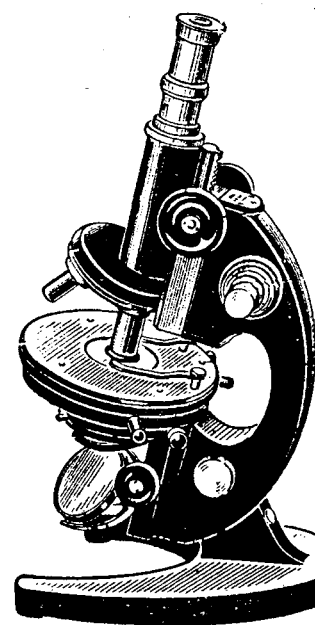


ISSN-1812-3171

# **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕДОМОСТИ**

## **MORPHOLOGICAL NEWSLETTER**

**№ 3-4  
2007**



2000. - 155 с.

3. Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.77.

4. Павлова В.Н., Копьева Т.Н., Слущкий Л.И., Павлов Г.Г. Хрящ. - М.: Медицина, 1988. - 320 с.

5. Cubo Jorge. *Process heterochronies in endochondral ossification* || J. Theor. Biol. - 2000. - 205. № 3. - С. 343-353.

6. Кудряшов, Ю. Б. Радиационная биология (ионизирующие излучения) - М.: Высшая школа, 2004. - 348 с.

7. Ярмоненко, С. П. Радиобиология человека и животных - М.: Высшая школа, 2004. - 548 с.

8. Москалев, Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующего

излучения - М.: Медицина, 1991. - 464 с.

*It has been established that when general gamma-irradiation at the dose of 7,0 Gr. influences rat organism, the morphometric measures of metaepiphyseal growth plate undergo considerable changes, showing its structure and function disorder. The greatest changes have been noted in the zones of resting and maturing cartilage. The thickness of these zones diminishes to a great extent, numerical density of chondrocytes in them decreases due to destruction of a part of irradiated cells. After irradiation the thickness of proliferative zone also decreases as well as the numerical density of proliferating chondrocytes.*

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИПОФИЗА КАК КОМПОНЕНТ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОТОКСИКОЗА

С.А. Калашникова, В.Б. Писарев, В.В. Новочадов (Волгоград)

### MORPHOFUNCTIONAL ALTERATIONS IN PITUITARY GLAND DURING CHRONIC ENDOTOXICOSIS

Kalashnikova S.A., Pisarev V.B., Novochadov V.V. (Volgograd)

Волгоградский научный центр РАМН; Волгоградский государственный медицинский университет.

Роль гипофиза в возникновении эндокринопатий обусловлена, с одной стороны, трофическим и функциональным контролем, оказываемым гипофизом на периферические железы эндокринной системы, гипофиз имеет особое положение в результате связи с гипоталамусом, определяющим его как центральное звено эндокринной регуляции (1, 2, 3).

При хронической эндогенной интоксикации изменения затрагивают не только органы - мишени, но и органы эндокринной системы, включаясь в патогенез основного процесса, замыкают порочный круг хронической патологии, формируя эндогенно-зависимую патологическую систему (4, 5, 6). В связи с вышеизложенным представляется актуальным изучение структурно-функциональных изменений в гипофизе при хроническом эндотоксикозе (ХЭТ).

Целью настоящего исследования явилось изучение морфофункционального состояния гипофиза и профиля тропных гормонов в периферической крови при ХЭТ.

Материал и методы исследования. В опыте использовали 35 самок крыс линии "Вистар", массой  $201 \pm 11$  г с синхронизированным эстральным циклом. После 2-недельной адаптации к условиям вивария животным моделировали хроническую эндогенную интоксикацию. Для этого использовали классическую модель ХЭТ с преимущественным поражением печени: многократное введение малых доз бактериального ЛПС *S. typhimurium* (Sigma, USA) в дозе 0,2 мг/кг в сочетании с тетрахлорметаном (ТХМ) по 0,5 мл/кг массы (5). Изменения оценивались в трех временных интервалах (30-е, 60-е и 90-е сут.). Контролем служили интактные крысы. Выведение из эксперимента проводили с использованием нембутала (100 мг/кг массы).

