

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

К. Н. ГРУЗДЕВА

О СТРУКТУРНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ
ГЛИКОГЕНА ПЕЧЕНИ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАКЕ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени доктора
медицинских наук

г. Омск — 1966 год

СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

К. Н. ГРУЗДЕВА

О СТРУКТУРНЫХ ОСОБЕННОСТЯХ
ГЛИКОГЕНА ПЕЧЕНИ
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ РАКЕ.

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени доктора
медицинских наук

г. Омск — 1966 год

Работа выполнена на кафедре биохимии (зав. кафедрой доцент К. Н. ГРУЗДЕВА) Омского медицинского института им. М. И. Калинина (ректор института, профессор В. П. ГОВОРОВ).

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОПИОНЕНТЫ:

Член-корреспондент АМН СССР, профессор
И. Б. ЗБАРСКИЙ.

Доктор биологических наук, профессор А. М. ГЕНКИН.

Доктор биологических наук, профессор
П. Ф. СОЛДАТЕНКОВ.

Защита диссертации состоится на заседании Ученого Совета Свердловского государственного медицинского института. (ул. Репина, 3) 25 " _____ 196 г.

Дата рассылки автореферата " _____ 196 г.

«Болезнь и смерть не будут сражены до тех пор, пока мы не познаем химию и физику высокомолекулярного материала своего собственного тела».

Т. СВЕДЕБЕРГ,

Изучение бластоматозного роста является одной из главнейших задач современной медицины. Это объясняется не только важным практическим значением проблемы борьбы со злокачественными опухолями, но и огромным ее теоретическим значением, вытекающим из необходимости выяснения причин возникновения опухолевого процесса в организме. Поэтому успешное решение поставленной задачи возможно лишь при глубоком анализе и сопоставлении данных, полученных различными представителями клинической и теоретической медицины, изучающих различные стороны этой проблемы. И поскольку наиболее характерной чертой раковой клетки является ее неудержимый, бесконтрольный рост, в основе которого лежат обеспечивающие его обменные процессы, то решение проблемы рака невозможно без всестороннего изучения обмена веществ как опухолевой ткани, так и всего организма, пораженного злокачественным новообразованием, так как и в тканях, непосредственно опухолью не пораженных, наблюдаются существенные сдвиги в процессах обмена веществ (И. М. Нейман, 1961; Р. Е. Кавецкий, 1962; В. С. Шапот, 1963; И. Б. Збарский, 1965; А. Д. Тимофеевский, 1965 и др.).

Как показали многочисленные исследования, проведенные с целью выяснения состояния обмена веществ опухолевого организма, наиболее резкие изменения наблюдаются со стороны углеводного обмена малигнизирующегося организма. По данным большого числа исследователей опухолевая ткань, а также отдаленные органы, непосредственно опухолью не пораженные, характеризуются пониженным уровнем тканевого дыхания, высокой интенсивностью процессов гликолиза и резко выраженным аэробным гликолизом (О. Варбург, 1924; С. Р. Мардашев, 1947; Д. Гринштейн, 1951; И. М. Нейман, 1961; Р. Е. Кавецкий, 1962 и др.).

Указанные нарушения в углеводном обмене опухолевого организма сочетаются с определенными изменениями количественного содержания некоторых субстратов обмена углеводов, в частности, гликогена, содержание которого в опухолях значительно варьирует, а в печени больного раком животного, как правило, уменьшается. Это свидетельствует о том, что механизмы, участвующие в синтезе и распаде гликогена, значительно страдают при малигнизации организма, что, естественно, может приводить не только к изменению количества этого полисахарида в органах и тканях больного организма, но и к синтезу гликогена, характеризующегося структурой, отличающейся от той, которая свойственна этому полисахариду в норме. Такое предположение может базироваться на том, что распределение ферментов в клетке не является строго постоянным и значительно меняется в зависимости от физиологического состояния животного, введения гормонов и целого ряда других факторов, действующих на организм. Наряду с этим известны случаи нарушения или выпадения действия тех или иных ферментов, участвующих в синтезе гликогена, при так называемых молекулярных болезнях, при которых в организме образуются гликогены, значительно отличающиеся по своей структуре от обычных гликогенов, свойственных здоровому организму (Е. Л. Розенфельд, И. С. Лукомская, 1964).

С неменьшей вероятностью можно допустить, что при бурно развивающемся процессе малигнизации, при котором происходит беспредельный рост опухолевых клеток в неограниченном количестве генераций вне всякой зависимости от факторов, регулирующих рост в организме, наступает дисфункция в действии ферментов, участвующих в синтезе гликогена. Это может явиться результатом ингибирования одних ферментов или активирования других, или следствием нарушения синтеза тех или иных ферментов, что может иметь место в организме, пораженном таким тяжелым заболеванием, как опухолевая болезнь.

В свете сказанного представляло определенный интерес проверить высказанное предположение о возможном существовании структурных особенностей гликогенов, синтезируемых в организме, пораженном злокачественным новообразованием. При этом наибольший интерес, несомненно, представлял ответ на вопрос, изменяется ли структура гликогена, образующегося в органе, наиболее богатом этим полисахаридом.

харидом, а именно в печени, где имеются наиболее мощные ферментные системы, осуществляющие синтез и распад гликогена.

Все вышеизложенное, а также отсутствие в литературе данных о структуре гликогенов, образующихся в органах животных, пораженных злокачественным новообразованием, несомненно, являлось достаточным основанием для того, чтобы заняться подробным исследованием структуры гликогенов, которые синтезируются в печени животных с привитым опухолевым штаммом в различные сроки малигнизации организма животного.

Основным объектом исследования в наших экспериментах служили половозрелые кролики — самцы с привитой карциномой Броуна-Пирс, забиваемые на различных этапах развития опухолевого процесса. При этом исследованию подвергалась печень, не пораженная метастазами опухоли, а параллельно во всех случаях изучалась печень соответствующих здоровых контрольных животных. Из печени обоих исследуемых групп животных, содержавшихся в аналогичных условиях, извлекался гликоген по методу Остерна и Хюбля. Полученные препараты гликогенов подвергались тщательной очистке, после чего в каждом из них определялось содержание азота и фосфора с целью проверки химической чистоты препаратов. При этом азот определялся с помощью микрометода Кельдаля в модификации И. И. Котлярова, а фосфор — по методу Фиске и Себерроу. Затем препараты гликогенов, оцененные на основании этих анализов как химически чистые, использовались нами для изучения показателей, характеризующих структуру этих полисахаридов. Такими показателями в наших исследованиях служили: длина наружных и внутренних ветвей интересующих нас полисахаридов, средняя величина их единицы цепи и степень ветвления, тип связей между глюкозными остатками в разветвленных молекулах гликогенов и как дополнение электронно-микроскопическая характеристика их структуры.

