



## ОБОЗРЫ ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEW

Обзор

УДК 617.713

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-40-45>

© Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Халимов А.Р., Гилемзянова Л.И., Валишин И.Д., 2024

### Иммунологические аспекты патогенеза кератоконуса (обзор литературы)

М.М. Бикбов, Н.Е. Шевчук, А.Р. Халимов, Л.И. Гилемзянова, И.Д. Валишин

Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

#### РЕФЕРАТ

Кератоконус (КК) – двустороннее и асимметричное заболевание, приводящее к прогрессирующему истончению роговицы с последующим развитием неправильного астигматизма и снижением остроты зрения. Этиология КК до конца не изучена, но в последние годы его стали ассоциировать с воспалением глаза, что подтверждается выявленным повышением локального содержания целого ряда провоспалительных цитокинов и снижением уровней противовоспалительных. Установлено изменение продукции трансформирующих факторов бета, увеличение содержания IgE, а также индуцирование апоптических процессов в клетках роговицы. Изучение характера иммунологического ответа роговицы может помочь в понимании механизмов патогенеза данного заболевания глаз и способствовать более эффективному его лечению.

**Ключевые слова:** кератоконус, цитокины, трансформирующий фактор роста, апоптоз кератоцитов

**Для цитирования:** Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Халимов А.Р., Гилемзянова Л.И., Валишин И.Д. Характер иммунологического ответа роговицы при кератоконусе (обзор литературы). Точка зрения. Восток – Запад. 2024;11(3): 40–45. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-40-45>

**Автор, ответственный за переписку:** Азат Рашидович Халимов, [azrakhal@yandex.ru](mailto:azrakhal@yandex.ru)

Review

### The nature of the immunological response of the cornea in keratoconus (literature review)

M.M. Bikbov, N.E. Shevchuk, A.R. Khalimov, L.I. Gilemzyanova, I.D. Valishin

Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russia

#### ABSTRACT

Keratoconus (KC) is a bilateral and symmetrical disease that leads to progressive thinning of the cornea, followed by the development of abnormal astigmatism and decreased visual acuity. The etiology of KC has not been fully studied, but in recent years it has been associated with inflammation of the eye, which is confirmed by the revealed increase in the local level of pro-inflammatory cytokines and a decrease in anti-inflammatory levels. A change in the production of transforming factors  $\beta$ , an increase in the content of IgE, as well as the induction of apoptic processes in corneal cells were found. Studying the nature of the immunological response of the cornea can help in understanding the mechanisms of pathogenesis of this eye disease and contribute to its more effective treatment.

**Key words:** keratoconus, cytokines, transforming growth factor, keratocyte apoptosis

**For quoting:** Bikbov M.M., Shevchuk N.E., Khalimov A.R., Gilemzyanova L.I., Valishin I.D. The nature of the immunological response of the cornea in keratoconus (literature review). Point of view. East – West. 2024;11(3): 40–45. doi: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2024-3-40-45>

**Corresponding author:** Azat R. Khalimov, [azrakhal@yandex.ru](mailto:azrakhal@yandex.ru)

Одним из интенсивно развивающихся направлений в офтальмологии в настоящее время является диагностика и лечение кератоконуса (КК). Это дегенеративное заболевание, приводящее к прогрессирующему истончению роговицы с последующим развитием неправильного астигматизма и снижением остроты зрения. КК обычно развивается на 2–3-м десятилетиях жизни и прогрессирует до 4-го десятилетия, отмечается у представителей всех национальностей и не имеет ген-

дерных различий. По данным разных авторов, распространенность дистрофических заболеваний роговицы, в частности, КК, варьирует в широких пределах в зависимости от региона земного шара и этнической принадлежности популяции от 0,3 до 2300 человек на 100 тыс. населения [1–4].

Несмотря на распространенность КК, его этиология до конца не изучена. Строма роговицы представляет собой высокоупорядоченную сеть коллагеновых фибрилл

и внеклеточного матрикса, и ранее патогенез КК связывали с деградацией коллагена из-за повышенного уровня ряда ферментов (желатиназ, металлопротеиназ и катеплаз) в стромальных клетках [5, 6].

