

Забезпечення стандарту підготовки та контролю якості мезенхімальних стовбурових клітин відповідно до вимог Державної Фармакопеї України

Кишинець Неля Віталіївна,

с.н.с відділу ДФУ ДП «Фармакопейний центр», м.Харків,

керівник наукових напрямів ДФУ: «Біологічні методи аналізу», «Монографії та загальні тексти на біологічні лікарські засоби», «Шовні матеріали», «Статистичний аналіз результатів біологічних випробувань та кількісних визначень»;

координатор наукових напрямів ДФУ: «Лікарські засоби для застосування у ветеринарній медицині», «Мікробіологічні методи аналізу» та «Загальні тексти з мікробіології»

KyivLvivPharma-2023



Мезенхімальні стовбурові клітини

- **Мезенхімальні стовбурові/стромальні клітини (МСК)** — це мультипотентні мезодермальні клітини
- **Мезенхімальні стовбурові клітини** — це недиференційовані клітини, які мають здатність як до самовідновлення, так і до диференціювання в різні типи клітин, а також до експресії маркерів, характерних для недиференційованих клітин.
- **Мезенхімальні стовбурові клітини** переважно розташовані в периваскулярній ніші, що дозволяє їм проявляти рухливість і легко мігрувати системою кровообігу до пошкоджених тканин для підтримання й відновлення. Вони також мігрують лімфатичною системою, що відіграє роль у відновленні під час запалення.



Мезенхімальні стовбурові клітини

- Мезенхімальні стовбурові клітини керують розвитком тканин і підтримують репарацію, є корисними в цілій низці клінічних станів.
- Важливо те, що **МСК** *продукують секреторні фактори*, які мають критичне значення у відновленні тканин і підтримують приживлення та трофічну функцію (аутокринну й паракринну).



Мезенхімальні стовбурові клітини ВЛАСТИВОСТІ

- **МСК розмножуються і диференціюються, постачаючи елементи стромы,** необхідні для підтримання й відновлення тканин й органів.
- У кістковому мозку **МСК** потрібні для росту, проліферації і диференціації гемопоетичних стовбурових клітин.
- Трофічні функції МСК опосередковуються клітинно-клітинною взаємодією, а також секрецією факторів росту й інших медіаторів.
- **МСК** можуть взаємодіяти з імунними клітинами вродженої та адаптивної імунної системи. Ця взаємодія спричинена виділенням великої кількості біологічно активних речовин, таких як цитокіни, хемокіни й фактори росту.
- **МСК у периваскулярному просторі кровоносних судин розсіяні по всьому тілу.**
- Така гістологічна локалізація свідчить про те, що МСК сприяють утворенню нових кровоносних судин *in vivo*.
- *Наприклад, МСК можуть вивільняти фактори ангиогенезу й протеази, які полегшують формування судин й in vitro здатні підвищувати/підтримувати ангиогенез.*



Мезенхімальні стовбурові клітини

МСК мають *значний потенціал у регенеративній медицині* завдяки їх здатності до самовідновлення і диференціювання в тканино-специфічні клітини, такі як *остеобласти, хондроцити й адипоцити*.

МСК *продукують секреторні фактори*, які мають критичне значення у відновленні тканин і підтримують приживлення і трофічну функцію (аутокринну й паракринну).

МСК керують розвитком тканин, підтримують репарацію і є корисними в цілій низці клінічних станів.

Використання МСК є перспективним щодо ангіогенної терапії для лікування пацієнтів з *ішемічними й нейродегенеративними захворюваннями, загоєння ран, для лікування фіброзу тканин і органів*.



