



УКРАЇНА

(19) UA (11) 32765 (13) U

(51) МПК (2006)

C07D 249/00

C07D 401/00

C07D 413/00

A61K 31/4196

A61P 7/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СОЛІ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІО-АЦЕТАТНОЇ КИСЛОТИ, ЩО ВИЯВЛЯЮТЬ АНТИГІПОКСИЧНУ ТА ПРОТИНАБРЯКОВУ АКТИВНІСТЬ ЩОДО НАБРЯКУ МОЗКУ, ОБУМОВЛЕНОГО ШИРОКОСМУГОВОЮ ВІБРАЦІЄЮ

1

2

(21) u200801330

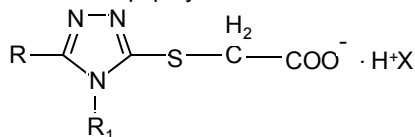
(22) 04.02.2008

(24) 26.05.2008

(46) 26.05.2008, Бюл.№ 10, 2008 р.

(72) КНИШ ЄВГЕНІЙ ГРИГОРОВИЧ, UA, ПАНА-
СЕНКО ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, UA, ПАРЧЕНКО
ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA, КАПЛАУ-
ШЕНКО АНДРІЙ ГРИГОРОВИЧ, UA, ГОЦУЛЯ АН-
ДРІЙ СЕРГІЙОВИЧ, UA, КУЛІШ СЕРГІЙ МИКОЛА-
ЙОВИЧ, UA, КАПЛАУШЕНКО ТЕТЯНА
МИКОЛАЇВНА, UA

(73) ПАНАСЕНКО ОЛЕКСАНДР ІВАНОВИЧ, UA

(57) Солі 1,2,4-триазол-3-ілтїо-ацетатної кислоти
загальної формули:де R - феніл, 2-піридил, 4-піридил, 2-фурил, 2-
оксигінолін-4-іл;R₁ - водень, метил, феніл, 2-метоксифеніл, 2-
метилфеніл;

X - піперидин, морфолін;

причому, якщо R - феніл, то R₁ - 2-метоксифеніл, а
X - морфолін; якщо R - 2-піридил, то R₁ - феніл, а
X - піперидин; якщо R - 4-піридил, то R₁ - 2-
метилфеніл або феніл, причому якщо R₁ - 2-
метилфеніл, то X - морфолін; якщо R - 2-фурил, то
R₁ - метил, а X - піперидин; якщо R - 2-оксигінолін-
4-іл, то R₁ - водень, а X - морфолін, що виявляють
антигіпоксичну та протинабрякову активність щодо
набряку мозку, обумовленого широкосмуговою
вібрацією.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до фармакології, зокрема до нових біологічно активних хімічних сполук, на основі яких можуть бути створені лікарські препарати антигіпоксичної і протинабрякової дії щодо набряку мозку, обумовленого широкосмуговою вібрацією, для використання в лікуванні вібраційної хвороби.

Найбільш близьким структурним аналогом солей 1,2,4-триазол-3-ілтїо-ацетатної кислоти, що заявляються, є морфолінієва сіль 5-(3-піридил)-1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатної кислоти, яка має упереджувальну дію проти набряку головного мозку, обумовленого широкосмуговою вібрацією [див. п. України на корисну модель №11341 від 25.06.2005р., опубл. 15.12.2005р., М.Кл.⁷ C07D 231/00, 231/08, 249/12, A61K 31/41].

Відома столука хоча і виявляє протинабрякову активність щодо набряку мозку, обумовленого широкосмуговою вібрацією, однак її величина недостатньо висока.

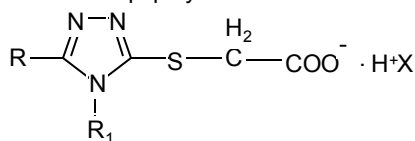
В основу корисної моделі поставлена задача створення нових біологічно активних хімічних сполук, хімічна структура яких забезпечує підвищення напруги кисню в тканинах кори і гіпоталамуса та підвищення зовнішньо- і внутрішньоклітинного опору кліток мозку до набряку, що обумовлює зниження приросту об'єму зовнішньо- та внутрішньоклітинної рідини, і за рахунок цього досягається проявлення солями 1,2,4-триазол-3-ілтїо-ацетатної кислоти, що заявляються, антигіпоксичної і протинабрякової активності щодо набряку мозку, обумовленого широкосмуговою вібрацією.