Для суждения о длине наружных ветвей гликогенов печени кроликов, пораженных карциномой Броуна-Пирс, а также здоровых животных, мы изучили кинетику процесса бета-амилолиза, осуществляемого альфа-1,4-глюкан-мальтогидролазой (бета-амилазой), извлеченной из соевой муки по методу Бауна и сотрудников.

Дополнительные данные о длине наружных ветвей исследуемых полисахаридов мы получили, изучая под-гликогено-

вые кривые, построенные на основании результатов фотометрирования соединений гликогенов с иодом по методике, разработанной Б. Н. Степаненко и Е. М. Афанасьевой.

О степени ветвления изучаемых гликогенов мы судили по средней величине единицы цепи, найденной для каждого препарата гликогена с помощью периодатного метода, предложенного Поттером и Хассидом.

Для определения типа связей между глюкозными остатками в гликогенах учитывалось число молей поглощенного периода натрия, найденное методом Флери и Ланге, и число молей выделившейся муравьиной кислоты, определенное по методу Халсал, Хирст и Джонса в модификации Ранкина и Джинса путем периодатного окисления полисахарида.

Дополнительные показатели, характеризующие структуру гликогенов, такие как их степень ветвления и длина внутренних ветвей молекул, были получены на основании расчетов, исходя из данных о величине единицы цепи изучаемых гликогенов, степени расщепляемости их бета-амилазой и длины наружных ветвей этих полисахаридов.

В различных сериях опытов, посвященных определению показателей, характеризующих структуру гликогенов, было исследовано от 27 до 90 препаратов гликогенов, выделенных из печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс, и такое же количество препаратов гликогенов печени здоровых контрольных животных. Поскольку исследования проводились на кроликах с карциномой Броуна-Пирс, которые забивались на определенных этапах развития опухолевого процесса, а параллельно всегда обрабатывались здоровые контрольные кролики, содержащиеся в аналогичных условиях, мы имели возможность сравнивать структуру гликогенов печени кроликов, пораженных опухолью, со структурой соответствующих полисахаридов, образующихся в печени здоровых животных того же вида. Объективность сравнения показателей, характеризующих структуру гликогенов печени здоровых и раковых кроликов была обусловлена тем, что исследованию подвергались лишь те гликогены, которые, будучи выделены из печени животных, могли быть охарактеризованы как достаточно чистые вещества с одинаковой степенью очистки. Из этих препаратов, доведенных до постоянного веса, хранящихся в эксикаторах над фосфорным ангидридом, готовились водные растворы гликогенов, концентрация которых варьировалась в зависимости от целей эксперимента, но всегда кон-

центрация гликогена, выделенного из печени здоровых животных, соответствовала концентрации раствора гликогена, полученного из печени кролика с карциномой Броуна-Пирс, что обеспечивало возможность сравнения полученных данных, характеризующих структуру печеночных гликогенов опытной и контрольной группы животных. Проведенная наряду с этим обработка полученного материала с помощью различных методов вариационно-статистического анализа давала возможность судить о наличии или отсутствии достоверности различий сравниваемых показателей, поскольку в нашей работе мы пользовались методом статистической обработки экспериментальных данных, разработанным И. А. Ойвинным и методом вариационно-статистического анализа, описанным Н. А. Плохинским.

Одновременно с определением показателей, дающих возможность судить о структуре исследуемых полисахаридов, изучалась динамика содержания гликогена в печени животных, пораженных злокачественным новообразованием, с параллельным исследованием содержания гликогена в печени здоровых животных, содержащихся в аналогичных условиях. При этом использовался гистохимический метод определения гликогена в тканях, разработанный А. Л. Шабадашем, и метод количественного определения гликогена Пфлюгера в модификации А. М. Генкина. Эти исследования проведены на 46-ти кроликах с карциномой Броуна-Пирс и 30-ти здоровых контрольных животных, а также на 228 белых мышах с карциномой Эрлиха и 192 здоровых животных того же вида, обрабатываемых параллельно.

Анализ полученных данных приводит нас к заключению, что при развитии в животном организме злокачественного новообразования происходит изменение процесса синтеза гликогена в печени, непосредственно опухолью не пораженной, следствием чего является образование гликогенов, отличающихся по своей структуре от нормальных. Изменение структуры гликогена, синтезированного в печени кролика с карциномой Броуна-Пирс, проявляется прежде всего в том, что в сильно разветвленной молекуле исследуемого полисахарида образуются более короткие наружные ветви, чем в молекулах гликогена печени здоровых кроликов. Об этом говорит тот факт, что при действии на изучаемые полисахариды бета-амилазы процент расщепляемости гликогенов, полученных из печени больных раком животных, характери-

зуется, как правило, более низкими цифрами, чем соответствующие величины, найденные при бета-амилолизе контрольных препаратов. Это различие в величине процента расщепляемости для раковых и контрольных препаратов наблюдается во все исследованные нами сроки протекания этого процесса, который изучался нами через каждые полчаса в течение четырех часов опыта, а затем через 24 часа действия бета-амилазы на изучаемые нами полисахариды при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ и $\text{pH}=4.8$. Проведенный вариационно-статистический анализ полученного материала подтверждает достоверность этих различий, что можно видеть в таблице № 1, включающей в себя данные, характеризующие лишь первый и последний сроки инкубации, исследованные нами.

Меньшая степень бета-амилолиза, обнаруженная нами в случае действия бета-амилазы на гликогены печени раковых животных, указывает на различия в степени дисперсности исследуемых растворов и на наличие более коротких наружных ветвей в молекулах этих гликогенов по сравнению с наружными ветвями молекул гликогенов, полученных из печени здоровых животных, поскольку бета-амилаза может действовать лишь на наружные ветви сложной молекулы полисахарида, отцепляя от них молекулы мальтозы только до места ветвления.

