту з розвитку стандартів.

Представлений тут аналіз базується на цих переднормативних ініціативах і доповнює їхні висновки. Він поділений на підрозділи, кожен з яких присвячений певному аспекту ОоС-технології, надає огляд поточної ситуації та пропонує майбутні потреби. Таблиця 1 підсумовує аналіз поточного сценарію разом із потребами та рекомендаціями щодо стандартизації для ОоС та пропозицією щодо пріоритетів.

IV. ОСТАННІ СТАНДАРТИ В СФЕРІ МІКРОФЛЮЇДИКИ

На сьогодні вже існують наступні документи, які регламентують терміни і визначення, а також вимоги до сумісності для розмірів, з'єднань і початкової класифікації пристроїв.

Таблиця 1. Стандартизація для органів-на-чипі – аналіз прогалин

Аспект	Поточний стан	Майбутні потреби	Пріоритет
Визначення	Відсутність єдиного визначення MPS/OoC та термінології	Досягнення консенсусу щодо термінології для початку кваліфікації	1
Класифікація	Визначено деякі категорії, але немає узгодженості	Ідентифікація категорій для полегшення кваліфікації	1
Функціональні вимоги	Відсутня єдність у вимогах та їх валідації	Визначення вимог, параметрів, методів вимірювання	1
Матеріали пристроїв	Використання PDMS та інших пластиків, проблема абсорбції молекул не вирішена	Визначення методів тестування абсорбції молекул	1
Виробничий процес	Низький TRL: м'яка літографія, швидке прототипування	Використання стандартів для пластмас у високому TRL	2
Сумісність	Потрібні загальні інтерфейси між OoC та лабораторним обладнанням	Розвиток стандартів інтеграції OoC	2
Стерилізація та пакування	Використовуються нестандартизовані методи	Використання стандартів для стерилізації та пакування у високому TRL (technology readiness level -рівень технологічної готовності)	3
Якість	Деякі комерційні OoC вже проходять контроль якості	Просування GMP	3
Додаткові пристрої	Багато стандартів вже застосовуються, деякі продукти мають CE маркування	Моніторинг та оновлення існуючих стандартів	3
Аналізи/ендпоінти	Ендпоінти залежать від органу та застосування	Узгодження списків для специфічних контекстів використання	1
Тестові сполуки/ліки	Використання референтних сполук є загальноприйнятим методом валідації	Узгодження та стандартизація списків	1
Джерело клітин	Використовуються первинні клітини, iPSC та клітинні лінії, стандартизація слабка	Стандартизація протоколів культивування клітин	2
Практичне використання	GLP, GIVIMP, GCCP застосовні	Поширення найкращих практик серед розробників	2
Інші матеріали	Існують стандарти для матриць та каркасів, але проблема абсорбції молекул не вирішена	Визначення методів тестування абсорбції на матриці	3

Один із останніх стандартів, які тим чи іншим чином пов'язані з мікрофлюїдиною, а отже і з органами на чіпі є EN ISO 10991:2023 [3]. Це міжнародний стандарт, який надає терміни та визначення в галузі мікрофлюїдики та мікропроцесної інженерії. Він охоплює застосування цих технологій у медичній та ветеринарній діагностиці, хімії, сільському господарстві, фармацевтиці, біотехнологіях та агропромисловості, а також в інших сферах. Цей стандарт спрямований на уніфікацію термінології для покращення комунікації та співпраці між фахівцями різних дисциплін.

Інший стандарт, EN ISO 22916:2022 встановлює вимоги до сумісності мікрофлюїдних пристроїв, охоплюючи їхні розміри, з'єднання та початкову класифікацію. Він визначає стандартизовані геометричні параметри чипів і каналів, що забезпечує їхню взаємодію з іншими компонентами [4]. Стандарт регламентує вимоги до з'єднань між чипами, трубками та резервуарами для надійного потоку рідин, а також пропонує систему класифікації пристроїв на основі їхнього дизайну та функціональних можливостей. Його впровадження сприяє уніфікації та взаємозамінності мікрофлюїдних

технологій, що є ключовим для їхнього застосування у науці, діагностиці та медицині.

Однак органи-на-чипі мають достатньо відмінностей, щоб створити окремі стандарти, які б точно описували і характеризували цю технологію.

V. ВИЗНАЧЕННЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ

Термінологія

З моменту появи органів-на-чипі (OoC) в науковій сфері дослідники та розробники по всьому світу намагаються знайти найкращу термінологію для опису своїх інновацій.

Загалом, терміни Organ-on-Chip та Micro Physiological System (MPS) нині використовуються часто взаємозамінно. Однак для багатьох MPS має ширший зміст, охоплюючи також 3D-культури, сфероїди та органоїди, які зазвичай не мають мікроінженерної системи рідинного потоку, характерної для OoC.

Нещодавно Робоча група з альтернативних методів FDA запропонувала проєкт визначень [5], але все ще немає єдиної угоди щодо значення таких термінів, як tissue-on-chip, body-on-chip тощо. Майбутні дослідження мають зосередитися на визначенні ключових характеристик OoC як основи для створення узгодженого термінологічного списку.

Класифікація спрямована на групування пристроїв із подібними технічними характеристиками. Це особливо складно для OoC, оскільки існує безліч різних типів пристроїв, що ґрунтуються на різних технологіях та конструктивних концепціях для відтворення специфічних аспектів біології та фізіології.

Однак можна виокремити спільні технічні особливості, які стануть основою для класифікації. Багатоорганні моделі – пристрої, що імітують взаємодію кількох органів та мають кілька взаємопов'язаних камер для обміну поживними речовинами та сигнальними молекулами.