Применение современного метода исследования – РНК-секвенирования (scRNA-Seq) – позволяет определить участие каждого типа клеток роговицы пациентов с КК и здоровых людей в прогрессировании заболевания. При этом подтвердилась основная роль клеток стромы в развитии заболевания, при котором происходит нарушение регуляции синтеза коллагена и внеклеточного матрикса. Были выявлены два потенциальных новых маркера стромальных клеток при КК – катепсин D (CTSD) и катепсин K (CTSK), а также ряд других факторов. Дальнейшие циклические механические эксперименты показали, что несколько генов протеаз (включая матриксную металлопротеиназу-1 (MMP1) и -3 (MMP3), катепсины D и K) могут индуцироваться растяжением, что указывает на важную роль механического растяжения в патогенезе КК. Благодаря полученным результатам, была установлена патогенетическая особенность оси «биомеханика – ферменты» в развитии КК. Именно этот факт объясняет возникновение и усугубление симптомов заболевания при механическом раздражении глаза. Наличие в эпителии роговицы редуцированных базальных клеток и аномально дифференцированных поверхностных клеток свидетельствует о его повреждении [7, 8]. У пациентов с КК значительно увеличена доля активированных нейтрофилов, NK-клеток и  $\gamma\delta$ T-клеток [9].

Полученные исследователями данные о взаимосвязи КК с такими заболеваниями, как тиреоидит Хашимото, воспалительные заболевания кожи, атопические состояния, свидетельствуют, что системные воспалительные реакции могут влиять на его возникновение [10–12]. При этом статистически значимое повышение уровня интерлейкина (IL) 8 в эпителиальных клетках роговицы и образцах крови у пациентов с КК также связывают с каким-либо системным заболеванием, в частности с аллергией [13].

Таким образом, в последние годы КК стали ассоциировать с воспалением глаза. При этом предопределять особенности манифестации и течения КК могут местные изменения иммунологического статуса органа зрения. Одной из причин замедленного обмена веществ в роговице является ее аваскулярность, что в определенной степени способствует хроническому течению КК и ряда других глазных заболеваний. Глаз является одним из органов, обладающих «иммунной привилегией», что обусловлено некоторой его «обособленностью» и отсутствием кровеносных сосудов и лимфодренажных путей в нормальной роговице.

Исследования образцов эпителия роговицы пациентов с КК, проведенные X. Sun и соавт., позволили выявить 547 экспрессируемых генов, в основном связанных с иммунными реакциями и воспалительными процессами. Авторы сделали вывод, что нарушения путей сигнализации иммунной системы является частью патогенеза КК [14].

В последние годы появляется все больше доказательств, что при КК отмечается активация воспалительных процессов, в частности, повышение локального со-

держания провоспалительных цитокинов, инфильтрация зрелых дендритных клеток и лейкоцитов, активация путей заживления ран, нейропротекции, ангиогенеза и воспаления [15]. Выявлено значительное увеличение содержания медиаторов воспаления и иммунных компонентов в роговице, слезной жидкости и крови пациентов с эктазиями роговицы и снижении уровней противовоспалительных компонентов и их рецепторов [16].

Показано, что в развитии КК большое значение может играть иммунное воспаление, взаимосвязанное с лизисным разрушением структур стромы. Заболевание сопровождается колебаниями концентрации про- и противовоспалительных цитокинов. У пациентов с КК в слезной жидкости отмечено значительное повышение уровней IL-1 $\beta$ , IL-6, LIF, IL-17A, фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерферонов (IFN)  $\alpha/\beta/\gamma$ , EPO, трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ 1), sL-селектина, гранзима-B, перфорина, MMP2, sFasL и иммуноглобулина (Ig) E при существенном снижении содержания IL-1 $\alpha$  и IL-9. При этом изменения концентрации цитокинов коррелируют со степенью тяжести заболевания, аллергией, механическим трением глаз и показателями кератометрии или пахиметрии [9, 10, 17].

Изучение концентрации IL-4, IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  в слезной пленке пациентов с КК и членов их семей первой степени показало, что в среднем уровни цитокинов были одинаковыми в группе с КК и в образцах родственников, но значительно выше по сравнению с контрольной группой. Содержание противовоспалительного IL-4 существенно различалось как у пациентов с КК и их родственников, так и по сравнению с показателями в контрольной группе. Кроме того, у пациентов с КК была выявлена высокая взаимосвязь содержания IL-6 в слезной жидкости со стадией заболевания, показателями кератометрии, пахиметрии и отрицательная корреляция со значением гистерезиса роговицы. Авторы считают, что избыточная экспрессия цитокинов может быть связана с воспалительной этиологией заболевания, а повышенный уровень биомаркеров слезной жидкости у ряда членов семьи может представлять дополнительный фактор риска [18].