Изучение интересующих нас полисахаридов с помощью абсорбционного анализа с последующим фотометрированием полученных соединений гликогенов с иодом также свидетельствует о том, что при развитии в организме кролика карциномы Броуна-Пирс в печени синтезируются гликогены с более короткими наружными ветвями, чем в норме, поскольку максимум поглощения соединений этих гликогенов с иодом в основной своей массе смещается в коротковолновую часть спектра по сравнению с максимумом поглощения, установленным для соединений иода с контрольными препаратами гликогенов. Если при фотометрировании с иодом растворов гликогенов, полученных из печени здоровых кроликов, максимум поглощения света во всех случаях обнаруживался при эффективной длине волны светофильтра, равной 480 мкм, то при фотометрировании с иодом в тех же условиях растворов гликогенов, выделенных из печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс, максимум абсорбции в этой части спектра наблюдался лишь в 39,3% случаев, а в 60,7% положение максимума абсорбции обнаруживалось при светофильтре с эффективной длиной волны, равной 450 мкм.

Таблица № 1

Сравнительные данные статистических индексов, найденных для показателей, характеризующих структуру молекул гликогенов печени здоровых кроликов и с карциномой Броуна-Пирс

Препараторы гликогенов печени кроликов	Статистические индексы	Расщепляемость гликогенов бета-амилазой (в процентах)		Длина ветвей молекул гликогенов (в глюкозных остатках)		Содержание различных связей в молекулах гликогенов (в процентах)		Средняя величина единицы цепи гликогенов
		при 0,5-часовой инкубации	при 24-часовой инкубации	наружных	внутренних	альфа-1,6-связей	альфа-1,4-связей	
Раковых	M	21,1	36,1	7,5	7,8	9,5	78,4	16,2
	$\pm \sigma$	3,661	6,403	1,11	0,95	1,15	8,57	1,37
	$\pm m$	1,01	1,67	0,21	0,17	0,18	1,35	0,25
Здоровых (контроль)	M	24,9	40,8	9,1	7,7	7,9	88,8	17,8
	$\pm \sigma$	4,266	4,099	0,73	0,76	0,94	2,85	1,21
	$\pm m$	1,01	0,95	0,14	0,14	0,14	0,45	0,23
Показатели достоверности различий	t	2,66	2,46	6,400	0,455	8,7	7,74	4,706
φ	P	<0,01	<0,02	<0,001	>0,5	<0,001	<0,001	<0,001

При построении иод-гликогеновых кривых по данным полученных экстинкций и соответствующих величин эффективной длины волны кривые соединений иода с гликогенами печени раковых кроликов, как правило, располагались ниже, чем аналогичные кривые, полученные при исследовании гликогенов печени здоровых животных. Эта закономерность в расположении кривых, а также наблюдаемый сдвиг в максимуме поглощения говорит о наличии укороченных наружных ветвей в молекулах гликогенов, синтезированных в печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс, что подтверждает данные, полученные при исследовании процесса бета-амилолиза, изученного на тех же препаратах гликогенов.

О существовании структурных особенностей, характерных для гликогенов, образующихся в печени животных, пораженных злокачественным новообразованием, свидетельствуют также данные, показывающие соотношение между длиной наружных и внутренних ветвей в молекулах гликогенов печени здоровых и раковых кроликов. Если гликогены, выделенные из печени здоровых кроликов, всегда имеют более длинные наружные ветви по сравнению с внутренними, то при исследовании гликогенов, извлеченных из печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс, такой закономерности не обнаруживается.

В молекулах гликогенов, выделенных из печени раковых животных, не всегда наблюдается преобладание длины наружных ветвей над длиной внутренних, иногда длина наружных ветвей соответствует длине внутренних, а в ряде случаев внутренние ветви оказываются длиннее наружных.

Вариационно-статистический анализ имеющихся данных показал, что если для гликогенов печени здоровых кроликов обнаруживаются достоверные различия в длине наружных и внутренних ветвей, то при аналогичной обработке данных, характеризующих длину наружных и внутренних ветвей в гликогенах печени раковых животных, достоверные различия отсутствуют. Вместе с тем имеются достоверные различия в длине наружных ветвей молекул гликогенов, полученных из печени больных раком животных, — с одной стороны, и здоровых контрольных животных — с другой, в то время как при сравнении длины внутренних ветвей молекул этих двух групп исследуемых полисахаридов достоверные различия не обнаруживаются. Сказанное иллюстрируют данные, приведенные в таблице № 1.

Полученные результаты, подтверждённые также другим способом математической обработки материала, в сочетании с полученными ранее данными об укорочении наружных ветвей в молекулах гликогенов⁸ печени раковых животных, указывают на то, что гликогены, выделенные из печени здоровых и раковых животных, отличаются друг от друга по длине наружных ветвей, в то время как в длине внутренних ветвей при сравнении этих двух групп полисахаридов существенные отличия отсутствуют. Укороченная длина наружных ветвей молекул гликогенов печени раковых кроликов, по-видимому, приближается к длине внутренних ветвей разветвленной структуры, что вытекает из результатов вариационно-статистического анализа, при котором мы не обнаружили существенных отличий как при сравнении величин, характеризующих длину наружных и внутренних ветвей гликогенов печени раковых животных, так и при сравнении длии внутренних ветвей гликогенов, выделенных из печени здоровых и раковых животных. Это указывает на то, что сравниваемые нами группы полисахаридов отличаются друг от друга по структуре своих молекул, что говорит о каких-то изменениях в ферментных системах, участвующих в обмене гликогена печени, при развитии в организме животного злокачественного новообразования.

Об этом же свидетельствуют результаты наших исследований, полученные при определении средней величины единицы цепи интересующих нас полисахаридов. Как показали эти исследования, величина единицы цепи гликогенов, синтезируемых в печени кроликов с привитой карциномой Броуна-Пирс, характеризуется меньшими цифрами, чем единица цепи гликогенов печени здоровых кроликов, что подтверждается вариационно-статистическим анализом, результаты которого представлены в таблице № 1. Поскольку средняя единица цепи полисахаридов представляет собой величину, показывающую число глюкозных остатков, приходящееся на каждый концевой неальдегидный конец, и число этих концов в сильно разветвленных полисахаридах практически равняется количеству точек ветвления, эта величина дает представление о степени ветвления полисахарида, так как единица цепи и степень ветвления являются величинами, обратными друг другу. Поэтому, обнаружив статистически достоверное уменьшение величины единицы цепи для гликогенов печени раковых животных, можно сделать заключение, что

они характеризуются большей степенью ветвления, чем гликогены, образованные в печени здоровых животных.

