

**КУЛЬТУРА МОНОЦИТОВ КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ IN VITRO**

Николенко М. В.<sup>1</sup>,

Костоломова Е. Г.<sup>1</sup>,

Сивкова Д. С.<sup>1</sup>,

Борисенок А. И.<sup>1</sup>,

Барышникова Н. В.<sup>1</sup>,

Малишевская О. И.<sup>1</sup>,

Васева Е. М.<sup>1</sup>,

Приходько Ю.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет  
Минздрава России, Тюмень, Россия.

**MONOCYTE CULTURE AS A MODEL FOR IN VITRO TESTING OF  
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS IN VITRO**

Nikolenko M. V.<sup>a</sup>,

Kostolomova E. G.<sup>a</sup>,

Sivkova D. S.<sup>a</sup>,

Borisenok A. I.<sup>a</sup>,

Baryshnikova N. V.<sup>a</sup>,

Malishevskaya O. I.<sup>a</sup>,

Vaseva E. M.<sup>a</sup>,

Prikhodko Yu. S.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation.

## Резюме

Целью исследования являлось изучение иммуотропных эффектов фармацевтической композиции на основе метаболитов пробиотического штамма и растительных компонентов различного происхождения на моноциты человека *in vitro*. Авторами предложен экзометаболит *S. boulardii* как основа всех предлагаемых составов для регенерации эпителиоцитов человека. В состав смесей входили экстракт зверобоя и масло кориандра. Эффективность полученных фармацевтических средств оценивали на моноцитах взрослого человека. Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли методом градиентного центрифугирования. Моноциты высевали в 24-луночные планшеты, сокультивировали с исследуемыми композициями (опыт) и без добавления композиций (контроль). Для идентификации поверхностных маркеров линии моноцитов/макрофагов использовались моноклональные антитела. Фенотипический анализ моноцитов проводили с помощью проточного цитофлуориметра CytoFLEX. Характеристика фенотипа М2 проводилась с использованием антител CD204, CD163 и CD206, тогда как фенотип М1 исследовался с использованием антител CD80 и CD86. Экспериментально доказано, что сокультивирование с экстрактом зверобоя индуцировало культивируемые моноциты к приобретению фенотипа М1, при этом наблюдалось достоверное повышение экспрессии всех поверхностных маркеров для TLR4 CD80 и CD86. Экспрессию маркёров фенотипа М2 по сравнению с нестимулированными клетками, экстракт кориандра напротив, достоверно подавлял. Процентное соотношение моноцитов М2 фенотипа CD204+, CD206+, CD163+ было увеличено после совместного культивирования как с маслом, так и после сокультивирования с метаболитами *S. boulardii* для всех исследуемых маркеров. Воздействие масла кориандра, так и смеси №1 значительно снизило экспрессию генов всех маркеров М1: TLR4, CD80, CD86. Понижающий эффект экспрессии маркеров М1 сохранялся после добавления метаболитов *S. boulardii* только для TLR4 и CD 86 по сравнению с контролем. Субпопуляция моноцитов фенотипа TLR4+,

CD204+, CD206+, CD163+, коэкспрессирующие маркеры поляризации M1 и M2 выявлены при сокультивировании со смесями как 2, так и 3. Процент гибридных TLR4 +M2 моноцитов был значительно выше в смеси 2 по сравнению со смесью 3 ( $p<0,001$  и  $p<0,05$  соответственно). Таким образом, различные исследуемые смеси вызывают поляризацию моноцитов в M1/M2 в зависимости от состава композиции, что позволит рекомендовать к использованию в косметологии и, возможно, лечебной практике в зависимости от этиологии заболевания.

