



Туйчибаева Д.М. ✉, Аллабергенов А.М.

Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

Факторы окружающей среды и кератоконус: основные влияния и механизмы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, обработка, сбор материала – Туйчибаева Д.М.; написание текста – Аллабергенов А.М.

Подана: 19.01.2026

Принята: 09.02.2026

Контакты: dyly@mail.ru

Резюме

Кератоконус является многофакторным заболеванием, развивающимся под влиянием генетической предрасположенности и внешних факторов. Его распространенность варьирует в зависимости от географического региона и этнической принадлежности, а роль генетических вариантов лишь частично изучена и уточняется в ходе крупных геномных ассоциативных исследований.

Среди факторов окружающей среды, связанных с развитием кератоконуса, наиболее значимым является хроническое трение глаз, вызывающее воспаление роговицы, активацию ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс, истончение эпителия и апоптоз кератоцитов. Атопия и синдром вялых век усиливают склонность к трению глаз, способствуя прогрессированию заболевания. Ношение контактных линз вызывает аналогичные патофизиологические изменения, включая воспаление, ремоделирование стромального матрикса и снижение плотности суббазальных нервных волокон, что осложняет оценку их роли в прогрессировании кератоконуса. Также предполагается влияние беременности и дисбаланса гормонов щитовидной железы. Менее доказанными остаются такие факторы, как воздействие ультрафиолета, курение, пол и индивидуальные черты личности. Их изучение требует контроля за многочисленными смешивающими переменными и может быть дополнено экспериментальными исследованиями на животных для оценки прямого воздействия каждого фактора.

Ключевые слова: факторы риска окружающей среды, трение глаз, генетика, ношение контактных линз, кератоконус



Tuychibaeva D. ✉, Allabergenov A.
Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan

Environmental Factors and Keratoconus: Main Influences and Mechanisms

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, processing, collection of material – Tuychibaeva D.; writing of the text – Allabergenov A.

Submitted: 19.01.2026

Accepted: 09.02.2026

Contacts: dyly@mail.ru

Abstract

Keratoconus is a multifactorial disease that develops under the influence of genetic predisposition and external factors. Its prevalence varies depending on geographical region and ethnicity, and the role of genetic variants has only been partially studied and is being refined through large-scale genome-wide association studies. Among the environmental factors associated with the development of keratoconus, the most significant is chronic eye friction, which causes corneal inflammation, activation of enzymes that destroy the extracellular matrix, thinning of the epithelium, and apoptosis of keratocytes. Atopy and lagophthalmos syndrome increase the tendency to rub the eyes, contributing to the progression of the disease. Wearing contact lenses causes similar pathophysiological changes, including inflammation, remodeling of the stromal matrix, and a decrease in the density of subbasal nerve fibers, which complicates the assessment of their role in the progression of keratoconus. The influence of pregnancy and thyroid hormone imbalance is also suggested.

Factors such as ultraviolet exposure, smoking, gender, and individual personality traits remain less proven. Their study requires control of numerous confounding variables and may be supplemented by experimental studies in animals to assess the direct impact of each factor.

Keywords: environmental risk factors, eye rubbing, genetics, contact lens wear, keratoconus

■ ВВЕДЕНИЕ

Кератоконус представляет собой хроническое прогрессирующее эктазийное заболевание роговицы, характеризующееся ее истончением, конусовидной деформацией и нарушением оптических свойств, что в конечном итоге приводит к значительному снижению зрительных функций. Заболевание манифестирует преимущественно в подростковом и молодом возрасте, имеет тенденцию к прогрессированию и нередко требует сложных, дорогостоящих методов лечения, включая кросслинкинг роговицы и кератопластику. В связи с этим кератоконус является не только клинической, но и значимой социально-экономической проблемой [1–3, 37].

Современные представления о патогенезе кератоконуса основываются на многофакторной модели, в которой генетическая предрасположенность реализуется под

воздействием экзогенных факторов. В последние годы накоплены убедительные данные, свидетельствующие о значимой роли факторов окружающей среды в инициации и прогрессировании заболевания. К числу таких факторов относят ультрафиолетовое излучение, хроническое механическое воздействие на роговицу (в том числе привычное трение глаз), аллергические и атопические состояния, загрязнение атмосферного воздуха, а также климатогеографические особенности. Их влияние реализуется через активацию окислительного стресса, дисбаланс про- и антиоксидантных систем, повышение активности протеолитических ферментов, апоптоз кератоцитов и нарушение биомеханической стабильности роговичной стромы.

