

УДК 617.713-007.64-056.7-036.22

DOI: 10.34215/1609-1175-2021-3-11-16

Генетическая эпидемиология наследственной предрасположенности к кератоконусу

А.И. Соловьев¹, А.Н. Куликов¹, С.В. Чурашов¹, Д.В. Григорьев², Е.Я. Адоева¹, М.А. Левко³, В.Ю. Кравцов¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

² 1477 Военно-морской клинический госпиталь, Владивосток, Россия;

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Обзор литературы, посвященный генетической эпидемиологии кератоконуса, а также принципам поиска наследственных маркеров предрасположенности к этому заболеванию, пригодных для скрининговых обследований в ходе генетической паспортизации населения. Известно, что наследственная предрасположенность к кератоконусу обусловлена мутациями генов, кодирующих клеточный цикл и метаболизм кератоцитов, регулирующих активность тканевых протеолитических ферментов, а также механизмы естественной детоксикации. Гены, ассоциированные с кератоконусом, характеризуются аллельным разнообразием и множественными мутациями, отличающимися разной степенью ассоциации с клинически выраженным заболеванием. В обзоре показано, что генотипы людей из различных географических регионов могут отличаться по признакам и маркерам предрасположенности к этому заболеванию.

Ключевые слова: кератоконус, генетические маркеры, предрасположенность, генетическая паспортизация

Поступила в редакцию 28.10.2020. Получена после доработки 16.05.2021. Принята к печати 22.08.2021

Для цитирования: Соловьев А.И., Куликов А.Н., Чурашов С.В., Григорьев Д.В., Адоева Е.Я., Левко М.А., Кравцов В.Ю. Генетическая эпидемиология наследственной предрасположенности к кератоконусу. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;3:11–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-11-16

Для корреспонденции: Соловьев Алексей Иванович – д-р мед. наук, профессор кафедры биологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6); ORCID: 0000-0002-3731-1756; e-mail: solopiter@gmail.com

Genetic epidemiology of hereditary predisposition to keratoconus

A.I. Solovlev,¹ A.N. Kulicov,¹ S.V. Churashov,¹ D.V. Grigorev,² E.Y. Adoeva,¹ M.A. Levko,³ V.Y. Kravtsov¹

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; ² 1477 Naval Clinical Hospital, Vladivostok, Russia;

³ I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Summary: The survey of the literature devoted to genetic epidemiology of keratoconus and also principles of genetic markers search showed predisposition to this disease suitable for screening test in the course of genetic certification of the population. It was revealed that hereditary predisposition to keratoconus was caused by gene mutations, encoding cellular cycle and metabolism of the keratocytes regulating the activity of tissue proteolytic enzymes, and also mechanisms of natural detoxification. Genes associated with keratoconus are characterized by allelic variation and multiple mutations taking different degrees of association with clinically apparent diseases. It was discovered that genotypes of people from different geographic regions can differ in terms of signs and markers showing predisposition to the disease.

Keywords: keratoconus, genetic markers, predisposition, genetic certification

Received 28 October 2020; Revised 16 May 2021; Accepted 22 August 2021

For citation: Solovlev AI, Kulicov AN, Churashov SV, Grigorev DV, Adoeva EY, Levko MA, Kravtsov VY. Genetic epidemiology of hereditary predisposition to keratoconus. *Pacific Medical Journal*. 2021;3:11–6. doi: 10.34215/1609-1175-2021-3-11-16

Corresponding author: Alexey I. Solovlev, MD, PhD, professor, Department of Biology, S.M. Kirov Military Medical Academy (6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-3731-1756; e-mail: solopiter@gmail.com

Кератоконус – генетически детерминированное заболевание, связанное с дистрофией роговицы глаза, ее истончением, растяжением с последующим конусовидным выпячиванием, помутнением и рубцеванием, что приводит к значительному снижению остроты зрения. Количество больных колеблется от 4 до 600 случаев на 100 тыс. населения в зависимости от географического региона [1]. Заболевание возникает у лиц с наследственной предрасположенностью и вначале протекает бессимптомно. Развитие клинической