ХЭТ верифицировали по следующим биохимическим показателям: содержанию в плазме веществ средней молекулярной массы (ВСММ) и их олигопептидных фракций, концентрации малонового диальдегида (МДА), активности ацилазы печени и почек (АС № 1685376 на "Способ определения токсичности химический" Жуков С.А., Новочадов В.В., Фролов В.И.), а также наличия характерных патоморфологических изменений в печени (объемной доли гепатоцитов, соединительной ткани, размера ядер клеток Купфера) и в почках (объемной доли ткани интерстиция, мочевого пространства, канальцевого индекса) (5).

Определение концентрации плазменного адренокортикотропного (АКТГ), тиреотропного гормона (ТТГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и пролактина проводилось в сыворотке крови методом ИФА с использованием системы Stat Fax 2100/2600 (AWARENESS Technology, USA) наборами тест-систем "Вектор-BEST" (СПб, Россия).

Для проведения морфологического исследования органы фиксировали в нейтральном 10%-ном формалине, материал заливали в парафин по стандартной методике, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. При морфометрическом исследовании эндоголифиза подсчитывали численную плотность отдельных эндокриноцитов, измеряли площадь клеток и их ядер. Определялась объемная плотность (P/p) хроматофилов, ацидофилов и базофилов, а также объемная доля стромально-сосудистого компонента (7). Для электронно-микроскопического исследования животных подвергли эвтаназии путем внутривенной инфузии 4%-ного раствора параформа на 0,1 М какодилатном буфере (суправитальной фиксации) под нембуталовым наркозом. Дофиксацию кусочков размером 1 мм<sup>3</sup> производили в том же составе в течение 12 часов при комнатной температуре. Осмиривание, обезживание, заливку (эпон-аралдит) и контрастирование проводили по общепринятым правилам.

Математическая обработка проводилась непосредственно из общей матрицы данных EXEL 7.0 (Microsoft, USA) с привлечением возможностей программ STATGRAPH 5.1 (Microsoft, USA), АРКАДА (Диалог-МГУ, Россия) и включала определение показателей средней, ее среднеквадратичного отклонения и ошибки репрезентативности.

Результаты исследования и их обсуждение. При моделировании ХЭТ на 30 сутки эксперимента концентрации ВСММ и их олигопептидные фракции регистрировались на уровне, превышающем аналогичные показатели в контроле, соответственно в 2,69 раза ( $p < 0,05$ ) и в 2,32 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно (табл. 1). В последующем содержание биохимических субстратов эндогенной интоксикации увеличивалось еще более, возрастая к 90 суткам эксперимента в 3,18 и в 2,53 раза от соответствующих величин в контрольной группе ( $p < 0,01$ ).

Данные, характеризующие выраженность патоморфологических изменений во внутренних органах в зависимости от длительности ХЭТ, представлены в таблице 2.

При морфометрии печени установлено достоверное снижение объемной доли гепатоцитов у животных к 90 сут-

**Таблица 1**  
Биохимические показатели выраженности эндотоксикоза у крыс в модели с хроническим введением ЛПС+ТХМ ( $M \pm m$ )

Показатели	Контрольная группа	ЛПС+ТХМ по схеме		
		30 сут.	60 сут.	90 сут.
ВСММ, усл.ед.	0,16±0,02	0,43±0,05*	0,49±0,05*	0,51±0,06*
Олигопептиды, мг/л	115,5±13,8	268,5±29,8*	289,4±30,5*	291,0±36,4*
МДА, ммоль/г липидов	5,33±0,43	11,40±0,94*	10,53±1,25*	11,08±1,35*
Ацилаза печени, мккат/г	27,91±1,93	9,06±0,87*	7,58±0,73*	5,97±0,68*
Ацилаза почек, мккат/г	35,61±2,90	18,21±1,78*	13,61±1,45*	9,61±1,12*

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с интактными крысами.

