



<https://doi.org/10.34883/PI.2025.15.1.020>
УДК 617.77-002:616-612.11



Фролов А.М.¹, Фролов М.А.¹, Казанцева Э.П.¹ ✉, Исрафилова А.Ф.¹, Керимов Э.Э.¹, Раджабова А.Н.¹, Козак А.С.¹, Матвеева В.В.¹, Хасанов Х.Н.¹, Соломина Д.Д.², Рабаданова Д.А.², Алиева М.И.², Сухачева А.А.², Колесников И.А.², Койчакаева С.М.², Аверьянова А.Д.²

¹ Медицинский институт Российского университета дружбы народов, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Изменение состава слезной жидкости при хроническом блефарите

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Фролов А.М. – концепция исследования, написание текста; Фролов М.А. – концепция исследования, рецензирование; Казанцева Э.П. – сбор материала, написание текста; Исрафилова А.Ф. – обзор литературы, редактирование текста; Керимов Э.Э. – сбор материала, анализ данных; Раджабова А.Н., Алиева М.И. – анализ и интерпретация данных; Козак А.С., Хасанов Х.Н. – редактирование текста, критический пересмотр; Матвеева В.В. – обзор литературы, интерпретация данных; Соломина Д.Д. – надзор за качеством исполнения, сбор материала; Рабаданова Д.А. – обзор литературы, написание текста; Сухачева А.А. – надзор за качеством исполнения, статистический анализ; Колесников И.А. – написание текста, статистический анализ; Койчакаева С.М. – редактирование текста, оформление рукописи; Аверьянова А.Д. – интерпретация данных, оформление рукописи.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Подана: 15.01.2025

Принята: 24.02.2025

Контакты: eli_fadeeva@inbox.ru

Резюме

Блефарит представляет собой двухстороннее воспаление краев век и характеризуется хроническим течением. Оно встречается в 15–20% случаев у пациентов, обращающихся на прием к офтальмологам. При блефаритах наблюдается дисфункция мейбомиевых желез, что приводит к затруднению выведения их секрета и возникновению гипер- или гипосекреции, а также рубцеванию выводных протоков. При патологии секреции происходит изменение в белковом профиле слезы, это может проявляться как повышением одних, так и снижением уровня других белков, появлением новых компонентов или изменением их соотношения. Изменение белкового профиля слезы может быть одним из показателей наличия патологии секреции и служить важной информацией для диагностики и лечения.

Дисбаланс в выработке цитокинов имеет потенциал нарушить существующую интеграцию в локальной системе, что в итоге может привести к патологическому процессу регенерации. Оценка уровня цитокинов в слезной жидкости пациентов с блефаритом дает большую точность в выявлении изменений, происходящих в конъюнктиве век и самом глазном яблоке. Особенно повышение таких цитокинов, как IL-1, IL-8, IL-17 и MCP-1, имеет высокую патогенетическую значимость.

Ключевые слова: хронический блефарит, слезная жидкость, IL-1, IL-8, IL-17, MCP-1

Frolov A.¹, Frolov M.¹, Kazantceva E.¹ ✉, Israfilova A.¹, Kerimov E.¹, Radzhabova A.¹, Kozak A.¹, Matveeva V.¹, Hasanov H.¹, Solomina D.², Rabadanova D.², Alieva M.², Suhacheva A.², Kolesnikov I.², Kojchakaeva S.², Averyanova A.²

¹ Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Changes in the Composition of Lacrimal Fluid in Chronic Blepharitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Frolov A. – conceptualization, text writing; Frolov M. – conceptualization, review; Kazantceva E. – data collection, text writing; Israfilova A. – literature review, text editing; Kerimov E. – data collection, data analysis; Radzhabova A., Alieva M. – data analysis, data interpretation; Kozak A., Hasanov H. – text editing, critical revision; Matveeva V. – literature review, data interpretation; Solomina D. – supervision, data collection; Rabadanova D. – literature review, text writing; Suhacheva A. – supervision, statistical analysis; Kolesnikov I. – text writing, statistical analysis; Kojchakaeva S. – text editing, manuscript design; Averyanova A. – reviewing, manuscript design.

Funding: the study had no sponsorship support.