Актуальность изучения экологических факторов и связанных с ними патофизиологических механизмов обусловлена ростом выявляемости кератоконуса, что частично связано с внедрением высокоточных методов диагностики, а также с глобальными изменениями экологической обстановки и образа жизни населения. Углубленное понимание роли факторов окружающей среды позволяет не только расширить представления о патогенезе заболевания, но и определить потенциально модифицируемые факторы риска, что имеет принципиальное значение для разработки профилактических стратегий, раннего выявления пациентов группы риска и оптимизации тактики их ведения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния факторов окружающей среды на развитие и прогрессирование кератоконуса и выявление ключевых механизмов, через которые экзогенные воздействия нарушают структурную, биохимическую и биомеханическую стабильность роговицы, с учетом взаимодействия с генетической предрасположенностью.

■ ЭТИОЛОГИЯ

В кератоконусе обычно рассматривается гипотеза двойного удара (2-hit hypothesis), согласно которой для запуска прогрессирующего заболевания требуется сочетание генетической предрасположенности и воздействия факторов окружающей среды [4]. Четкое определение возможных причин и триггеров затруднено из-за множества мешающих факторов. Генетика кератоконуса до настоящего времени полностью не изучена, а исследования в этой области часто осложняются влиянием ультрафиолетового излучения, географического положения, привычки тереть глаза, атопических состояний и ношения контактных линз [5].

Аналогично изучение воздействия ультрафиолетового излучения осложняется вариациями этнической принадлежности и родственных браков.

Предполагается, что молекулярные пути, ответственные за патологию кератоконуса, включают множество факторов, таких как воспаление и оксидативный стресс, апоптоз кератоцитов, эпителиально-стромальные взаимодействия, а также деградацию/истончение/эктазию внеклеточного матрикса роговицы, хотя имеющиеся данные остаются недостаточно убедительными. Несмотря на традиционное определение кератоконуса как невоспалительного заболевания, современные исследования подтверждают наличие воспалительных процессов на поверхности глаза [2].

В частности, в роговицах пациентов с кератоконусом обнаружено повышение уровня ряда провоспалительных молекул, включая интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, матриксную металлопротеиназу-9 (MMP-9), трансформирующий ростовой фактор-бета



(TGF- β) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α). Также отмечается усиленная инфильтрация лейкоцитов в строме роговицы [5–7].

Предполагается, что повышенный оксидативный стресс может быть обусловлен увеличением экспрессии индуцируемой синтазы оксида азота, снижением активности супероксиддисмутазы и изменением уровней фермента альдегиддегидрогеназы класса 3 в глазах при кератоконусе. В целом ассоциация кератоконуса с заболеваниями соединительной ткани, атопией и ожирением позволяет рассматривать это мультифакторное заболевание как, по меньшей мере частично, локальное проявление системного заболевания [8–10].

Генетика. Доля пациентов с кератоконусом, имеющих семейный анамнез, колеблется от 5% в Шотландии до 28% в Турции, при этом большинство исследований оценивают этот показатель в пределах 10–25%. Большинство случаев семейного кератоконуса, по-видимому, наследуются по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью, однако также предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования. Кроме того, кератоконус ассоциирован более чем с 20 генетическими синдромами, такими как синдром Дауна, синдром Марфана и синдром Элерса – Данлоса [11].

Кератоконус является генетически сложным и гетерогенным заболеванием; поэтому идентификация генетических факторов с помощью исследований сцепления и генов-кандидатов оказалась затруднительной. Исследования сцепления выявили более 19 хромосомных локусов со значимой или предполагаемой связью с кератоконусом, включая вариации микроРНК-184, DOCK9 (dedicator of cytokinesis 9) и LOX (лизилоксидаза, участвующая в сшивке коллагена). Физиологическая роль микроРНК-184 и DOCK9 в развитии кератоконуса остается неясной [11–13].

Исследования генов-кандидатов были проведены для большого числа генов, однако наибольший интерес привлекли два из них – VSX1 (visual system homeobox 1) и SOD1 (супероксиддисмутаза 1). VSX1 был предложен в качестве гена-кандидата для кератоконуса из-за его сцепления с задней полиморфной дистрофией роговицы, и его участие первоначально подтверждалось несколькими исследованиями. Однако связь VSX1 с кератоконусом остается спорной, и накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что он не вносит значимого вклада в развитие заболевания.