**Таблица 2**  
Морфометрические показатели выраженности эндотоксикоза у крыс в модели с хроническим введением ЛПС+ТХМ ( $M \pm m$ )

Показатели	Контрольная группа	ЛПС + ТХМ по схеме		
		30 сут.	60 сут.	90 сут.
<b>Морфометрии печени:</b>				
объемная доля гепатоцитов, %	75,8±9,9	79,3±10,4	62,9±4,7*	56,5±3,9*
объемная доля соединительной ткани, %	1,6±0,1	3,9±0,6	6,2±0,4*	8,4±1,2*
средний объем ядер клеток Купфера, $\mu\text{км}^3$	659,8±13,6	879,5±31,9*	820,8±43,7*	918,3±26,9*
<b>Морфометрии почек:</b>				
объемная доля ткани интерстиция, %	7,2 ± 0,4	9,2±0,9	14,5±1,3*	19,7±4,4*
мочевое пространство, усл.ед.	1,4±0,1	1,2±0,1	1,2±0,1	1,1±0,6*
канальцевый индекс, усл.ед.	0,8 ± 0,1	1,6±0,2	0,6±0,1*	0,5±0,1*

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с интактными крысами

**Таблица 3**  
Морфометрические показатели аденогипофиза у крыс при ХЭТ в зависимости от сроков эксперимента ( $M \pm m$ )

Морфометрические показатели	Контроль (n=5)	Сроки эксперимента		
		30 сут. (n=10)	60 сут. (n=10)	90 сут. (n=10)
Объемная плотность ацидофилов, Р/р	41,12±1,66	38,14±1,58	27,05±1,75**	22,34±1,47*
Объемная плотность базофилов, Р/р	21,12±1,09	19,46±1,38	14,81±1,08*	26,11±1,71*
Объемная плотность вакуолизированных базофилов, Р/р	0,21±0,02	0,31±0,05**	0,34±0,01*	0,25±0,02*
Объемная плотность хромофобов, Р/р	32,17±0,4	41,6±1,18*	56,3±1,18**	54,8±1,11*
Площадь ацидофилов, $\mu\text{км}^2$	60,09±1,1	66,8±1,13*#	71,0±3,1*#	75,5±3,1*
Площадь ядер ацидофилов, $\mu\text{км}^2$	21,11±0,1	23,7±1,1	24,2±1,3	27,1±1,18**
Площадь базофилов, $\mu\text{км}^2$	106,90±3,1	93,4±2,14**	81,9±1,19**	85,3±2,11*
Площадь ядер базофилов, $\mu\text{км}^2$	22,90±1,7	24,1±1,08	27,0±1,14*	32,1±1,09*
Относительный объем стромы, %	3,1±0,11	6,2±0,09**	7,1±0,11*	10,8±0,14*
Относительный объем сосудистого русла, %	5,43±0,13	16,42±0,11**	21,46±0,18**	27,11±0,09*

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с интактными крысами; # - достоверное различие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с предыдущим сроком ХЭТ.

кам хронической интоксикации (75,8±9,9%), по сравнению с таковым параметром в группе интактных крыс (56,5±3,9%), на фоне увеличения доли соединительной ткани в 5,18 раза ( $p < 0,05$ ). Аналогичные изменения выявлены в почках: увеличение объемной доли интерстиция к 90 суткам эксперимента на 275% в сочетании с сокращением мочевого пространства на 77% по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Данные иммуноферментного анализа. Изучение секреторной функции гипофиза в динамике ХЭТ свидетельствуют об изменении гормонального статуса. Уровень тропных гормонов: ТТГ, АКТГ, ФСГ, ЛГ в периферической крови на разных сроках ХЭТ представлен на рисунке 1.