(13) U

(11) 32765

(19) UA

Поставлена задача вирішується тим, що створено солі 1,2,4-тріазол-3-ілітіо-ацетатної кислоти загальної формули



де R - феніл, 2-піридил, 4-піридил, 2-фурил, 2-оксифеніл-4-іл;

R₁ - водень, метил, феніл, 2-метоксифеніл, 2-метилфеніл;

X - піперидин, морфолін;

причому, якщо R - феніл, то R₁ - 2-метоксифеніл, а X - морфолін; якщо R - 2-піридил, то R₁ - феніл, а X - піперидин; якщо R - 4-піридил, то R₁ - 2-метилфеніл або феніл, причому якщо R₁ - 2-метилфеніл, то X - морфолін; якщо R - 2-фурил, то R₁ - метил, а X - піперидин; якщо R - 2-оксифеніл-4-іл, то R₁ - водень, а X - морфолін, що виявляють антигіпоксичну та протинабрякову активність щодо набряку мозку, обумовленого широкосмуговою вібрацією.

Хімічна структура сполук, що заявляються, забезпечує підвищення напруги кисню в тканинах кори і гіпоталамуса та підвищення зовнішньо- і внутрішньоклітинного опору кліток мозку до набряку, що вказує на антигіпоксичну і протинабрякову дію сполук, що заявляються, щодо набряку мозку, обумовленого широкосмуговою вібрацією.

Таким чином, солі 1,2,4-тріазол-3-ілітіо-ацетатної кислоти, що заявляються, виявляють антигіпоксичну і протинабрякову активність при низькій токсичності, внаслідок чого можуть бути використані у фармакології для створення лікарських препаратів зазначеної дії щодо набряку мозку при лікуванні вібраційної хвороби.

Структурні формули солей 1,2,4-тріазол-3-ілітіо-ацетатної кислоти, що заявляються, приведені на Фіг.1-7, відповідно:

Фіг.1 - морфоліній 2-[4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілітіо] ацетат;

Фіг.2 - піперидиній 2-[5-(2-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілітіо] ацетат;

Фіг.3 - морфоліній 2-[5-(4-піридил)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо] ацетат;

Фіг.4 - піперидиній 2-[5-(2-фурил)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілітіо] ацетат;

Фіг.5 - морфоліній 2-[5-(2-оксифеніл-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо] ацетат;

Фіг.6 - морфоліній 2-[5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілітіо] ацетат;

Фіг.7 - піперидиній 2-[5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілітіо] ацетат.

Солі 1,2,4-тріазол-3-ілітіо-ацетатної кислоти, що заявляються, одержують змішуванням 0,5мол відповідної 1,2,4-тріазол-3-ілітіо-ацетатної кислоти з 0,5мол морфоліну або піперидину і 35мл етанолу. Суміш витримують протягом трьох часів та відфільтровують, одержуючи сполуки, структурні формули яких наведені на Фіг.1-7.

Зокрема, для одержання морфоліній 2-[4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]ацетату (Фіг.1) змішують 0,5мол 2-[4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-1,2,4-тріазол-3-

ілітіо]ацетатної кислоти, 0,5мол морфоліну і 35мл етанолу. Суміш витримують протягом 3-х годин і відфільтровують, одержуючи морфоліній 2-[4-(2-метоксифеніл)-5-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілітіо] ацетат.

Вихід: 86%. Біла кристалічна речовина, розчинна у воді.

Тпл=198-200°C

Знайдено, %: C 58,88, H 5,66, N 13,05, S 7,51

Обчислено, %: C 58,86, H 5,65, N 13,07, S 7,48

ІЧ-спектр, см⁻¹: ν_{COO}- 1680-1655.

Для одержання піперидинію 2-[5-(2-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]ацетату (Фіг.2) змішують 0,5мол 2-[5-(2-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]ацетатної кислоти, 0,5мол піперидину і 35мл етанолу. Суміш витримують протягом 3-х годин і відфільтровують, одержуючи піперидиній 2-[5-(2-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілітіо] ацетат.

