

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047836**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.09.18

(51) Int. Cl. **G01N 33/487 (2006.01)**

(21) Номер заявки
202490417

(22) Дата подачи заявки
2022.12.14

(54) **СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ**

(31) **2021138744**

(32) **2021.12.24**

(33) **RU**

(43) **2024.06.28**

(86) **PCT/RU2022/050395**

(87) **WO 2023/121515 2023.06.29**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ЦЫГАНОВА ЕЛЕНА
ВЛАДИМИРОВНА; ШАШКИН
ОЛЕГ АНАТОЛЬЕВИЧ; ВАУЛИНА
ЛЮДМИЛА ВЯЧЕСЛАВОВНА (RU)**

(72) Изобретатель:
Цыганова Елена Владимировна (RU)

(74) Представитель:
Ваулина Л.В. (RU)

(56) **RU-C2-2273024**

RU-C2-2649769

RU-C1-2310861

RU-C1-2205405

ILYASOVA N. IU. et al. Metody obrabotki i analiza izobrazheny diagnosticheskikh kristallogramm. Samara, Izdatelstvo SGAU, 2007, page 155

ILYASOVA N. IU. et al. Kompjuternaya sistema analiza diagnosticheskikh kristallogram. Institut sistem obrabotki izobrazheny RAN. Zhurnal: Kompjuternaya optika. 1996 (16), pages 90-96

(57) Изобретение относится к медицине, а именно к офтальмологии, касается способа диагностики увеальной меланомы. Способ включает предварительный вызов слезотечения. Затем слезную жидкость наносят на предметное стекло в форме капли и дегидратируют. Затем проводят микроскопическое исследование дегидратированной слезной жидкости. При выявлении в краевой зоне образца слезной жидкости кустоподобных структур в количестве 10-50 диагностируют развитие увеальной меланомы. Способ обладает высокой точностью, не требует использования дорогостоящей аппаратуры и реагентов, доступен за счёт этого для широких слоев населения и при этом прост в исполнении и неинвазивен для врача.

B1

047836

047836

B1

Изобретение относится к медицине, а именно к офтальмологии, касается способа диагностики увеальной меланомы, который может быть использован для диагностики увеальной меланомы.

Встречаемость увеальной меланомы в настоящее время возрастает, в 2002 году заболеваемость составляла 0,5-0,8 случаев на 100 тыс. взрослого населения в Российской Федерации и 0,5 случаев на 100 тыс. - в мире [Саакян С.В., Захарова Г.П., Мякошина Е.Б. Клеточное микроокружение увеальной меланомы: клинико-морфологические корреляции и предикторы неблагоприятного прогноза. Молекулярная медицина. 2020; 18 (3): 27-33. <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-03-04>]. В странах СНГ показатель обращаемости по поводу УМ составляет 0,32-0,35 на 100 тыс. населения [Офтальмоонкология: руководство для врачей / Под ред. А.Ф. Бровкиной. - М.: Медицина, 2002. - 424 с]. В Московском регионе по последним данным встречаемость УМ достигает ежегодно до 12-13 новых случаев заболевания на 1 млн взрослого населения. Заболевание регистрируется у пациентов преимущественно трудоспособного возраста [Бровкина А. Ф., Панова И. Е., Саакян С. В. Офтальмоонкология: за последние два десятилетия. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (6): 13-19.].

Остаётся актуальной проблема ранней диагностики: необходимо комплексное обследование с использованием нескольких видов аппаратуры, которой в большинстве случаев нет в медицинских учреждениях 1-го и 2-го уровней (поликлиники и клинико-диагностические центры), а иногда даже 3-го (стационары). На сегодняшний день согласно клиническим рекомендациям 2020 года пациентам с подозрением на УМ проводятся следующие стандартные обследования:

- биомикроскопия глаза, гониоскопия с максимальным мидриазом;
- УЗИ (b-сканирование) для уточнения наличия поминенции, её высоты, замера диаметра опухоли;
- цветовое доплеровское сканирование для определения наличия собственной неоваскулярной сети;
- ультразвуковая биомикроскопия при подозрении поражения переднего отрезка глаза;
- флюоресцентная ангиография для выявления собственной сосудистой сети опухоли, визуализации скрытой зоны роста;
- оптическая когерентная томография для выявления морфометрических признаков опухоли;
- компьютерная томография или магнитно-резонансная томография для исключения или выявления прорастания опухоли за пределы глазного яблока;

- компьютерная томография брюшного и грудного отделов с внутривенным контрастированием для исключения или выявления наличия метастазирования [Клинические рекомендации "увеальная меланома" Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от "10" апреля 2020г. № 17/2-3-4)].

Наиболее информативной считается флюоресцентная ангиография (ФАГ), позволяющая установить основные признаки увеальной меланомы, а именно: пятнистую гиперфлюоресценцию, переходящую в венозную фазу в сливную, а также длительную остаточную флюоресценцию опухоли. Однако аналогичная картина может наблюдаться и при гигантских невусах, псевдотуморозных заболеваниях или гемангиомах хориоидеи. Помимо этого, ряду пациентов противопоказана данная манипуляция по причине тяжёлого соматического состояния и наличию аллергий. Ещё одним ограничением флюоресцентной ангиографии является необходимость прозрачности внутриглазных сред, которой может не быть ввиду таких сопутствующих заболеваний, как катаракта. Само проведение ФАГ невозможно без фундус-камеры, компьютерного анализатора, средств оказания экстренной помощи в случае развития аллергической реакции на флюоресцеин, что делает сам метод недоступным для офтальмологических кабинетов поликлиник.

Известен способ дифференциальной диагностики увеальной меланомы от прогрессирующего невуса хориоидеи (RU 2147129 C1, кл. G01N 33/53, G01N 33/48, опубл. 27.03.2000), включающий исследование иммунокомпетентных клеток в сыворотке периферической крови, в котором диагностику проводят по абсолютному показателю популяции нормальных киллерных клеток CD16+ и их удельной активности и при их одновременном повышении за пределы нормы констатируют начальную увеальную меланому, а при отсутствии изменений в показателях - прогрессирующий невус хориоидеи. Способ позволяет осуществить дифференциальную диагностику в клинически сложных и атипичных случаях, что дает возможность своевременно и более эффективно провести адекватное лечение с целью удлинения продолжительности жизни офтальмоонкологических больных.

Недостатком данного способа является инвазивность метода, техническая сложность выполнения и необходимость использования дорогих реагентов.

Известен способ дифференциальной диагностики увеальной меланомы и других внутриглазных опухолей (RU 2218069 C1, кл. A61B 5/00, опубл. 10.12.2003), в котором оценивают по балльной шкале выявленные клинические симптомы, суммируют общее количество баллов и по итоговой сумме диагностируют внутриглазную метастаз, меланоцитому, невус хориоидеи, гемангиому или увеальную меланому. Способ позволяет повысить качество диагностики.

Недостатком известного способа является субъективность оценки, а также невозможность визуализации опухоли методом офтальмоскопии при периферических локализациях.

Более распространённым является метод двукмерной серошкальной эхографии (B - метод). Он является неинвазивным, безболезненным, имеет высокую информативность, не требует особой подготовки больных, позволяет проводить исследования многократно пациентам любого возраста без опасения за

возникновение осложнений. Способ имеет высокую диагностическую ценность при недостаточной прозрачности оптических сред глаза и является единственным объективным методом оценки состояния глазного дна при невозможности офтальмоскопической визуализации. Тем не менее, способ не позволяет судить о состоянии опухолевой ткани. В частности, он не дает количественную характеристику акустической плотности опухолевой ткани (ее денситометрическую характеристику), что, в свою очередь, может значительно влиять на определение характера течения опухолевого процесса.

