



УДК 577.112.85:616.155.392-036.1

Розподіл лейкоцитів периферичної крові за ConA-позитивними глікотопами у хворих на хронічні лейкози

Г.С. Маслак

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпропетровськ, Україна

Проаналізовано розподіл гранулоцитів та моноцитів периферичної крові людини, які взаємодіють із лектином канавалії мечо-видної (ConA) у групі гематологічно здорових донорів і хворих на хронічний лімфолейкоз і еритремію. У периферичній крові здорової людини рівень ConA-позитивних моноцитів і гранулоцитів становить $9,86 \pm 1,01\%$ та $32,72 \pm 3,21\%$, відповідно. Визначено зниження на $31,0 \pm 2,3\%$ рівня ConA-позитивних моноцитів та підвищення кількості ConA-зв'язувальних гранулоцитів на $66,7 \pm 3,8\%$ у хворих на хронічний лімфолейкоз. Аналогічний перерозподіл щодо норми визначено у хворих на еритремію: кількість ConA-позитивних моноцитів знизена в 3,3 рази ($P < 0,05$), а рівень гранулоцитів, які взаємодіють із вибраним для досліджень кон'югатом лектину, незначно зростає. Порівняльний аналіз ConA-зв'язувальних епітопів плазматичної мембрани моноцитів не виявив значної різниці між даними, отриманими в групі контролю та групах хворих на хронічний лімфолейкоз і еритремію. За допомогою проточної цитометрії визначено зростання інтенсивності експонування ConA-зв'язувальних глікотопів на поверхні гранулоцитів периферичної крові хворих на еритремію в 100 разів, а у хворих на хронічний лімфолейкоз – в 3,3 рази, що може слугувати додатковим критерієм для диференціювання цих захворювань.

Ключові слова: ConA; моноцити; гранулоцити; еритремія; хронічний лімфолейкоз

White blood cells of peripheral blood with ConA-positive glycotopes in patients with chronic leukemia

G.S. Maslak

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy", Dnipropetrovsk, Ukraine

Tumor growth progression of blood cells occurs due to changes in their genetic apparatus, which affects not only the cells morphological characteristics, but also their functional activity which to a greater extent depends on the membrane surface structures, a significant part of which is of glycoprotein nature. Complex type N-glycans are components of surface glycoproteins in the most of leukocytes. Thus, the study of changes in carbohydrate determinants of glycoproteins on the surface of leukocytes in tumorigenesis can help to reveal the mechanisms of this process. The aim of our study was to investigate the monocytes and granulocytes cytoplasmic membrane N-glycosylation in patients with chronic leukemia. The object of the study were blood cells of patients with chronic lymphocytic leukemia ($n = 12$) and polycythemia vera ($n = 15$) aged 58–66 years. Healthy hematologic volunteers ($n = 15$) aged 55 to 65 years were in the control group. N-glycan exposure on monocytes and granulocytes was investigated by flow cytometer Beckman Coulter EPICS with Canavalia ensiformis lectin – Con A conjugated with fluorescent labels. The number of dead cells was monitored by means of binding them with propidium iodide. The result has been analyzed with FC Express. According to our data, levels of ConA-positive monocytes and granulocytes were $9,9 \pm 1,0\%$ and $32,7 \pm 3,2\%$, respectively, in peripheral blood of healthy persons. The level of ConA-positive monocytes decreased to $31,0 \pm 2,3\%$ and the number of ConA-binding granulocytes increased to $66,7 \pm 3,8\%$ in patients with chronic lymphocytic leukemia compared with the norm. The number of ConA-positive monocytes decreased 3.3 times, and the level of granulocytes interacting with Canavalia ensiformis lectin slightly increased relative to control in polycythemia vera patients. There is significant increase in Con A-positive epitopes on granulocytes in patients with chronic lymphocytic leukemia and polycythemia vera compared with the control group, and absence of any difference in

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Весела, 30, Дніпропетровськ, 49024, Україна
State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy", Vesela Str., 30, Dnipropetrovsk, 49024, Ukraine
Tel.: +38-099-903-37-22. E-mail: maslak_anna@mail.ru*

Con A-positive epitopes on monocytes. 100 times increase of the number of ConA-binding glycotopes is observed on the surface of granulocytes in peripheral blood of patients with polycythemia vera, and 3,3 times increase in patients with chronic lymphocytic leukemia, which may serve as an additional marker for the diagnosing these diseases.