При этом оказалось, что увеличение степени ветвления, характерное для гликогенов, выделенных из печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс, начинает обнаруживаться не сразу после перевивки подопытным животным опухолевого штамма, а лишь только на определенном этапе канцеризации организма. При изучении средней величины единицы цепи гликогенов печени раковых кроликов в динамике развития карциномы Броуна-Пирс выяснилось, что в первые 3—5 дней развития опухолевого процесса, несмотря на то, что средняя величина единицы цепи несколько понижена по сравнению с нормой, достоверных различий в величинах единицы цепи гликогенов, выделенных из печени здоровых и раковых кроликов, не обнаруживается, что свидетельствует об отсутствии увеличения степени ветвления молекул гликогенов, синтезируемых в печени животных в первые дни развития опухолевого процесса. Однако, в последующие дни заболевания, постепенно поражающего организм животного, начинают обнаруживаться изменения в структуре гликогенов, на что указывает определенное уменьшение величины единицы цепи, а следовательно увеличение степени ветвления изучаемых полисахаридов по сравнению с гликогенами, выделенными из печени здоровых кроликов. Эти различия начинают появляться с 6—8 дня развития опухолевого процесса, постепенно увеличиваясь по мере прогрессирования болезни, за что убедительно говорят данные вариационно-статистического анализа, где критерий достоверности различий изучаемых показателей неуклонно растет по мере увеличения срока заболевания, что с очевидностью вытекает из данных, приведенных в таблице № 2.

Дополнительным доказательством увеличения степени ветвления молекул гликогенов, образующихся в печени ракового животного, является увеличение процентного содержания альфа-1,6 связей между глюкозными остатками в этих полисахаридах по сравнению с содержанием этих связей в гликогенах, полученных из печени здоровых животных, что подтверждается данными вариационно-статистического анализа, представленными в таблице № 1. Поскольку альфа-1,6-связи образуют точки ветвления в полисахаридах, естественно, увеличение их количества говорит о наличии более разветвленной структуры молекул исследуемого вещества.

Таблица № 2

Сравнительные данные статистических индексов средних величин единицы цепи гликогенов печени в динамике развития карциномы Броуна-Пирс

Препараторы гликогенов печени кроликов	Статистические индексы	Срок развития карциномы Броуна-Пирс в сутках			
		3—5	6—8	9—11	12—14
Раковых	M	17,2	16,3	15,7	15,5
	$\pm \sigma$	0,62	0,88	0,95	0,29
	$\pm m$	0,39	0,36	0,38	0,11
Здоровых (контроль)	M	18,1	18,1	18,2	18,8
	$\pm \sigma$	0,96	0,96	0,53	1,23
	$\pm m$	0,25	0,39	0,21	0,50
Показатели достоверности различий	t	1,03	3,46	5,95	5,50
	P	>0,2	<0,01	<0,001	<0,001

О большей степени ветвления гликогенов, выделенных из печени животных, пораженных злокачественным новообразованием, свидетельствуют и результаты сравнения данных хроматографического анализа, характеризующих содержание изомальтозы в гидролизатах препаратов гликогенов печени здоровых и раковых кроликов. Согласно этим данным при кислотном гидролизе печеночных гликогенов раковых кроликов содержание изомальтозы в гидролизате нарастает быстрее, чем в случае гидролиза нормальных препаратов. Быстрее также достигается максимум содержания изомальтозы, который, как правило, превышает таковой, находимый в гидролизатах гликогенов печени здоровых животных, что указывает на более высокое содержание альфа-1,6-связей в молекулах гликогенов, синтезируемых в печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс, по сравнению с гликогенами печени здоровых животных.

Вместе с тем на начальных этапах гидролиза гликогенов печени раковых животных наблюдается более интенсивное нарастание количества мальтозы и глюкозы, чем это имеет место в случае гидролиза контрольных препаратов гликогенов. При этом мальтоза, быстрее достигая максимального содержания, начинает быстрее и разрушаться, чем это наблюдается в контрольных гидролизатах, где увеличение количества мальтозы, хотя и происходит медленнее, но достигает более высоких цифр. Для иллюстрации сказанного приводятся данные, представленные в таблице № 3.

Таблица № 3

Данные, характеризующие изменение содержания глюкозы, мальтозы и изомальтозы при кислотном гидролизе гликогенов печени здоровых кроликов и с карциномой Броуна-Пирс

Время гидролиза в минутах	Препараты гликогенов печени кроликов					
	здорового			ракового		
	глюкоза в %	мальтоза в %	изомальтоза в %	глюкоза в %	мальтоза в %	изомальтоза в %
5	9,6	1,8	—	11,0	2,2	—
10	19,4	3,2	—	20,5	5,5	—
15	29,9	5,4	—	28,1	8,4	—
20	39,4	7,6	—	34,0	12,3	—
25	43,5	9,8	—	36,3	14,7	—
30	47,9	11,4	—	40,0	17,2	—
35	50,0	14,2	—	43,2	16,6	—
40	52,1	16,7	2,0	43,3	13,5	3,9
45	52,4	18,6	2,6	44,0	9,8	5,1
50	54,0	19,4	3,6	45,1	7,2	5,9
55	55,3	19,0	4,4	46,2	6,1	6,4
60	56,9	14,6	5,2	48,0	5,2	7,2
75	59,0	6,0	7,2	49,3	3,8	9,6
90	62,1	3,8	8,8	50,4	2,7	11,2
105	62,3	—	10,9	53,2	—	13,1
120	65,0	—	12,5	54,6	—	11,4
135	66,8	—	11,2	55,2	—	6,8
150	70,5	—	7,4	56,6	—	5,4
165	72,8	—	5,4	58,0	—	4,8
180	74,2	—	4,7	59,5	—	3,8

Полученные результаты объясняются, вероятно, тем, что при гидролизе патологических гликогенов имеются лучшие условия для отщепления мальтозы, однако, эти возможности ограничены в количественном отношении, так как максимальное содержание мальтозы в раковых гидролизатах никогда не достигает цифр, характеризующих количество мальтозы, образующейся при гидролизе нормальных гликогенов. Эти данные вновь подтверждают наличие более разветвленной структуры молекул гликогена, образующегося в печени больных раком животных, поскольку большая степень ветвления полисахарида создает лучшие условия для отщепления большего количества мальтозы со стороны концевых глюкозных остатков молекулы. Этим же можно объяснить и более быстрое нарастание глюкозы на начальных этапах процесса гидролиза раковых гликогенов по сравнению с увеличением количества этого моносахарида в контрольных гидролизатах, в которых тем не менее максимум содержания глюкозы всегда был выше, несмотря на то, что процесс нарастания глюкозы здесь происходил медленнее, чем при гидролизе препаратов гликогенов, выделенных из печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс.