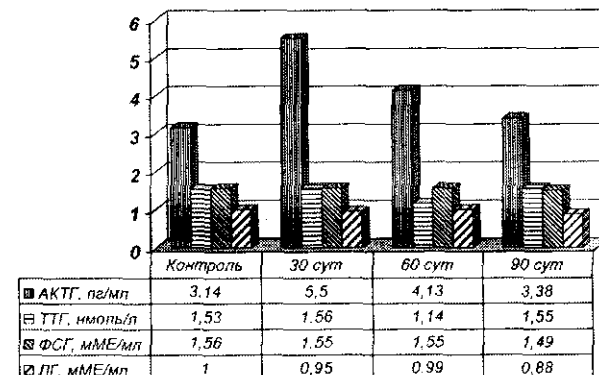
Установлено достоверное увеличение на 30 сутки эндогенной интоксикации АКТГ ( $P < 0,05$ ), концентрация которого составила 5,50±0,09 пг/л, превысив в 1,75 раза таковую у интактных животных. В дальнейшем концентрация гормона динамично снижалась до 4,13±0,44 и 3,38±0,87 пг/л на 60 и 90 сутки ХЭТ соответственно. Уровень ТТГ, ФСГ, ЛГ был неизменно низким, однако прослеживалась общая тенденция, заключающаяся в снижении концентрации изучаемых гормонов в сыворотке животных с ХЭТ по мере увеличения длительности интоксикации. Концентрация пролактина, к 90 суткам интоксикации напротив увеличилась, составив 52,94±4,24 мМЕ/мл, что 1,18 раза превышало данный

показатель у животных группы сравнения (45,90±7,02 мМЕ/мл).

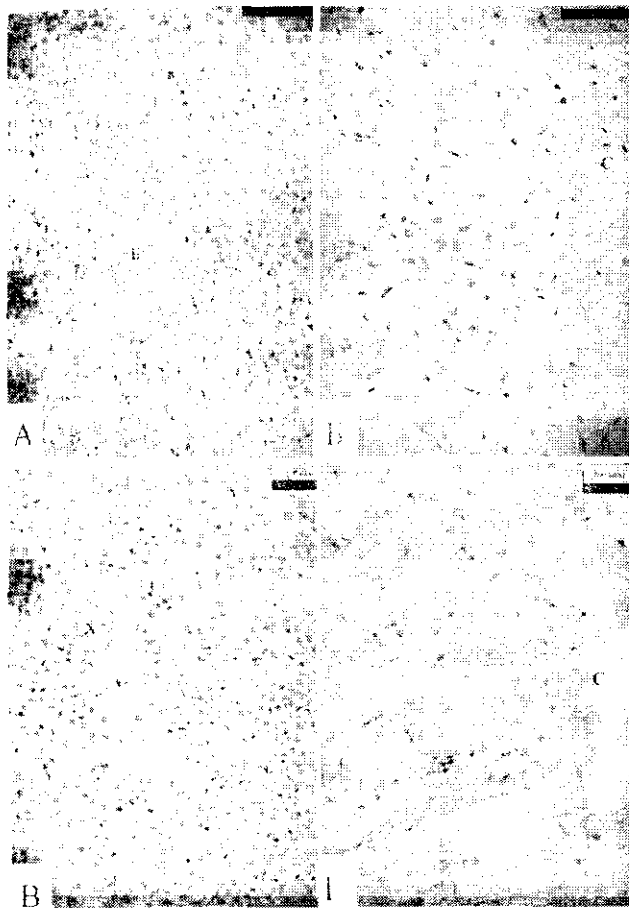
Данные гистологического и морфометрического исследования длительного исследования. Длительная эндогенная интоксикация приводит к изменению морфофункционального состояния гипофиза экспериментальных животных. На 30 сутки ХЭТ в клеточной популяции аденогипофиза преобладали базофилы. Отмечалось просветление в цитоплазме базофилов, пикнотические ядра. В некоторых эпителиальных клетках имелось набухание, явления вакуолизации дегенерации. Ацидофилы распределены неравномерно. Капилляры полнокровны (рис. 2а).