Так, например, известен способ дифференциальной диагностики морфологических форм увеальной меланомы (RU 2577237 С1, кл. А61В 8/08, А61В 8/10, опубл. 10.03.2016), в котором эхографию проводят путем высокочастотного двумерного серошкального сканирования с частотой сканирования 15-17 МГц. Оценивают акустическую плотность опухолевой ткани. При выявлении усредненных показателей акустической плотности 80 и менее усл. ед. диагностируют веретенноклеточную форму. При акустической плотности более 80 усл. ед. - эпителиоидноклеточную и смешанноклеточную форму. Способ позволяет уточнить характер опухолевой ткани и спрогнозировать течение опухолевого процесса за счет денситометрического анализа на основе тканевых гистограмм опухолевой ткани.

Недостатком известного способа является неэффективность на ранних стадиях заболевания, что связано с ухудшением прогноза для пациентов.

Кроме частого отсутствия необходимого оборудования и ограниченных диагностических возможностей, а именно: недостаточная информативность на ранних стадиях заболевания (стадии Т1 - основание <3-9 мм при проминенции ≤6 мм, Т2 - основание 10-16 мм, проминенция 3-10 мм), рассмотренные подходы дорогостоящи и не применимы для массового скрининга населения. Такие методы диагностики, как ТИАБ (тонкоигольная аспирационная биопсия) категорически противопоказаны во избежание метастазирования, а также возможных осложнений (отслойка сетчатки, гемофтальм). Также для пациентов становится актуальной проблема стоимости выполнения доступных необходимых обследований в частных медицинских центрах.

Ввиду вышеописанных проблем, для большинства пациентов с увеальной меланомой становится возможным только один способ лечения: энуклеация глазного яблока. Эта операция приводит к инвалидизации трудоспособного населения. Кроме того, перед и после её выполнения необходима психологическая работа с людьми: не редки случаи отказа от своевременной операции по причине неприятия себя в будущем с таким дефектом, как отсутствие глаза. По данным различных авторов, энуклеацию выполняют у 26-66% больных увеальной меланомой, при этом сообщается о высокой смертности больных после выполнения данной операции (20,9-40,7%) [Стоюхина, А. С. Результаты энуклеации как метода лечения больших увеальных меланом / А. С. Стоюхина, Е. Е. Гришина, Д. В. Давыдов // Офтальмологические ведомости. - 2010. - Т. 3. - № 1. - С. 16-21]. Процесс метастазирования УМ наблюдают у 12-16% пациентов [Саакян, С. В. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой / С.В. Саакян, Т. В. Ширина // Опухоли головы и шеи. - 2012. - № 2. - С. 53-57]. В 60-70% всех случаев первичные метастазы увеальной меланомы обнаруживаются в печени, почти в 40% случаев изначально очаги продолженного роста выявляются в легких, мягких тканях и лимфатических узлах [Молекулярные маркеры увеальной меланомы / М. В. Якимова, Е. Н. Жилиева, А. В. Медведь [и др.] // Новости хирургии. - 2019. - Т. 27. - № 4. - С. 443-452. -DOI 10.18484/2305-0047.2019.4.443].

Считается, что кристаллизация структур зависит от концентрации и взаимодействия электролитов, особенно натрия и хлорида, с макромолекулами муцина и белков. Также важно соотношение одновалентных Na⁺ и K⁺ к двухвалентным Ca²⁺ и Mn²⁺: оно является ключевым в образовании основных структур фации - "папоротников" [Structure and microanalysis of tear film ferning of camel tears, human tears, and Refresh. PlusMolecular Vision 2018; 24:305-314].