картины могут провоцировать такие факторы, как механическая травма (хроническое растирание глаз, жесткие контактные линзы и др.), ультрафиолетовое излучение (воздействие солнечного света), атопические реакции (полиноз, повышенная чувствительность к бытовым и лекарственным аллергенам, бронхиальная астма и др.), а также воздействие токсических агентов [2]. Патологические изменения, как правило, начинаются в 12–16 лет и прогрессируют на протяжении всей жизни, нередко приводя к инвалидизации [3,

4]. Лечение кератоконуса продолжительное и сложное. С этой целью применяются высокотехнологичные хирургические методы (кератэктомия, кросслинкинг, кератопластика), которые предупреждают дальнейшее прогрессирование клинических признаков, не устраняя причину заболевания [5–7]. При этом прогноз последующего развития симптоматики нередко остается неопределенным [2, 8].

Широкое распространение, высокая социальная значимость и отсутствие способов устранения причин кератоконуса делают актуальной профилактику клинических проявлений этого заболевания. Для своевременного исключения провоцирующих факторов (механическое повреждение роговицы, избыточное солнечное излучение, аллергия, токсины) необходимо эффективное раннее выявление лиц с наследственной предрасположенностью к кератоконусу еще до появления у них клинических признаков заболевания [2]. Однако несмотря на значительное количество исследований, проводимых в последние годы, информативные генетические маркеры кератоконуса до настоящего времени не найдены [3, 4]. Это объясняется разнообразием молекулярно-генетических механизмов патогенеза, а также генетической гетерогенностью предрасположенности к этой патологии. Нередко генетические маркеры кератоконуса, выявленные в одной этногеографической популяции, оказываются неинформативными для других групп населения [9–11]. Заметим, что комплексные исследования генетического профиля населения Российской Федерации по этому признаку до настоящего времени не проводились. При этом разработка принципов генетической паспортизации поставлена в ряд приоритетных научно-практических задач: Указ Президента Российской Федерации от 11.03.2019 № 97 «Об основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу».

Генные сети

Кератоконус связан с дистрофическими процессами в основном веществе роговицы вследствие недоразвития элементов стромы, нарушения механизмов репарации, патологической активности тканевых протеаз, а также воздействия свободных радикалов и других токсических агентов [12–16]. Основные патогенетические механизмы обусловлены наследственными изменениями структуры ключевых регуляторных белков. В настоящее время выявлено несколько десятков соответствующих факторов, каждый из которых кодируется определенным геном. Среди них выделяются гены, кодирующие клеточный цикл и метаболизм кератоцитов, регулирующие активность тканевых протеолитических ферментов, механизмы естественной детоксикации, а также работу клеточных рецепторов (табл. 1).

Гены, кодирующие клеточный цикл и метаболизм кератоцитов, непосредственно участвуют в формировании структур роговицы и нередко играют роль триггеров, запускающих патологический процесс. Точечные мутации в этих генах способствуют возникновению дефектов роговицы в ходе эмбрионального развития или нарушают восстановление стромальных элементов при их повреждениях. Так, ген *VSX1* кодирует один из основных факторов транскрипции стромальных белков [17–20]. Он активно функционирует в эмбриональных кератоцитах, а также периодически экспрессируется в клетках стромы при повреждении роговицы, например, жесткими контактными линзами. Мутантный ген не обеспечивает формирование полноценной структуры роговицы ни во время внутриутробного развития, ни в постэмбриональный период. SNP-мутации в генах *COL4A3* (4A4) и *COL5A1*, кодирующих структуру коллагена IV и V типов, приводят к ослаблению стромы и постепенному разрушению боуменовской мембраны [21, 22]. Замены нуклеотидов в гене лизилоксидазы (*LOX*), сшивающей волокна коллагена, приводят к снижению эластичности роговицы и ее постепенному истончению [23, 24]. Сходные явления связаны с мутациями генов *HGF*, *ZNF469*, *FOXO1*, *MIR184*, *POLG*, *FEN1* и *WNT10A*, регулирующих синтез и организацию коллагеновых волокон, а также пролиферацию и апоптоз кератоцитов [25–28].