Keywords: ConA; monocytes; granulocytes; polycythemia vera; chronic lymphocytic leukemia

Вступ

Хронічні онкопроліферативні захворювання за морфологією злоякісних клітин можна розподілити на мієло- та лімфолейкози, загальною особливістю яких є затримання дозрівання клітин відповідного гемопоетичного ростка, що зумовлює підвищення рівнів незрілих та функціонально неактивних клітин (Lapovets et al., 2013). При хронічному лімфолейкозі (ХЛЛ) зростає вміст лейкоцитів, в основному за рахунок пухлинних В-лімфоцитів, а за еритремії, яку класифікують як хронічне мієлопроліферативне захворювання, об'ємна частка еритроцитів зміненої структури значно підвищується (Sanchez et al., 2013). Як відомо, прогресія пухлинного росту клітин крові виникає внаслідок змін їх генетичного апарату, що впливає не тільки на морфологічні характеристики, а і на їх функціональну активність, яка більшою мірою залежить від мембранних поверхневих структур, вагома частина яких має глікопротеїнову природу (Häuselmann and Borsig, 2014). Згідно з працями українських учених, при ХЛЛ найважливішими для клітин крові є взаємодії за участю В-клітинного рецептора, інтегринів, фібрoneктину, антигенів CD38 та CD31 та інших глікопротеїнів (Abramenko and Kyachok, 2012).

Зміни вуглеводної складової мембранних глікопротеїнів порушують нормальні фізіологічні функції клітин та спричиняють метастатичну та інвазивну поведінку (Christiansen et al., 2014), оскільки за участю саме поверхневих адгезивних молекул лейкоцитів унаслідок міжклітинних взаємодій між раковими клітинами та ендотелем, лейкоцитами та тромбоцитами, спричиняється адгезія, трансудація та створення метастатичних уражень (Chambers et al., 2002). Однією з причин змін поверхневих глікотопів під час злоякісної трансформації (Stowell et al., 2015; Glavey et al., 2015) може бути стрес ендоплазматичного ретикулуму клітини, який викликає порушення процесів N- та O-глікозилювання (Xu et al., 2010).

N-глікани комплексного типу – складові більшості поверхневих глікопротеїнів лейкоцитів. Наприклад, екстраклітинні домени L-селектину, який експресується усіма типами білих клітин крові, мають 7 потенційних сайтів N-глікозилювання (Wedepohl et al., 2010). А за допомогою *in vivo* експериментів доказано, що зв'язування L-селектину із трансмембранним глікопротеїном I типу (CD44) відбувається лише за наявності у нього N-гліканів комплексного типу певної структури (Merzaban et al., 2011). Отже, дослідження змін вуглеводних детермінант поверхневих глікопротеїнів при туморогенезі допоможе розкрити механізми, які забезпечують здійснення цього процесу. У попередніх працях ми в основному концентрували увагу на дослідженні глікостатусу лімфоцитів, впливу різних типів лікувальної терапії на цей показник при лімфо- та мієлопроліферативних захворюваннях (Kostyuk, 2015). Нез'ясованим залишилось питання щодо стану вуглеводних детермінант у складі глікокон'югатів на поверхні інших клітин крові. Хоча за даними, отриманими в нашій

лабораторії, при еритремії, наприклад, відбувається перерозподіл лейкоцитів за експонуванням α 1-кислого глікопротеїну та фібрoneктину (Maslak, 2010), які, як відомо, мають глікопротеїнову природу та виявляються на поверхні не тільки лімфоцитів, а і гранулоцитів, і моноцитів (Gunnarsson et al., 2007; Astrof, 2009). Враховуючи вищевикладене, мета наших досліджень – визначити N-глікозилюваність цитоплазматичної мембрани моноцитів та гранулоцитів у хворих із хронічними лейкозами.