Подробные механизмы распределения кристаллов и структурообразования в фации описаны в монографии Шабалина В.Н. и Шатохиной С.Н. "Морфология жидких сред глаза (новая теория инволютивного катарактогенеза)". В ней описаны организация слезной жидкости и водянистой влаги, биохимические показатели жидких сред глаза при старческой катаракте. Авторами проведено сопоставление морфологической картины фаций сыворотки крови, слезной жидкости и водянистой влаги у больных старческой катарактой, а также выявлены особенности морфологической картины слезной жидкости у больных с искусственным хрусталиком глаза [Морфология жидких сред глаза (новая теория инволютивного катарактогенеза) / В.Н. Шабалин, С. Н. Шатохина, А. А. Девяткин [и др.]. - Москва: Издательство "Медицина", 2004. - 244 с. - ISBN 5225046886]. Используя данный метод, стала возможной диагностика старческой катаракты на начальных стадиях, когда клинические признаки, такие как помутнение хрусталика и снижение зрения, отсутствуют.

Помимо офтальмологии, метод кристаллографии используется в гинекологии [Структурные компоненты биологических жидкостей у беременных с гестозом / В. Д. Таджиева, Л. И. Трубникова, С. Н. Шатохина [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2005. - № 2. - С. 35-39], ранней диагностике злокачественных новообразований, в диагностике спаечных процессов у детей.

Так, например, известен способ диагностики злокачественных новообразований (RU 2235323 С2, кл. G01N 33/48, G01N 21/21, G01N 33/49, опубл. 27.08.2004), в котором получают сыворотку крови, высушивают ее при комнатной температуре и затем ее исследуют, при этом наносят на предметное стекло

0,01-0,02 мл сыворотки крови, а высушивание осуществляют под покровным стеклом при относительной влажности 55-60% в течение 72-96 часов, и исследование проводят при микроскопии в поляризованном свете. При выявлении анизотропных сферолитов с единичными мелкими разноцветными включениями в центральной части сферолита диагностируют доклиническую стадию злокачественного роста в организме, при выявлении анизотропных сферолитов с выраженными цветными включениями диагностируют раннюю стадию злокачественного новообразования. Способ обеспечивает повышение точности диагностики злокачественных новообразований, а также прост в исполнении.

Недостатком известного способа является инвазивность метода, а именно необходимость взятия крови, что подразумевает повреждение внешних барьеров организма.

Также известен способ прогнозирования спаечной болезни у детей, перенесших оперативные вмешательства на органах брюшной полости (RU 2608658 C1, кл. G01N 33/48, опубл. 23.01.2017), в котором проводят исследование перитонеального экссудата. Забор пробы осуществляют через 10-15 часов после операции, термостатируют ее в течение 30-40 минут при 37°C, после чего берут каплю надосадочной части экссудата, проводят микроскопическое исследование методом клиновидной дегидратации, и при обнаружении языковых полей в краевой зоне фации прогнозируют спаечную болезнь. Способ позволяет быстро и эффективно выявлять детей с высоким риском по развитию спаечной болезни для раннего и эффективного назначения противоспаечной терапии.

Недостатками известного способа является инвазивность метода, а также наличие ограничений и противопоказаний к применению, таких как наличие сопутствующих воспалительных процессов другой локализации.

Наиболее близким к предлагаемому способу является способ диагностики развития старческой катаракты (RU 2273024 C2, кл. G01N 33/48, A61F 9/00, опубл. 27.03.2006), включающий микроскопическое исследование слезной жидкости, нанесенной на обезжиренное предметное стекло в форме капли с последующей дегидратацией. Предварительно пробирку со стимулированной слезной жидкостью выдерживают в течение 10-15 минут в термостате при температуре 35-37°C. Затем каплю слезной жидкости дегидратируют в течение 45-60 минут на предметном стекле, микроскопируют в проходящем свете и при выявлении в краевой зоне образца слезной жидкости точечных инородных изотропных включений диагностируют развитие старческой катаракты. Изобретение обеспечивает простоту исполнения, быстро осуществим, может с успехом использоваться в качестве скринингового исследования, принятый за ближайший аналог (прототип).

Недостатком способа по прототипу является невозможность диагностики с помощью него увеальной меланомы.