Submitted: 15.01.2025

Accepted: 24.02.2025

Contacts: eli_fadeeva@inbox.ru

Abstract

Blepharitis is a bilateral inflammation of the eyelid margins and is characterized by a chronic course. It occurs in 15–20% of cases in patients of ophthalmologists. Blepharitis is characterized by dysfunction of the meibomian glands, which leads to difficulty in removing their secretion and the occurrence of hyper- or hyposecretion, as well as scarring of the excretory ducts. In case of secretion pathology, a change in the protein profile of tears occurs, this can manifest itself as an increase in some and a decrease in the level of others, the appearance of new components or a change in their ratio. A change in the protein profile of tears can be one of the indicators of the presence of secretion pathology and serve as important information for diagnosis and treatment.

An imbalance in the production of cytokines has the potential to disrupt the existing integration in the local system, which, ultimately, can lead to a pathological regeneration process. Evaluation of cytokine levels in the lacrimal fluid of patients with blepharitis provides greater accuracy in identifying changes occurring in the conjunctiva of the eyelids and the eyeball itself. In particular, an increase in such cytokines as IL-1, IL-8, IL-17 and MCP-1 has a high pathogenetic significance.

Keywords: chronic blepharitis, lacrimal fluid, IL-1, IL-8, IL-17, MCP-1

■ ВВЕДЕНИЕ

Блефарит представляет собой двухстороннее воспаление краев век и характеризуется хроническим течением. Оно встречается в 20–40% случаев у пациентов, обращающихся на прием к офтальмологам [1, 2]. При блефаритах наблюдается дисфункция мейбомиевых желез, что приводит к затруднению выведения их секрета и возникновению гипер- или гипосекреции, а также рубцеванию выводных протоков.



Такие изменения ведут к различным проблемам со слезной жидкостью и могут вызывать неприятные симптомы [3, 4].

Изменение белкового профиля слезы является одним из показателей наличия патологии секреции. Секрет мейбомиевых желез состоит из различных белков, и, когда происходит нарушение функции этих желез, происходят изменения в белковом профиле слезы [5, 6]. Это может проявляться как повышением одних, так и снижением уровня других белков, появлением новых компонентов или изменением их соотношения [6].

Изменение белкового профиля имеет большое значение, так как это может служить важной информацией для диагностики и лечения блефарита. Анализ слезы позволяет определить наличие патологических изменений и выбрать наиболее эффективные методы лечения [7]. Понимание этих изменений помогает офтальмологам использовать индивидуальные подходы в лечении блефарита, учитывая особенности каждого пациента.

Дисбаланс в выработке цитокинов может нарушить существующую интеграцию в локальной системе, что в итоге может привести к патологическому процессу регенерации [8]. Оценка уровня цитокинов в слезной жидкости пациентов с блефаритом дает большую точность в выявлении изменений, происходящих в конъюнктиве век и самом глазном яблоке. В исследовании некоторых авторов [14, 15, 19] приведены конкретные примеры повышения уровня цитокинов в слезной жидкости, таких как IL-1, IL-8, IL-17 и MCP-1 в исследовании пациентов с хроническим блефаритом, так как они имеют высокую патогенетическую значимость, именно их мы решили рассмотреть в нашем обзоре более подробно.

■ ЦИТОКИНЫ

Цитокины выполняют свои функции путем связывания с клеточными рецепторами на целевых клетках, что активирует различные сигнальные пути и вызывает разнообразные биологические ответы [1]. Некоторые цитокины могут усиливать или угнетать активность других цитокинов, что в итоге регулирует иммунные и воспалительные процессы в организме. Важно отметить, что дисбаланс цитокиновой системы может привести к развитию различных заболеваний, включая аутоиммунные и воспалительные заболевания, а также рак. Поэтому исследования в области цитокинов и их регуляции имеют большое значение для разработки новых методов диагностики и лечения различных патологий.

Кроме того, цитокины играют важную роль в процессах регенерации тканей при травмах и заболеваниях. Они способствуют активации клеток – участников регенерации, стимулируют процессы роста и деления клеток, что помогает восстановлению поврежденных тканей [1].