Вихід: 94%. Біла кристалічна речовина, розчинна у воді.

Тпл=155-157°C

Знайдено, %: C 60,40, H 5,86, N 17,64, S 8,09

Обчислено, %: C 60,43, H 5,83, N 17,62, S 8,07

ІЧ-спектр, см⁻¹: ν_{COO}- 1650-1630.

Для одержання морфоліній 2-[5-(4-піридил)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]ацетату (Фіг.3) змішують 0,5 мол 2-[5-(4-піридил)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]ацетатної кислоти, 0,5мол морфоліну і 35мл етанолу. Суміш витримують протягом 3-х годин і відфільтровують, одержуючи морфоліній 2-[5-(4-піридил)-4-(2-метилфеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]ацетат.

Вихід: 87%. Жовта кристалічна речовина, розчинна у воді.

Тпл=190-192°C

Знайдено, %: C 58,07, H 5,61, N 16,91, S 7,83

Обчислено, %: C 58,11, H 5,57, N 16,95, S 7,75

ІЧ-спектр, см⁻¹: ν_{COO}- 1640-1600.

Для одержання піперидинію 2-[5-(2-фурил)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]ацетату (Фіг.4) змішують 0,5мол 2-[5-(2-фурил)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]ацетатної кислоти, 0,5мол піперидину і 35мл етанолу. Суміш витримують протягом 3-х годин і відфільтровують, одержуючи піперидиній 2-[5-(2-фурил)-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілітіо] ацетат.

Вихід: 81%. Біла кристалічна речовина, розчинна у воді.

Тпл=206-208°C

Знайдено, %: C 51,77, H 6,19, N 17,25, S 9,85

Обчислено, %: C 51,83, H 6,21, N 17,27, S 9,88

ІЧ-спектр, см⁻¹: ν_{COO}- 1615-1535.

Для одержання морфоліній 2-[5-(2-оксифеніл-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]ацетату (Фіг.5) змішують 0,5мол 2-[5-(2-оксифеніл-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо]ацетатної кислоти, 0,5мол морфоліну і 35мл етанолу. Суміш витримують протягом 3-х годин і відфільтровують, одержуючи морфоліній 2-[5-(2-оксифеніл-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілітіо] ацетат.

Вихід: 82%. Біла кристалічна речовина, розчинна у воді.

Тпл=>230°C

Знайдено, %: C 52,48, H 4,90, N 17,93, S 8,31

Обчислено, %: C 52,43, H 4,92, N 17,98, S 8,23

ІЧ-спектр, см⁻¹: ν_{COO}- 1610-1540.

Для одержання піперидинію 2-[5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату (Фіг.7) змішують 0,5мол 2-[5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетатної кислоти, 0,5мол піперидину і 35мл етанолу. Суміш витримують протягом 3-х годин і відфільтровують, одержуючи піперидиній 2-[5-(4-піридил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат.

Вихід: 97%. Біла кристалічна речовина, розчинна у воді.

$T_{пл}=193-195^{\circ}C$

Знайдено, %: С 60,51, Н 5,71, N 17,65, S 8,10

Обчислено, %: С 60,45, Н 5,79, N 17,63, S 8,06

ІЧ-спектр, cm^{-1} : ν_{COO-} 1600-1550.

В таблиці 1 приведені фізико-хімічні константи одержаних солей 1,2,4-тріазол-3-ілтіо-ацетатної кислоти, що заявляються, структурні формули яких приведені на Фіг.1-7, а саме: бруто-формула; температура плавлення, $^{\circ}C$; вихід, %; вміст вуглецю, % (знайдено, обчислено); вміст водню, % (знайдено, обчислено); вміст азоту, % (знайдено, обчислено); вміст сірки, % (знайдено, обчислено); ІЧ-спектр: хвильове число: ν_{COO-} , cm^{-1} .

Дослідження на гостру токсичність проводили по експрес-методу В.Б. Прозоровського на білих щурах лінії Вістар. Досліджувані сполуки, розчинені в 1,5мл дистильованої води, вводили тваринам за допомогою шприца внутрішньочеревно. Спостереження проводили через 24 години. Виявлено, що LD_{50} заявлених сполук складає не менше 500мг/кг, що вказує на низьку токсичність заявлених сполук.