Матеріал і методи досліджень

Об'єкт дослідження – гранулоцити та моноцити крові хворих на еритремію (n = 15) та хронічний лімфолейкоз (n = 12) віком 58–66 років. Контрольну групу становили гематологічно здорові волонтери (n = 15) віком 55–65 років. Клінічне обстеження пацієнтів проводили відповідно до стандартів медичної допомоги в умовах спеціалізованого стаціонару – гематологічного відділення комунального закладу «Міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» м. Дніпропетровськ. Діагноз онкологічних захворювань крові хворих досліджуваної групи верифіковано за загальноприйнятими клінічними та морфологічними критеріями, закріпленими Наказом МОЗ України від 17.09.2007 р. № 554 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «онкологія» із доповненнями згідно з Наказом МОЗ України від 30.07.2010 р. № 645. Усі обстежені письмово дали згоду на участь у дослідженні.

Клітини виділяли шляхом попереднього лізису еритроцитів за допомогою лікувального розчину Optilyse C протягом 30 хвилин, подальшим промиванням забуференим фізіологічним розчином (ЗФР) (центрифугування 2 хвилини при 2 400 об./хв) та фіксацією 8% параформальдегідом протягом 7 хвилин.

Після відмивання клітини ресуспендували у ЗФР, підраховували їх кількість у камері Горяєва. Життєздатність клітин (понад 90%) визначали за допомогою триптанового синього та готували робочу концентрацію (300 тис./мл у кожному зразку). Експонування біантенних N-гліканів визначали методом проточної цитофлуориметрії з використанням лектину канаваліє мечовидної – Con A (Лектинотест, Україна), кон'югованого із флуоресцеїнізотіоціанатом (ФІТЦ). Кількість мертвих клітин контролювали за їх зв'язуванням із пропідій йодидом. Дані реєстрували на проточному цитометрі Beckman Coulter EPICS. Обробку результатів робили за допомогою програми FC Express.

Результати аналізували за допомогою пакета програм Statistica 6.0. Достовірність відмінностей у групах порівняння встановлювали з використанням t-критерію Стьюдента із попереднім оцінюванням розподілу вибірки (відповідність нормальному розподілу даних).

Дослідження виконані у рамках науково-дослідницької роботи кафедри біологічної, медичної та фарма-

цвітничної хімії Державного закладу «Дніпропетровська державна медична академія» «Експресія глікокон'югатів та їх посттрансляційна модифікація за умов онкотрансформації» (номер державної реєстрації – 0111U002788, 2011–2013 рр.).

Результати та їх обговорення

Під час проведення першого етапу досліджень з'ясовано, що з обраним для досліджень кон'югатом лектину в групі контролю взаємодіяли як гранулоцити, так і моноцити. Причому у периферичній крові здорової людини рівень ConA-позитивних моноцитів становив $9,86 \pm 1,01\%$ кількості клітин цього типу, а концентрація гранулоцитів, які взаємодіяли з лектином канавалії мечовидної у цій групі, була $32,7 \pm 3,2\%$ (рис. 1). Оскільки ConA специфічно взаємодіє (Dipak, 1994) із коровими структурами усіх типів N-гліканів (високоманозним, складним та гібридним, рис. 2), ми проаналізували літературу щодо наявності на поверхні моноцитів глікопротеїнів, які в основному представлені кластерами диференціювання CD11c, CD14 та CD68 (Leong et al., 2003). CD11c – трансмембранний глікопротеїн, який має у своєму складі 10 потенційних сайтів N-глікозилування (Hogg et al., 1996). CD14 – GPI-зв'язана форма поверхневого білка, який має понад 20% вуглеводної складової, представлені N-гліканами, розташованими у положенні Asn18, Asn32, Asn263 та Asn304 (Stelter et al., 1996). CD68, за даними німецьких учених (Lewandrowski, 2006), значно O-глікозилюваний та має 9 потенційних сайтів N-глікозилування. Отже, можливо, саме експонування цих глікопротеїнів на поверхні моноцитів пояснює зв'язування кон'югату лектину з їх поверхнею.