Ген SOD1, расположенный на хромосоме 21, был предложен в качестве гена-кандидата из-за ассоциации между кератоконусом и синдромом Дауна (трисомия 21). Однако, несмотря на многочисленные исследования, патогенные варианты в кодирующей области этого гена до настоящего времени не были выявлены. Примечательно, что редкие миссенс-мутации в гене белка с цинковыми пальцами ZNF469, которые предрасполагают к истончению роговицы и могут вносить вклад в развитие кератоконуса как такового, были обнаружены у 33% пациентов с кератоконусом.

В недавних 3 полногеномных ассоциативных исследованиях с использованием больших выборок была выявлена связь кератоконуса с RAB3GAP1 (субъединицей 1 ГТФаза-активирующего белка RAB3) и HGF (фактором роста гепатоцитов), а также обнаружена значимая ассоциация гена PNPLA2 (patatin-like phospholipase domain-containing 2) с кератоконусом [14].

Кроме того, полногеномные ассоциативные исследования выявили вариации более чем в 30 генах, связанных с центральной толщиной роговицы, из которых 11 показали номинальную ассоциацию с кератоконусом.

Таким образом, генетика кератоконуса остается недостаточно изученной и требует проведения более масштабных совместных исследований с учетом этнической принадлежности и/или других факторов с использованием передовых геномных технологий, прежде чем можно будет ожидать существенных прорывов в этой области в будущем [12].

Трение глаз. Трение глаз рассматривается как значимый независимый фактор риска в развитии кератоконуса [15–17]. Недавний метаанализ показал, что отношение шансов развития кератоконуса было в 3 раза выше у людей, которые регулярно трут глаза, по сравнению с теми, кто не делает этого. Трение глаз отмечается примерно у половины пациентов с кератоконусом. Кератоконус обычно является двусторонним заболеванием, хотя часто протекает асимметрично, и роль трения глаз дополнительно подчеркивается сообщениями о развитии одностороннего кератоконуса в ответ на одностороннее трение глаз [38, 39].

Следовательно, состояния, которые приводят к трению глаз, могут также повышать восприимчивость пациентов к развитию кератоконуса. К таким состояниям относятся глазная аллергия, синдром сухого глаза, блефарит, зрительное перенапряжение, ночная работа и компьютерный зрительный синдром. Пациенты с кератоконусом, как правило, трут глаза значительно более интенсивно и в течение гораздо более длительного времени (от 10 до 180 секунд), чем пациенты без каких-либо глазных заболеваний (менее 5 секунд), причем трение часто повторяется [13, 21]. Характер трения глаз также может иметь значение: трение костяшками пальцев значительно чаще ассоциируется с кератоконусом, чем трение подушечками пальцев [15]. Пациенты с кератоконусом склонны тереть глаза круговыми движениями, оказывая прямое давление на центральную роговицу, в отличие от пациентов с аллергией, которые трут глаза горизонтально, используя тыльную сторону кисти, ладонь или подушечки пальцев и не оказывают прямого давления на роговицу [20]. Трение под глазами не было показано как фактор, ассоциированный с кератоконусом [19].

Атопия. Атопия определяется как предрасположенность к развитию чрезмерных иммунных реакций, опосредованных иммуноглобулином E (IgE). Наиболее частыми клиническими проявлениями атопии являются аллергическая бронхиальная астма и аллергический ринит (сенная лихорадка), за которыми следуют атопический дерматит (экзема) и пищевая аллергия.

У лиц с кератоконусом атопические характеристики выявляются значительно чаще, чем в общей популяции [17], и имеются данные, указывающие на более ранний дебют кератоконуса у пациентов с атопией. Кроме того, показаны различия в топографических и пахиметрических параметрах роговицы у пациентов с атопическим кератоконусом по сравнению с пациентами с неатопической формой заболевания [22, 36].

Предполагаемым патофизиологическим механизмом, связывающим атопию и воспалительные процессы с развитием и прогрессированием кератоконуса, является ферментативный коллагенолиз, опосредованный лейкоцитами. Вместе с тем независимая (сопутствующая) роль атопии в патогенезе кератоконуса остается предметом дискуссий, поскольку ее сложно отделить от влияния трения глаз, с которым атопия тесно связана. Дополнительные сложности обусловлены вариабельностью определения атопии и различиями в степени тяжести атопических заболеваний.