Бар'єрні моделі – пристрої, що відтворюють бар'єрні функції, наприклад, культивуючи ендотеліальні та епітеліальні

клітини одного органу по різні боки мембрани.

Ко-культури – пристрої, що дозволяють одночасне культивування різних типів клітин у спільному мікросередовищі.

Рідинний потік – класифікація може також базуватися на використанні потоку рідини:

- Одні пристрої забезпечують постійний приплив свіжого середовища.
- Інші рециркулюють середовище протягом певного часу.

Системи перекачування рідини – різні види pomp впливають на стабільність швидкості потоку, а отже, на рівень зсувного напруження клітин та оновлення середовища.

Визначення загальноприйнятих критеріїв класифікації сприятиме стандартизації та взаємному розумінню в галузі OoC.

Функціональні вимоги

Для підтвердження придатності органів-на-чипі (OoC) необхідно продемонструвати їхню ефективність у конкретному контексті застосування. Згідно з опитуванням щодо складних *in vitro* методів [6], багато розробників та кінцевих користувачів заявляють, що проводять внутрішню валідацію своїх пристроїв. Однак більшість із них не дотримується жодних загальноприйнятих міжнародних настанов щодо кваліфікації чи валідації, а натомість розробляє власні підходи.

Через суб'єктивний характер таких методів вони часто мають обмежений охоплення та не враховують усіх важливих аспектів продуктивності. Це призводить до проблем:

- Відсутність стандартизації ускладнює порівняння характеристик навіть схожих пристроїв.
- Важко визначити, які специфікації продуктивності найкраще відповідають вимогам конкретного застосування.

Очевидною є необхідність розробки стандартів кваліфікації, що охоплюють принципи, процеси та показники

продуктивності для ОоС. Як це прийнято у сфері стандартизації, така діяльність повинна базуватися на консенсусі між зацікавленими сторонами. До роботи мають залучатися розробники, кінцеві користувачі з індустрії та регуляторні органи, адже всі вони зацікавлені у впровадженні загально визнаних стандартів.

Хорошим прикладом є вищезгаданий стандарт EN ISO 22916:2022 [3]. Він визначає мікрофлюїдні розміри та інтерфейсні специфікації для мікрофлюїдних пристроїв, а також пропонує метод класифікації за діапазоном робочого тиску і температури, що може стати відправною точкою і для ОоС.

Матеріали

Як і для більшості інструментів та витратних матеріалів у сфері біотехнологій, матеріали для ОоС мають бути біосумісними та не впливати на наукові результати.

Полідиметилсилоксан (PDMS) є найбільш широко використовуваним матеріалом для виготовлення мікрофлюїдних пристроїв. На початкових етапах розробки, коли необхідне швидке прототипування, PDMS застосовується через такі переваги як простота у використанні, відносно низька вартість, можливість створення мікронних структур за допомогою м'якої літографії.

На пізніших етапах розробки розробники ОоС переходять до матеріалів, що підходять для лиття під тиском або 3D-друку. Це наближає технологію до масового виробництва.

Серед найпоширеніших матеріалів на цьому етапі:

- Полістирол (PS)
- Полікарбонат (PC)
- Поліметилметакрилат (PMMA)
- Циклічний олефіновий сополімер (COC)

Ці матеріали вже використовуються у біологічних дослідженнях та медичних пристроях, пройшли тести на біосумісність і сертифікацію. Однак при виборі основного матеріалу для ОоС важливо враховувати абсорбцію молекул, що циркулюють у рідкому середовищі. Абсорбція може

змінювати концентрацію сполук, впливаючи на точність результатів експериментів. PDMS добре досліджений з точки зору абсорбції малих молекул через експериментальні тести та математичне моделювання.

Проблемою на сьогодні є відсутність стандартів для:

- Методів тестування абсорбції
- Одиниць вимірювання
- Критеріїв продуктивності (наприклад, прийнятного діапазону)

Розробка таких стандартів забезпечить надійну оцінку та порівняння матеріалів у різних ОоС-пристроях і тест-системах, що значно покращить якість та відтворюваність досліджень.

Виробничий процес

Як і у випадку з матеріалами, процес виробництва ОоС також сильно відрізняється залежно від рівня технологічної готовності (TRL) пристрою. Багато пристроїв розроблено та створено прототипи в дослідницьких лабораторіях, які значною мірою покладаються на м'яку літографію PDMS або 3D-друк. Як і у випадку з багатьма технологічними інноваціями, стандартизація на ранніх стадіях зазвичай неможлива або навіть корисна, оскільки вона потенційно обмежує процес науково-дослідних робіт. Однак для пристроїв з вищим TRL, які вже є достатньо зрілими для комерціалізації, виробництво виграє від використання стандартів, які гарантують такі аспекти, як відтворюваність від партії до партії та відповідність встановленим стандартам екструзії та формування, які існують для конкретних матеріалів у багатьох галузях промисловості. На етапі складання такі компоненти, як з'єднувачі, голки, трубки та резервуари, зазвичай вставляються як основні частини пристроїв. Ці компоненти використовуються в різних сферах (наприклад, медичні прилади, промислове обладнання, гідравлічні системи) і високо стандартизовані, що полегшує їх ефективну інтеграцію в ОоС пристрої.