Що стосується поверхні гранулоцитів, то найважливішим для їх функції є високоглікозилюваний CD66, який опосередковує зв'язування клітини з ендотеліальною тканиною через E-селектини та є рецептором до галектину 3. CD66a ізомерна форма цього глікопротеїну має 21 потенційний сайт N-глікозилування, CD66b – 11, CD66c – 12, а CD66d – 3 N-глікану, причому вуглеводні гілки можуть бути бі-, три- та тетра-антенними (Stocks et al., 1996). Отже, можливо, наявність на поверхні досліджуваних клітин перерахованих вище кластерів диференціювання визначає їх здатність взаємодіяти з ФІПЦ міченим кон'югатом ConA (рис. 2).

Дослідження розподілу моноцитів та гранулоцитів за зв'язуванням із лектином канавалії мечовидної показали, що у хворих на хронічний лімфолейкоз кількість ConA-позитивних моноцитів достовірно ($P < 0,05$) знижувалась на $31,0 \pm 2,3\%$, а кількість лектин-позитивних гранулоцитів підвищувалась порівняно з контрольною групою на $66,7 \pm 3,8\%$. Аналогічний розподіл отримано у хворих на еритремію: кількість ConA-позитивних моноцитів достовірно ($P < 0,05$) знижувалась у 3,3 раза, а рівень гранулоцитів, які взаємодіють з обраним для досліджень кон'югатом лектину, незначно зростає відносно контрольних значень (рис. 1). Отже, незважаючи на те, що результати, отримані у групах різних за походженням захворювань: мієлоїдного та лімфоїдного ростків, різниці між ними не виявлено, тому наступним етапом роботи було дослідження щільності експонуван-

ня ConA-зв'язувальних глікопепідів на поверхні гранулоцитів та моноцитів і порівняння отриманих даних із контрольною групою.

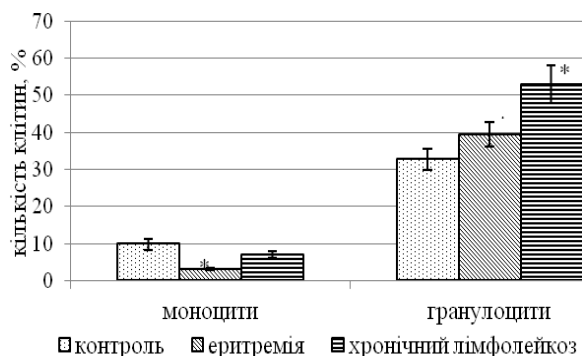


Рис. 1. Кількість моноцитів і гранулоцитів крові гематологічно здорових донорів і хворих на еритремію та хронічний лімфолейкоз із поверхневою локалізацією ConA-позитивних глікопепідів:
* – вірогідна різниця порівняно з контрольною групою норми за $P < 0,05$

Порівняльний аналіз моноцитів не виявив значної різниці між даними, отриманими в групі контролю і в групах хворих на ХЛЛ та еритремію (дані не наводяться). Відтак, показники щільності експонування ConA-зв'язувальних глікопепідів на поверхні гранулоцитів відрізнялись у дослідних групах. Так, відмічали підвищення утричі інтенсивності експонування ConA-позитивних епітопів на поверхні гранулоцитів у хворого на хронічний лімфолейкоз порівняно з контролем (рис. 3).

Показник інтенсивності флуоресценції кон'югатів лектинів на поверхні гранулоцитів значно відрізнявся між патологічною та групою контролю. На поверхні гранулоцитів периферичної крові хворих на еритремію виявлено зростання інтенсивності експонування ConA-зв'язувальних глікопепідів майже у 100 разів (рис. 4).

Отже, при хронічних лейкозах на цитоплазматичній мембрані гранулоцитів визначається підвищення N-глікозилюваності протеїнів, причому ми виявили різницю між групою хворих на хронічний лімфолейкоз та на еритремію. Слід зазначити, що обрані для досліджень онкопроліферативні захворювання асоціюються із структурними патологічними змінами інших клітин. Стосовно гранулоцитів, відомо, що вони надмірно утворюються при еритермії, а у хворих на ХЛЛ їх кількість може не відрізнятися від норми (знижуватись або незначно підвищуватись). У літературі ще в минулому столітті висловлено думку, що для детального розуміння процесів, які супроводжують туморогенез необхідні комплексні дослідження усіх популяцій клітин (Zeya et al., 1979), однак досліджень із того часу проведено не багато.