Мезенхімальні стовбурові клітини

ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИЦИНІ

- **Мезенхімальні стовбурові/стромальні клітини**, що підлягають культивуванню *in vitro* призначені для застосування в таких сферах медицини, як:
- **кардіологія:** гострий інфаркт міокарда, неішемічна кардіоміопатія, ішемічна кардіоміопатія, серцева недостатність;
- **ортпедія-травматологія:** ревматоїдний артрит (аутоімунні захворювання), остеоартрит, ушкодження суглобового хряща, стан після менісектомії, дегенеративні захворювання міжхребцевих дисків, незрощення переломів довгих трубчастих кісток, некроз голівки стегнової кістки, пошкодження ротаторної манжети плеча;
- **неврологія:** хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, множинна системна атрофія, розлад аутичного спектра, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, ішемічний інсульт, спінальна травма, ДЦП, нейромієліт зорового нерва;
- **пульмонологія:** ідіопатичний легеневий фіброз, бронхолегенева дисплазія, ХОЗЛ;
- **інфекційні хвороби:** COVID-19, важкий перебіг;
- **герантологія:** стареча слабкість;
- **проктологія/гастроентерологія:** анальна фістула, хвороба Крона, цироз печінки;
- **трансплантологія:** трансплантація нирок, реакція трансплантат проти хазяїна (РТПХ);
- **урологія:** еректильна дисфункція, хвороба Пейроні;
- **гінекологія:** внутрішньоматкові спайки;
- **офтальмологія:** хімічний опік рогівки, лімбічна недостатність рогівки, пігментний ретиніт;
- **ендокринологія:** цукровий діабет типу 1, цукровий діабет типу 2, діабетична виразка;
- **судинна хірургія:** критична ішемія нижніх кінцівок;
- **генетичні захворювання:** бульозний епідермоліз, м'язова дистрофія Дюшена.

Державна Фармакопея України

Закон України «Про лікарські засоби»

№ 123/96-ВР від 04.04.1996 (остання редакція 17.09.2023, підстава - [3345-IX](#))

- **Якість лікарського засобу** – сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством
- **Державна Фармакопея України** – правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів;
- **фармакопейна стаття** - нормативно-технічний документ, який встановлює вимоги до лікарського засобу, його упаковки, умов і терміну зберігання та методів контролю якості лікарського засобу;

Державна Фармакопея України містить:

загальні вимоги до лікарських засобів

індивідуальні монографії на лікарські засоби

методики контролю якості лікарських засобів

Вимоги ДФУ до лікарських засобів є **обов'язковими** для всіх фармацевтичних підприємств та установ України незалежно від їх форми власності, що виготовляють, зберігають, контролюють, реалізують і застосовують лікарські засоби.



Державна Фармакопея України

Історична довідка

- **29.12.1997 р.** – Україна (в особі Фармакопейного комітету) стає спостерігачем в **Ph.Eur.** та членом конвенції Фармакопеї США
- **1998 р.** – почалась розробка ДФУ, гармонізованої із **Ph.Eur.**
- **2002 р.** – Закон України *«Про Концепцію Загальнодержавної програми адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу»*
- **2010 р.** – член конвенції Фармакопеї США з правом голосу та *угода про взаємне використання текстів своїх фармакопей* (вперше в світі)
- **16 жовтня 2012 р.** – Закон України *«Про приєднання України до Конвенції про розробку Європейської Фармакопеї із поправками, внесеними відповідно до положень Протоколу до неї»*
- **01.01.2013 р.** – Україна повноправний член **Ph.Eur.**
- **2013 р.** – угода з *Фармакопесю Великої Британії* про взаємне використання текстів своїх фармакопей
- **2015 р.** – у Порядку реєстрації ЛЗ в Україні введений паритет **Ph.Eur.** або ДФУ
- **27.06.2019** Наказ МОЗ України № 1528 *«Про затвердження змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби...»* (додаток 10, п.1.1. Лікарські засоби, отримані з плазми)
- **2015 р.** – Посилання *на сайті ВООЗ на фармакопейні стандартні зразки ДФУ* (близько 1000) – замовлення надходять із різних країни світу (Японія, Іспанія, Фінляндія, Бразилія тощо).



Державна Фармакопея України

Історична довідка

- **2023 р. – Видано 14 томів ДФУ** (5 томів ДФУ першого видання та 9 томів ДФУ другого видання).
- **Зараз діє ДФУ другого видання** (ДФУ 2.0 – 3 томи; ДФУ 2.1, ДФУ 2.2, ДФУ 2.3, ДФУ 2.4, ДФУ 2.5, **ДФУ 2.6**)
- ДФУ 2.0 – 2014-2015 (у 3-х томах, 2584 с.)
- ДФУ 2.1 – 2016 (342 с.)
- ДФУ 2.2 – 2018 (336 с.)
- ДФУ 2.3 – 2018 (416 с.)
- ДФУ 2.4 – 2020 (600 с.)
- ДФУ 2.5 – 2021 (424 с.)
- **ДФУ 2.6 – 2023** (586 с.)
- **ДФУ 2.7** – у розробці, введення в дію заплановано на початок 2024 р.