**Ключевые слова:** моноциты, метаболиты, экстракт зверобоя, масло кориандра, интерлейкины, цитокины.

## **Abstract**

This study aimed to investigate the immunotropic effects of a pharmaceutical composition based on metabolites of a probiotic strain and plant components of various origins on human monocytes *in vitro*. The authors proposed using exometabolites of *S. boulardii* as the basis of all proposed formulations for the regeneration of human epithelial cells. The compositions included St. John's wort extract and coriander oil. The effectiveness of these pharmaceutical compositions was evaluated using monocytes isolated from adult humans. Mononuclear cells (MNCs) were isolated by gradient centrifugation. Monocytes were seeded into 24-well plates, co-cultured with the studied compositions (experiment) and without compositions (control). Monoclonal antibodies were used to identify the surface markers of the monocyte/macrophage lineage. Phenotypic analysis of monocytes was performed using a CytoFLEX flow cytometer. The M2 phenotype was characterized using CD204, CD163, and CD206 antibodies, while the M1 phenotype was assessed using CD80 and CD86 antibodies. It was experimentally proved that co-cultivation with St. John's wort extract induced cultured monocytes to acquire the M1 phenotype, while a significant increase in the expression of all surface markers for TLR4, CD80, and CD86 was observed. In contrast, coriander extract significantly suppressed the expression of M2 phenotype markers compared with unstimulated cells. The percentage of M2 monocytes of the CD204+, CD206+, and CD163+ phenotypes was increased after co-cultivation with both oil and after co-cultivation with *S. boulardii* metabolites for all the studied markers. Exposure to coriander oil and mixture No. 1 significantly reduced the gene expression of all M1 markers: TLR4, CD80, CD86. The lowering effect of M1 marker expression persisted after the addition of *S. boulardii* metabolites only for TLR4 and CD86 compared with the control. A subpopulation of monocytes of the TLR4+, CD204+, CD206+, CD163+ phenotype, coexpressing the M1 and M2 polarization markers was detected during co-cultivation with mixtures of both 2 and 3. The percentage of hybrid TLR4 +M2 monocytes was significantly higher in mixture 2 compared with mixture 3 ( $p<0.001$  and  $p<0.05$ , respectively). Thus, the various mixtures studied

cause polarization of monocytes in M1/M2, depending on the composition of the composition, which will allow it to be recommended for use in cosmetology and potentially medical practice, depending on the etiology of the disease.

**Keywords:** monocytes, metabolites, St. John's wort extract, coriander oil, interleukins, cytokines.

## 1 Введение

Возможность использования краткосрочной культуры моноцитов, фибробластов, полиморфноядерных лейкоцитов, выделенных из периферической донорской крови, для оценки биологической активности различных типов биоразлагаемых полимерных частиц, волокнистых и пленочных субстратов микро- и наноразмеров, фуллеренов, различных фармацевтических композиций потенциально разрабатывается в настоящее время. Бесклеточные супернатанты микроорганизмов обладают широким спектром разнообразных иммунологических эффектов. В литературе имеются сообщения о том, что метаболиты пробиотических штаммов обладают как противовоспалительными, так и провоспалительными свойствами [1].

Моноциты представляют собой пластичные клетки, способные переключать свой фенотип в ответ на стимулы и сигналы микроокружения [6]. На основании экспрессии маркеров клеточной поверхности, продукции специфических цитокинов и биологической активности клеток было описано две основные субпопуляции моноцитов: классически активированные или воспалительные M1 и альтернативно активированные или противовоспалительные M2. Парадигма M1/M2 возникла аналогично парадигме Th1/Th2, описанной ранее для Т-хелперов в зависимости от участия в различных типах иммунного ответа [4].

Цель исследования: изучить иммуотропные эффекты фармацевтической композиции на основе метаболитов пробиотического штамма и растительных компонентов различного происхождения на моноциты человека *in vitro*.

## Материалы и методы.

Фармацевтические композиции содержали метаболит, полученный из дрожжей *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) по методике Перуновой Н.Б. с соавт. [2011]. Культивирование *S. boulardii* проводилось на бульоне Шедлера при 37°C в течение 24 часов. Стерильность супернатантов проверяли путём посева на 5% кровяной агар с последующим инкубированием при 37°C в

течение 24 ч. Полученный экзометаболит *S. boulardii* являлся основой всех предлагаемых составов для регенерации эпителиоцитов человека. В композицию No1 добавляли 7% масла кориандра от общего объема. Фармацевтическая композиция No 2 содержала 0,7 мл экстракта травы зверобоя продырявленного. Вариант No 3 содержал сочетанное произведение масла кориандра и травы зверобоя продырявленного. Отдельно исследовали стерильные бесклеточные супернатанты *S.boulardii*, масло кориандра и экстракт травы зверобоя. Эффективность полученных фармацевтических средств оценивали на моноцитах взрослого человека.