Тем не менее не вызывает сомнений тот факт, что аллергические состояния являются важной причиной трения глаз и, следовательно, представляют собой один из ключевых компонентов многофакторного патогенетического пути развития кератоконуса.

Ношение контактных линз. Контактные линзы на протяжении более чем столетия являются ключевым методом зрительной реабилитации у пациентов с кератоконусом [23]. Вместе с тем уже свыше 50 лет обсуждается их возможная роль в инициации и прогрессировании данного заболевания [24].

Механическое воздействие контактных линз на роговицу может рассматриваться как форма хронической микротравматизации, которая, по-видимому, участвует в апоптозе кератоцитов при кератоконусе. Этот процесс, вероятно, опосредован сложным взаимодействием провоспалительных медиаторов, таких как IL-1, и сигнальных путей апоптоза, включая систему Fas – Fas-лиганд.

Многочисленные исследования показали, что ношение контактных линз – как мягких гидрогелевых, так и жестких газопроницаемых (RGP) – сопровождается механической стимуляцией роговицы и приводит к повышенному высвобождению провоспалительных молекул и матриксных металлопротеиназ (MMP) в слезной пленке даже у здоровых лиц. Примечательно, что уровень воспалительных медиаторов и MMP коррелирует со степенью коррекции миопии у пользователей ортокератологических линз, что указывает на возможное участие последних в процессах ремоделирования роговицы. Было показано, что ношение контактных линз в течение 2 часов приводит к снижению плотности как передних, так и задних кератоцитов на 2–3% по сравнению с контрольными глазами, подвергавшимися воздействию аналогичной гипоксической среды. Апоптоз кератоцитов, индуцированный ношением контактных линз, также был подтвержден в исследованиях с применением конфокальной микроскопии *in vivo*. Эти данные свидетельствуют о том, что у пациентов с кератоконусом, использующих контактные линзы, плотность передних кератоцитов снижается значительно более выражено, чем у пациентов с кератоконусом, не носящих контактных линз.

Кроме того, исследования с использованием конфокальной микроскопии *in vivo* показали уменьшение плотности суббазальных нервных волокон роговицы при кератоконусе. Аналогичное снижение плотности суббазальных нервов может наблюдаться и при ношении контактных линз, причем подобные изменения выявляются также у контрольных лиц, использующих контактные линзы для коррекции аметропий. В частности, ортокератология, основанная на применении специальных формирующих контактных линз, ассоциируется с выраженным и стойким снижением плотности суббазальных нервов роговицы.

В настоящее время отсутствуют однозначные доказательства того, усиливаются ли данные микроструктурные изменения при кератоконусе под влиянием ношения контактных линз или же они представляют собой продолжение патологических изменений, обусловленных самим заболеванием [25–27, 35].

Известно также, что ношение контактных линз может вызывать или усугублять признаки и симптомы синдрома сухого глаза. Данный аспект имеет особое значение при кератоконусе, поскольку сухость глаза носит воспалительный характер. Предполагается, что клинические показатели синдрома сухого глаза, такие как время разрыва слезной пленки, в большей степени изменяются у пациентов с кератоконусом,

использующих контактные линзы, по сравнению с контрольной группой пользователей контактных линз без кератоконуса.

Воздействие ультрафиолетового излучения. Роль ультрафиолетового (УФ) излучения в патогенезе кератоконуса остается до конца неясной, а предположение о наличии причинно-следственной связи в основном опирается на эпидемиологические наблюдения. С одной стороны, более широкая распространенность кератоконуса отмечается в регионах с жарким и солнечным климатом, включая Индию и страны Ближнего Востока, по сравнению с территориями с более прохладным климатом и меньшей инсоляцией, такими как Финляндия, штат Миннесота (США) и Дания.

Избыточное воздействие УФ-излучения способно индуцировать окислительный стресс в роговице, который при кератоконусе усугубляется сниженной активностью ферментов антиоксидантной защиты, в частности супероксиддисмутазы и альдегиддегидрогеназы 3-го класса, участвующих в инактивации активных форм кислорода в ткани роговицы.