Аналіз літературних даних показує, що підвищення щільності експонованих N-гліканів на поверхні гранулоцитів при хронічних лейкозах може бути наслідком або підвищення ступеня глікозилюваності асоційованих з мембраною глікопротеїнів, або появи на поверхні нових, не характерних для здорової людини глікопротеїнів (Häuselmann, 2014). За останніми даними, на поверхні гранулоцитів різних типів пухлин значно зростає

експресія CD47, який є глікопротеїном та має 6 сайтів N-глікозилювання, отже, можливо, отримане в роботі підвищення щільності експонування ConA-позитивних глікотопів є наслідком зростання кількості цього кластера диференціювання на поверхні цих клітин (Oldenberg, 2013). З іншого боку, основним глікопротеїном, який

виявляється на поверхні гранулоцитів, є CD66 та його ізомерні форми, які мають різний ступінь глікозилювання, а їх кількість та співвідношення на поверхні гранулоцитів – показник не тільки ступеня диференціювання гранулоцитів, а може також бути маркером ступеня метастазування пухлин (Stocks et al., 1996).

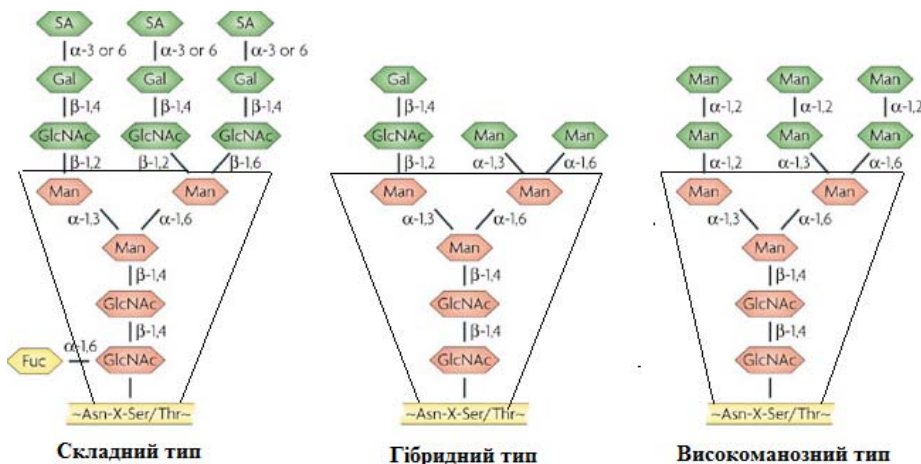


Рис. 2. Вуглеводна специфічність лектину канавалії мечовидної – ConA (за Di Virgilio, 1997)

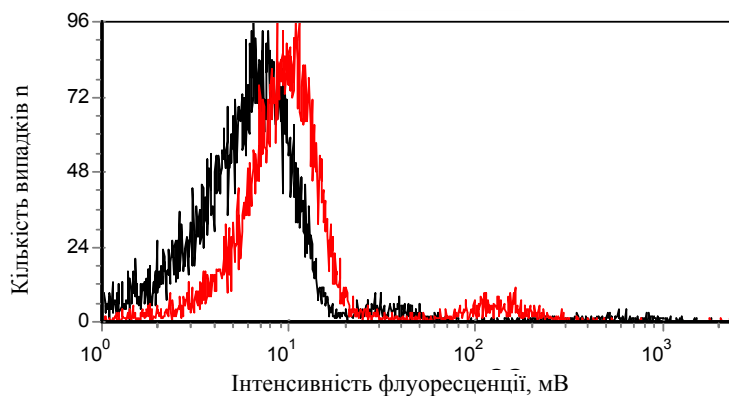


Рис. 3. Інтенсивність флуоресценції ФІТЦ-ConA на поверхні гранулоцитів гематологічно здорового донора (чорна лінія) та хворого на хронічний лімфолейкоз (за даними проточної цитометрії на Beckman Coulter EPICS)