Таким образом, данные хроматографического анализа также говорят в пользу более разветвленной структуры молекул гликогенов, синтезируемых в печени животных, пораженных злокачественным новообразованием, по сравнению с гликогенами, образующимися в печени здоровых животных. Об этом свидетельствуют как косвенные данные, касающиеся содержания мальтозы и глюкозы в исследуемых гидролизатах, так и повышенное содержание изомальтозы в гидролизатах раковых гликогенов, что является прямым доказательством увеличения содержания альфа-1,6-связей в молекулах этих полисахаридов по сравнению с нормой.

Проведенный вариационно-статистический анализ полученных данных свидетельствует не только о наличии определенных структурных особенностей, присущих гликогенам печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс, но указывает также на большее разнообразие структуры молекул этих гликогенов по сравнению с гликогенами печени здоровых животных. Сказанное вытекает из того, что количественные данные, характеризующие величину показателя степени разнообразия изучаемых признаков, во всех случаях были большими при анализе материала, полученного при изучении

гликогенов печени раковых животных, чем при соответствующей обработке результатов исследования контрольной серии препаратов. Так, например, при изучении процесса бетаамилолиза интересующих нас гликогенов величина показателя степени разнообразия для процесса, протекающего с гликогенами печени животных, пораженных злокачественным новообразованием, была в 1,2—1,6 раза выше, чем для контрольных серий опытов, а при исследовании типа связей между глюкозными остатками в молекулах этих полисахаридов преобладание величины степени разнообразия для группы раковых препаратов выражалось еще более высокими цифрами, что следует из данных, приведенных в таблице № 4.

Таблица № 4

Сравнительные данные, характеризующие степень разнообразия некоторых показателей, найденных при изучении структуры молекул гликогенов печени здоровых кроликов и с карциномой Броуна-Пирс

Препараты гликогенов печени кроликов	Бета-амилолиз гликогенов при различных сроках инкубации						Тип связей между глюкозными остатками в молекулах гликогенов		
	Время инкубации в часах						Процентное содержание связей		
	0,5	1,0	2,0	3,0	4,0	24,0	альфа-1,6	альфа-1,4	прочих
Раковых	3,2	3,0	3,2	3,4	3,6	3,0	2,2	7,0	8,0
Здоровых (контроль)	2,4	1,7	1,8	1,9	1,9	1,7	1,7	5,0	3,6

Интересно отметить, что в отдельных случаях из печени кроликов, пораженных карциномой Броуна-Пирс нами были получены препараты гликогенов, характеризующиеся резко выраженнымми особенностями структуры, значительно отличающиеся по изучаемым нами показателям как от гликогенов печени здоровых животных, так и от основной массы гликогенов, выделенных из печени животных, пораженных злокачественным новообразованием. Обнаружение этих аномальных гликогенов также свидетельствует о большем разнообразии структуры гликогенов, образующихся в печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс.

Об этом же говорят и результаты электронного микроскопического исследования изучаемых нами препаратов.

При гистохимическом исследовании гликогена печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс выяснилось, что содержание гликогена в клетках печени животных, пораженных злокачественным новообразованием, сильно меняется в различные периоды заболевания, характеризуясь тем, что фаза низкого содержания гликогена в этом органе на определенном этапе заболевания сменяется фазой повышения количества исследуемого полисахарида в нем, после чего вновь происходит неуклонное падение содержания печеночного гликогена вплоть до полного исчезновения его из печени больного животного.

Как показали эти исследования, проведенные нами через 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19 суток после перевивки кроликам карциномы Броуна-Пирс, уже в первый срок исследования наблюдается заметное обеднение печени гликогеном. Отложение исследуемого полисахарида в этот период носит очаговый характер, что выражается в концентрировании гликогена в печеночных клетках, расположенных около сосудов и под капсулой исследуемого органа. Еще меньшее содержание гликогена в печени подопытных животных обнаружено нами по прошествии трех суток после перевивки карциномы Броуна-Пирс, когда исследуемый полисахарид обнаруживался главным образом в клетках, находящихся вблизи от просветов центральных вен, в то время как остальная часть печеночной ткани не содержала гликогена. На пятые сутки исследования гистохимическое определение гликогена в печени кроликов, пораженных карциномой Броуна-Пирс, не дало однотипных результатов. У части подопытных животных в печени было обнаружено еще меньшее количество гликогена, чем в предыдущий срок исследования, доходящее в ряде случаев до полного исчезновения исследуемого полисахарида из печеночной ткани. У других животных, забитых в этот же срок исследования, в печени обнаруживался гликоген, который располагался в виде мелких фиолетовых зернышек по периферии почти всех печеночных клеток. При просмотре гистохимических препаратов печени кроликов, забитых на седьмые сутки развития опухолевого процесса, во всех случаях наблюдалась картина, свидетельствующая о явном накоплении гликогена в печени исследуемых животных. Значительные количества гликогена наблюдались также в препаратах, приготовленных из печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс,

забитых на девятые сутки после перевивки опухолевого штамма. Однако, уже в следующий срок исследования, соответствующий одиннадцатым суткам развития опухолевого процесса, ни у одного подопытного животного не удалось обнаружить таких больших количеств гликогена в печени, какие наблюдались через семь или девять суток развития карциномы Броуна-Пирс в организме кролика.