Другие авторы выявили повышение локальных уровней 14 цитокинов из 21 исследованных у пациентов с КК, при этом также отметив существенный рост содержания IL-6, коррелирующего с тяжестью заболевания [19]. Установлено, что высокий уровень IL-13 в слезной жидкости в сочетании с содержанием фактора роста нервов (NGF) позволяет прогнозировать прогрессирование КК со 100% специфичностью и 80% чувствительностью [20].

Исследование взаимосвязи маркеров воспаления (IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ ) на системном уровне – в сыворотке крови – и их соотношения с профилем хориоидеи у пациентов с КК показало повышенное содержание провоспалительных цитокинов и достоверное утолщение сосудистой оболочки в каждой оцененной точке по сравнению с контрольной группой [21].

Возможно, что на развитие КК оказывают влияние полиморфизмы IL-17a G197A и IL-17f T7488C, что было установлено при генотипировании с использованием метода полимеразной цепной реакции [22].

Известно, что патофизиология КК связана с наличи-

ем истонченной стромы роговицы и измененным внеклеточным матриксом (ВКМ). Передача сигналов TGF- $\beta$  является ключевым регулятором секреции и сборки ВКМ во многих тканях, включая передний сегмент глаза, и она связана с КК. Исследования показали, что клетки роговицы человека с КК опосредуют измененную сборку ВКМ по сравнению с нормальными фибробластами роговицы, что обусловлено изменением регуляции передачи сигналов TGF- $\beta$ . Последний, в свою очередь, способствует прогрессированию заболевания [23, 24].

В роговице пациентов с КК выявлено усиление выработки TGF- $\beta$  [25–27]. Выявлена взаимосвязь между функцией митохондрий и изоформами TGF- $\beta$ , при этом TGF- $\beta$ 1 серьезно нарушает функцию митохондрий в клетках роговицы при КК, в то время как TGF- $\beta$ 3, напротив, поддерживает ее [28].

Мутации в гене *TGF- $\beta$ 1* являются фактором риска развития КК. Так, например, изучение генетических аномалий в двух поколениях семьи из Китая с КК, показало наличие однонуклеотидного полиморфизма в гене, индуцируемом TGF- $\beta$ 1, что привело к изменению аминокислоты p.R469H, при этом в контрольной группе данных изменений не было обнаружено. Авторы заключают, что такой вариант гена *TGF- $\beta$ 1* может быть фактором риска развития КК [29].

Экспериментальные исследования *in vitro* позволили изучить влияние фотодинамической терапии с использованием красителя бенгальского розового в качестве фотосенсибилизатора на экспрессию коллагена I, коллагена V, TGF- $\beta$ 1 и IL-6 в фибробластах роговицы здорового человека и больных КК. Через сутки после фотодинамической терапии отмечено снижение экспрессии мРНК коллагена I, коллагена V и TGF- $\beta$ 1 при одновременном повышении экспрессии мРНК IL-6 и белка в фибробластах роговицы пациентов с КК, тогда как у здоровых лиц наблюдали повышение уровня белка TGF- $\beta$ 1 и IL-6 [30].

TGF- $\beta$ 2 – цитокин, иммуносупрессор, синтезируется эндотелиальными клетками, обнаруживается в слезной жидкости, влаге передней камеры и стекловидном теле, участвует в продуцировании компонентов межклеточного матрикса при повреждении роговицы. TGF- $\beta$ 2 подавляет пролиферацию клеток и синтез ряда провоспалительных цитокинов, а его секреция в водянистую влагу важна для поддержания статуса иммунной привилегии в передней камере глаза. У пациентов с КК обнаружены высокие уровни активного TGF- $\beta$ 2, что, по мнению авторов, может служить прогностическим критерием для успешного проведения сквозной кератопластики [31].

У значительной части пациентов с КК выявляются высокие системные уровни IgA, IgG или IgM, что, возможно, обусловлено частой ассоциацией КК с аллергией и/или атопией, которые являются иммуноопосредованными воспалительными реакциями с повышенным уровнем аллергенспецифического IgE и/или общего IgE в сыворотке крови. Постоянное трение глаз, являющееся одним из факторов риска обострения заболевания и развития связанных с ним осложнений при КК, связано с состояниями, обусловленными IgE [32]. С помощью искусственного интеллекта показатели содержания IgE у пациентов с КК можно использовать для прогноза про-

грессирования заболевания [33]. Использование противоаллергических препаратов способствует уменьшению уровня IgE и, таким образом, предотвращению прогрессирования КК, вызванного трением глаз и возникающему в результате воспаления [34].