Промежуточная часть гипофиза представлена клетками со слабой базофильной цитоплазмой, ядра округлой и овальной формы с равномерным распределением хроматина. В ряде клеток – просветление цитоплазмы, снижение базофильности, явления вакуолизации. Клетки располагались тяжами и друг от друга скоплениями. В нейрогипофизе отмечено расширение и полнокровные сосуды микроциркуляторного русла, периваскулярный и перичеселлярный отек, в некоторых участках

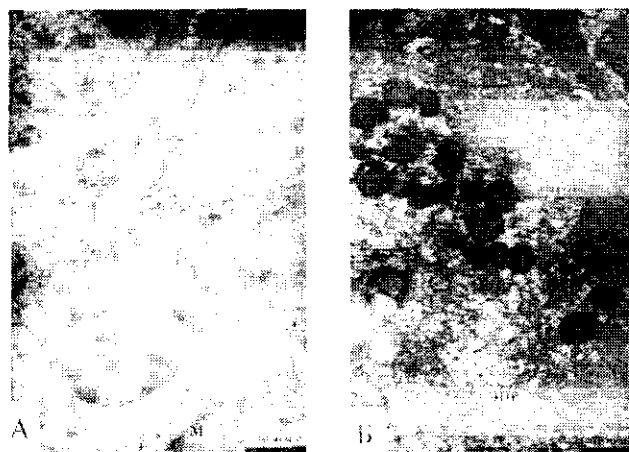
формировались явления спонгиоза. Ядра питуцитов анисоморфны: от мелких с преобладанием конденсированного хроматина (лимфоцитоподобные) до крупных, с диффузно расположенным хроматином. Большинство клеток среднего раз-



**Рис. 1.** Профиль гормонов гипофиза в периферической крови в зависимости от длительности хронической эндогенной интоксикации.



**Рис. 2.** Гипофиз при хронической эндогенной интоксикации: а. Аденогипофиз. 30 сут. ХЭТ; б. Нейрогипофиз. 30 сут. ХЭТ; в. Аденогипофиз. 60 сут. ХЭТ; г. Нейрогипофиз. 90 сут. ХЭТ. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х320. Б – базофильные клетки; X – хромофобные клетки; С – спонгиозный отек.



**Рис. 3.** Ультрамикроскопическая структура при хроническом эндотоксикозе: а – Аденогипофиз. 30 сут. хронической эндогенной интоксикации. Расширенные, неправильной формы цистерны гранулярной эндоплазматической сети, набухшие митохондрии с просветленным матриксом; б – Нейрогипофиз. 90 сут. хронической эндогенной интоксикации. Скопление крупных липидных капель, появление гигантских аутолизисом. Ув. х7500. Я – ядро; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; М – митохондрии.

мера (рис. 2б).

На 60 сутки ХЭТ в аденогипофизе увеличивалось количество эпителиальных клеток с оптически пустой цитоплазмой – хромофобные клетки, составляющие более 50%. Встречались единичные базофилы с эксцентрически расположенным ядром, в центральной части цитоплазмы которых обнаруживались вакуоли с просветлением. По периферии – зоны мелких эпителиальных клеток. Ацидофильные клетки распределены неравномерно, у большинства из них цитоплазма слабо ацидофильна. Ядра округлые, расположены в центре. Обнаружены участки вакуолизации цитоплазмы, ядра уменьшены в размерах, часто сморщены. Со стороны сосудистого русла более выраженное полнокровие и явления периваскулярного отека (рис. 2в). Изменения в промежуточной части гипофиза аналогичны предыдущему сроку ХЭТ, однако более выражены процессы внутриклеточной вакуолизации и межклеточного отека. В нейрогипофизе нарастал периваскулярный отек на фоне полнокровия и диapedеза эритроцитов периваскулярного пространства. Усиливался межклеточный отек, нарастали явления спонгиоза. Появились питуициты с признаками кариорексиса. У отдельных клеток, напротив, ядро увеличивалось за счет отека, в цитоплазме питуицитов – вакуолизация.

Нарушения, выявленные в аденогипофизе на 90 сутки хронической эндогенной интоксикации характеризовались более выраженными стромально-сосудистыми изменениями: на фоне увеличения периваскулярного отека и полнокровия обнаружен набухший эндотелий с признаками повреждения (ядра выступают в просвет сосудов). Клеточные элементы были распределены неравномерно: встречались участки с преобладанием хромофобных клеток, и хромофильных клеток. Среди последних преобладали базофилы, в отдельных клетках которых обнаружены признаки дегенерации и вакуолизации цитоплазмы. В нейрогипофизе – значительный периваскулярный отек, выраженный спонгиоз, формирование крупных щелевидных пустот, возникший за счет отека. Отмечалась неравномерность тинкториальных свойств аксонов с участками снижения восприимчивости к кислым красителям, а также явления дегенерации нервной ткани питуицитов: вакуолизация цитоплазмы, пикнотически измененные ядра, апоптотические тельца (рис. 2г).