Следовательно, при дальнейшем развитии опухолевого процесса накопившийся в клетках печени гликоген начинает исчезать из печеночной ткани. Об этом свидетельствуют данные исследования гистохимических препаратов печени кроликов, пораженных карциномой Броуна-Пирс, забитых через тринадцать и пятнадцать суток после перевивки опухолевого штамма, когда содержание гликогена в печени определяется значительно пониженным по сравнению с нормой. В последующие сроки развития заболевания, когда опухолевый процесс поражает уже многие внутренние органы животного, из печени, непосредственно не пораженной злокачественным новообразованием, исчезают и те незначительные количества гликогена, которые определялись гистохимически на предшествующих этапах заболевания. Параллельное изучение гликогена печени здоровых контрольных животных, проводимое на каждом этапе изучаемого процесса, свидетельствует о том, что наблюдаемые нами изменения в содержании гликогена в печени подопытных животных связаны с процессом канцеризации организма кроликов, поскольку содержание и локализация гликогена в печени контрольных животных почти не изменялись на протяжении всего исследования.

Для лучшего обоснования высказанного положения мы провели дополнительные гистохимические исследования на мышах с карциномой Эрлиха, проследив динамику изменения содержания печеночного гликогена на значительно большем количестве животных. При сопоставлении полученных результатов с соответствующими данными, характеризующими изменение содержания гликогена в печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс, удалось обнаружить определенную аналогию. Сказанное вытекает из того, что как в том, так и в другом случае на смену значительному снижению количества гликогена в исследуемом органе приходило определенное увеличение содержания печеночного гликогена, что наблюдалось в различные сроки после перевивки опухоли в зависимости от вида подопытного животного и разновидности пас-

сируемого штамма карциномы. В дальнейшем содержание гликогена в печени больных раком мышей, подобно тому, как это наблюдалось у кроликов, начинает уменьшаться, что приводит к полному исчезновению печеночного гликогена на поздних стадиях заболевания.

Следовательно, в процессе развития в организме животного злокачественного новообразования содержание гликогена в печени характеризуется определенной стадийностью. При этом в период накопления исследуемого полисахарида в клетках печени, что наблюдается в самом разгаре заболевания, обнаруживается гликоген, заметно отличающийся по гистохимической картине от того, который имелся в печени на более ранних этапах заболевания, а также от гликогена печени здоровых контрольных животных. Если в норме или в первые дни после перевивки опухолевого штамма гликоген диффузно заполняет все печеночные клетки, равномерно расположаясь в них в виде мелких близко лежащих друг к другу образований, то в период, характеризующийся новым накоплением гликогена в печени больных раком животных, исследуемый полисахарид обнаруживается в виде очень плотных по окраске и крупных по размерам конгломератов. Компактность полисахаридной структуры, наблюдаемая с этого периода, продолжает обнаруживаться гистохимическим методом и на последующих этапах заболевания, несмотря на то, что содержание гликогена в печени по мере канцеризации организма постепенно уменьшается. И даже тогда, когда он остается лишь только в клетках, непосредственно прилегающих к центральным венам печени, он обнаруживается там в виде компактных, четко контурируемых зерен.

Мы полагаем, что такая компактность отложения гликогена в клетках печени опухолевого организма связана с тем, что сильно разветвленные молекулы этого полисахарида, имеющие укороченные наружные ветви, тесно соприкасаясь друг с другом, создают достаточно плотные конгломераты молекул, которые и образуют компактные отложения, наблюдаемые при гистохимическом исследовании препаратов. Гликогены же печени здоровых животных, имеющие более рыхлую структуру молекул за счет меньшей степени ветвления и более длинных наружных ветвей, не образуют настолько плотных конгломератов, вследствие чего из них не получаются настолько компактные образования, какие наблюдаются при гистохимическом исследовании печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс и мышей с карциномой Эрлиха.

Все вышеизложенное говорит о том, что развитие в организме злокачественного новообразования оказывает существенное влияние на процессы, осуществляющие синтез и распад гликогена в печени, непосредственно опухолью не пораженной. Наблюданное уменьшение количества гликогена в этом органе на первых этапах развития опухолевого процесса является, по-видимому, следствием усиленного распада этого энергетически ценного полисахарида, который вступает на путь гликолитического распада, значительно более выраженного, чем в норме.

Последующее накопление гликогена в печени животных, пораженных раком, свидетельствует, по-видимому, о количественном преобладании процессов синтеза над процессами распада исследуемого полисахарида, несмотря на то, что интенсивность процесса гликогенолиза продолжает оставаться высокой.

Не исключено, что при высоком уровне гликогенолиза активно действующие альфа-1,4-глюкан: ортофосфатглюкозилтрансферазы (фосфорилазы), осуществляющие начало этого процесса, способствуют образованию высоких концентраций глюкозо-1-фосфата, избыточные количества которого, взаимодействуя с уридинтрифосфатом, дают уридинидифосфатглюказу, являющуюся субстратом действия уридинидифосфатглюказы: альфа-1,4-глюкан-альфа-4-глюкозилтрансферазы (гликогенсинтетазы) при наличии в среде затравочного гликогена. В печени раковых животных на ранних этапах заболевания содержание гликогена хотя и снижается, но никогда он не исчезает полностью, а поэтому можно допустить, что при увеличении концентрации уридинидифосфатглюказы начинается усиленный синтез гликогена под влиянием гликогенсинтетазы, переносящей гликозильные остатки с уридинидифосфатглюказы на затравочный гликоген, имеющийся в печени, в результате чего обеспечивается образование альфа-1,4-связей в молекуле строящегося полисахарида. При этом в силу нарушения количественных соотношений субстратов могут измениться условия действия альфа-1,4-глюкан: альфа-1,4-глюкан-б-глюкозилтрансферазы (ветвящего фермента), осуществляющей образование альфа-1,6-связей в молекулах гликогена. Возможно, что эти условия будут таковы, что активность ветвящего фермента повысится, в результате чего при синтезе молекулы гликогена будет образовываться большее количество альфа-1,6-связей, чем это имеет место в печеночной клетке здорового животного. Вследствие этого во

вновь образующемся полисахариде может оказаться повышенное содержание альфа-1,6-связей, представляющих собой точки ветвления в молекуле, которая при этих условиях, естественно, будет характеризоваться более высокой степенью ветвления. Не исключено также, что в организме, пораженном злокачественным новообразованием, в силу изменившихся условий среды происходит изменение активности трансгликозилаз нефосфоролитического типа, которые могут превращать альфа-1,4-связи в альфа-1,6-связи внутри молекулы полисахарида, а при межмолекулярном переносе глюкозильных остатков, разрывая альфа-1,4-связи, могут замыкать их в альфа-1,6-положении. Естественно, что повышение активности такого рода ферментов в печеночных клетках больного раком животного также может привести к увеличению количества точек ветвления в синтезируемом гликогене, который будет характеризоваться более высокой степенью ветвления.