В исследование были включены 6 человек условно здоровых лиц без острой соматической патологии на момент обследования, (3 мужчин и 3 женщин, средний возраст  $34 \pm 14$  лет). Исследования выполнялись в день забора крови. Мононуклеарные клетки (МНК) выделяли методом градиентного центрифугирования (400g) в градиенте плотности фиколл-верографин («Pharmacia», Швеция)  $\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$ . Оценку иммуномодулирующей активности фармацевтических композиций проводили на модели клеток врожденного и адаптивного иммунитета в эксперименте *in vitro* [2]. Моноцитарную фракцию получали, используя способность клеток моноцитарно-макрофагального ряда прилипать к стеклу и пластику. Для этого суспензию МНК в концентрации  $2 \times 10^6$  кл/мл культивируют в полной культуральной среде RPMI-1640 с добавлением 10% инактивированной эмбриональной телячьей сыворотки («Sigma-Aldrich», США) и 80 мкг/мл гентамицина, в  $\text{CO}_2$  инкубаторе при  $37^\circ \text{C}$  в атмосфере 5%  $\text{CO}_2$ . Через 40 мин собирали не прилипающие клетки, а прилипающие клетки (моноциты) снимали со дна чашки охлажденным ( $4-6^\circ \text{C}$ ) раствором Версена, который заливали по 1 мл в чашку сразу после удаления надосадочной жидкости. Через 1-2 мин собирали моноциты, помещали в силиконированные центрифужные пробирки. Центрифугировали при 200 g в течение 10 мин. Удаляли надосадочную жидкость и моноциты ресуспендировали в полной культуральной среде. Моноциты высевали в количестве  $1 \times 10^6$  в 24-луночные



планшеты сокультивировали с исследуемыми композициями (опыт) и без добавления композиций (контроль). Культивировали в полной культуральной среде в CO<sub>2</sub> инкубаторе при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> в течение 24-часов. Фенотипический анализ моноцитов проводили с помощью проточного цитофлуориметра CytoFLEX (Beckman Coulter, США). Для этого 100 мкл моноциты инкубировали в течение 30 минут с 10 мкл моноклональных антител. Для идентификации поверхностных маркеров линии моноцитов/макрофагов использовались моноклональные антитела (Beckman Coulter, США) CD14. Характеристика фенотипа M2 проводилась с использованием антител CD204, CD163 и CD206, тогда как фенотип M1 исследовался с использованием антител CD80 и CD86.

## Результаты и обсуждения.

Макрофаги представляют собой гетерогенную популяцию клеток, играющую важную роль в защитных механизмах и гомеостазе. Макрофаги M1 характеризуются повышенным уровнем экспрессии костимулирующих молекул CD80 и CD86 и толл-подобного рецептора 4 (TLR4). Этот тип макрофагов склонен вырабатывать провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF)-α, интерлейкин (IL)-1β и IL-6, а также вырабатывать оксид азота (NO) или реактивные кислородные интермедиаты (ROI) для защиты от патогенов [5]. Напротив, поляризованные макрофаги M2 экспрессируют высокие уровни поверхностных маркеров CD 204, CD 163 и CD 206. А также способствуют выработке противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, трансформирующий фактор роста β (TGF-β), и вырабатывают полиамины и пролин, которые способствуют разрешению воспаления и восстановлению тканей [6].

Экспериментально доказано, что сокультивирование с экстрактом зверобоя индуцировало культивируемые моноциты к приобретению фенотипа M1, при этом наблюдалось достоверное повышение экспрессии всех поверхностных маркеров для TLR4 (p<0,05), а также CD80 и CD86 (p<0,01) по сравнению с нестимулированными клетками. В то же время экстракт зверобоя

значительно подавлял экспрессию маркеров фенотипа M2 по сравнению с нестимулированными CD163 и CD206 ( $p < 0,01$ ), CD204 ( $p < 0,05$ ). Процентное соотношение моноцитов M2 фенотипа CD204+, CD206+, CD163+ было значительно увеличено после совместного культивирования как с маслом кориандра по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$  соответственно), так и после сокультивирования с метаболитами *S. boulardii* ( $p < 0,01$ ) для всех исследуемых маркеров. Аналогичный ответ наблюдался при добавлении смеси 1, где одним из компонентов является масло кориандра (CD163, CD204 и CD206 ( $p < 0,05$ ) по сравнению с необработанными). Как воздействие масла кориандра, так и смеси 1 значительно снизило экспрессию генов всех маркеров M1: TLR4, CD80, CD86 ( $p < 0,01$  по сравнению с необработанными). Понижающий эффект экспрессии маркеров M1 сохранялся после добавления метаболитов *S. boulardii* только для TLR4 и CD 86 по сравнению с контролем ( $p < 0,05$  для обоих маркеров). Моноциты («гибридные» моноциты), коэкспрессирующие маркеры поляризации M1 и M2, наблюдались при сокультивировании со смесями 2, и 3. Процент циркулирующих гибридных TLR4 + M2 был обнаружен значительно выше в смеси 2 по сравнению со смесью 3 ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно) и с гиперплазией хрящевых клеток (для обеих популяций клеток).