Сумісність

Незважаючи на те, що більшість ОоС-пристроїв побудовано з використанням

однакових базових компонентів (мікрофлюїдні канали, культуральні камери, насосна система, гідравлічні клапани, інтегровані датчики для вимірювання в реальному часі тощо), існує очевидний брак сумісності чи взаємодії між пристроями, виготовленими різними розробниками. Наприклад, розглядаючи комерційні пристрої, у яких тиск використовується для переміщення рідини, все ще немає загальних установок насосів для широкого використання, і, таким чином, кожен пристрій потребує власної системи контролю рідини та зчитування датчиків. Консорціум hDMT (технології моделювання органів і захворювань людини) підтримує розробку трансляційної платформи орган-на-чипі (TOP), докладаючи значних зусиль для вирішення цієї проблеми. Платформа створена для забезпечення спільної інфраструктури для автоматизованого мікрофлюїдного керування мікросхемами, яку можна адаптувати до різних ОоС-пристроїв за умови, що вони дотримуються простих правил проектування. Ці зусилля слід заохочувати, оскільки вони можуть значно прискорити впровадження ОоС-пристроїв також у невеликих лабораторіях, не ставлячи під загрозу особливості кожного ОоС-пристрою, який необхідно зберегти для виконання свого конкретного призначення.

Пристрої ОоС рідко бувають повністю автономними, тому вони повинні бути сумісні з лабораторним обладнанням. Пристрої призначені для роботи всередині інкубатора, щоб забезпечити належні умови для повітря, CO₂, температури та вологості, необхідних для підтримки клітин і тканин. Пристрої ОоС, які вимагають безперервного потоку рідини всередині мікрофлюїдних каналів, потребують з'єднання з системою накачування та керування. Було зроблено багато роботи, щоб зменшити розміри насоса, щоб вони могли поміститися в інкубатор. Крім того, мінімізовано кількість трубок, які з'єднують насосну систему, розташовану поза межами інкубатора, з пристроями ОоС всередині нього. Деякі комерційні постачальники впровадили платформи для легкого керування декількома пристроями, щоб сприяти

паралельним експериментам для підвищення гнучкості та пропускної здатності.

Аналіз даних та відтворюваність

Однією з ключових особливостей пристроїв ОоС є їхня здатність відтворювати функції органів. Проте для оцінки точності їхньої роботи необхідно визначити відповідні біомаркери та методи аналізу. На сьогодні стандартизація в цій сфері недостатньо розвинена, і розробники здебільшого покладаються на власний досвід та наукові публікації, щоб вибрати найбільш доречні фізіологічні параметри для конкретного застосування.

Ефективність ОоС зазвичай оцінюють шляхом порівняння з іншими культурами клітин *in vitro* (зокрема 2D та статичними 3D), експериментальними даними на тваринах і, коли можливо, людськими показниками. Хоча такий підхід допомагає оцінити кожен пристрій окремо, повноцінна стандартизована оцінка можлива лише за умови розробки загальноприйнятих критеріїв, принаймні для найпоширеніших застосувань.

Наприклад, встановлення стандартних референтних значень для таких параметрів, як зсувне напруження, потік рідини та співвідношення рідини до клітин, сприятиме оцінці ОоС і полегшить перенесення даних *in vitro* на *in vivo* (IVIVE). Дослідження, присвячені різним органам (наприклад, печінці, ниркам, шкірі), містять списки біомаркерів для оцінки їхньої функціональності, а також діапазони допустимих значень і контрольні сполуки для перевірки біологічної релевантності [7].

Зокрема, для печінкового чіпа визначено два рівні оцінки: базова функціональність передбачає вимірювання рівня сечовини та альбуміну разом із базовим аналізом експресії генів, тоді як розширена оцінка включає гістологічний аналіз, визначення активності метаболічних ферментів, транспортерів і ключових біохімічних процесів печінки [8].

VI. АСПЕКТИ БІОБЕЗПЕКИ В ТЕХНОЛОГІЇ ОРГАНІВ-НА-ЧІПІ

Референсні хімічні сполуки та їх значення для біобезпеки

Актуальність методів *in vitro* визначається їхньою здатністю передбачати ефекти, порівнюючи отримані результати з відомими даними *in vivo*. Для оцінки продуктивності органів-на-чипі (ОоС) було створено списки контрольних сполук (позитивних і негативних) разом із відповідними біомаркерами [7]. Наприклад, для лікарсько-індукованого ураження печінки ідентифіковано токсичні речовини, їхні механізми дії та менш токсичні аналоги для порівняння [8].

Такі списки, узгоджені між розробниками та кінцевими користувачами, допоможуть підтвердити придатність ОоС у токсикології та біомедичних дослідженнях.

Окрім оцінки прогностичної здатності, ці списки дозволяють визначити наукові та технічні обмеження методів і сферу їх застосування. У Європейській референтній лабораторії альтернатив до тестування на тваринах (EURL ECVAM) такі списки формуються експертами, проходять рецензування та публікуються у відкритому доступі [9,10].

Міжнародна рада з гармонізації (ICH) також передбачає використання кваліфікованих *in vitro* методів як альтернативу тестам на тваринах для оцінки репродуктивної токсичності лікарських засобів [11]. Вимоги включають тестування певного набору референтних сполук для оцінки чутливості та специфічності методів.

Крім важливості у фармацевтиці та біомедичних дослідженнях, референтні хімічні сполуки мають значення і для біобезпеки. Вони допомагають розробляти методи раннього виявлення токсичних агентів у навколишньому середовищі, харчових продуктах і промислових матеріалах. Використання таких контрольних сполук сприяє розробці точніших тестів для оцінки впливу хімічних речовин на здоров'я людини, а також дозволяє швидше реагувати на потенційні

загрози, пов'язані з токсикантами або біологічно активними речовинами.