Мезенхімальні стовбурові клітини

- Загальна національна монографія ДФУ
- **МЕЗЕНХІМАЛЬНІ СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ
ЛЮДИНИ**
 - **Human mesenchymal stem cells**
- ***MEZENCHYMAL CAULE CELLULIS HUMANAЕ***
- *Монографія забезпечує стандарт підготовки та контролю мезенхімальних стромальних/стовбурових клітин людини (МСК) для використання в клінічній практиці.*



Мезенхімальні стовбурові клітини

ВИРОБНИЦТВО

- Мезенхімальні стовбурові клітини можуть бути *аутологічні* (походити від реципієнта) або *алогенні* (від іншої особи - донора).
- Найчастіше МСК виділяють із *кісткового мозку* і *жирової тканини*.
- Ключові джерела аспірації кісткового мозку для збирання стовбурових клітин — *грудина* й *гребінь здухвинної кістки*.
- Із *підшкірної жирової тканини* й із *вісцерального жиру*, як правило, МСК виділяють під час оперативних втручань, пов'язаних із лапаротомією або з ліпосакцією.
- Також МСК можуть бути виділені із *синовіальної рідини* й *м'язів* (ці МСК мають здатність до регенерації скелетно-м'язових дефектів).
- Інші джерела МСК: плацента, пуповина, амніон, амніотична рідина.
- МСК, виділені з *перинатальних тканин*, мають нижчу імуногенність і вищі регенеративні властивості порівнюючи з МСК з *дорослих тканин*.



Мезенхімальні стовбурові клітини

РЕЧОВИНИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У ВИРОБНИЦТВІ

- Якість речовин, що використовуються у виробництві, може бути вирішальна щодо якості, безпечності й ефективності кінцевого продукту, особливо якщо речовини мають біологічне походження.
- Це має особливе значення для:
 - білків, включно з ферментами й антитілами;
 - кріоконсервувальних реактивів;
 - реактивів для очищення;
 - окремих компонентів живильних середовищ (наприклад, фетальна сироватка ВРХ (FBS) і живильних середовищ для культивування клітин.
- **Гарантія якості.** Усі речовини мають виготовлятися в межах визнаної системи управління якістю з використанням відповідних виробничих потужностей.



Мезенхімальні стовбурові клітини

РЕЧОВИНИ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У ВИРОБНИЦТВІ

- **Характеристика / Специфікація якості.** Для кожної речовини має бути представлена придатна специфікація якості, зокрема:
 - ідентифікація;
 - активність (де застосовується);
 - чистота;
 - визначення бактеріальних ендотоксинів (2.6.14) (де застосовується);
 - мікробіологічна чистота (загальна кількість життєздатних мікроорганізмів, випробування на окремі мікроорганізми);
 - стерильність (2.6.1) (де застосовується).
- **Вірусна безпека.** (5.1.7).
- **Трансмісивні губчасті енцефалопатії (5.2.8).** *Проводять оцінювання мінімізації ризику передачі збудників трансмісивних спонгіформних енцефалопатій тварин через продукт / лікарський засіб і вживають відповідних заходів.*
- **Вода.** Вода, яку використовують під час приготування клітинних лікарських засобів (продуктів), має відповідати вимогам відповідної монографії («Вода для ін'єкцій», «Вода очищена»). Вода, яка міститься в готовому лікарському засобі (кінцевому продукті), має відповідати вимогам розділу «Вода для ін'єкцій in bulk» монографії «Вода для ін'єкцій», окрім того, має бути стерильна.