Таким образом, одним из патогенетических звеньев в механизме развития КК является локальный и реже системный иммунный дисбаланс, выраженность которого зависит от стадии заболевания, сопутствующих травм роговицы и других структур глаза.

Еще одним важным фактором иммунологического ответа у пациентов с КК является индуцирование апоптотических процессов в клетках роговицы. Апоптоз – сложный физиологический процесс, результат генетического механизма регуляции организма, обеспечивающего гомеостаз посредством самоуничтожения дефектных клеток. Программа клеточной гибели может быть индуцирована как естественными физиологическими, так и патологическими факторами. Хроническое повреждение эпителия роговицы вследствие травм, хирургических вмешательств и даже ношения контактных линз, может индуцировать апоптоз кератоцитов, опосредованный действием ряда белков и цитокинов (Fas-L, IL-1- $\alpha$ , - $\beta$  и др.), и таким образом играть важную роль в патогенезе КК [35, 36]. В частности, вызванный травмой апоптоз кератоцитов и замещение их фибробластами и миофибробластами нарушает организацию стромального матрикса, что приводит к помутнению роговицы и потере зрения. Важно понимание процессов, происходящих в кератоцитах и связанных с ними типов стромальных клеток (фибробласты, миофибробласты, стромальные стволовые клетки) при заживлении ран, патологиях роговицы, включая КК, а также при различных офтальмологических ситуациях, в частности, при сшивании коллагена [37, 38].

Проведенные экспериментальные исследования *in vitro* позволили выявить в эпителиальных клетках роговицы пациентов с КК значительно более высокую экспрессию проапоптотического маркера BAX белка по сравнению с контролем, повышенную гибель клеток, слабую их дифференцировку и пролиферацию [39, 40]. Показано, что в норме происходит незначительная продукция Fas-лиганда – сигнального рецептора, ведущего к развитию апоптоза в клетках, тогда как при КК отмечается его экспрессия в эпителии, строме и эндотелии, приводящая к активации апоптоза кератоцитов [41]. Установлено повышение более чем в 8 раз экспрессии антигена к CD95 на мембранах кератоцитов при КК, что показывает их готовность к апоптозу при реализации соответствующих сигналов [42].

С процессами клеточной гибели связана активация матриксных металлопротеиназ – коллагеназы и желатиназы [43]. Имеются сведения о повышенной ферментативной активности внутриклеточных протеаз – катепсинов в экстрактах из эпителия и стромы роговицы у пациентов с КК при существенном снижении уровня одного из ингибиторов протеиназ –  $\alpha$ 2-макроглобулина в эпителиальном слое роговицы [44]. Матриксные металлопротеиназы – группа ферментов, функциональным предназначением которых является регуляция обмена компонентов межклеточного матрикса, участие в ремо-

делировании тканей, миграции, адгезии, пролиферации и дифференцировке клеток в норме и при КК. Показано участие некоторых типов матриксных металлопротеиназ в развитии патологических состояний в роговице при КК [45, 46].

Наблюдаемая при КК активация апоптоза клеток затрагивает все слои роговицы, в том числе эндотелий. Имеющиеся данные литературы указывают на то, что гибель клеток осуществляется за счет реализации различных путей апоптоза (рецепторный, митохондриальный и др.) и не связана с развитием некроза.

Кроме «внутренних» факторов активации апоптоза клеток роговицы, этот процесс индуцируется воздействием влияния разнообразных «внешних» причин, таких как травмы глаза, офтальмохирургические вмешательства, неблагоприятные условия внешней среды и профессиональной деятельности, сопутствующие заболевания и пр. Развивающиеся в этом случае сценарии гибели клеток в структурах роговицы требуют детального изучения с целью формирования новых подходов к профилактике и лечению КК [47]. Так, например, оценка влияния загрязнения окружающей среды на развитие КК выявила сильную взаимосвязь между развитием данного заболевания и содержанием в окружающей среде твердых частиц диаметром 10 мкм и менее, а также корреляцию средней силы с уровнем твердых частиц диаметром 2,5 мкм и менее. Считается, что мелкодисперсные частицы являются новым фактором риска развития КК, который действует косвенно, усиливает известные факторы риска, такие как атопия и трение глаз. Но мелкодисперсные частицы могут оказывать прямое воздействие на роговицу, усиливая апоптоз эпителиальных клеток и непосредственно взаимодействуя со структурой коллагена стромы [48].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, КК – это заболевание, на которое влияют как структурные дефекты роговицы, так и развитие воспалительного процесса. Изучение характера иммунологического ответа роговицы может помочь в понимании механизмов патогенеза данного заболевания глаз и способствовать более эффективному его лечению.