Изменение условий среды в печеночных клетках ракового животного может способствовать также повышению активности альфа-1,4-глюканглюкогидролаз (гамма-амилаз), которые обладают способностью отщеплять глюкозу от наружных ветвей полисахарида. Следствием повышения активности гамма-амилаз может явиться такое положение, при котором количество отщепляемых глюкозильных остатков будет настолько большим, что процессы, осуществляющие синтез полисахарида, не смогут компенсировать их потерю, и если допустить, что такое соотношение в активности синтезирующих и отщепляющих глюкозу ферментов устанавливается в клетке как довольно стабильное, то при этих условиях можно представить себе образование молекул гликогена с укороченными наружными ветвями.

Не исключено, что в печени животных, пораженных злокачественным новообразованием, создаются такие условия, благодаря чему при исследовании гликогенов, выделенных из печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс, мы обнаруживаем более короткие наружные ветви, чем при изучении гликогенов печени здоровых контрольных животных. Если это так, то в результате действия гамма-амилаз в клетках печени ракового животного будет накапливаться избыточное количество глюкозы, которая является субстратом гексокиназной реакции. Как известно, гексокиназа в опухолевом организме обладает высокой активностью, а следовательно при наличии аденоzinтрифосфорной кислоты и высокой концен-

трации глюкозы в клетке будет усиливаться гексокиназная реакция, приводящая к образованию глюкозо-6-фосфата, из которого под влиянием фосфоглюкомутазы может образоваться глюкозо-1-фосфат, являющийся субстратом для уридинтрифосфатного пути синтеза гликогена. Поэтому образовавшаяся в результате действия гамма-амилазы глюкоза может быть вновь использована для синтеза гликогена. Не исключено также, что она используется как субстрат для интенсивно протекающего гликолиза, характерного для тканей организма, пораженного злокачественным новообразованием. Вместе с тем нельзя исключить окисление образовавшейся глюкозы и в пентозофосфатном цикле, поскольку имеются указания на то, что в опухолевом организме наблюдается преимущественное окисление первого углеродного атома глюкозы, сопровождающееся накоплением седохептулозы, а также обнаружены высокоактивные ферменты, участвующие в пентозофосфатном пути превращения глюкозы.

Надо полагать, что использование глюкозы тканями животного, пораженного злокачественным новообразованием, на разных стадиях заболевания происходит с преобладанием того или другого пути ее превращения. В период накопления гликогена в печени, по-видимому, в большей степени выражены процессы, обеспечивающие синтез этого полисахарида, который хотя и извращен, но тем не менее приводит к увеличению количества измененного гликогена в печени. По мере дальнейшего развития заболевания, вероятно, начинают преобладать другие процессы превращения глюкозы, в частности, гликолитический распад ее или же окисление в пентозофосфатном цикле.

Вместе с тем в этот период, возможно, снижается интенсивность всех процессов, осуществляющих синтез печеночного гликогена, что может быть связано с дальнейшим изменением условий для действия ферментов, участвующих в этих процессах. Сочетание такого положения с резко выраженным гликогенолизом, интенсивность которого повышается по мере канцеризации организма, может привести к уменьшению количества печеночного гликогена, в результате чего на определенном этапе развития заболевания гликоген вообще исчезнет из печени и больше уже не будет образовываться в ней на протяжении всей последующей жизни больного животного, погибающего в конце концов от злокачественного новообразования.

Для уточнения высказанных предположений необходимо изучить механизм синтеза интересующих нас полисахаридов путем исследования ферментов, участвующих в их образовании, об изменении активности которых сейчас мы можем говорить лишь в порядке предположения. Это будет являться предметом наших дальнейших исследований, и не исключено, что при изучении этого вопроса будет установлено не только изменение активности тех или иных ферментов, участвующих в образовании гликогена, но окажется также доказанным факт изменения структуры некоторых из них, что вполне вероятно допустить, поскольку ферменты являются веществами белковой природы, а синтез белков при развитии в организме злокачественного новообразования извращается.

Анализируя и сопоставляя данные, полученные в настоящей работе с помощью химических, физико-химических, физических, гистохимических и энзиматических методов исследования, мы приходим к следующим выводам:

1. Развитие в организме кролика карциномы Броуна-Пирс приводит к появлению некоторых структурных особенностей в молекулах гликогенов, синтезируемых в печени больных животных, по сравнению с соответствующими полисахаридами, образованными в печени здоровых животных того же вида.

2. Молекулы гликогенов печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс, имея разветвленный тип строения, подобный гликогенам печени здоровых животных, представляют собой вместе с тем более разветвленные структуры по сравнению с гликогенами печени здоровых кроликов, о чем свидетельствует уменьшение величины единицы цепи, а следовательно увеличение степени ветвления этих гликогенов.

3. Уменьшение величины единицы цепи гликогенов, выделенных из печени раковых животных, начинает обнаруживаться с шестого-восьмого дня развития карциномы Броуна-Пирс, что свидетельствует о появлении в этот период заболевания структурных особенностей в молекулах гликогенов, образующихся в печени этих животных.

4. По мере поражения организма злокачественным новообразованием структурные особенности гликогенов, синтезируемых в печени больных животных, выражющиеся в изменении величины единицы цепи, выявляются с все большей достоверностью, о чем говорят данные вариационно-ста-

тистического анализа, где критерий достоверности различий величин единицы цепи гликогенов печени здоровых и раковых животных неуклонно растет по мере увеличения срока заболевания.

5. В печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс образуются гликогены, имеющие большее содержание альфа-1,6-связей в молекулах, чем в норме, что подтверждает наличие более разветвленной структуры молекул гликогенов, синтезируемых в печени организма, больного раком, поскольку альфа-1,6-связи являются связями ветвления в этих полисахаридах.

6. Гликогены, выделенные из печени кроликов, пораженных карциномой Броуна-Пирс, характеризуются более короткими наружными ветвями в сильно разветвленной молекуле этого полисахарида по сравнению с наружными ветвями молекул гликогенов печени здоровых кроликов. Вместе с тем в длине внутренних ветвей разветвленных структур сравниваемых групп полисахаридов существенных отличий не обнаруживается.