Исследования в области цитокинов продолжают развиваться, и новые открытия в этой области могут привести к созданию инновационных методов лечения различных заболеваний, улучшению диагностики и прогнозирования исхода пациентов. Важно продолжать изучение цитокинов и их роли в организме, чтобы лучше понимать их функции и использовать эти знания в практической медицине [1].

Интерлейкины (ИЛ) – это группа цитокинов, секреторные регуляторные белки, обеспечивающие медиаторные взаимодействия в иммунной системе и связь ее с другими системами организма. Среди широкого спектра интерлейкинов наиболее

изучены в офтальмологии про- и противовоспалительные интерлейкины. Интерлейкин-1 (IL-1) является активатором Т-, В- клеток, индуктором белков острой фазы воспаления. Противовоспалительные цитокины IL-1, интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли альфа (ФНО) принимают участие в индукции и дальнейшем развитии процессов воспаления и повреждения тканей. Интерлейкин-4 является мощным ростовым фактором для В-лимфоцитов, способствует активации и размножению находящихся клеток, усиливает выработку IgE и IgG. Интерлейкин-10 является иммуносупрессивным цитокином, стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, синтез IgM и IgA. Противовоспалительные цитокины играют важную роль в регуляции воспалительных процессов в организме. Интерлейкин-1 и интерлейкин-8, например, способствуют активации иммунных клеток и индуцируют процессы воспаления. Фактор некроза опухоли альфа также участвует в противовоспалительной реакции, вызывая апоптоз клеток и подавляя рост опухолевых клеток.

Интерлейкин-4 и интерлейкин-10, с другой стороны, оказывают противовоспалительное действие, снижая активность иммунной системы и уменьшая воспаление. IL-4 стимулирует рост лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов, что способствует защите организма от инфекций. IL-10 является ключевым цитокином, регулирующим баланс между воспалительными и противовоспалительными процессами.

Изучение интерлейкинов и их роли в регуляции иммунного ответа является важным направлением в медицинском исследовании. Понимание механизмов действия этих цитокинов позволяет разрабатывать новые методы лечения воспалительных заболеваний и улучшать прогнозы для пациентов. В дальнейшем исследования в области интерлейкинов могут привести к разработке инновационных противовоспалительных препаратов и методов терапии, улучшающих качество жизни пациентов.

Интерлейкин-1. Интерлейкин-1 – первый открытый интерлейкин, который стал одним из ключевых объектов исследований в области иммунологии. Его открытие произошло в период с 1943 по 1948 год, благодаря трудам Menkin и Beeson, которые проводили исследования на клетках перитонеального экссудата кроликов [9]. Полученные результаты подтвердили, что данный белок способен вызывать повышение температуры и контролировать активность лейкоцитов. Интерлейкин-1 представляет собой белковый цитокин, который играет важную роль в регуляции иммунной системы организма. Этот белок влияет на процессы воспаления, участвует в активации иммунных клеток, а также принимает участие в регуляции образования антител и других клеточных реакций [10, 11]. Интегрированные исследования в области иммунологии продолжают привлекать внимание научного сообщества. В частности, разработка защитной иммунной реакции на внедрение патогена является одной из ключевых задач в области борьбы с инфекционными заболеваниями [12]. В этом контексте продукция IL-1 играет важную роль в активации и регуляции противоинфекционного иммунитета. Интересно отметить, что в плазме крови здоровых людей обычно не обнаруживается IL-1 [13]. Это свидетельствует о том, что в нормальных условиях этот цитокин не является основным компонентом иммунной ответной реакции. Однако его роль становится более значимой при воздействии патогенных микроорганизмов.

Открытие интерлейкина-1 стало прорывом в исследовании иммунологии, разбудившим интерес ученых и открывшим новые горизонты в изучении иммунных реакций организма. Благодаря полученным данным, были разработаны новые



методы исследования иммунной системы, что привело к появлению новых методов диагностики заболеваний, в том числе и глазных. Так, в исследовании Стеблюк А.Н. и соавт. [14] проводилась сравнительная оценка состояния цитокинового профиля слезной жидкости глаз пациентов в клинике традиционного лечения демодекозного блефарита, где наблюдалось повышение концентрации IL-1 β у данных пациентов до $0,94 \pm 0,12$ пкг/мл. В исследовании Jee Taek Kim и соавт. [15] цитокинов в слезной жидкости пациентов с блефаритом наблюдалось значение IL-1 β 775 пг/мл. Данные по сравнению значений IL-1 β у пациентов с нормой (без хронического блефарита) разнятся в различных источниках.