Общепризнано, что этиология КК до конца не исследована, однако на основании многочисленных литературных сведений можно заключить следующее – заболевание ассоциируется с повышенным локальным содержанием целого ряда провоспалительных цитокинов и снижением уровней противовоспалительных. Установлено изменение продукции TGF- $\beta$ , увеличение содержания IgE, а также индуцирование апоптотических процессов в клетках роговицы.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абдулалиева Ф.И. Эпидемиология кератоконуса в разных странах. Вестник офтальмологии. 2018;134(1): 104–106. [Abdulaliyeva FI. Epidemiologiya keratokonusa v raznykh stranah. Vestnik oftal'mologii. 2018;134(1): 104–106 (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma20181341104-106
2. Hashemi H, Beiranvand A, Khabazkhoob M. Prevalence of keratoconus in a population-based study in Shahroud. *Cornea*. 2013;32(11): 1441–1445. doi: 10.1097/ico.0b013e3182a0d014
3. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, Valadkhan M, Mortazavi M, Hashemi A, Khabazkhoob M. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2020;39(2): 263–270. doi: 10.1097/ICO.0000000000002150
4. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2022;45(3): 101559. doi: 10.1016/j.clae.2021.101559
5. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение). М.: Офтальмология, 2011. 168 с. [Bikbov MM, Bikbova GM. Ektazii rogovicy (patogenez, patomorfologiya, klinika, diagnostika, lechenie). M.: Oftal'mologiya, 2011. 168 p. (In Russ.)]
6. Carlson AN. Expanding our understanding of eye rubbing and keratoconus. *Cornea*. 2010;29(2): 245. doi: 10.1038/sj.cye.6702692
7. McKay TB, Priyadarsini S, Karamichos D. Mechanisms of Collagen Crosslinking in Diabetes and Keratoconus. *Cells*. 2019;8: 1239. doi: 10.3390/cells8101239
8. Dou S, Wang Q, Zhang B, Wei C, Wang H, Liu T, Duan H, Jiang H, Liu M, Qi X, Zhou Q, Xie L, Shi W, Gao H. Single-cell atlas of keratoconus corneas revealed aberrant transcriptional signatures and implicated mechanical stretch as a trigger for keratoconus pathogenesis. *Cell Discov*. 2022;8(1): 66. doi: 10.1038/s41421-022-00397-z
9. D'Souza S, Nair AP, Sahu GR, Vaidya T, Shetty R, Khamar P, Mullick R, Gupta S, Dickman MM, Nuijts RMMA, Mohan RR, Ghosh A, Sethu S. Keratoconus patients exhibit a distinct ocular surface immune cell and inflammatory profile. *Sci Rep*. 2021;11(1): 20891. doi: 10.1038/s41598-021-99805-9
10. Katipoglu Z, Mirza E, Oltulu R, Katipoglu B. May Monocyte/HDL Cholesterol Ratio (MHR) and Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) Be an Indicator of Inflammation and Oxidative Stress in Patients with Keratoconus? *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(4): 632–636. doi: 10.1080/09273948.2019.1611876
11. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: Missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology*. 2004;112(3): 352–363. doi: 10.1111/j.1365-2567.2004.01925
12. Claessens JIJ, Godefrooij DA, Vink G, Frank LE, Wisse RPL. Nationwide epidemiological approach to identify associations between keratoconus and immune-mediated diseases. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(10): 1350–1354. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-318804
13. Marques JC, Ladislau de Carvalho KI, Xavier R, Nosé W, Rizzo LV. Inflammatory profile of keratoconic corneal epithelium. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1): 326. doi: 10.1186/s12886-023-03013-0
14. Sun X, Zhang H, Shan M, Dong Y, Zhang L, Chen L, Wang Y. Comprehensive Transcriptome Analysis of Patients With Keratoconus Highlights the Regulation of Immune Responses and Inflammatory Processes. *Front Genet*. 2022;13: 782709. doi: 10.3389/fgene.2022.782709
15. Loh IP, Sherwin T. Is Keratoconus an Inflammatory Disease? The Implication of Inflammatory Pathways. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(1): 246–255. doi: 10.1080/09273948.2020.1780271
16. Erdinest N, Wajnsztajn D, London N, Solomon A. Ocular surface inflammation and ectatic corneal disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023;23(5): 430–437. doi: 10.1097/ACI.0000000000000935
17. Zhang H, Cao X, Liu Y, Wang P, Li X. Tear Levels of Inflammatory Cytokines in Keratoconus: A Meta-Analysis of Case-Control and Cross-Sectional Studies. *Biomed Res Int*. 2021;2021: 6628923. doi: 10.1155/2021/6628923
18. Ionescu IC, Corbu CG, Tanase C, Ionita G, Nicula C, Coviltir V, Potop V, Constantin M, Codrici E, Mihai S, Popescu ID, Enciu AM, Dascalescu D, Burcel M, Ciuluvica R, Voinea LM. Overexpression of Tear Inflammatory Cytokines as Additional Finding in Keratoconus Patients and Their First Degree Family Members. *Mediators Inflamm*. 2018;2018: 4285268. doi: 10.1155/2018/4285268
19. Moura GS, Santos A, Cenedeze MA, Hiyane MI, Camara NOS, Barbosa de Sousa L, Augusto de Oliveira L. Increased lacrimal inflammatory mediators in patients with keratoconus. *Mol Vis*. 2021;27: 656–665.
20. Fodor M, Vitalyos G, Losonczy G, Hassan Z, Pásztor D, Gogolák P, Kolozsvári BL. Tear Mediators NGF along with IL-13 Predict