Солі 1,2,4-тріазол-3-ілтіо-ацетатної кислоти, що заявляються, виявляють антигіпоксичну і протинабрякову активність щодо набряку мозку, обумовленого широкосмуговою вібрацією.

Дослідження антигіпоксичної і протинабрякової активності сполук, що заявляються, проводили, оцінюючи дію сполук, що заявляються, за показниками водно-електролітного балансу та напруги кисню в структурах мозку кроликів під впливом широкосмугової вібрації в порівнянні з відомою з прототипу сполукою.

Дослідження проводили таким чином. Загальну широкосмугову вібрацію відтворювали за допомогою сконструйованого спеціального стенду. При визначенні характеристик вібростенда за допомогою віброшумомера ВШВ-003-М₂ за ГОСТом 12.1.012-90 і 12.1.050-86 встановлено, що шум і вібрація вібростенда є широкосмуговими. Рівень шуму не перевищував гранично допустимий для людей, професійно не пов'язаних з постійними джерелами шуму. Рівень вібрації на середніх і високих частотах (від 8гц і вище) перевищував гранично допустимий рівень для працівників, не пов'язаних з постійними джерелами вібрації, але не перевищував граничний рівень для тих, у кого вібрація є професійно шкідливим фактором.

Для визначення об'ємної швидкості локального кровотоку, реактивності судин і напруги кисню в структурах мозку (кора великих півкуль і гіпоталамус) використовували голчасті платинові електроди діаметром 150мкм. Імплантацію електродів в мозок здійснювали через отвори трепанацій методом стереотаксиса під етаминал-натрієвим наркозом (40мг/кг внутрібрюшинно) за три тижні до початку досліджень. Координати необхідних структур мозку знаходили по атласу стерео тактичних досліджень на мозку кролика. Напругу кисню (pO_2) в корі головного мозку та в гіпоталамусі реєстрували полярографічним методом за допомогою приладів "Фізіоблок-01" (див. табл. 2, 3 відповідно). Вивчення водно-електролітного балансу здійснювали методом високочастотної електроімпедансометрії з подальшим обчисленням зовнішньоклітинного опору (R_1) в корі головного мозку та в гіпоталамусі (див. табл. 4, 5 відповідно) і внутрішньоклітинного опору (R_2) в корі головного мозку та в гіпоталамусі (див. табл. 6, 7 відповідно).

Змінення всіх показників оцінювали у відсотках до початкових значень. При цьому спочатку реєстрували вплив на дослідну тварину широкосмугової вібрації, а потім дію заявлених сполук на тварину під впливом вібрації. Субстанції заявлених сполук з розрахунку 25мг/кг ваги розводили ізотонічним розчином натрію хлориду до 5мл і вводили в вену вуха кролика безпосередньо перед початком дії вібрації, відразу після реєстрації контрольних показників. Динамічну реєстрацію pO_2 проводили протягом двох годин дії вібрації, динамічну реєстрацію показників водно-електролітного балансу проводили протягом чотирьох годин дії вібрації. Статистичну обробку обчислених показників проводили з використанням критерію Стюдента.

Динаміки напруги кисню в корі головного мозку і гіпоталамусі наведені в табл. 2 та 3 відповідно. Динаміки зовнішньоклітинного опору в корі головного мозку і гіпоталамусі наведені в табл. 4 та 5 відповідно. Динаміки внутрішньоклітинного опору в корі головного мозку і гіпоталамусі наведені в табл. 6 та 7 відповідно. Досліджувані сполуки наведені в таблицях під номерами, відповідними до номерів фігур.

В результаті проведених досліджень встановлено, що заявлені сполуки поліпшують водно-електролітний баланс, підвищуючи зовнішньо- та внутрішньоклітинний опір кліток мозку до набряку, і підвищують напругу кисню в тканинах кори і гіпоталамуса. В меншому ступені такі властивості має сполука за прототипом. Таким чином, проведені дослідження підтверджують антигіпоксичну і протинабрякову активність заявлених сполук щодо набряку мозку, обумовленого широкосмуговою вібрацією, вищу за активність відомої з прототипу сполуки, при цьому сполуки, що заявляються, є малотоксичними.