С другой стороны, ультрафиолетовое излучение целенаправленно применяется в клинической практике при проведении кератоконусного кросслинкинга для стабилизации прогрессирующего кератоконуса. Данная процедура включает предварительное насыщение роговицы рибофлавином с последующим воздействием строго дозированного УФА-излучения с длиной волны около 370 нм. Рибофлавин, обладающий пиком поглощения в диапазоне 366 нм, функционирует как фотосенсибилизатор; в процессе фотосенсибилизации образуются свободные радикалы, инициирующие формирование ковалентных связей между молекулами коллагена, что приводит к увеличению биомеханической прочности роговицы.

Оценка изолированного влияния УФ-излучения в конкретных географических регионах затруднена вследствие наличия многочисленных смешивающих факторов, включая этническую принадлежность и генетическую предрасположенность. Так, исследование пациентов с кератоконусом, проведенное в Великобритании, регионе с прохладным и преимущественно облачным климатом, показало, что лица северо-пакистанского происхождения имели значительно более высокую частоту кератоконуса по сравнению с пациентами европеоидной расы: распространенность заболевания была выше в 7,5 раза, несмотря на сопоставимый уровень ультрафиолетового облучения.

Аналогично исследование, выполненное в Тегеране (Иран), который характеризуется жарким и солнечным климатом, выявило, что распространенность кератоконуса среди неперсидского населения составляла 7,9%, тогда как среди персов этот показатель был значительно ниже и равнялся 2,5%. Эти данные подчеркивают значимую роль этнических и генетических факторов в формировании риска кератоконуса, независимо от уровня УФ-воздействия [28].

Курение сигарет. Результаты 2 независимых исследований показали, что курение сигарет либо не оказывает неблагоприятного влияния на развитие кератоконуса, либо не имеет с ним достоверной ассоциации. В одном из исследований, включавшем 180 пациентов с кератоконусом, которые перенесли процедуру кератоконусного кросслинкинга, была выявлена статистически значимая связь между отсутствием курения и наличием заболевания. На основании полученных данных авторы выдвинули гипотезу о том, что компоненты сигаретного дыма и их побочные продукты могут способствовать формированию эффектов, сходных с процессами сшивания коллагена в ткани роговицы [29].



Личность. В офтальмологической литературе давно обсуждается концепция так называемой личности кератоконуса. Поведенческий профиль пациентов с этим заболеванием часто описывается такими характеристиками, как «необычный», «странный», «требовательный», «недоверчивый» и даже «параноидальный». Это порождает вопрос о природе взаимосвязи между личностными чертами и кератоконусом: являются ли определенные особенности личности фактором риска развития заболевания или же опыт жизни с кератоконусом влияет на формирование индивидуальных черт личности [30].

Существуют сообщения о сопутствующей патологии у пациентов с кератоконусом и психическими расстройствами, в частности шизофренией. Выдвигалась гипотеза, что кератоконус может быть следствием дисрегуляции нейроиммунных механизмов, которая также оказывает влияние на центральную нервную систему, однако убедительных доказательств этой теории на сегодняшний день недостаточно. Кроме того, хроническое трение глаз, связанное с компульсивным поведением или психическими расстройствами, также рассматривается как потенциально содействующий фактор в патогенезе кератоконуса.

Пол. Влияние пола на развитие кератоконуса изучалось неоднозначно: в некоторых исследованиях отмечалось преобладание мужчин, в некоторых – женщин. Однако, согласно недавнему метаанализу, на данный момент отсутствуют убедительные доказательства существования гендерной предрасположенности к кератоконусу. Было выдвинуто предположение, что возраст начала заболевания может различаться у мужчин и женщин, и различия в возрастной структуре исследуемых популяций могут объяснять расхождения между результатами отдельных исследований [31].

Беременность. Предполагается, что гормональные изменения, возникающие во время беременности, способны изменять биомеханические свойства и толщину роговицы, что может способствовать прогрессированию кератоконуса [32]. В проспективном когортном исследовании было показано, что у беременных женщин с кератоконусом наблюдалось значительное прогрессирование заболевания по сравнению с контрольной группой [33, 34].

Гормоны щитовидной железы. Существуют все более убедительные данные, указывающие на связь между функцией щитовидной железы и развитием кератоконуса. Так, в одном исследовании населения Германии было выявлено более широкое распространение заболеваний щитовидной железы среди пациентов с кератоконусом: 13,6% среди 154 обследованных по сравнению с 2% в общей популяции. В этой группе наблюдалось 19 пациентов с гипотиреозом и 2 пациента с гипертиреозом [32].