- Keratoconus Progression. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(6): 1090–1101. doi: 10.1080/09273948.2020.1716024
21. Pinheiro-Costa J, Lima Fontes M, Luis C, Martins S, Soares R, Madeira D, Falcão-Reis F, Carneiro A. Serum inflammatory biomarkers are associated with increased choroidal thickness in keratoconus. *Sci Rep.* 2023;13(1): 10862. doi: 10.1038/s41598-023-37472-8
  22. Gomes IB, Ayo CM, Lopes AG, Kumano LS, de Faria Junior GM, de Almeida GC Jr, Castiglioni L, de Mattos LC, Brandão CC. Influence of interleukin 17 A and 17 F polymorphisms in keratoconus. *Mol Biol Rep.* 2021;48(11): 7165–7170. doi: 10.1007/s11033-021-06708-z
  23. Priyadarshini S, McKay TB, Sarker-Nag A, Karamichos D. Keratoconus in vitro and the key players of the TGF- $\beta$  pathway. *Mol Vis.* 2015;21: 577–588.
  24. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Халимов А.Р. Динамика локальных уровней трансформирующего фактора роста  $\beta$  у пациентов с дегенеративными заболеваниями роговицы при ультрафиолетовом кроссликинге коллагена. *Российский иммунологический журнал.* 2013;7(16): 372–376. [Bikbov MM, Shevchuk NE, Khalimov AR. Dinamika lokal'nykh urovnej transformiruyushchego faktora rosta  $\beta$  u pacientov s degenerativnymi zabolevaniyami rogovicy pri ultravioletovom krosslinkinge kollagena. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal.* 2013;7(16): 372–376. (In Russ.)]
  25. Soiberman U, Foster JW, Jun AS, Chakravarti S. Pathophysiology of Keratoconus: What Do We Know Today. *Open Ophthalmol J.* 2017;11: 252–261. doi: 10.2174/1874364101711010252
  26. Zhou L, Lopes JE, Chong MM, Ivanov II, Min R, Victora GD, Shen Y, Du J, Rubtsov YP, Rudensky AY, et al. TGF- $\beta$ -induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing rogammat function. *Nature.* 2008;453: 236–240. doi: 10.1038/nature06878
  27. Maier P, Broszinski A, Heizmann U, Böhringer D, Reinhardau T. Active transforming growth factor- $\beta$ 2 is increased in the aqueous humor of keratoconus patients. *Mol Vis.* 2007;13: 1198–1202
  28. Sarker-Nag A, Hutcheon AE, Karamichos D. Mitochondrial Profile and Responses to TGF- $\beta$  Ligands in Keratoconus. *Curr Eye Res.* 2016;41(7): 900–907. doi: 10.3109/02713683.2015.1078361
  29. Lin Q, Zheng L, Shen Z. A novel variant in *TGF- $\beta$*  causes keratoconus in a two-generation Chinese family. *Ophthalmic Genet.* 2022;43(2): 159–163. doi: 10.1080/13816810.2021.2015788
  30. Chai N, Stachon T, Berger T, Li Z, Seitz B, Langenbucher A, Szentmáry N. Short-Term Effect of Rose Bengal Photodynamic Therapy (RB-PDT) on Collagen I, Collagen V, NF- $\kappa$ B, LOX, TGF- $\beta$  and IL-6 Expression of Human Corneal Fibroblasts, *in vitro.* *Curr Eye Res.* 2024;49(2): 150–157. doi: 10.1080/02713683.2023.2276057
  31. Wang Y, Xu L, Wang S, Yang K, Gu Y, Fan Q, Wang Q, Zhu M, Guo K, Pang C, Ren S, Zhao D. A Hospital-Based Study on the Prevalence of Keratoconus in First-Degree Relatives of Patients with Keratoconus in Central China. *J Ophthalmol.* 2022;2022: 6609531. doi: 10.1155/2022/6609531
  32. Ahuja P, Dadachanji Z, Shetty R, Nagarajan SA, Khamar P, Sethu S, D'Souza S. Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(10): 2067–2074. doi: 10.4103/ijo. IJO\_1191\_19
  33. Kundu G, Shetty N, Shetty R, Khamar P, D'Souza S, Meda TR, Nuijts RMM, Narasimhan R, Roy AS. Artificial intelligence-based stratification of demographic, ocular surface high-risk factors in progression of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(5): 1882–1888. doi: 10.4103/IJO.IJO\_2651\_22
  34. Shetty R, Sureka S, Kusumgar P, Sethu S, Sainani K. Allergen-specific exposure associated with high immunoglobulin E and eye rubbing predisposes to progression of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(5): 399–402. doi: 10.4103/ijo. IJO\_217\_17