Гены, регулирующие активность тканевых протеолитических ферментов, в основном выполняют роль «генов внешней среды» (environmental genes), которые потенцируют действие триггеров и обеспечивают предрасположенность к кератоконусу [29]. К этой группе относятся гены, кодирующие структуру регуляторных молекул, ключевые ферменты репликации, факторы транскрипции, а также ряд митохондриальных белков. Как правило, мутантные аллели этих генов экспрессируются не только в тканях глаза, но и в клетках других органов и систем. Так, мутации в генах *DOCK9* и *ZEB1*, помимо ослабления биомеханических свойств роговицы, могут инициировать нарушения регуляции клеточной пролиферации и апоптоза в различных органах и тканях [17, 30, 31]. Гены *CAST* и *FEN1* участвуют в дифференцировке кератиноцитов и экспрессируются как в тканях органа зрения, так и в клетках кожного и слизистого эпителия [28, 32].

Гены, регулирующие механизмы естественной детоксикации. Фенотип мутантных аллелей гена *SOD1* проявляется несостоятельностью фермента супероксиддисмутазы-1. При этом утрачивается способность связывать супероксидные радикалы, образуемые в роговице в результате окислительного стресса под действием ультрафиолетового облучения, что может служить причиной гибели кератоцитов, наблюдаемой при кератоконусе [33].

Гены клеточных рецепторов универсальны для различных органов и тканей. С развитием кератоконуса ассоциированы гены, кодирующие структуру

Таблица 1

Основные гены, ассоциированные с развитием кератоконуса

Ген	Кодируемый белок (продукт экспрессии)
<i>Гены, кодирующие клеточный цикл и метаболизм кератоцитов</i>	
<i>COL4A3 (4A4)</i>	Коллаген IV типа, состоящий из трех α -субъединиц.
<i>COL5A1</i>	Коллаген V типа
<i>LOX</i>	Лизилоксидаза, участвует в сшивании волокон коллагена и эластина роговицы
<i>ZNF469</i>	Цинксодержащий белок, фактор транскрипции и регулятор синтеза и организации коллагеновых волокон
<i>VSX1</i>	Фактор транскрипции, экспрессирующийся в эмбриогенезе и при повреждении роговицы
<i>FOXO1</i>	Фактор транскрипции, регулирует клеточную пролиферацию и апоптоз кератоцитов.
<i>WNT10A</i>	Регуляторный белок, обеспечивает развитие эмбриональных кератоцитов
<i>MIR184</i>	МикроРНК (миРНК), участвует в регуляции апоптоза и клеточного цикла кератоцитов
<i>POLG</i>	Митохондриальная ДНК-полимераза- γ , катализирует синтез мтДНК кератоцитов
<i>HGF</i>	Фактор роста гепатоцитов, участвует в пролиферации элементов стромы
<i>FLG</i>	Белок филагрин – маркер дифференцировки кератиноцитов
<i>IL-1RA</i>	Цитокин, взаимодействующий с рецептором интерлейкина-1, регулирует клеточные сигналы
<i>TGFB1</i>	Цитокин, контролирует пролиферацию и клеточную дифференцировку
<i>Гены, регулирующие активность тканевых протеаз</i>	
<i>DOCK9</i>	Фактор пуринового обмена, активирующий малый G-белок циклина cdc42 и протеинзависимую киназу
<i>ZEB1</i>	Фактор транскрипции интерлейкина-2
<i>RAB3GAP1</i>	Малый белок G-рецептора из семейства Rab3, контролирует кальций-опосредованный экзоцитоз
<i>FEN1</i>	Эндонуклеаза FEN1, участвует в репарации окислительных повреждений мтДНК кератоцитов
<i>XRCC1</i>	Фермент эксцизионной репарации ДНК
<i>PDGFRA</i>	Сигнальный белок рецепторной тирозинкиназы, связывается с тромбоцитарным фактором роста
<i>CAST</i>	Протеолитическая система кальпаин/кальпаستатин, регулирует метаболизм кератоцитов
<i>RAD51</i>	Основной фермент системы гомологичной рекомбинации и репарации ДНК
<i>MAP3K19</i>	Протеинкиназа, активатор пути TGF β , регулирует клеточный метаболизм, пролиферацию и апоптоз
<i>Гены, регулирующие механизмы естественной детоксикации</i>	
<i>SOD1</i>	Супероксиддисмутаза, защищает внутриклеточное пространство от супероксид-анионов
<i>TF</i>	Трансферрин, фактор роста эпителия роговицы, предотвращает его повреждение свободными радикалами
<i>Гены клеточных рецепторов и сигнальных молекул</i>	
<i>SLC4A11</i>	Мембранный транспортный белок, участвует в росте и пролиферации клеток, активируя сигнальные пути
<i>KCND3</i>	Структурный компонент K ⁺ -каналов, регулирует высвобождение нейромедиаторов, транспорт электролитов
<i>MPDZ-NF1B</i>	Белки с доменом PDZ, участвуют в формировании клеточных рецепторов и регуляции клеточной активности