**Вывод.** Исследуемые смеси вызывают поляризацию моноцитов в M1/M2 в зависимости от состава композиции. В этой связи их можно рекомендовать к использованию в косметологии и, возможно, в лечебной практике, в зависимости от этиологии заболевания и желаемого исхода.

**Благодарности.** Коллектив авторов выражает благодарность ректору Тюменского ГМУ И.М. Петрову, проректору по научно-исследовательской работе и инновационной политике Е.Б. Храмовой.

## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДАННЫЕ

### Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

**Николенко Марина Викторовна**, д.б.н., профессор кафедры микробиологии  
ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России;

заведующий лабораторией микробиома, регенеративной медицины и  
клеточных технологий Тюменского ГМУ;

адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д.54;

телефоны: 8(3452)69-07-82 / 89058233790;

e-mail: nikolenko-marina@mail.ru

**Nikolenko Marina Victorovna**, D.Sc. (Biology), Professor of Microbiology  
Department, Tyumen State Medical University;

Head of the Laboratory of Microbiome, Regenerative Medicine and Cellular  
Technologies of Tyumen State Medical University;

address: 625023, Russian Federation, Tyumen, Odesskaya str., 54;

telephones: 8(3452)69-07-82 / 89058233790;

e-mail: nikolenko-marina@mail.ru

### Блок 2. Информация об авторах

**Костоломова Е.Г.**, к.б.н., доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО  
Тюменского ГМУ Минздрава России;

e-mail: lenakost@mail.ru

**Kostolomova E.G.**, Ph.D. of Biological Sciences, Associate Professor of the  
Microbiology Department, Tyumen State Medical University;

e-mail: lenakost@mail.ru

**Сивкова Д.С.**, ассистент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО Тюменский  
ГМУ Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории  
микробиома, регенеративной медицины и клеточных технологий Тюменского  
ГМУ;

e-mail: dasivkova@yandex.ru

**Sivkova D.S.**, Assistant of the Department of Microbiology Tyumen State Medical University, Junior researcher of the Laboratory of Microbiome, Regenerative Medicine and Cellular Technologies of Tyumen State Medical University; e-mail: dasivkova@yandex.ru

**Борисенок А.И.**, к.фарм.н., доцент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России;  
e-mail; Borisenok\_A@mail.ru

**Borisenok A.I.**, Ph.D. of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Microbiology Tyumen State Medical University;  
e-mail; Borisenok\_A@mail.ru

**Барышникова Н.В.**, старший преподаватель кафедры микробиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, Россия;  
e-mail: barnv7600@mail.ru

**Baryshnikova N. V.**, Senior Lecturer of the Department of Microbiology Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation;  
e-mail: barnv7600@mail.ru

**Малишевская О.И.**, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтических дисциплин ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России;  
e-mail: olgaivan1988@yandex.ru

**Malishevskaya O.I.**, Ph.D. of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Disciplines, Tyumen State Medical University;  
e-mail: olgaivan1988@yandex.ru

**Васева Е.М.**, к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтических дисциплин ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России;  
e-mail: yuga-21@yandex.ru

**Vaseva E.M.**, Ph.D. of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Disciplines, Tyumen State Medical University;  
e-mail: yuga-21@yandex.ru

**Приходько Ю.С.**, ассистент кафедры фармацевтических дисциплин ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России;  
e-mail: 2690-1998@mail.ru

**Prikhodko Yu.S.**, Assistant of the Department of Pharmaceutical Disciplines, Tyumen State Medical University;  
e-mail: 2690-1998@mail.ru

**Блок 3. Метаданные статьи**

КУЛЬТУРА МОНОЦИТОВ КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ IN VITRO  
MONOCYTE CULTURE AS A MODEL FOR IN VITRO TESTING OF  
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS IN VITRO

**Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ТЕСТ КОМПОЗИЦИЙ НА МОНОЦИТАХ  
TESTING OF COMPOSITIONS ON MONOCYTE

**Ключевые слова:** моноциты, метаболиты, экстракт зверобоя, масло кориандра, интерлейкины, цитокины.

**Keywords:** monocytes, metabolites, St. John's wort extract, coriander oil, interleukins, cytokines.

Иммунологические чтения в Челябинске 2025.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 0.