7. Укорочение наружных ветвей молекул гликогенов печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс приводит к тому, что в молекулах этих гликогенов в ряде случаев имеет место относительно большая длина внутренних ветвей по сравнению с наружными или же равенство их длин, чего никогда не наблюдается при исследовании гликогенов печени здоровых животных, характеризующихся более длинными наружными ветвями, чем внутренними.

8. Различия в структуре гликогенов печени здоровых кроликов и пораженных карциномой Броуна-Пирс подтверждаются электронномикроскопическими исследованиями, из которых следует, что ассоциаты, образующиеся в растворах гликогенов, полученных из печени животных, пораженных злокачественным новообразованием, являются более крупными и менее упорядоченными, чем соответствующие ассоциаты, наблюдаемые в растворах гликогенов печени здоровых кроликов.

9. При гистохимическом определении гликогена в печени кроликов с привитой карциномой Броуна-Пирс обнаружены существенные изменения в содержании исследуемого полисахарида в связи с развитием в организме животного злокачественного новообразования. Изменения, найденные с

помощью гистохимического метода исследования, подтверждены данными количественного определения гликогена в печени подопытных животных, свидетельствующими о том, что содержание этого полисахарида в печени здоровых и раковых кроликов характеризуется значительными различиями.

10. По данным количественного определения и на основании гистохимического изучения гликогена в печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс через сутки после перевивки опухолевого штамма и на протяжении последующих пяти суток обнаруживается значительно меньшее количество гликогена, чем в печени здоровых кроликов, исследуемых параллельно.

11. Дальнейшее развитие опухолевого процесса в организме приводит к увеличению содержания гликогена в печени животного, что обнаруживается через семь-девять суток после пассирования штамма. Гликоген в этот период характеризуется компактностью и резкостью границ расположения, о чем свидетельствует гистохимическая картина, отличающаяся от наблюданной на начальных этапах развития заболевания, а также от картины, отражающей расположение гликогена в печени здоровых животных.

12. В более поздние сроки развития карциномы Броуна-Пирс вновь происходит уменьшение содержания гликогена в печени подопытных животных, что приводит к все более выраженному обеднению печени гликогеном, о чем говорят результаты, полученные как при гистохимическом изучении исследуемого органа, так и при количественном определении гликогена в нем.

13. Глубокое развитие опухолевого процесса, приводящее к тяжелому состоянию и гибели животных, сопровождается исчезновением печечного гликогена, который не обнаруживается ни одним из примененных нами методов.

14. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при развитии в организме животного злокачественного новообразования нарушаются процессы гликогенообразования в печени, дополнительным доказательством чего служит образование в печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс редко встречающихся аномальных гликогенов, резко отличающихся по молекулярной структуре от других гликогенов печени раковых животных, а также от соответствующих полисахаридов, выделенных из печени здоровых животных.

Основное содержание диссертации отражено в следующих работах:

1. Груздева К. Н. К вопросу об изменении содержания гликогена в печени белых мышей в процессе развития карциномы Эрлиха. Сборник докладов 2-ой научной конференции физиологов, биохимиков и фармакологов Западно-Сибирского объединения, 1961.
2. Груздева К. Н. К вопросу о качественных особенностях гликогенов печени при экспериментальном раке. Труды Омского медицинского института, № 54, 1964.
3. Груздева К. Н. Динамика содержания гликогена в печени кроликов в процессе развития карциномы Броуна-Пирс. Труды Омского медицинского института, № 54, 1961.
4. Груздева К. Н. О структурных особенностях гликогена печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс. В кн. «Химия и обмен углеводов». Изд. «Наука», 1965.
5. Груздева К. Н. К вопросу о типе связей между глюкозными остатками в молекулах гликогенов печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс. Вопросы онкологии. Научные труды Омского медицинского института, № 66, 1965.

6. Груздева К. Н. Некоторые данные о длине наружных и внутренних цепей молекул гликогенов печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс. Вопросы онкологии. Научные труды Омского медицинского института, № 66, 1965.
7. Груздева К. Н., Кириев М. Н., Степаненко А. С. К вопросу о механизме действия бета-амилазы на гликогены печени здоровых кроликов и с карциномой Броуна-Пирс. Вопросы онкологии. Научные труды Омского медицинского института, № 66, 1965.
8. Груздева К. Н., Степаненко А. С. Влияние инсулина и адреналина на бета-амилолиз препаратов гликогенов печени здоровых животных и с привитым раком. Вопросы онкологии. Научные труды Омского медицинского института, № 66, 1965.
9. Груздева К. Н. О субмикроскопической структуре гликогенов печени у кроликов. Сборник докладов 3-й научной конференции физиологов, биохимиков и фармакологов Западно-Сибирского объединения, 1965.

Сделаны сообщения на научных обществах,
конференциях и съездах:

1. К вопросу об изменении содержания гликогена в печени белых мышей в процессе развития карциномы Эрлиха. Доклад на 2-ой научной конференции физиологов, биохимиков и фармакологов Западно-Сибирского объединения в Томске в сентябре 1961 года.
2. К вопросу о качественных особенностях гликогенов печени при экспериментальном раке. Доклад на научной конференции Омского медицинского института в мае 1963 года.
3. О структурных особенностях гликогена печени кроликов с карциномой Броуна-Пирс. Доклад на 3-ей Всесоюзной конференции по химии и обмену углеводов в Москве в ноябре 1963 года.
4. К вопросу о механизме действия бета-амилазы на гликогены печени здоровых кроликов и с карциномой Броуна-Пирс. Доклад на 1-ом Всесоюзном съезде биохимиков в Ленинграде в январе 1964 года.
5. Влияние инсулина и адреналина на бета-амилолиз препаратов гликогенов печени здоровых животных и с привитым раком. Доклад на 1-ом Всесоюзном съезде биохимиков в Ленинграде в январе 1964 года.
6. О субмикроскопической структуре гликогенов печени у кроликов. Доклад на заседании Омского филиала Всесоюзного биохимического общества в апреле 1965 года и на 3-ей научной конференции физиологов, биохимиков и фармакологов Западно-Сибирского объединения в Томске в сентябре 1965 года.