Прикладами референтних списків для досліджень є база даних Ames Positive Chemicals [12] із генотоксичності та канцерогенності, а також набір «золотих сполук» SEURAT-1, що містить речовини, які викликають добре відомі токсичні ефекти в різних органах [13].

Стандартизація та вибір клітинних культур

Вибір клітин є ключовим фактором у розробці ОоС-аналізів, оскільки визначає біологічну ефективність тестів. Важливо знайти баланс між природною біологічною варіативністю та необхідною відтворюваністю результатів. Для цього слід дотримуватися рекомендацій Good Cell Culture Practices (GCCP [14]) та Good In Vitro Method Practices (GIVIMP [15]), які передбачають використання клітин від сертифікованих постачальників. Такі постачальники повинні надавати документацію про походження та характеристики клітин, підтверджувати їх генетичну стабільність, а також відсутність контамінації мікоплазмою, бактеріями чи вірусами.

Для забезпечення стабільності та відтворюваності результатів важливо впроваджувати стандартні операційні процедури (SOP) під час культивування клітин. Хоча безсмертні клітинні лінії вже широко стандартизовані, значні виклики залишаються для первинних клітин і індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (iPSC), оскільки вони мають високу варіативність та чутливість до умов диференціації. Перспективним напрямом є розробка уніфікованих методів оцінки клітин на різних етапах експерименту для гарантування їх стабільності та функціональності. Поширення стандартів звітності про методи, з особливим акцентом на джерело клітин, умови культивування та оцінку функціональності, сприятиме підвищенню надійності ОоС-досліджень та їх подальшому регуляторному визнанню.

Використання інших матеріалів біологічного походження

ОоС-пристрої часто містять каркаси, мембрани або матриці для 3D-культивування клітин, а також складні середовища, що включають білки, мінерали, фактори росту та інші біологічні компоненти. Багато з них мають тваринне походження та невизначений хімічний склад, що ускладнює стандартизацію та відтворюваність.

Ініціатива ідентифікації ресурсів (RII) створила відкриту базу даних із унікальними ідентифікаторами добре охарактеризованих біологічних матеріалів, що сприяє точнішому опису ресурсів у наукових публікаціях. Крім того, вже розроблено стандарти для матеріалів тканинної інженерії (TEMP), які можуть бути адаптовані для ОоС або слугувати основою для нових регламентів. Одним із ключових напрямів стандартизації є розробка методів оцінки поглинання молекул біологічними матеріалами, оскільки це може впливати на ефективну концентрацію досліджуваних сполук, які взаємодіють із клітинами або тканинами.

Біологічна безпека клітинних культур

Біологічна безпека клітинних культур є ключовим аспектом при роботі з органами-на-чипі та іншими біомедичними моделями. Вона спрямована на запобігання контамінації клітинних культур патогенними мікроорганізмами, забезпечення їх генетичної стабільності та відповідність етичним нормам при використанні людських клітин [16].

Одним із основних факторів є джерело клітин. Первинні клітини у випадку офтальмологічних органів на чіпі можуть бути отримані з рогівки, сітківки або пігментного епітелію, які походять від пацієнтів або донорів. У таких випадках важливо дотримуватися етичних норм, що включають отримання письмової інформованої згоди від донора. Ствобурові клітини, зокрема індуковані плюрипотентні ствобурові клітини (iPSC), використовуються для створення персоналізованих офтальмологічних моделей. Вони дозволяють отримати необхідний тип клітин без необхідності

забору біоматеріалу безпосередньо з ока пацієнта. Також можуть застосовуватися стабільні клітинні лінії, які проходять перевірку на генетичну стабільність та біобезпеку, що зменшує ризик мутацій і контамінації [17].

Контроль стерильності є важливим етапом у забезпеченні безпечної роботи з клітинами. Для цього використовуються асептичні методи, включаючи роботу в ламінарних боксах, використання стерильних середовищ і реагентів, а також регулярне тестування клітинних культур на наявність бактеріальної, вірусної, грибової або мікоплазменної контамінації. Виявлення патогенів у культурі може спотворити результати досліджень та зробити їх непридатними для подальшого використання [18].

Ще одним важливим аспектом є генетична стабільність клітин. Тривале культивування може спричиняти накопичення спонтанних мутацій, що впливає на поведінку клітин і може змінювати їх фізіологічні властивості. Тому необхідно регулярно проводити молекулярний аналіз, такий як каріотипування або секвенування ДНК, для моніторингу можливих змін.

Технологічна безпека біочіпів

Технологічна безпека органів-на-чипі включає вибір біосумісних матеріалів, контроль стерильності мікрофлюїдних систем та забезпечення відтворюваності моделей.

Одним із ключових факторів є матеріали, що використовуються у біочіпах. Найчастіше застосовуються кремній, скло, біосумісні полімери, такі як PDMS (полідиметилсилоксан), гідрогелі та інші полімерні матеріали, що можуть імітувати фізіологічні умови. Однак важливо уникати використання токсичних компонентів, які можуть викликати цитотоксичність або алергічні реакції. Крім того, деякі матеріали можуть адсорбувати молекули лікарських засобів або інших сполук, що може спотворювати результати досліджень [19].

Контроль стерильності мікрофлюїдних систем є критично важливим, оскільки навіть мінімальне забруднення може призвести до

некоректних даних або загибелі клітин. Для цього застосовуються методи автоклавування, УФ-стерилізація та обробка етанолом. Особливу увагу приділяють стерильності рідин, що циркулюють через чіп, оскільки будь-які сторонні мікроорганізми можуть змінити фізіологічний стан клітин та спотворити експериментальні результати [20].