  35. Kallinikos P., Efron N. On the Etiology of Keratocyte Loss during Contact Lens Wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45: 3011–3020. doi: 10.1167/iov.04-0129
  36. Li Y, Ma X, Li J, Yang L, Zhao X, Qi X, Zhang X, Zhou Q, Shi W. Corneal Denervation Causes Epithelial Apoptosis Through Inhibiting NAD<sup>+</sup> Biosynthesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(10): 3538–3546. doi: 10.1167/iov.19-26909
  37. Yang T, Fan TJ, Xu B. Norfloxacin induces apoptosis and necroptosis in human corneal epithelial cells. *Toxicol In Vitro.* 2020;66: 104868. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104868
  38. Yam GHF, Riau AK, Funderburgh ML, Mehta JS, Jhanji V. Keratoconus biology. *Exp Eye Res.* 2020;196: 108062. doi: 10.1016/j.exer.2020.108062
  39. Matthews FJ, Cook SD, Majid MA, Dick AD, Smith VA. Changes in the balance of the tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMPs)-1 and -3 may promote keratocyte apoptosis in keratoconus. *Exp Eye Res.* 2007;84(6): 1125–1134. doi: 10.1016/j.exer.2007.02.013
  40. Shetty R, Vunnava KP, Dhamodaran K, Matalia H, Murali S, Jayadev C, Murugeswari P, Ghosh A, Das D. Characterization of Corneal Epithelial Cells in Keratoconus. *Transl Vis Sci Technol.* 2018;8(1): 2. doi: 10.1167/tvst.8.1.2
  41. Hasby EA, Saad HA. Immunohistochemical expression of Fas ligand (FasL) and neprilysin (neutral endopeptidase/CD10) in keratoconus. *Int. Ophthalmol.* 2013;(33): 125–131. doi: 10.1007/s10792-012-9651-0
  42. Севостьянов Е.Н. Особенности патогенеза, современная диагностика и консервативное лечение кератоконуса: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. Самара. 2003. 28 с. [Sevost'yanov E.N. Osobennosti patogenez, sovremennaya diagnostika i konservativnoe lechenie keratokonusa: Abst diss. ... doct. med. nauk, 2003: 28. (In Russ.)]
  43. Vought R, Greenstein SA, Gelles J, Hersh PS. The Pathophysiology of Keratoconus. *Cornea.* 2024;doi: 10.1097/ICO.0000000000003585.
  44. Nakamura H, Riley F, Sakai H, Rademaker W, Yue BY, Edward DP. Histopathological and immunohistochemical studies of lenticules after epikeratoplasty for keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(7): 841–846. doi: 10.1136/bjo.2004.054684
  45. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник новых медицинских технологий.* 2011;18(2): 86–89. [Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, Fastova IA. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes (review). *Bulletin of New Medical Technologies.* 2011;18(2): 86–89. (In Russ.)]
  46. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Халимов А.Р., Бикбова Г.М. Динамика уровня рибофлавина во влаге передней камеры глаза экспериментальных животных при стандартном насыщении стромы растворами для УФ кроссликинга роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2016;132(6): 29–35. [Bikbov MM, Shevchuk NE, Khalimov AR, Bikbova GM. Dinamika urovnya riboflavina vo vlage perednej kamery glaza eksperimental'nykh zhivotnykh pri standartnom насыщении стромы растворами для УФ кроссликинга роговицы. *Vestnik oftalmologii.* 2016;132(6): 29–35. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2016132629-35
  47. Борисова С.А., Коломойцева Е.М. Апоптоз: патогенетические и биорегуляторные механизмы гибели клетки в норме и при глазной патологии. *Вестник офтальмологии.* 2003;2: 50–53. [Borisova SA, Kolomojceva EM. Apoptoz: patogeneticheskie i bioregulyatornye mekhanizmy gibeli kletki v norme i pri glaznoj patologii. *Vestnik oftalmologii.* 2003;2: 50–53. (In Russ.)]
  48. Jurkiewicz T, Marty AS. Correlation between Keratoconus and Pollution. *Ophthalmic Epidemiol.* 2021;28(6): 495–501. doi: 10.1080/09286586.2021.1879173