Таблиця 1

№ сполуки відповідно до № фігури	Брутто- формула	Т пл., °C	Вихід, %	Вміст вуглецю, %		Вміст водню, %		Вміст азоту, %		Вміст сірки, %		ІЧ-спектр, γ_{COO^-} , см ⁻¹
				знайде- но	обчис- лено	знайде- но	обчис- лено	знайде- но	обчис- лено	знайде- но	обчис- лено	
1.	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	198-200	86	58,88	58,86	5,66	5,65	13,05	13,07	7,51	7,48	1680-1655
2.	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂ S	155-157	94	60,40	60,43	5,86	5,83	17,64	17,62	8,09	8,07	1650-1630
3.	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₃ S	190-192	87	58,07	58,11	5,61	5,57	16,91	16,95	7,83	7,75	1640-1600
4.	C ₁₄ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	206-208	81	51,77	51,83	6,19	6,21	17,25	17,27	9,85	9,88	1615-1535
5.	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	230	82	52,48	52,43	4,90	4,92	17,93	17,98	8,31	8,23	1610-1540
6.	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	185-187	96	57,07	57,14	5,29	5,26	17,61	17,54	7,93	8,02	1620-1570
7.	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂ S	193-195	97	60,51	60,45	5,71	5,79	17,65	17,63	8,10	8,06	1600-1550

Таблиця 2. Динаміка напруги кисню (pO₂) в корі головного мозку

Дія	Зміна показника в % відносно початкового рівня, прийнятого за 100%			
	30 хв.	60 хв.	90 хв.	120 хв.
1	2	3	4	5
Вібрація	99,98	87,22	82,06	78,82
3	104,85	106,78	111,02	111,05
5	101,85	103,47	104,05	107,43
Вібрація	99,94	88,95	77,07	81,86
2	102,19	103,48	104,08	103,45
1	102,57	105,35	111,27	105,04
4	101,82	102,01	110,51	105,37
6	107,93	107,82	110,39	115,60
7	114,08	119,03	119,99	121,70
Вібрація	98,04	97,15	80,49	82,02
прототип	101,6	93,33	92,08	95,83

Таблиця 3. Динаміка напруги кисню (pO_2) в гіпоталамусі

Дія	Зміна показника в % відносно початкового рівня, прийнятого за 100%			
	30 хв.	60 хв.	90 хв.	120 хв.
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Вібрація	98,86	95,90	81,19	70,85
3	117,72	118,07	117,15	101,43
5	110,98	111,74	113,95	112,07
Вібрація	99,06	93,03	72,99	75,90
2	100,35	103,95	104,17	102,95
1	102,95	102,47	104,09	107,47
4	103,85	103,47	104,19	106,57
6	103,89	112,09	111,3	110,92
7	122,05	119,00	129,30	117,80
Вібрація	96,18	92,82	72,44	81,72
прототип	111,93	102,3	94,64	86,02

Таблиця 4. Динаміка зовнішньоклітинного опору (R_1) в корі головного мозку

Дія	Зміна показника в % відносно початкового рівня, прийнятого за 100%			
	1 година	2 години	3 години	4 години
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Вібрація	73,22	64,96	61,81	61,83
3	104,14	111,05	111,98	114,03
5	101,14	106,05	15,94	107,19
Вібрація	75,07	63,52	63,97	64,02
4	102,07	104,14	109,71	112,94
1	103,33	103,19	105,19	109,08
2	102,48	103,85	107,54	102,84
6	114,14	108,92	107,61	106,14
7	107,65	114,92	110,08	111,96
Вібрація	73,49	65,45	63,22	64,05
прототип	93,8	98,23	92,65	98,38

Таблиця 5. Динаміка зовнішньоклітинного опору (R_1) в гіпоталамусі

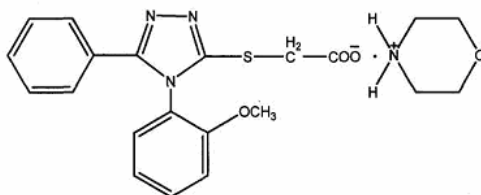
Дія	Зміна показника в % відносно початкового рівня, прийнятого за 100%			
	1 година	2 години	3 години	4 години
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Вібрація	83,02	77,43	75,89	80,05
3	104,47	115,94	115,43	117,05
5	103,01	101,88	107,14	111,98
Вібрація	89,15	76,46	76,95	72,52
4	107,48	104,73	107,73	111,64
1	103,04	101,97	103,38	104,18
2	102,55	101,98	101,17	100,79
6	104,31	104,48	107,93	105,87
7	107,70	112,39	111,01	117,29
Вібрація	83,56	78,49	83,06	81,03
прототип	95,49	92,61	92,83	108,51