Ще одним важливим аспектом є відтворюваність досліджень. Оскільки органи-на-чіпі моделюють складні біологічні процеси, необхідно забезпечити стандартизацію методів виготовлення біочіпів та протоколів досліджень. Це дозволить отримувати однакові результати в різних лабораторіях, що є важливим для регуляторного схвалення технології та подальшого її впровадження у медичну практику.

Проектування та виробництво

Комітет SLAS розробив п'ять стандартів для мікропланшетів, що визначають геометричні вимоги, зокрема відстані між осередками і їх висоту, що важливо для сумісності з вимірювальним обладнанням [21-25]. Розробники ОоС повинні дотримуватися цих стандартів для забезпечення сумісності з роботизованими системами.

Більшість пристроїв ОоС створюються як прототипи у наукових установах, де використовуються стандартні вимоги до витратних матеріалів, таких як голки, трубки та з'єднувачі, що відповідають вимогам медичної сфери. Для промислових виробництв доступні стандарти контролю виробничих партій, а також вимоги до стерилізації медичних виробів, що можуть бути адаптовані для ОоС пристроїв.

Забезпечення якості

Стандарти забезпечення та контролю якості є, ймовірно, найвідомішими, такими як ISO 9001:2015 для систем управління якістю або ISO 13485:2016, що спеціально стосується медичних пристроїв. Для України регуляція відбувається згідно з похідним стандартом ДСТУ EN ISO 13485:2018 (EN ISO 13485:2016+ EN ISO 13485:2016 / AC:2016, IDT) , що має назву «Медичні

вироби. Система управління якістю. Вимоги до регулювання» [26].

Для забезпечення якості продукції та відповідності регуляторним вимогам компанії зазвичай застосовують належну виробничу практику (GMP). GMP складається з комплексу керівних принципів, які встановлюють мінімальні вимоги до виробників, щоб гарантувати стабільно високу якість продукції від партії до партії відповідно до її призначення.

Деякі компанії, що працюють у сфері органів-на-чіпі (ОоС), особливо ті, що мають значну частку ринку та високу впізнаваність, вже впроваджують GMP та використовують визнані системи контролю якості. Щодо виробництва, деякі компанії заявляють, що застосовують європейські протоколи валідації IQ (кваліфікація установки), OQ (операційна кваліфікація) та PQ (кваліфікація продуктивності) до виготовлення чіпів, що забезпечує відповідність GMP. Ці практики слід поступово впроваджувати і в робочі процеси менших компаній, щоб підвищити їхню довіру на ринку та зміцнити їхню ціннісну пропозицію.

Пакування та стерилізація

Як уже зазначалося щодо матеріалів і виробничих процесів, більшість пристроїв орган-на-чіпі (ОоС) досі виготовляються як прототипи в наукових лабораторіях. У цьому випадку стерилізація зазвичай виконується за допомогою лабораторного обладнання (переважно автоклавом або УФ-опроміненням) без стандартної процедури, тоді як пакування використовується здебільшого для забезпечення стерильності під час транспортування.

Для пристроїв із високим рівнем технологічної готовності (TRL), які вже виготовляються відповідно до GMP, пакування та стерилізація загалом входять до цих регламентів. Крім того, у сфері медичних пристроїв розроблено чимало стандартів, які можна адаптувати та застосувати до пристроїв ОоС.

VII. ІСНУЮЧІ СТАНДАРТИ

Пристрої ОоС були розроблені шляхом поєднання мікропроцесної інженерії та культури клітин для покращення методів *in vitro* в дослідженнях. Аналіз показав, що близько дев'яноста існуючих стандартів, розроблених в інших галузях, можуть бути застосовані до різних аспектів ОоС, таких як стерилізація, безпека насосних систем та характеристика матеріалів.

Стандарти для компонентів, таких як голки, з'єднання та шприци, а також для сумісності (наприклад, геометрія мікропланшетів) вже існують для медичних пристроїв та діагностики *in vitro*. До найбільш залучених ТС належать ISO/TC 276 (біотехнологія), ASTM – F04 [27-30] (зосереджений на TEMP), ISO/TC 210 (управління якістю та загальні аспекти медичних пристроїв) і CEN/TC 140 (медичні пристрої для діагностики *in vitro*). Хоча ці стандарти не можуть бути одразу застосовані в сфері ОоС, вони є відправною точкою для адаптації та виявлення специфічних прогалин у стандартизації. Крім того, цей перелік допомагає визначити відповідні технічні комітети для розробки необхідних стандартів ОоС.

ISO 10991 – 2009 [31] є першим стандартом, розробленим для словника інженерних мікропроцесів, що забезпечує основу для всієї термінології, яка зараз використовується. На сьогодні стандарт оновлено до ISO 10991:2023. Цей стандарт визначає такі основні терміни, як «мікрофлюїдика» та «лабораторія на кристалі», а також деякі компоненти, які можна інтегрувати в ОоС, наприклад «мікронасос», «мікроміксер» і «мікротеплообмінник». ISO 22916:2022 [3] визначає конкретні розміри для підтримки сумісності та пропонує класифікацію мікрофлюїдних пристроїв на основі робочої температури та тиску. Таким чином, це ще одна цінна відправна точка для подальшого розвитку стандартів класифікації для ОоС.

Для пристроїв, вироблених на галузевому рівні, стандарт партійного контролю [32] стосується процесу виробництва будь-якого продукту на ринку,

тому його можна використовувати також для пристроїв ОоС. CEN/TC 102 опублікував серію стандартних вимог до стерилізації в медичних цілях, включаючи ті, що використовують етиленоксид і радіацію, і надає хімічні та біологічні індикатори для перевірки результату стерилізації. Ці стандарти можна легко налаштувати для застосування з ОоС пристроями.