**Информация об авторах**

**Бикбов Мухаррам Мухтарамович**, д.м.н., профессор, директор Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

**Шевчук Наталья Евгеньевна**, д.б.н., заместитель директора по науке Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-8475-531X>

**Халимов Азат Рашидович**, д.б.н., заведующий научно-инновационным отделением Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-7470-7330>

**Гилемзянова Лейсан Ильшатовна**, заведующая лабораторией экспериментальных исследований Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России <https://orcid.org/0000-0002-0583-013X>

**Валишин Искандер Дамирович**, врач-офтальмолог 1-го микрохирургического отделения Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России <https://orcid.org/0000-0002-1811-9320>

**Information about the authors**

Mukharram M. Bikbov, Dr. Sci. (Med.), Professor; director, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Natalia E. Shevchuk, Dr. Sci. (Biol.), deputy director for science, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8475-531X>

Azat R. Khalimov, Dr. Sci. (Biol.), head of the scientific and innovative department, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7470-7330>

Leysan I. Gilemzyanova, head of the laboratory of experimental research, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation <https://orcid.org/0000-0002-0583-013X>

Iskander D. Valishin, ophthalmologist of the 1st microsurgical department, Ufa Eye Research Institute of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation <https://orcid.org/0000-0002-1811-9320>

**Вклад авторов:**

**Бикбов М.М.** – концепция и дизайн исследования.

**Шевчук Н.Е.** – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.

**Халимов А.Р.** – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.

**Гилемзянова Л.И.** – редактирование.

**Валишин И.Д.** – редактирование.

**Authors' contribution:**

**Bikbov M.M.** – concept and design of the study.

**Shevchuk N.E.** – concept and design of the study, writing, editing.

**Khalimov A.R.** – concept and design of the study, writing, editing.

**Gilemzyanova L.I.** – editing.

**Valishin I.D.** – editing.

**Финансирование:** Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-25-00132 (<https://rscf.ru/project/24-25-00132/>).

**Financial transparency:** The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation No. 24-25-00132 (<https://rscf.ru/project/24-25-00132/>).

**Конфликт интересов:** Отсутствует.

**Conflict of interest:** None.

Поступила: 15.06.2024

Переработана: 5.07.2024

Принята к печати: 9.07.2024

Originally received: 15.06.2024

Final revision: 5.07.2024

Accepted: 9.07.2024



**ПРЕДЛАГАЕТ**

**Устройство для ионофореза роговицы «ИОН»**

Устройство предназначено для трансэпителиального насыщения стромы рибофлавином посредством ионофореза при выполнении УФ кросслинкинга роговицы.



Регистрационное удостоверение № РЗН 2019/8901



Применение устройства «ИОН» позволяет сохранять эпителий и дооперационную толщину роговицы.

450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90 тел. +7 (347) 272-08-52 e-mail: niimarketing@yandex.ru www.ufaeyeinstitute.ru