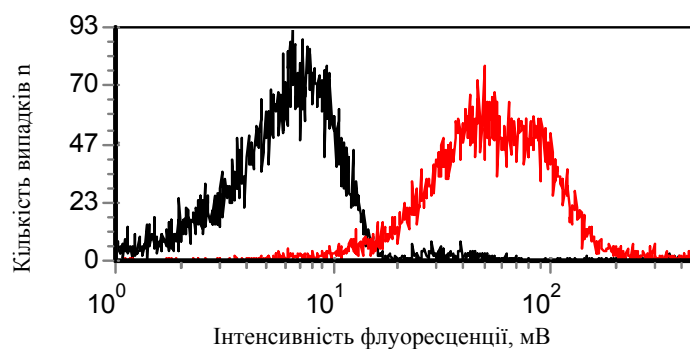


Рис. 4. Інтенсивність флуоресценції ФІТЦ-ConA на поверхні гранулоцитів гематологічно здорового донора (чорна лінія) та хворого на еритремію (за даними проточної цитометрії на Beckman Coulter EPICS)

Отримані результати можуть бути запропоновані як додатковий критерій для діагностування лімфо- та мієло-проліферативних захворювань, а подальші дослідження з розширенням груп хворих за стадією захворювання та спектра лектинів, специфічних до різних глікотопів на поверхні гранулоцитів, допоможуть детальніше описати стан глікопротеїнів на плазматичній мембрані гранулоцитів хронічних лейкозах.

Висновки

У периферичній крові здорової людини рівень ConA-позитивних моноцитів та гранулоцитів становить $9,86 \pm 1,01\%$ та $32,72 \pm 3,21\%$ кількості клітин цього типу, відповідно. У хворих на хронічний лімфолейкоз кількість

СopA-позитивних моноцитів достовірно знижується на $31,0 \pm 2,3\%$ ($P < 0,05$), а кількість лектин-позитивних гранулоцитів підвищується порівняно з контрольною групою на $66,7 \pm 3,8\%$ ($P < 0,05$).

У хворих на еритремію кількість СopA-позитивних моноцитів знижується у 3,3 рази ($P < 0,05$), а рівень гранулоцитів, які взаємодіють з обраним для досліджень кон'югатом лектину, незначно зростає відносно контролю.

На поверхні гранулоцитів периферичної крові хворих на еритремію інтенсивність експонування СopA-з'язувальних глікополів зростає у 100 разів, а у хворих на хронічний лімфолейкоз – у 3,3 рази.