VIII. ВИСНОВКИ

У спільноті дослідників органів-на-чипі (ОоС) існує консенсус щодо необхідності стандартизації для розвитку галузі. Стандарти не гальмують інновації, а, навпаки, сприяють їм, забезпечуючи надійність і регуляторне визнання нових технологій. Основні пріоритети — це термінологія та класифікація пристроїв, що вже частково охоплюються стандартами ISO 22916:2022 та ISO 10991:2023, а також технічна оцінка, що включає матеріали, виробництво та методи тестування. Деякі існуючі стандарти для медичних пристроїв можуть бути адаптовані для ОоС.

Для впровадження технології ОоС у регуляторну та біомедичну сфери важливо оцінити їх біологічну ефективність, що допоможе вдосконалити методи досліджень *in vitro* загалом. Крім того, важливим аспектом є біобезпека: стандарти мають враховувати потенційні ризики, забезпечувати максимальну відтворюваність через уніфікацію та сумісність чіпів як між собою, так і з аналізаторами.

Спільнота ОоС повинна враховувати існуючі стандарти та адаптувати їх для своїх потреб, зокрема в аспектах адсорбції матеріалів, мікрофлюїдного потоку та біобезпеки. Для успішної стандартизації важливо об'єднати зусилля з організаціями розробниками стандартів (CEN-CENELEC, ISO, ASTM) та експертами суміжних галузей.

Фінансування. Ця публікація підготовлена в рамках проєкту №3064 “Improving professional communication on biosecurity and biohazard management in medicine, pharmacy and biotechnology”, який отримав

фінансування через проєкт EURIZON, що фінансується Європейським Союзом за грантовою угодою №871072. Конфлікт інтересів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ORCID ID та внесок авторів.

0009-0009-4216-5122 (A, B, C) Marharyta Chalenko

0000-0001-5531-5374 (D, E) Olena Golembiovskaya

(D) Valeria Shchetinin

A – концепція роботи та дизайн; B – аналіз інформації; C – написання статті; D – критичний огляд; E – остаточне схвалення статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Mastrangeli M., Millet S., van den Eijnden-van Raaij J. Organ-on-chip in development: Towards a roadmap for organs-on-chip. *ALTEX*. 2019. P. 650–668. URL: [10.14573/altex.1905221](https://doi.org/10.14573/altex.1905221).
2. Marx U. Biology-inspired microphysiological systems to advance medicines for patient benefit and animal welfare. *ALTEX*. 2020. URL: [10.14573/altex.2001241](https://doi.org/10.14573/altex.2001241).
3. ISO 22916:2022. Microfluidic devices – Interoperability requirements for dimensions, connections and initial device classification. Official edition. URL: <https://www.iso.org/standard/74157.html>.
4. ISO 10991:2023. Microfluidics – Vocabulary. Official edition. URL: <https://www.iso.org/standard/82146.html>.
5. Food and Drug Administration (FDA). Advancing Alternative Methods at FDA [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.fda.gov/science-research/about-science-research-fda/advancing-alternative-methods-fda#:~:text=Objectives> (дата звернення: 21.03.2025).
6. European Commission: Joint Research Centre, Batista Leite S., Cipriano M., Carpi D., Coecke S., Holloway M., Corvi R., Worth A., Barroso J., Whelan M. Establishing the scientific validity of complex in vitro models: results of an EURL ECVAM survey. Publications Office, 2021. DOI: 10.2760/376171. URL: <https://data.europa.eu/doi/10.2760/376171> (дата звернення: 21.03.2025).
7. Fabre K., Berridge B., Proctor W. R., Ralston S., Will Y., Baran S. W., Yoder G., Van Vleet T. R. Microphysiological systems: Tools for evaluating drug effects on human liver function. *Lab Chip*, 2020. No. 20. P. 1049–1057. URL: <https://doi.org/10.1039/C9LC01168D>.
8. Baudy A. R., Otieno M. A., Hewitt P., Gan J., Roth A., Keller D., Sura R., Van Vleet T. R., Proctor W. R. Liver-on-a-chip models for drug toxicity testing. *Lab Chip*, 2020. No. 20. P. 215–225. URL: <https://doi.org/10.1039/C9LC00768G>.
9. Casati S., Aebly P., Kimber I., et al. Alternative Laboratory Animals, 2009. Vol. 37, No. 3. P. 305–312. URL: <https://doi.org/10.1177/026119290903700313>.
10. Kirkland D., Kasper P., Martus H. J., Müller L., van Benthem J., Madia F., Corvi R. Mutation Research, 2016. Vol. 795. P. 7–30. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2015.10.006>.
11. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH S5 (R3) guideline on reproductive toxicology: detection of toxicity to reproduction for medicinal products including toxicity to male fertility. 2020. ICH S5 (R3).
12. Madia F., Corvi R. EURL ECVAM Genotoxicity and Carcinogenicity Consolidated Database of Ames Positive Chemicals. URL: <https://data.jrc.ec.europa.eu/dataset/jrc-eurl-ecvam-genotoxicity-carcinogenicity-ames> (дата звернення: 21.03.2025).
13. Jennings P., Schwarz M., Landesmann B., Maggioni S., Goumenou M., Bower D., Leonard M. O., Wiseman J. S. Archives of Toxicology, 2014. Vol. 88. P. 2099–2133. URL: <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1410-8>.
14. Pamies D. Advanced Good Cell Culture Practice for human primary, stem cell-derived and organoid models as well as microphysiological systems. *ALTEX*. 2018. P. 353–378. URL: <https://doi.org/10.14573/altex.1710081>.
15. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Guidance Document on Good In Vitro Method Practices (GIVIMP). Series on Testing and Assessment No. 286, 2018.
16. Applicability of organ-on-chip systems in toxicology and pharmacology / M. R. Schneider et al. *Critical Reviews in Toxicology*. 2021. P. 1–15. URL: <https://doi.org/10.1080/10408444.2021.1953439>.
17. Ou Y., Guo S. Safety risks and ethical governance of biomedical applications of synthetic biology. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2023. Vol. 11, Article 1292029. URL: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1292029>.
18. Heringa M. The value of organs-on-chip for regulatory safety assessment. *ALTEX*. 2019. URL: <https://doi.org/10.14573/altex.1910111>.
19. Implementing organ-on-chip in a next-generation risk assessment of chemicals: a review / K. S. Nitsche et al. *Archives of Toxicology*. 2022. Vol. 96, no. 3. P. 711–741. URL: <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03234-0>.
20. Guarino V., Perrone E., Zizzari A., Bianco M., Giancane G., Rella R., et al. Controlling Endotoxin Contamination in Pdms-Based Microfluidic Systems for Organ-on-Chip Technologies. SSRN, 2023. URL: <https://ssrn.com/abstract=5087269>.
21. ANSI/SLAS. Microplates: Footprint Dimensions, 2004. ANSI SLAS 1–2004.
22. ANSI/SLAS. Microplates: Height Dimensions, 2004. ANSI SLAS 2–2004.
23. ANSI/SLAS. Microplates: Bottom Outside Flange Dimensions, 2004. ANSI SLAS 3–2004.
24. ANSI/SLAS. Microplates: Well Positions, 2004. ANSI SLAS 4–2004.
25. ANSI/SLAS. Microplates: Well Bottom Elevation, 2012. ANSI SLAS 6–2012.
26. ISO 13485:2016. Медичні вироби. Система управління якістю. Вимоги до регулювання. Офіційне видання. Остаточна редакція. URL: http://acclmu.org.ua/wp-content/uploads/2018/07/ISO-13485_ostat-redak.pdf. (дата звернення: 21.03.2025).
27. ASTM International. Standard Classification for Tissue Engineered Medical Products (TEMPs), 2013. ASTM F2211 - 13.
28. ASTM International. Standard Guide for Evaluation of in vitro Release of Biomolecules from Biomaterials Scaffolds for TEMPs, 2016. ASTM F3142 - 16.
29. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council on medical devices, 2017.