Таблиця 6. Динаміка внутрішньоклітинного опору (R_2) в корі головного мозку

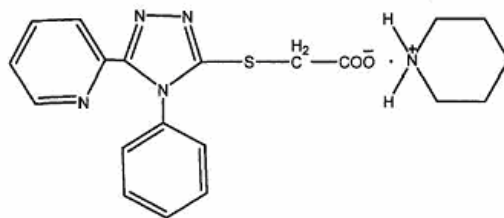
Дія	Зміна показника в % відносно початкового рівня, прийнятого за 100%			
	1 година	2 години	3 години	4 години
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Вібрація	88,46	84,52	85,49	86,67
3	110,86	111,43	114,58	118,45
5	104,03	107,87	18,99	117,64
Вібрація	87,52	83,07	83,65	85,29
4	107,38	108,24	107,91	113,55
1	101,77	106,21	103,24	104,94
2	101,94	105,05	102,38	103,74
6	107,14	104,39	110,54	111,13
7	115,62	117,04	119,33	120,00
Вібрація	83,79	91,01	89,28	87,16
прототип	97,81	107,7	106,49	104,55

Таблиця 7. Динаміка внутрішньоклітинного опору (R_2) в гіпоталамусі

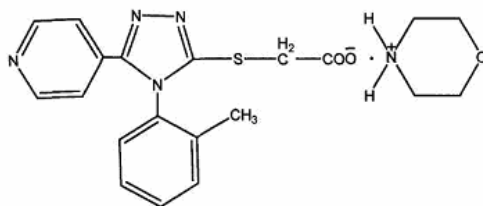
Дія	Зміна показника в % відносно початкового рівня, прийнятого за 100%			
	1 година	2 години	3 години	4 години
1	2	3	4	5
Вібрація	92,55	89,27	87,16	86,58
3	115,58	118,47	122,14	124,95
5	108,58	104,44	109,45	119,08
Вібрація	90,21	89,79	88,55	89,02
4	108,09	111,03	114,93	115,17
1	104,41	103,76	107,12	110,48
2	103,54	107,67	103,38	104,18
6	104,98	107,73	110,08	111,17
7	118,93	121,07	129,31	121,90
Вібрація	91,47	86,72	83,27	83,12
прототип	100,78	100,21	110,95	109,48



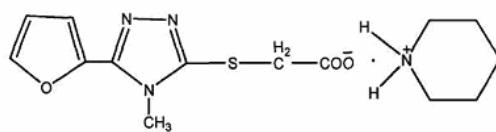
Фіг. 1



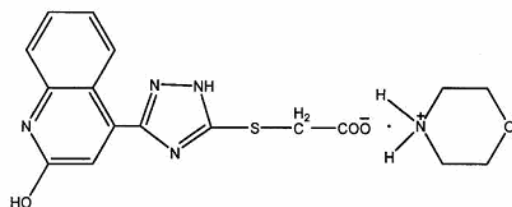
Фіг. 2



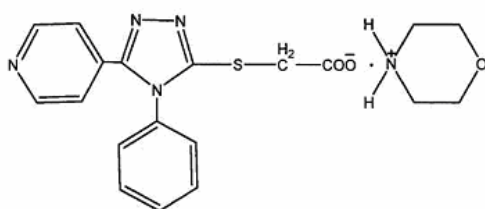
Фіг. 3



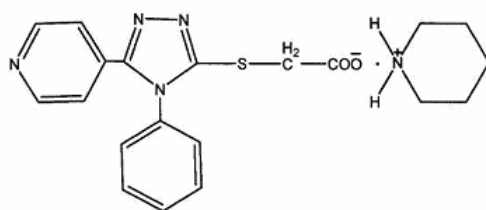
Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6



Фіг. 7