29.03.2025

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

| Порядковый номер ссылки | Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные                                                                                                                                                                                                                  | ФИО, название публикации и источника на английском                                                                                                                                                                                                                                                                     | Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или ее doi.                                                                                                                                                                        |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                       | Барышникова Н.В., Васева Е.М., Сивкова Д.С. и др. Влияние композиционного состава на основе экзометаболитов <i>Saccharomyces boulardii</i> в отношении патогенных и персистентных свойств грибов рода <i>Candida</i> // Российский иммунологический журнал –2024. – Т. 27. – № 3, – С. 493-498. | Baryshnikova N.V., Vaseva E.M., Sivkova D.S. et al. The influence of a composition based on exometabolites of <i>Saccharomyces boulardii</i> in relation to the pathogenic and persistent properties of fungi of the genus <i>Candida</i> // Russian Journal of Immunology. – 2024. – Vol. 27. – no. 3. – pp. 493-498. | URL:<br><a href="https://rusimmun.ru/jour/article/view/16693">https://rusimmun.ru/jour/article/view/16693</a><br>DOI:<br><a href="https://doi.org/10.46235/1028-7221-16693-TIO">https://doi.org/10.46235/1028-7221-16693-TIO</a> |
| 2                       | Костоломова Е.Г., Тимохина Т.Х., Перунова Н.Б., и др. Оценка иммуномодулирующей                                                                                                                                                                                                                 | Kostolomova E.G., Timokhina T.Kh., Perunova N.B., et al. In vitro evaluation of immunomodulatory activity of                                                                                                                                                                                                           | URL:<br><a href="https://rusimmun.ru/jour/article/view/1133">https://rusimmun.ru/jour/article/view/1133</a>                                                                                                                      |

|   |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   | активности Bifidobacterium bifidum 791 на модели клеток врожденного и адаптивного иммунитета в эксперименте in vitro // Российский иммунологический журнал. – 2022. – Т. 25. – № 2. – С. 213-218 | Bifidobacterium bifidum 791 in the cell model of innate and adaptive immunity // Russian Journal of Immunology. – 2022. – Vol. 25. – no. 2. – pp. 213-218.                                 | DOI:<br><a href="https://doi.org/10.46235/1028-7221-1133-IVE">https://doi.org/10.46235/1028-7221-1133-IVE</a>                                                                                                                                                                                                  |
| 3 |                                                                                                                                                                                                  | Rath M, Müller I, Kropf P, et al. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages // Frontiers in Immunology. – 2014. Vol. 5. – pp. 1-10. | URL:<br><a href="https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2014.00532/full">https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2014.00532/full</a><br>DOI:<br><a href="https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00532">https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00532</a> |
| 4 |                                                                                                                                                                                                  | Tuzlak S, Dejean AS, Iannaccone M, et al. Repositioning T <sub>H</sub> cell polarization from single cytokines to complex help //                                                          | URL:<br><a href="https://www.nature.com/articles/s41590-021-01009-w">https://www.nature.com/articles/s41590-021-01009-w</a><br>DOI:                                                                                                                                                                            |

|   |  |                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |  | Nature Immunology. – 2021. – no. 22. – pp. 1210-1217.                                                                                                                                                             | <a href="https://doi.org/10.1038/s41590-021-01009-w">https://doi.org/10.1038/s41590-021-01009-w</a>                                                                                                                                                                                          |
| 5 |  | Fernando M.R., Reyes J.L., Iannuzzi J., et al. The Pro-Inflammatory Cytokine, Interleukin-6, Enhances the Polarization of Alternatively Activated Macrophages // PloS one. – 2014. – Vol. 9. – no. 4. – pp. 1-12. | URL:<br><a href="https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0094188">https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0094188</a><br>DOI:<br><a href="https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094188">https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094188</a> |
| 6 |  | Yang J., Zhang L., Yu C. et al. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases // Biomarker Research. – 2014. – Vol. 2. – no. 1. – pp. 1-9.    | URL:<br><a href="https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/2050-7771-2-1#citeas">https://biomarkerres.biomedcentral.com/articles/10.1186/2050-7771-2-1#citeas</a><br>DOI:<br><a href="https://doi.org/10.1186/2050-7771-2-1">https://doi.org/10.1186/2050-7771-2-1</a>         |