Интерлейкин-1 занял заслуженное место в области исследований иммунологии. Этот белок открывает новые перспективы в диагностике и понимании работы нашей иммунной системы. И, как оказалось, орган зрения также не является исключением. Пациенты с воспалительными заболеваниями век (блефаритами) показывают повышенное содержание цитокинов в слезе. Это говорит о наличии активного воспалительного процесса.

Интерлейкин-8 (IL-8). Интерлейкин-8 – один из ключевых провоспалительных хемокинов, который образуется в организме макрофагами, а также эпителиальными и эндотелиальными клетками [16]. Этот цитокин играет важную роль в регуляции иммунной системы и воспалительных процессов. Он был впервые обнаружен в конце 1980-х годов и с тех пор стал объектом активного исследования и научного интереса. В первую очередь, интерлейкин-8 привлекает нейтрофилы – клетки иммунной системы, которые играют ключевую роль в борьбе с инфекциями. Кроме того, интерлейкин-8 стимулирует активацию и миграцию других иммунных клеток, таких как моноциты и эозинофилы [17, 18]. Он также участвует в регуляции воспаления, контролируя проницаемость сосудистой стенки и приток иммунных клеток в очаг воспаления. Однако, кроме своей полезной функции в иммунной системе, интерлейкин-8 может играть роль в развитии различных патологических процессов. Увеличение уровня IL-8 наблюдается при хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона и псориаз. В исследовании слезной жидкости IL-8 также обнаруживается при различных воспалительных заболеваниях глаза, например, в исследовании Стеблюк А.Н. и соавт. [14] в цитокиновом профиле слезной жидкости глаз пациентов с хроническим блефаритом концентрации IL-8 у данных пациентов составляет $157,8 \pm 11,32$ пкг/мл. Jing-Feng Huang с соавт. [19] в своем исследовании оценивали биомаркеры слезной жидкости при синдроме сухого глаза. Из 33 обнаруженных маркеров наблюдалась хорошая повторяемость с 25 маркерами, которые имели внутриклассовые коэффициенты корреляции (ВКЭ) в диапазоне от 0,85 до 0,60. В оставшихся 8 случаях значения ВКЭ были ниже 0,60. Было обнаружено, что два маркера, антагонист рецепторов IL-1 и IL-8, имели корреляцию с клиническими показателями с абсолютными коэффициентами частичной корреляции выше 0,40.

Интерлейкин-17 (IL-17). Интерлейкин-17a (IL-17a) является провоспалительным цитокином, который выделяется активированными Т-лимфоцитами [20]. Ген IL-17 был впервые обнаружен в Т-клетках почек мышей в 1993 году. После открытия специфического рецептора к этому белку в 1995 году он был классифицирован как интерлейкин. IL-17 играет важную роль в защите организма от внеклеточных бактериальных и грибковых инфекций [21, 22]. Однако избыточное образование этого белка связано

с иммуновоспалительными и аутоиммунными заболеваниями [23]. IL-17 стал значимой терапевтической целью при лечении различных хронических воспалительных заболеваний человека [24].

В исследовании Jee Taek Kim и соавт. [15] цитокинов в слезной жидкости пациентов с блефаритом наблюдалось увеличение IL-17 до $1907,8 \pm 861,0$. В данном исследовании были взяты во внимание тринадцать глаз с демодекозным блефаритом. Результаты исследования демонстрируют, что клинические проявления глазного демодекоза значительно уменьшаются после искоренения демодекса, а уровни разрывов межклеточных сигнальных молекул IL-1 β и IL-17 значительно снижаются. После проведения лечения также было выявлено статистически значимое снижение концентраций IL-1 β ($p=0,001$) и IL-17 ($p=0,001$).

Моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1). Моноцитарный хемотактантный протеин-1 (MCP-1) – это один из множества хемотаксических цитокинов, которые играют важную роль в миграции лейкоцитов в область воспаления [25]. Хемотаксис – это процесс направленного движения клеток в ответ на определенные сигналы в их окружении. В случае воспаления MCP-1 выполняет функцию аттрактанта, привлекая моноциты и макрофаги в зону повреждения [26, 27]. Эти клетки, в свою очередь, являются важными участниками иммунной реакции и выполняют множество функций, направленных на «ремонт» и восстановление поврежденной ткани. MCP-1 играет ключевую роль в регуляции воспалительных процессов, которые могут возникать в организме в ответ на различные стрессоры. Понимание механизмов действия и регуляции MCP-1 является важным аспектом исследования воспаления и его последствий [28–30].

Высокий уровень MCP-1 у лиц с хроническим блефаритом при отравлении серной горчицей был изучен в исследовании, проведенном Tooba Ghazanfari и соавторами [31]. В ходе исследования было обнаружено, что уровень данного белка не изменялся у лиц, страдающих от отравления, однако был выше нормы. Данная работа имеет большое значение, так как она свидетельствует о возможной связи между хроническим блефаритом и уровнем MCP-1. Однако необходимы дополнительные исследования для подтверждения этих результатов и выявления точного механизма влияния хронического блефарита на уровень MCP-1. Тем не менее, эти результаты указывают на потенциальное значение MCP-1 в диагностике и лечении хронического блефарита.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ слезной жидкости играет важную роль в диагностике и лечении патологий глазного аппарата. Он позволяет определить наличие патологических изменений и выбрать наиболее эффективные методы лечения. Дисбаланс цитокинов в слезе является одним из ключевых аспектов при диагностике хронического блефарита. Повышенные уровни цитокинов, таких как IL-1, IL-8, IL-17 и MCP-1, указывают на наличие воспалительного процесса, а также на хроническую форму заболевания при нарастании их концентрации. Определение содержания цитокинов в слезной жидкости является важным достижением в диагностике и выборе индивидуального лечения для таких пациентов.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Simbirtsev A., Totolyan A. Cytokines in laboratory diagnostics. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2015;2:82–98.
2. Pflugfelder S.C., Karpecki P.M., Perez V.L. Treatment of blepharitis: recent clinical trials. *Ocul Surf*. 2014;12(4):273–284. doi: 10.1016/j.jtos.2014.05.005
3. Jackson W.B. Blepharitis: current strategies for diagnosis and management. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(2):170–179. doi: 10.1139/i08-016
4. Khoo P., Ooi K.G., Watson S. Effectiveness of pharmaceutical interventions for meibomian gland dysfunction: An evidence-based review of clinical trials. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019;47(5):658–668. doi: 10.1111/ceo.13460
5. Slepova O., Ereemeeva E., Ryabina M., Sorozhkina E. Cytokines in lacrimal fluid and blood serum as early biomarkers of age-related macular degeneration. *Medical Immunology*. 2015;17(3):245–252.
6. Ketlinsky S., Simbirtsev A. *Cytokines*. SPb.: FOLIO. 2008:497–533.
7. Slepova O. Pathogenetic role of cytokines in various eye diseases as a basis for prognosis and choice of immunocorrective treatment tactics. *Russian Ophthalmological Journal*. 2008;1(3):36–42.
8. Nassar K., Grisanti S., Elfar E., Lücke M., Lücke M., Grisanti S. Serum cytokines as biomarkers for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(5):699–704. doi: 10.1007/s00417-014-2738-8
9. Apostolakis S., Vogiatzi K., Krambovitis E., Spandidos D.A. IL-1 cytokines in cardiovascular disease: diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2008;6(2):150–158. doi: 10.2174/187152508783955006
10. Verstrepen L., Bekaert T., Chau T.L., Tavernier J., Chariot A., Beyaert R. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(19):2964–2978. doi: 10.1007/s00018-008-8064-8
11. Finlay B.B., McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell*. 2006;124(4):767–782. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.034