В задачу изобретения положена разработка нового способа диагностики увеальной меланомы, обладающего высокой точностью, не требующего использования дорогостоящей аппаратуры и реагентов, доступного за счёт этого для широких слоев населения и при этом простого в исполнении и неинвазивного для врача.

Поставленная задача достигается тем, что способ диагностики увеальной меланомы включает предварительный вызов слезотечения, затем слезную жидкость наносят на предметное стекло в форме капли и дегидратируют, затем проводят микроскопическое исследование дегидратированной слезной жидкости и при выявлении в краевой зоне образца слезной жидкости кустоподобных структур в количестве 10-50 диагностируют развитие увеальной меланомы.

На фиг. 1 представлена морфологическая картина фации слезной жидкости пациента по примеру 1.

На фиг. 2 представлена морфологическая картина фации слезной жидкости пациента по примеру 2.

На фиг. 3 представлена морфологическая картина фации слезной жидкости пациента по примеру 3.

На фиг. 4 представлена морфологическая картина фации слезной жидкости пациента по примеру 4.

На фиг. 5 представлена морфологическая картина фации слезной жидкости пациента по примеру 5.

На фиг. 6 представлена морфологическая картина фации слезной жидкости пациента по примеру 6.

Предлагаемый способ диагностики увеальной меланомы осуществляют следующим образом.

Предварительно у пациента вызывают слезотечение. Собирают слезную жидкость подыгольным конусом шприца в эппендорф в объеме не менее 0,1 мл. Далее наносят слезную жидкость на обезжиренное предметное стекло с помощью механического дозатора в форме капли в объеме ~ 0,05 мл. Затем осуществляют дегидратацию, оставляя предметное стекло с нанесенной слезной жидкостью в течение 45-180 минут при комнатной температуре до формирования фации. Проводят исследования морфологической картины под световым микроскопом, соединенным с цифровой камерой. При выявлении в краевой зоне образца слезной жидкости кустоподобных структур, присутствующих в количестве 10-50 штук диагностируют развитие увеальной меланомы. Нарушение структуропостроения краевой (белковой) зоны, тушевание или полное отсутствие переходной зоны и отсутствие или нарушение структуропостроения фигур "папоротников", заполнение центральной зоны кустоподобными структурами обнаруживают только на поздних стадиях опухолевого процесса. Возможно также наличие точечных инородных изотропных включений, свидетельствующих о сопутствующей старческой катаракте.

Полученная морфологическая структура фации может быть зафиксирована на любом электронном носителе.

Предлагаемым способом было продиагностировано 19 пациентов с подтвержденным диагнозом увеальная меланома хориоидеи/цилиарного тела. Диагноз был поставлен клинически по данным УЗИ, офтальмоскопии в условиях максимального мириаза и подтвержден морфологическим исследованием препаратов энуклированных глаз. В полученных морфологических структурах фаций у 17 из 19 пациентов в образцах фации слезной жидкости, взятой из глаза, где локализовалась опухоль, были представлены кустовые микроструктуры в количестве от 10 и более различного диаметра. При этом отмечена корреляция количества микроструктур с размерами и стадией новообразования. У 2 из 19 пациентов с диагностированной увеальной меланомой были отмечены также кустовидные структуры, но в фациях слезной жидкости, взятых из парного (здорового) глаза, в то время как в образцах фации из пораженного глаза данные структуры отсутствовали.

Клинический пример № 1.

Доброволец Ф., 1999 г.р. (20 лет на момент забора слезы - 2019 г.), соматически здорова. Образец слезной жидкости добровольца объемом 0,05 мл был нанесен на предметное стекло, затем образец в течение 3-х часов высушивали при комнатной температуре до получения фации, затем исследовали морфологическую картину полученной фации под микроскопом в проходящем свете, а также фиксировали ее с помощью фотокамеры (фиг. 1). В фации наблюдалось четкое разделение на три зоны: периферическую, переходную и центральную. Во всех трех зонах присутствовали типичные структуры, образующиеся в фациях слезной жидкости здоровых людей: растрескивания по периферической зоне радиальной направленности, структуры типа "чешуя" в переходной и "папоротники" в центральной. Данное структурообразование характерно для всех условно здоровых людей возрастной категории от 18 до 30 лет.