При морфометрическом исследовании гипофиза выявлено достоверное снижение объемной плотности базофилов к 60 суткам ХЭТ, на фоне уменьшения площади базофилов (табл. 3). К 90 суткам эксперимента объемная плотность базофилов увеличивалась до значений изучаемого показателя в группе контрольных животных. При этом по мере нарастания интоксикации увеличивалось количество вакуолизованных базофилов.

Обращало на себя внимание достоверное увеличение площади ацидофилов и их ядер на фоне снижения объемной плотности. Кроме этого выявлено увеличение относительно объема соединительной ткани ( $p < 0,05$ ).

Данные ультрамикроскопического исследования. При изучении ультраструктуры клеток аденогипофиза на сроке 30 суток ХЭТ основные изменения обнаружены в клетках, которые были идентифицированы как аденокортикотропные (по размерам везикул). Изменения заключались в уменьшении числа секреторных везикул, увеличении размеров митохондрий, просветлении их матрикса и уменьшении числа крист. Кроме этого, были значительно расширены цистерны ЭПР с образованием вакуолеподобных полостей. В клетках, идентифицированных как гонадотропные и тиротропные, выраженных изменений не отмечалось. В заднеосекреторных клетках наличие двух типов клеток: мелких нейросекреторных гранул, окруженных двухслойной мембраной, с чрезвычайно высоким содержанием гранул и клеток со светлой цитоплазмой, содержащей отдельные крупные гранулы с гомогенным содержанием умеренной электронной плотности.

На 60 сутки ХЭТ в аденокортикотропных клетках также отмечалось расширение цистерн на фоне снижения числа секреторных гранул. В тиротропных клетках были выявля-



ны аналогичные изменения, с изменением размеров митохондрий, деградацией крист и увеличением секрета. Появлялись вакуоли, образованные цистернами ЭПС на фоне снижения секреторируемых везикул (рис. 3а). На микрофотограммах задней доли гипофиза отмечалось значительное снижение секреторных везикул, что свидетельствовало об истощении секреторной функции. В светлых клетках нет накопления крупных липидоподобных капелек. В остальном строение соответствует строению передней доли гипофиза интактных животных. Однако обращало внимание, появление большого количества мелких везикул различной электронной плотности: от электронно-прозрачных (формируются гранулы без содержимого, что соответствует стадии истощения) до электронно-плотных. Обнаруживались единичные мелкие жировые капли.

На 90 сутки хронической эндогенной интоксикации ультраструктура клеток передней доли гипофиза фактически не имела отличий от таковых в контрольной. В тоже время в задней доли наблюдались значительные изменения микровезикул, они становились больше по размерам и, по сравнению с контрольными, их электронная плотность снижалась. В светлых клетках налицо признаки жировой дистрофии, выражающейся в накоплении большого числа мелких липидных гранул, как правильной, так и неправильной формы, а также в появлении гигантских аутофагосом (рис. 3б).

Данные, полученные при изучении гормонального профиля гормонов, продуцируемых в аденогипофизе (АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ), свидетельствуют об угнетении гормонопозитивной функции гипофиза, нарастающей по мере длительности ХЭТ. При этом в первую очередь и наиболее резко снижается выработка АКТГ. Морфологическим подтверждением понижения гонадо-, кортико- и тиротропной функции гипофиза является уменьшение количества и размеров базофилов, их ядер, продуцирующих тропные гормоны, максимально выраженное к 60 суткам эксперимента. При ультрамикроскопическом исследовании выявлены изменения, затрагивающие, в первую очередь, адреноректорикотропные и тиротропные клетки, характеризующиеся усилением синтетической функции, носящей, по-видимому, компенсаторный характер. Однако по мере увеличения длительности хронической эндогенной интоксикации нами к 90 суткам эксперимента отмечена некая стабилизация гормонального профиля испытуемых животных, на уровне, близком к уровню гормонов у интактных крыс, расцененная нами как стадия напряжения функции с явлениями истощения. Полученные данные были сопоставимы с изменениями, выявленными при морфометрическом исследовании гипофиза: увеличения объемной доли, размеров базофилов и их ядер, уменьшения объемной доли вакуоли-