12. Khaitov R. *Immunology: textbook*. M.: GEOTAR-Media, 2011. 521 p.
13. Ogle C.K., Mao J.X., Wu J.Z., Ogle J.D., Alexander J.W. The 1994 Lindberg Award. The production of tumor necrosis factor, interleukin-1, interleukin-6, and prostaglandin E2 by isolated enterocytes and gut macrophages: effect of lipopolysaccharide and thermal injury. *J Burn Care Rehabil*. 1994;15(6):470–477.
14. Steblyuk A., Kolesnikov A., Gunter V., et al. The level of local cytokine production in the clinic of traditional treatment of demodicosis blepharitis and in conditions of using eyelid cryotherapy. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;6:129–133.
15. Kim J.T., Lee S.H., Chun Y.S., Kim J.C. Tear cytokines and chemokines in patients with Demodex blepharitis. *Cytokine*. 2011;53(1):94–99. doi: 10.1016/j.cyto.2010.08.009
16. Baggiolini M., Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS Lett*. 1992;307(1):97–101. doi: 10.1016/0014-5793(92)80909-z
17. Jafri M., Li L., Liang B., Luo M. The Effect of Heparin and Other Exogenous Glycosaminoglycans (GAGs) in Reducing IL-1 β -Induced Pro-Inflammatory Cytokine IL-8 and IL-6 mRNA Expression and the Potential Role for Reducing Inflammation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024;17(3):371. Published 2024 Mar 14. doi: 10.3390/ph17030371
18. Wiegand P., Lupu L., Hüttmann N., et al. Epitope Identification and Affinity Determination of an Inhibiting Human Antibody to Interleukin IL8 (CXCL8) by SPR-Biosensor-Mass Spectrometry Combination. *J Am Soc Mass Spectrom*. 2020;31(1):109–116. doi: 10.1021/jasms.9b00050
19. Huang J.F., Zhang Y., Rittenhouse K.D., Pickering E.H., McDowell M.T. Evaluations of tear protein markers in dry eye disease: repeatability of measurement and correlation with disease [published correction appears in Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012 Nov;53(11):7168]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(8):4556–4564. Published 2012 Jul 9. doi: 10.1167/iovs.11-9054
20. Rouvier E., Luciani M.F., Mattéi M.G., Denizot F., Golstein P. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol*. 1993;150(12):5445–5456.
21. Yao Z., Fanslow W.C., Seldin M.F., et al. Herpesvirus Saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity*. 1995;3(6):811–821. doi: 10.1016/1074-7613(95)90070-5
22. Fossiez F., Djossou O., Chomarat P., et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*. 1996;183(6):2593–2603. doi: 10.1084/jem.183.6.2593
23. Cypowyj S., Picard C., Maródi L., Casanova J.L., Puel A. Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. *Eur J Immunol*. 2012;42(9):2246–2254. doi: 10.1002/eji.201242605
24. Gaffen S.L. Structure and signalling in the IL-17 receptor family [published correction appears in Nat Rev Immunol. 2009 Oct;9(10):747]. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(8):556–567. doi: 10.1038/nri2586
25. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(Pt B):107598. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107598
26. Lin J., Kakkar V., Lu X. Impact of MCP-1 in atherosclerosis. *Curr Pharm Des*. 2014;20(28):4580–4588. doi: 10.2174/1381612820666140522115801
27. Zlotnik A., Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity*. 2000;12(2):121–127. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80165-x
28. Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009;29(6):313–326. doi: 10.1089/jir.2008.0027
29. Van Coillie E., Van Damme J., Opdenakker G. The MCP/eotaxin subfamily of CC chemokines. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1999;10(1):61–86. doi: 10.1016/s1359-6101(99)00005-2
30. Montecarlo F.S., Charo I.F. The amino-terminal domain of CCR2 is both necessary and sufficient for high affinity binding of monocyte chemoattractant protein 1. Receptor activation by a pseudo-tethered ligand. *J Biol Chem*. 1997;272(37):23186–23190. doi: 10.1074/jbc.272.37.23186
31. Ghazanfari T., Ghasemi H., Yaraee R., et al. Tear and serum interleukin-8 and serum CX3CL1, CCL2 and CCL5 in sulfur mustard eye-exposed patients. *Int Immunopharmacol*. 2019;77:105844. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105844