Клинический пример № 2.

Доброволец Ш., 1999 г.р. (20 лет на момент забора слезы - 2019 г.), соматически здорова. В анамнезе перенесенная ринопластика, миопия высокой степени, что рассматривалось как один из факторов, влияющих на возможное изменение структурообразования и состав слезной жидкости.

Образец слезной жидкости добровольца объемом 0,05 мл был нанесен на предметное стекло, затем образец в течение 3-х часов высушивали при комнатной температуре до получения фации, затем исследовали морфологическую картину полученной фации под микроскопом в проходящем свете, а также фиксировали ее с помощью фотокамеры (фиг. 2). В фации наблюдалось четкое разделение на три зоны: периферическую, переходную и центральную. В периферической зоне наблюдалось нарушение растрескивания вплоть до полного исчезновения. В переходной зоне наблюдались нарушения структур с включениями кустоподобных структур в количестве 3-х штук.

Клинический пример № 3.

Больной Г., 1949 г. р. (70 лет на момент госпитализации - 2019 г.), диагноз на основании морфологического исследования препарата глазного яблока: веретенчатая меланома хориоидеи левого глаза.

Образец слезной жидкости больного объемом 0,05 мл был нанесен на предметное стекло, затем образец в течение 3-х часов высушивали при комнатной температуре до получения фации, затем исследовали морфологическую картину полученной фации под микроскопом в проходящем свете, а также фиксировали ее с помощью фотокамеры. В образце фации наблюдались кустоподобные структуры с радиальным ветвлением в периферическом отделе в количестве 14 на протяжении всей окружности фации (фиг. 3). В большинстве своём структуры плотно прилегают друг к другу без промежуточных интервалов. Встречаются единичные крупные структуры, превышающие по диаметру остальные в 2 раза. На фиг. 3 представлена морфологическая картина фации больного, при этом в окружностях промаркированы участки фации, содержащие кустовые микроструктуры.

Клинический пример №4.

Больная К., 1941 г.р. (78 лет на момент госпитализации - 2019 г.), диагноз на основании морфологического исследования препарата глазного яблока: меланома цилиарного тела левого глаза.

Образец слезной жидкости больного объемом 0,05 мл был нанесен на предметное стекло, затем образец в течение 3-х часов высушивали при комнатной температуре до получения фации, затем исследовали морфологическую картину полученной фации под микроскопом в проходящем свете, а также фиксировали ее с помощью фотокамеры. В фации наблюдалось наличие кустоподобных микроструктур, менее ветвистых и мелких, чем в примере №1, по периферии на протяжении всей окружности фации в количестве 32 с различными интервалами, не превышающими диаметр 1 кустоподобной микроструктуры. На фиг. 4 представлена морфологическая картина фации больного, при этом в окружностях промаркированы участки фации, содержащие кустовые микроструктуры.

Клинический пример №5.

Больной В., 1937 г.р. (82 года на момент госпитализации - 2019 г.), диагноз на основании морфологического исследования препарата глазного яблока: веретенчатая меланома хориоидеи левого глаза.

Образец слезной жидкости больного объемом 0,05 мл был нанесен на предметное стекло, затем образец в течение 3-х часов высушивали при комнатной температуре до получения фации, затем исследовали морфологическую картину полученной фации под микроскопом в проходящем свете, а также фиксировали ее с помощью фотокамеры.

сировали ее с помощью фотокамеры. В фации наблюдалось наличие кустоподобных микроструктур с радиальным ветвлением, по периферии на протяжении всей окружности фации в количестве 23 с различными интервалами, не превышающими диаметр 1 кустоподобной микроструктуры. На фиг. 5 представлена морфологическая картина фации больного, при этом в окружностях промаркированы участки фации, содержащие кустовые микроструктуры.