Мезенхімальні стовбурові клітини

ДОНОРИ

- *Алогенні клітини* отримують від *ретельно відібраних донорів* відповідно до критеріїв відбору донорів.
- *Відбор донорів* проводять відповідно до критеріїв викладених у Директиві Європейського Союзу – «Директива 2004/23/ЄС від 31 березня 2004 року про встановлення стандартів якості та безпеки для донації, заготівлі, тестування, перероблення, консервації, зберігання та реалізації людських тканин і клітин»



Мезенхімальні стовбурові клітини

ЗБИРАННЯ

- **Жирова тканина.** Жирову тканину збирають біопсією або ліпоаспірацією в донора. Клітини можуть бути оброблені для вибору відповідної популяції та можуть бути кріоконсервовані.
- **Кістковий мозок.** Кістковий мозок збирають аспірацією з порожнин порожнистих кісток, потім видаленням кісткових фрагментів фільтрацією і, якщо потрібно, відокремленням клітин від лейкоцитарної плівки центрифугуванням або цитаферезом із застосуванням комерційних наборів. Клітини можуть бути оброблені для вибору відповідної популяції та можуть бути кріоконсервовані.
- **Пуповинно-плацентарний комплекс.** Клітини збирають під час пологів із плаценти з пуповинної вени. Потім клітини кріоконсервують.
- **Після забору біоматеріал** передають у Банк пуповинної крові, інших тканин і клітин людини згідно з переліком, затвердженим МОЗ України.
- У Банку пуповинної крові, інших тканин і клітин людини відбувається **переробка (процесинг) біоматеріалу**: виділення МСК з вказаних вище джерел, культивування та масштабування клітин *in vitro*, кріоконсервування та/або підготовка клітин до застосування.



Мезенхімальні стовбурові клітини

ПЕРЕРОБКА (ПРОЦЕСИНГ)

- **Виділення клітин.** Для виділення клітин із ліпоаспірату / біоптату жирової тканини / пуповинно-плацентарного комплексу можуть застосовуватися придатні *методи ферментативної дезагрегації або експлантів*. Методи, які застосовують під час виділення МСК, **мають бути валідовані**.
- **Культитивування та масштабування.** Культитивування та масштабування клітин відбувається за стандартизованих і валідованих умов, що забезпечують підтримання життєдіяльності й сприяють проліферації клітин.
- Для уникнення сенесценції ***не рекомендується*** для культивування МСК використовувати **більше 8 пасажів**.



Мезенхімальні стовбурові клітини

КОНТЕЙНЕРИ

- **Контейнери** мають відповідати вимогам щодо контейнерів для крові й компонентів крові *«Контейнери для крові людини та компонентів крові, матеріали, що використовують для їх виробництва; комплекти для переливання крові, матеріали, що використовують для їх виробництва; шприци»* (3.2).
- Контейнери закривають так, щоб запобігти забрудненню.
- Якщо дві або більше одиниць препарату об'єднують перед заморожуванням, операції виконуються за допомогою стерильного з'єднувального пристрою або в асептичних умовах із використанням контейнерів, що раніше не використовувались.



Мезенхімальні стовбурові клітини

КРІОКОНСЕРВУВАННЯ

- **Надійні, безпечні й ефективні методи кріоконсервування та зберігання мають вирішальне значення**, особливо для алогенних готових МСК-препаратів, які виготовляють у кількох дозах для лікування великої кількості пацієнтів із низкою клінічних показань.
- **Кріоконсервація** дозволяє зберігати клітини **тривалий час**.
- Клітини суспендують у валідованому придатному середовищі, що містить кріопротектор (наприклад, диметилсульфоксид (5–10 %) і макромолекули (наприклад, аутологічна плазма / альбумін / фетальна сироватка ВРХ (FBS)), і заморожують у кріогенних контейнерах способом, призначеним для підтримання життєздатності клітин за умови контрольованого охолодження відповідно до валідованого методу.
- **Зберігають** за температури **–140 °С і нижче**. Там, де кріогенні контейнери зберігають за інших температурних умов, функціональність препарату має бути підтверджена.
- Клітини після **кріоконсервації можуть бути використані** для подальшого масштабування або для клінічного застосування.