Бібліографічні посилання

- Abramenko, I.V., Kryachok, Y.A., 2012. Vzaimodejstvie lejke-micheskikh kletok s mikrookruzheniem pri hronicheskom limf-olejkoze: Novye aspekty patogeneza i targetnoj terapii [Interaction of leukemic cells with the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia: New aspects of pathogenesis and targeted therapies]. *Oncohematol.* 5(1), 219 (in Ukrainian).
- Astrof, S., Sophie, A., Hynes, R.O., 2009. Fibronectins in vascular morphogenesis. *Angiogenesis* (2), 165–175.
- Chambers, A.F., Groom, A.C., MacDonald, I.C., 2002. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat. Rev. Cancer* 2(8), 563–572.
- Christiansen, M.N., Chik, J., Lee, L., Anugraham M., 2014. Cell surface protein glycosylation in cancer. *Proteomics* 14(4–5), 525–546.
- Di Virgilio, S., 1997. High performance lectin affinity chromatography for fractionation and sequence determination of oligosaccharides. *Lectins, Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry* 12, 1–17.
- Dipak, K.M., Bhattacharyya, L., Koenig, S.H., 1994. Studies of the binding specificity of concanavalin A. Nature of the extended binding site for asparagine-linked carbohydrates. *Biochemistry* 33(5), 1157–1162.
- Glavey, S.V., Huynh, D., Reagan, M.R., 2015. The cancer glycome: Carbohydrates as mediators of metastasis. *Blood Rev.* 29(4), 269–279.
- Gunnarsson, P., Levander, L., Pahlsson, P., Grenegard, M., 2007. The acute-phase protein alpha 1-acid glycoprotein (AGP) induces rises in cytosolic Ca^{2+} in neutrophil granulocytes via sialic acid binding immunoglobulin-like lectins (siglecs). *FASEB J.* 21, 4059–4069.
- Häuselmann, I., Borsig, L., 2014. Altered tumor-cell glycosylation promotes metastasis. *Front. Oncol.* 13(4), 28.
- Hogg, N., Takacs, L., Palmer, D.G., Selvendran, Y., Allen, C., 1986. The p150, 95 molecule is a marker of human mononuclear phagocytes: Comparison with expression of class II molecules. *Eur. J. Immunol.* 16, 240–248.
- Kostyuk, O.V., Maslak, H.S., Brazaluk, A.Z., 2015. Vliyanie alkiliryushchej terapii na sialirovannost' membran limfocitov pri hronicheskom limfolejkoze [Effect of alkylating therapy on lymphocytes sialylation membranes in chronic lymphocytic leukemia]. *Laboratory diagnosis. Eastern Europe* 1(13), 120–128 (in Russian).
- Lapovets, L.E., Swan, G.B., Yastremskaya, O.O., 2013. Vibrani lekciï z laboratornoj medicini. Chastina 1. Gematologichni doslidzhennya [Selected lectures of Laboratory Medicine. Part 1. Hematological study]. 192–193 (in Ukrainian).
- Leong, C.F., Raudhawati, O., Cheong, S.K., Sivagengei, K., Hamidah, H.N., 2003. Epithelial membrane antigen (EMA) or MUC1 expression in monocytes and monoblasts. *Pathology* 35(5), 422–427.
- Lewandrowski, U., Moebius, J., Walter, U., Sickmann, A., 2006. Elucidation of N-glycosylation sites on human platelet proteins: A glycoproteomic approach. *Mol. Cell. Proteomics* 5(2), 226–233.
- Maslak, G.S., Pasha, N.S., Kulinich, A.O., Nikolaenko-Kamishova, T.P., Brazaluk, O.Z., Shevtsova, A.I., 2010. Pererospodil populyacij lejkocitiv za ekspresijeyu fibronektinu ta alfa-1-kislogo glikoproteinu pri eritemiji [Rearrangement of leukocyte population on α 1-acid glycoprotein and fibronectin expression in erythremia]. *The Odessa Medical Journal* 21(6), 4–5 (in Ukrainian).
- Merzaban, J.S., Burdick, M.M., Gadhoum, S.Z., 2011. Analysis of glycoprotein E-selectin ligands on human and mouse marrow cells enriched for hematopoietic stem/progenitor cells. *Blood* 118(7), 1774–1783.
- Oldenberg, P., 2013. CD47: A cell surface glycoprotein which regulates multiple functions of hematopoietic cells in health and disease. *ISRN Hematology* 5, ID 614619.
- Sanchez, C., Le Treut, T., Baier, C., Sébahoun, G., Costello, R.T., 2015. Distribution of lymphocyte subpopulations in patients with polycythemia vera. *Hum. Immunol.* 76(6), 414–416.
- Stelter, F., Pfister, M., Bernheiden, M., Jack, R.S., Bufler, P., Engelmann, H., Schütt, C., 1996. The myeloid differentiation antigen CD14 is N- and O-glycosylated. Contribution of N-linked glycosylation to different soluble CD14 isoforms. *Eur. J. Biochem.* 236(2), 457–464.
- Stocks, S.C., Ruchaud-Sparagano, M.H., Kerr, M.A., Grunert, F., Haslett, C., Dransfield, I., 1996. CD66: Role in the regulation of neutrophil effector function. *Eur. J. Immunol.* 26(12), 2924–2932.
- Stowell, S.R., Ju, T.Z., Cummings, R.D., 2015. Protein glycosylation in cancer. *Annu. Rev. Pathol.* 10(1), 473–510.
- Wedepohl, S., Kaup, M., Riese, S.B., Berger, M., Dervedde, J., Tauber, R., Blanchard, V., 2010. N-glycan analysis of recombinant L-Selectin reveals sulfated GalNAc and GalNAc-GalNAc motifs. *J. Proteome Res.* 9(7), 3403–3411.
- Xu, Y.X., Liu, L., Caffaro, C.E., Hirschberg, C.B., 2010. Inhibition of Golgi apparatus glycosylation causes endoplasmic reticulum stress and decreased protein synthesis. *J. Biol. Chem.* 285(32), 24600–24608.
- Zeya, H.I., Keku, E., Richards, F., Spurr, C.L., 1979. Monocyte and granulocyte defect in chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Pathol.* 95(1), 43–54.

Надійшла до редколегії 22.09.2015