зированных клеток. На протяжении всего эксперимента определялось значительное увеличение уровня пролактина в периферической крови, сопряженное с увеличением в аденогипофизе площади ацидофилов и их ядер, ответственных за секрецию пролактина. Все описанные изменения происходили на фоне достоверного увеличения объемной доли стромально-пролиферативного компонента.

Таким образом, сопоставление данных иммуноферментного, морфологического, морфометрического и электронно-микроскопического исследования аденогипофиза и секреторируемых им гормонов у крыс в условиях ХЭТ указывает на развитие особого состояния гипофиза, которое не укладывается в классическую схему эндокринной дисрегуляции. Данное состояние следует рассматривать как мозаичное сочетание компенсаторной гиперстимуляции и истощения, варьирующее по срокам и являющееся неотъемлемым компонентом в эндогенезе ХЭТ.

#### Примечания:

1. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. *Нейроиммуноэндокринология*. – М.: Медицина, 2003. – 168 с.
2. Andreis P.G., Neri G., Belloni A.S. et al. // *Endocrinology*. – 1992. – nVol. 129. – P.53-57.
3. Bernardini R., Calogero A.E., Mauceri G. et al. // *Life Sci*. – 1990. – Vol. 47. – P.1601-1607.
4. Крыжановский Г.Н. *Введение в общую патофизиологию*. – М.: Медицина, 2000. – 230с.
5. Новочадов В.В., Писарев В.Б. *Эндотоксикоз: Моделирование и органопатология*. Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. – 240 с.
6. Muglia L.J., Jacobson L., Luedke C. et al. // *J. Clin. Invest*. – 2000. – Vol. 105. – P.1269-1277.
7. Автандилов Г.Г. *Основы количественной патологической анатомии*. М.: Медицина, 2002. – 240 с.

*The structural changes in pituitary gland and the blood profile of tropic hormones were studied in dynamics of chronic endotoxycosis had been modeled on inbred rats. Established hormonal imbalance of ACTH and prolactin, developed in parallel to diminishing of basophil cell number and sizes of their nuclei was valued as suppression of hormonopoetic function in pituitary gland by 60<sup>th</sup> day of modeling. Later, the revealed stabilization of hormonal profile corresponded to the start of depletion was shown morphologically. These data point out the specific status of the pituitary gland characterized by mosaic combination of compensatory stimulation and depletion, being time-varied and inalienable part of chronic endotoxycosis.*

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ МАССЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПЛОДОВ, НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА (ПО МАТЕРИАЛАМ АУТОПСИЙ ЧЕЛЯБИНСКОГО ОБЛАСТНОГО ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО БЮРО)

В.Л. Коваленко, И.А. Пастернак, В.А. Глумова (Челябинск, Ижевск)

### DYNAMICS OF CHANGES OF WEIGHT OF THYROID GLAND OF FETUSES, NEWBORNS AND CHILDREN OF THE FIRST YEAR OF LIFE

Kovalenko V.L., Pasternak I.A., Glumova V.A. (Chelyabinsk, Izhevsk)

Кафедра патологической анатомии ГОУ ВПО "Челябинская государственная медицинская академия Росздрава" (зав. кафедрой – профессор Е.Л. Казачков); кафедра биологии ГОУ ВПО "Ижевская государственная медицинская академия Росздрава" (зав. кафедрой – профессор Н.Н. Чучкова).

Исследование щитовидной железы (ЩЖ) подразуме-

вает формирование "своеобразной точки отсчета" – возрастной нормы патологически неизменной ЩЖ в той или иной местности (1).

Одним из важнейших критериев состояния ЩЖ является ее масса, которая характеризует тиреотропную активность (2). Масса ЩЖ в перинатальном периоде рассматривается как показатель тяжести зубной эндемии (3, 4) и эко-