Мезенхімальні стовбурові клітини

КРІОКОНСЕРВУВАННЯ

- **Підготовка препарату після кріоконсервування.**
- Процес підготовки препарату для застосування полягає у *розморожуванні кріоконсервованих клітин, відмиванні* від кріосередовища (за потреби) центрифугуванням в буферному розчині та їх *концентруванні/розведенні* в придатному розчині (наприклад, розчин Хенкса або сольовий розчин Рінгера лактату).
- **Оцінювання МСК** після розморожування зазвичай охоплює *підрахунок кількості ядерних клітин і встановлення їх життєздатності*: встановлення цілісності мембрани з використанням барвників (таких, як трипановий синій), експресію поверхневого антигена й докази того, що клітини здатні до багаторідної диференціації.
- Та має включати випробування на відповідну функцію клітин, оскільки механізм дії МСК може охоплювати *імуномодулювальні або трофічні* властивості клітин.
- Готовий препарат має відповідати критеріям прийнятності щодо безпечності й ефективності.



Мезенхімальні стовбурові клітини

ВИПРОБУВАННЯ

- *Для різних випробувань встановлюють цільові специфікації, але їх не використовують як жорсткі критерії прийнятності.*
- **Випробування МСК для клінічного застосування** проводять для оцінювання **безпеки й ефективності клітинного препарату.**
- Випробування, які проводять, охоплюють широкий спектр показників.



Мезенхімальні стовбурові клітини

ВИПРОБУВАННЯ.

Інфекційні маркери.

- Мають бути продемонстровані **негативні результати лабораторних випробувань** щодо
 - ДНК *Mycoplasma spp.*,
 - ДНК *Treponema pallidum*,
 - ДНК *Chlamidia spp.*,
 - ДНК *Ureaplasma spp.*,
 - ДНК *Toxoplasma gondii*
- та для кожного з таких зазначених **вірусних маркерів**:
 - антитіла до 1-го типу вірусу імунодефіциту людини (anti-HIV-1) або геном (РНК HIV-1);
 - антитіла до 2-го типу вірусу імунодефіциту людини (anti-HIV-2) або геном (РНК HIV-2);
 - поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg) або геном (ДНК HBV);
 - антитіла до вірусу гепатиту С (anti-HCV) або геном (РНК HCV);
 - геном вірусу папіломи людини (ДНК HPV);
 - геном вірусу простого герпесу 1-го й 2-го типу (ДНК *Herpes simplex 1/2*);
 - геном вірусу герпесу типу 6 (ДНК *Human herpes virus type 6*);
 - геном цитомегаловірусу (ДНК CMV);
 - геном вірусу Епштейна — Барр (ДНК VEB).



Мезенхімальні стовбурові клітини ВИПРОБУВАННЯ. *Інфекційні маркери.*

- Також, у разі потреби також демонструють відсутність таких вірусних маркерів:
 - внутрішній антиген гепатиту В (HbcAb);
 - антитіла до 1-го типу Т-лімфотропного вірусу людини (anti-HTLV 1);
 - антитіла до 2-го типу Т-лімфотропного вірусу людини (anti-HTLV 2).
- ***Методи***, які використовують під час лабораторних випробувань, мають бути достатньо чутливі, специфічні й відповідати діючим нормативним документам.
- До моменту отримання негативних результатів випробування клітини **мають перебувати на карантині** для уникнення перехресного забруднення (кросконтамінування).

Мезенхімальні стовбурові клітини

ВИПРОБУВАННЯ

- Підрахунок ядерних клітин (2.7.29).
- Життєздатність клітин (2.7.29).
- Імунофенотипування. Імунофенотип МСК визначається наявністю на поверхні клітин таких маркерів, як **CD105, CD90, CD73**, у більш ніж 80 % досліджуваних клітин і відсутністю **CD34, CD45, HLA-DR** (< 5 % досліджуваних клітин).

Можна використовувати методи, наведені в статті «Підрахунок гемопоетичних клітин CD34/CD45+» (2.7.23).

- **Направлене диференціювання.** Відповідно до мінімальних критеріїв МСК має оцінюватися їх здатність до направленого адипогенного, остеогенного й хондрогенного диференціювання *in vitro*.
- **Оцінювання сенесценції (старіння) культури.** За неоптимальних умов культивування або тривалого пасажування МСК можуть втрачати здатність до проліферації і виявляти ознаки сенесценції (клітинного старіння).
- **Кількісне визначення колонієутворювальних клітин (CFU-F) (2.7.28).** Також CFU-F-випробування можна використовувати для оцінювання потенціалу донорів МСК кісткового мозку.