G-белков, интерлейкинов, мембранных и внутриклеточных рецепторов, а также некоторых сигнальных молекул [34, 35]. Эти факторы генетической предрасположенности отличаются высокой полиморфностью, определяющей генетическую структуру каждой конкретной популяции.

Генетическая эпидемиология

Несмотря на широкий диапазон генов, ассоциированных с развитием кератоконуса, до настоящего времени остаются неопределенными генетические маркеры, позволяющие надежно выявлять предрасположенность к данному заболеванию. Отчасти это объясняется аллельным разнообразием генов-кандидатов, каждый из которых, как правило, может претерпевать

несколько маркерных мутаций и однонуклеотидных полиморфизмов, что затрудняет поиск диагностически значимых вариантов и требует проведения большого объема исследований (табл. 2).

Анализ многочисленных данных литературы выявил различия между показателями значимости ассоциации генетических маркеров. Высокая ассоциация с кератоконусом характерна для SNP-мутаций в участках генома, кодирующих коллагены (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL5A1*), факторы регуляции активности протеаз (*CAST*, *MPDZ-NF1B*, *MAP3K19*), а также белки и сигнальные молекулы клеточных рецепторов (*KCND3*, *F469* и др.) [3, 11, 24, 35, 48]. Вместе с тем установленная значимость ассоциации одних и тех же маркеров существенно отличается в различных исследованиях. Так,

Таблица 2

Наиболее известные мутации, рассматриваемые в качестве потенциальных маркеров кератоконуса

Ген	Мутации/однонуклеотидные полиморфизмы	Источники
VSX1	R166W; L159M	[36–38]
DOCK9	A2262>C; 2380–134A>C; 1089+29G>C	[20, 39]
ZEB1	1920G>T; 2249C>A	[40]
COL4A3	rs2721051; rs4894535; rs1324183; rs1536482; rs7044529	[21, 22]
COL4A4	rs55703767	[32, 41]
COL5A1	rs1536482; rs7044529	[21]
LOX	rs10519694; rs2956540; rs1800449473; rs2288393	[42, 43]
ZNF469	rs9938149; 5353C>T; 2150delT	[5, 22]
FOXO1	rs2721051, rs9938149, rs1324183	[11, 35]
MIR184	57C>U; 8C>A; 3A>G	[5, 17]
FEN1	–441G>A; 61564299G>T	[28]
RAD51	rs1801321; rs1801320	[44]
HGF	rs3735520; rs17501108; rs1014091	[9]
FLG	2282del4	[3, 5, 45]
CAST	rs4434401	[46]
RAB3GAP1	rs4954218	[6, 45]
IL-1RA	rs1143627; rs16944	[34]
TF	3296G>A; 3481A>G	[47]
MAP3K19	rs4954218	[11]
KCND3	rs4839200	[35, 48]
MPDZ-NF1B	rs1324183	[11, 35]

Таблица 3

Доминирование генов предрасположенности к кератоконусу среди населения различных географических регионов [3, 4, 49]

Регион	Гены
Европа	COL, FAS, FASLG, CAST, miR-184, ZEB1
Индия	VSX1, WNT7B
Китай	IL1A, IL1B
Северная Америка	COL, PPI5K2
Ближний Восток	VSX1, RETGC-1, ZNF469, FOXO1
Центральн. Америка	COL, TGFBI, DOCK9
Юго-Восточная Азия	FRAP1, PDGFRA
Австралия	WNT7B, RAB3GAP1