30. European Parliament and Council of the European Union. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council on in vitro diagnostic medical devices, 2017.
31. International Organization for Standardization (ISO). Micro process engineering — Vocabulary, 2009. ISO 10991, 2009.
32. International Society for Automation (ISA). Batch Control, 2010. ANSI/ISA-88.

REFERENCES

- [1] M. Mastrangeli, S. Millet, and J. van den Eijnden-van Raaij, "Organ-on-chip in development: Towards a roadmap for organs-on-chip", *ALTEX*, pp. 650–668, 2019. Available: <https://doi.org/10.14573/altex.1908271>
- [2] U. Marx, "Biology-inspired microphysiological systems to advance medicines for patient benefit and animal welfare", *ALTEX*, 2020. Available: <https://doi.org/10.14573/altex.2001241>
- [3] ISO 22916:2022, "Microfluidic devices – Interoperability requirements for dimensions, connections and initial device classification," Official edition. Available: <https://www.iso.org/standard/74157.html>.
- [4] ISO 10991:2023, "Microfluidics – Vocabulary," Official edition. Available: <https://www.iso.org/standard/82146.html>.
- [5] Food and Drug Administration (FDA), "Advancing Alternative Methods at FDA." Available: <https://www.fda.gov/science-research/about-science-research-fda/advancing-alternative-methods-fda#:~:text=Objectives>. Accessed: Mar. 21, 2025.
- [6] European Commission: Joint Research Centre, S. Batista Leite, M. Cipriano, D. Carpi, S. Coecke, M. Holloway, R. Corvi, A. Worth, J. Barroso, and M. Whelan, "Establishing the scientific validity of complex in vitro models: results of an EURL ECVAM survey," Publications Office, 2021. Available: <https://data.europa.eu/doi/10.2760/376171>. Accessed: Mar. 21, 2025.
- [7] K. Fabre, B. Berridge, W. R. Proctor, S. Ralston, Y. Will, S. W. Baran, G. Yoder, and T. R. Van Vleet, "Microphysiological systems: Tools for evaluating drug effects on human liver function," *Lab Chip*, no. 20, pp. 1049–1057, 2020. Available: <https://doi.org/10.1039/C9LC01168D>.
- [8] A. R. Baudy, M. A. Otieno, P. Hewitt, J. Gan, A. Roth, D. Keller, R. Sura, T. R. Van Vleet, and W. R. Proctor, "Liver-on-a-chip models for drug toxicity testing," *Lab Chip*, no. 20, pp. 215–225, 2020. Available: <https://doi.org/10.1039/C9LC00768G>.
- [9] S. Casati, P. Aeby, I. Kimber, et al., "Alternative Laboratory Animals," vol. 37, no. 3, pp. 305–312, 2009. Available: <https://doi.org/10.1177/026119290903700313>.
- [10] D. Kirkland, P. Kasper, H. J. Martus, L. Müller, J. van Benthem, F. Madia, and R. Corvi, "Mutation Research," vol. 795, pp. 7–30, 2016.
- [11] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "ICH S5 (R3) guideline on reproductive toxicology: detection of toxicity to reproduction for medicinal products including toxicity to male fertility," ICH S5 (R3), 2020.
- [12] F. Madia and R. Corvi, "EURL ECVAM Genotoxicity and Carcinogenicity Consolidated Database of Ames Positive Chemicals." Available: <https://data.jrc.ec.europa.eu/dataset/jrc-eurl-ecvam-genotoxicity-carcinogenicity-ames>. Accessed: Mar. 21, 2025.
- [13] P. Jennings, M. Schwarz, B. Landesmann, S. Maggioni, M. Goumenou, D. Bower, M. O. Leonard, and J. S. Wiseman, "Archives of Toxicology," vol. 88, pp. 2099–2133, 2014.
- [14] D. Pamies, A. Bal-Price, C. Chesné, S. Coecke, A. Dinnyes, C. Eskes, R. Grillari, G. Gstraunthaler, T. Hartung, P. Jennings, M. Leist, U. Martin, R. Passier, J. C. Schwamborn, G. N. Stacey, H. Ellinger-Ziegelbauer, and M. Daneshian, "Altex," vol. 35, pp. 353–378, 2018.
- [15] Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), "Guidance Document on Good In Vitro Method Practices (GIVIMP)," Series on Testing and Assessment No. 286, 2018.
- [16] M. R. Schneider, M. Oelgeschlaeger, T. Burgdorf, P. van Meer, P. Theunissen, A. S. Kienhuis, A. H. Piersma, and R. J. Vandebruel, "Applicability of organ-on-chip systems in toxicology and pharmacology," *Critical Reviews in Toxicology*, vol. 51, no. 6, pp. 540–554, 2021. Available: <https://doi.org/10.1080/10408444.2021.1953439>.