Интересно, что уровень тироксина – основного гормона щитовидной железы – в слезной пленке у пациентов с кератоконусом и сопутствующими заболеваниями щитовидной железы был в 3–4 раза выше, чем у здоровых контрольных лиц. Более того, пациенты с кератоконусом без нарушений функции щитовидной железы демонстрировали аналогично повышенные уровни тироксина в слезной жидкости. Уровень тироксина влияет на синтез коллагена в культурах стромы роговицы приматов, а его накопление в слезной пленке, несмотря на низкие концентрации в сыворотке крови у пациентов с кератоконусом и гипотиреозом, может отражать сниженные метаболические потребности стромы роговицы в тироксине [35–37].

Дополнительное подтверждение участия заболеваний щитовидной железы в патогенезе кератоконуса было получено в отчете о развитии двустороннего кератоконуса в шестом десятилетии жизни после возникновения гипотиреоза. Эти данные предполагают, что дисфункция щитовидной железы может играть прямую роль в механизмах развития заболевания.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза кератоконуса, его этиология остается комплексной и недостаточно изученной. Существуют убедительные доказательства того, что заболевание развивается под влиянием сочетания генетических факторов и внешних воздействий, таких как хроническое трение глаз, атопия, синдром вялых век, ношение контактных линз, беременность и изменения уровня гормонов щитовидной железы. При этом роль других факторов, включая воздействие ультрафиолетового излучения, курение, пол и индивидуальные черты личности, пока остается неясной и требует дополнительного исследования.

Для полноценного понимания механизмов кератоконуса необходимы крупномасштабные проспективные исследования с достаточной статистической мощностью, позволяющие проводить многомерный анализ и учитывать смешанные факторы. Такой подход позволит не только уточнить вклад каждого генетического варианта и фактора окружающей среды, но и выявить молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе прогрессирования заболевания. В конечном счете это создаст основу для разработки более точных стратегий ранней диагностики, профилактики и индивидуализированного лечения кератоконуса, повышая эффективность вмешательств и улучшая качество жизни пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:297–319. DOI: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7
2. McGhee CN. 2008 Sir Norman McAlister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea – what have we learned? *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37:160–176. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2009.02009.x
3. McGhee CN, Kim BZ, Wilson PJ. Contemporary treatment paradigms in keratoconus. *Cornea*. 2015;34 (suppl 10):S16–S23. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000504
4. Sugar J, Macsai MS. What causes keratoconus? *Cornea*. 2012 Jun;31(6):716–9. doi: 10.1097/ICO.0b013e31823f8c72. PMID: 22406940.
5. Lema I, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2005;112:654–659. doi: 10.1016/j.ophttha.2004.11.050
6. Lema I, Sobrino T, Durán JA, et al. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:820–824. doi: 10.1136/bjo.2008.144253 <https://bjo.bmj.com/content/93/6/820>
7. Jones, Come L, Spec C, et al. Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. *PLoS One*. 2011;6:e16437. doi: 10.1371/journal.pone.0016437
8. Joseph R, Srivastava OP, Pfister RR. Differential epithelial and stromal protein profiles in keratoconus and normal human corneas. *Exp Eye Res*. 2011;92:282–298. doi: 10.1016/j.exer.2011.01.008
9. Behndig A, Karlsson K, Johansson BO, et al. Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:2293–2296. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2200027>
10. Kenney MC, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2003;26:139–146. DOI: 10.1016/S1367-0484(03)00022-5
11. Loukovicis E, Sfakianakis K, Symakesi P, et al. Genetic aspects of keratoconus: a literature review exploring potential genetic contributions and possible genetic relationships with comorbidities. *Ophthalmol Ther*. 2018;7:263–292. DOI: 10.1007/s40123-018-0144-8
12. Lucas SEM, Burdon KP. Genetic and environmental risk factors for keratoconus. *Annu Rev Vis Sci*. 2020;6:25–46. DOI: 10.1146/annurev-vision-121219-081723
13. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, et al. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015;2015:795738. <https://doi.org/10.1155/2015/795738>
14. McComish BJ, Sahebajada S, Bykhovskaya Y, et al. Association of genetic variation with keratoconus. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Feb 1;138(2):174–181. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2019.5293
15. Moran S, Gomez L, Zuber K, et al. A case-control study of keratoconus risk factors. *Cornea*. 2020;39:697–701. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002283



16. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:834–836. DOI: 10.1136/bjo.84.8.834
17. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, et al. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (London England)*. 2008;22:534–541. DOI: 10.1038/sj.eye.6702692 <https://www.nature.com/articles/6702692>
18. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34:359–369. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000408
19. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom*. 2013;96:214–218. <https://doi.org/10.1111/cxo.12038>
20. Carlson AN. Expanding our understanding of eye rubbing and keratoconus. *Cornea*. 2010;29:245. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181bdefbc
21. Tuychibaeva D. Epidemiological and clinical-functional aspects of the combined course of age-related macular degeneration and primary glaucoma. *Oftalmologicheskii Zhurnal*. 2023;3:3–8. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh2023338>
22. Gokul A, Patel DV, McGhee CN. Dr John Nottingham's 1854 land mark treatise on conical cornea considered in the context of the current knowledge of keratoconus. *Cornea*. 2016;35:673–678. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000801
23. Gasset AR, House WL, Garcia-Bengochea M. Hard contact lens wear as an environmental risk in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1978;85:339–341. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)77725-6
24. Ferdi AC, Nguyen V, Gore DM, et al. Keratoconus natural progression: a systematic review and meta-analysis of 11 529 eyes. *Ophthalmology*. 2019;126:935–945. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.02.029
25. Gokul A, Patel DV, Watters GA, et al. The natural history of corneal topographic progression of keratoconus after age 30 years in non-contact lens wearers. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jun;101(6):839–844. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308682
26. Weed KH, McGhee CN. Referral patterns, treatment management and visual outcome in keratoconus. *Eye (London England)*. 1998;12(pt 4):663–668. DOI: 10.1038/eye.1998.165 <https://www.nature.com/articles/eye1998165>
27. Hashemi H, Khabazkhoob M, Fotouhi A. Topographic keratoconus is not rare in an Iranian population: The Tehran eye study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2013;20:385–391. <https://doi.org/10.3109/09286586.2013.848458>
28. Spoerl E, Raiskup-Wolf F, Kuhlisch E, et al. Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *J Refract Surg*. 2008;24:S737–S740. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20080901-18>
29. Ferrari G, Rama P. The keratoconus enigma: a review with emphasis on pathogenesis. *Ocul Surf*. 2020;18:363–373. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.03.006
30. Hashemi H, Heydari S, Hooshmand E, et al. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea*. 2020;39:263–270. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002150
31. Naderan M, Jahanrad A. Topographic, tomographic and biomechanical corneal changes during pregnancy in patients with keratoconus: a cohort study. *Acta Ophthalmol*. 2017;95:e291–e296. DOI: 10.1111/aos.13296 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.13296>
32. Thanos S, Oellers P, Meyer Zu Horste M, et al. Role of thyroxine in the development of keratoconus. *Cornea*. 2016;35:1338–1346. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000988
33. Lee R, Hafezi F, Bradley Randleman J. Bilateral keratoconus induced by secondary hypothyroidism after radioactive iodine therapy. *J Refract Surg*. 2018;34:351–353. DOI: 10.3928/1081597X-20171031-02
34. Tuychibaeva DM, Allabergenov AM. Keratokonus kasalligini konservativ davolash usullarini samaradorligini qiyosiy baholash. *Ilg'or oftalmologiya*. 2025;14(3):6–11. DOI: <https://doi.org/10.57231/j.ao.2025.14.3.001>
35. Tuychibaeva DM. Main Characteristics of the Dynamics of Disability Due to Glaucoma in Uzbekistan. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2022;12(2):195–204. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.2.027>
36. Tuychibaeva DM, Kim AA. Epidemiological aspects of keratoconus: a review of the literature. *Advanced Ophthalmology*. 2023;1(1):147–151. <https://doi.org/10.57231/j.ao.2023.1.1.035>
37. Kim AA, Tuychibaeva DM. Prevalence and risk factors of keratoconus (literature review). *MedUnion*. 2023;2(1):106–114. (In Russ.) <http://medunion.uz/index.php/journal/article/view/107>
38. Tuychibaeva DM, Kim AA. Comparative evaluation of the efficacy of combined treatment of keratoconus. *Advanced ophthalmology*. 2023;4(4):44–50. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.57231/j.ao.2023.4.4.007>
39. Tuychibaeva DM, Kim AA. Modern Aspects of Keratoconus Treatment. A Review. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2023;13(1):73–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.1.019>