Мезенхімальні стовбурові клітини

ВИПРОБУВАННЯ

- **Визначення залишків антибіотиків.** (2.7.2)
- **Мікробіологічна чистота** (2.6.27).
- **Бактеріальні ендотоксини** (2.6.14).
- Окрім наведених у ДФУ за потреби *можуть знадобитися подальші випробування* (залежно від будь-якої обробки, яка застосовувалася до клітин і від цільового реципієнта): *очищення, виснаження клітин, аlogenне застосування.*



Мезенхімальні стовбурові клітини ЗБЕРІГАННЯ ТА ТРАНСПОРТУВАННЯ

- МСК зберігають у захищеному від світла місці.
- Якщо не зазначено інше, заморожені клітини зберігають за температури $(-140 \pm 1) \text{ }^\circ\text{C}$ або нижче.
- Транспортують МСК в умовах, що забезпечують температуру $-140 \text{ }^\circ\text{C}$ або нижче;
- під час зберігання та транспортування випадково температура зберігання може піднятися вище $-140 \text{ }^\circ\text{C}$ один або більше разів,
- але МСК вважають придатними для застосування, якщо виконуються вимоги, зазначені в розділі «Випробування».
- У випадках, коли клітини зберігають за інших температурних режимів і тривалості, активність (функціональність) препарату має бути підтверджена.
- Не допускається повторного заморожування препарату.



Мезенхімальні стовбурові клітини

МАРКУВАННЯ

- *МСК мають відповідати вимогам нормативної документації* щодо маркування.
- На маркуванні обов'язково має бути зазначене таке:
 - - номер партії
 - - дата виготовлення (де доцільно, час виготовлення);
 - - назва закладу, що здійснював заготівлю/виготовлення;
 - - назва й адреса підприємства-виробника;
 - - назва продукту згідно зі встановленим переліком;
 - - об'єм;
 - - назва й склад консервувального розчину (де доцільно);
 - - група крові за системою АВ0, Rh (де доцільно);
 - - позначка про результати випробувань щодо інфекційних маркерів;
 - - індивідуальний номер і штрих-код продукту, передбачений автоматизованою комп'ютерною системою (де використовують);
 - - умови зберігання;
 - - термін придатності;
 - - термін придатності після розморожування.



Мезенхімальні стовбурові клітини для застосування у людини *N*

- **Кишинець Неля Віталіївна** – с.н.с. відділу ДФУ ДП «Фармакопейний центр», керівник наукового напрямку ДФУ
- **Хмельницька Юлія Миколаївна** – старший біолог біотехнологічної лабораторії ТОВ «Медичний центр «М.Т.К.»
- **Пихтєєв Дмитро Михайлович** – завідувач біотехнологічною лабораторією ТОВ «Медичний центр «М.Т.К.»
- **Губар Ольга Сергіївна** – PhD в галузі біології, с.н.с. відділу функціональної геноміки Інституту молекулярної біології і генетики НАН України
- **Самойленко Тетяна Вікторівна**, біолог ТОВ «Медичний центр «М.Т.К.»
- **Лавренчук Галина Йосипівна**, д. біол. н., професор, завідувачка лабораторією клітинної радіобіології Інституту експериментальної радіобіології ГУ «Національний науковий центр радіоційної медицини НАМН України»



Мезенхімальні стовбурові клітини для застосування у ветеринарній медицині

Мазуркевич Анатолій Йосипович – д.вет.н., проф., академік НААН, засл. діяч науки і техніки України, професор кафедри хірургії та патофізіології тварин імені академіка І. О. Поваженка Національного університету біоресурсів і природокористування України

- **Клестова Зінаїда Сергіївна** – д.вет.н, професор, екс. зам. директора з наукової роботи Державного науково-контрольного інституту біотехнології і штамів мікроорганізмів (ДНКІБШМ)
- **Кишинець Неля Віталіївна** – с.н.с. відділу ДФУ ДП «Фармакопейний центр»



A 3D rendering of a DNA double helix structure, shown in blue and white, is positioned in the top right corner of the slide. The background is a gradient from yellow at the top to white at the bottom.

Дякую за увагу!