- [17] Y. Ou and S. Guo, "Safety risks and ethical governance of biomedical applications of synthetic biology," *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 11, Article 1292029, 2023. Available: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1292029>.
- [18] M. Heringa, "The value of organs-on-chip for regulatory safety assessment", *ALTEX*, 2019. Available: <https://doi.org/10.14573/altex.1910111>
- [19] K. S. Nitsche, I. Müller, S. Malcomber, P. L. Carmichael, and H. Bouwmeester, "Implementing organ-on-chip in a next-generation risk assessment of chemicals: a review", *Arch. Toxicol.*, vol. 96, no. 3, pp. 711–741, Feb. 2022. Available: <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03234-0>
- [20] V. Guarino, E. Perrone, A. Zizzari, M. Bianco, G. Giancane, R. Rella, et al., "Controlling Endotoxin Contamination in Pdms-Based Microfluidic Systems for Organ-on-Chip Technologies," SSRN, 2023. Available: <https://ssrn.com/abstract=5087269>.
- [21] ANSI/SLAS, "Microplates: Footprint Dimensions," ANSI SLAS 1–2004, 2004.
- [22] ANSI/SLAS, "Microplates: Height Dimensions," ANSI SLAS 2–2004, 2004.
- [23] ANSI/SLAS, "Microplates: Bottom Outside Flange Dimensions," ANSI SLAS 3–2004, 2004.
- [24] ANSI/SLAS, "Microplates: Well Positions," ANSI SLAS 4–2004, 2004.
- [25] ANSI/SLAS, "Microplates: Well Bottom Elevation," ANSI SLAS 6–2012, 2012.
- [26] ISO 13485:2016, "Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes," Official edition. Available: http://acclmu.org.ua/wp-content/uploads/2018/07/ISO-13485_ostat-redak.pdf. Accessed: Mar. 21, 2025.

UDC 006.9:602.6

BIOLOGICAL AND TECHNOLOGICAL SAFETY OF ORGAN-ON-A-CHIP SYSTEMS: CHALLENGES, PROSPECTS, AND INTERNATIONAL STANDARDIZATION

Marharyta Chalenko¹

m.chalenko.zf41mp.fbmi25@lil.kpi.ua

Olena Golembiovska¹

golembiovska-fbmi@lil.kpi.ua

Valeria Shchetinin²

¹National Technical University of Ukraine
"Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute"

²Giant Tiger, Canada

Abstract - Organ-on-a-chip (OoC) devices combine cell culture with microengineering to advance biomedical research, drug development, and chemical risk assessment. However, the lack of uniform standards hampers their widespread adoption, as there are currently only about 90 related regulations that can be applied to this technology. The problem of OoC standardization is due to the need to unify terminology, regulate materials and control biosafety, which is important to ensure reproducibility of results. In addition, the lack of agreed protocols for testing and evaluating the quality of devices makes it difficult to compare results between different researchers and laboratories.

The purpose of the study is to analyze existing standards in the field of microfluidics, determine their compliance with OoC requirements, and outline key areas for future standardization, with a particular focus on biological safety. The safe use of cell cultures and biological agents in such systems is also an important aspect.

To achieve this goal, an implementation methodology was conducted that included a systematic analysis of international standards for microengineering, material selection, and biological risk assessment. The analysis showed that many of the existing standards do not take into account the specifics of OoC technologies.

The study identified significant gaps in the current regulatory framework that may slow down further development of the technology. The main findings of the study indicate the need to create specialized standards for quality control and regulation of work with living cells in such systems.

The conclusions emphasize the importance of developing a unified regulatory framework for OoC devices, which will facilitate their widespread use in scientific and medical research, as well as increase the reliability of the data obtained. It is also noted that a unified approach to standardization will help reduce the risks of biological contamination and improve the reproducibility of research results, which is critical for future innovations in this area.

Keywords: organ-on-chip, standardization, microengineering, microfluidic technologies, quality control, biological risks, international standards.