Клинический пример №6.

Больная А., 1955 г.р. (65 лет на момент госпитализации - 2020 г.), диагноз на основании морфологического исследования препарата глазного яблока: смешанноклеточная меланома хориоидеи левого глаза с прорастанием в орбиту и придаточные пазухи носа и метастазами в лёгкие.

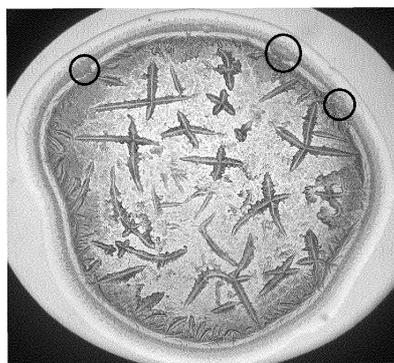
Образец слёзной жидкости больного объемом 0,05 мл был нанесен на предметное стекло, затем образец в течение 3-х часов высушивали при комнатной температуре до получения фации, затем исследовали морфологическую картину полученной фации под микроскопом в проходящем свете, а также фиксировали ее с помощью фотокамеры. На фиг. 6 представлена морфологическая картина фации больного, при этом в окружностях промаркированы участки фации, содержащие кустовые микроструктуры в количестве 42. В центре наблюдается отсутствие структур типа "папоротник", характерных для образцов слёзной фации здоровых людей и появление округлых, напоминающих кустовидные.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

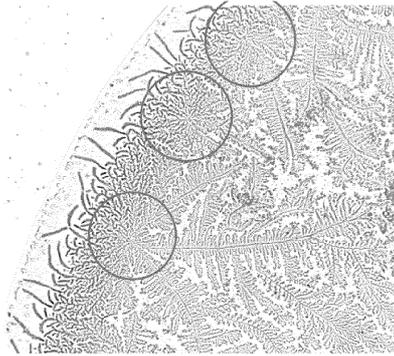
Способ диагностики увеальной меланомы, включающий предварительный вызов слезотечения, затем слезную жидкость наносят на предметное стекло в форме капли и дегидратируют, затем проводят микроскопическое исследование дегидратированной слезной жидкости и при выявлении в краевой зоне образца слезной жидкости кустоподобных структур в количестве 10-50 диагностируют развитие увеальной меланомы.



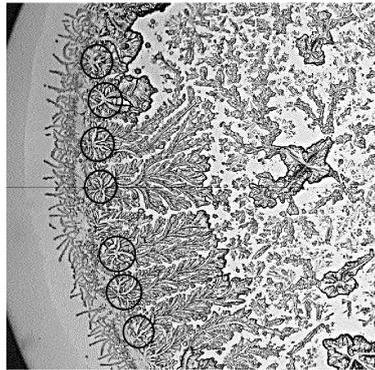
Фиг. 1



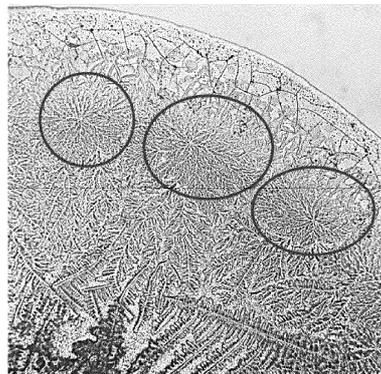
Фиг. 2



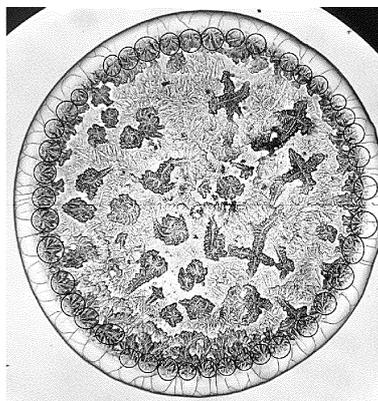
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6