например, расчетный показатель отношения шансов для полиморфизма rs55703767 в гене COL4A3 при сравнительном обследовании больных и лиц контрольной группы из Словении достигал 0,06 ($p < 0,0001$), что свидетельствует о значимой ассоциации и информативности генетического маркера. В ходе аналогичного обследования коренных жителей Греции отношение шансов оказалось существенно ниже и не позволяло рассматривать данный полиморфизм в качестве надежного маркера предрасположенности к кератоконусу [41]. При изучении однонуклеотидных полиморфизмов rs10519694 гена LOX в геноме пациентов европейского

и китайского происхождения регистрировалось статистически значимое превышение отношения шансов в сравнении с жителями Чехии [34]. Также противоречивые данные были получены при сравнении других маркеров предрасположенности к кератоконусу, таких как rs4434401 в гене CAST, rs3735520 и rs17501108 в гене HGF, rs4954218 в гене MAP3K19, а также rs4839200 в гене KCND3 [10, 11, 35, 48]. Выявленные отличия свидетельствуют о генетической гетерогенности населения различных географических регионов по признакам предрасположенности к кератоконусу.

Гетерогенность наследственных признаков предрасположенности к кератоконусу подтверждается исследованиями генетической структуры населения, проведенных в Европе, Азии, на территории Индокитая, Северной и Центральной Америки, в Австралии (табл. 3).

Установлено, что геном европейцев, страдающих кератоконусом, содержит мутантные аллели около десяти основных генов предрасположенности. В генофонде населения Индии и Ближнего Востока доминируют мутантные аллели патогенетического

фактора задней полиморфной дистрофии роговицы. В Североамериканских популяциях диагностической значимостью обладают мутации генов коллагена. У жителей стран Центральной Америки, страдающих кератоконусом, генетические признаки патологии коллагена сочетаются с мутациями трансформирующего ростового фактора. Среди населения Австралии у лиц с клинически выраженным кератоконусом нередко выявляются генетические признаки повреждения ключевых белков WNT-сигнальных путей.

Генетическая структура популяций отличается не только спектром представляющих ее генов-кандидатов, но и набором SNP-мутаций. Так, например, ген коллагена COL5A1 у больных из Северной Ирландии представлен двумя аллелями, один из которых включает полиморфизм rs1536482, а другой – rs7044529, в то время как в Чехии – лишь одним из них [10, 11, 48]. При этом в генофонде населения Австралии эти аллели не регистрируются вообще [35]. Сходная ситуация складывается и в отношении мутантных аллелей генов лизилоксидазы и фактора роста гепатоцитов, распространенных среди населения Чехии, Китая и Австралии [9, 11].

Заключение

Гены, ассоциированные с кератоконусом, характеризуются аллельным разнообразием и множественными

мутациями, отличающимися разной степенью ассоциации с клинически выраженным заболеванием. Генотипы представителей различных этнических групп и географических регионов могут отличаться по признакам и маркерам предрасположенности к этому заболеванию. Поиск надежных наследственных маркеров кератоконуса требует широкого изучения генетической структуры каждой конкретной популяции. Перспективным направлением предупреждения этого заболевания и профилактики инвалидности по зрению может стать генетическая паспортизация с учетом особенностей наследственных маркеров, характерных для различных групп населения.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – АИС, СВЧ, БЮК

Сбор и обработка материала – АИС, ЕЯА, МАЛ, АНК

Статистическая обработка – АИС, МАЛ, ДВГ

Написание текста – АИС, ЕЯА, МАЛ, ДВГ

Редактирование – АИС, СВЧ, АНК, БЮК

Литература / References

- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297–319.
- Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015. doi: 10.1155/2015/795738
- Куликов А.Н., Чурашов С.В., Камилова Т.А., Рейтузов В.А. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза кератоконуса. *Офтальмологические ведомости*. 2017;10(2):62–71. [Kulicov AN, Churashov SV, Kamilova TA, Reituzov VA. Molecular genetic aspects of keratoconus pathogenesis. *Ophthalmology Journal*. 2017;10(2):62–71 (In Russ).]
- Скородумова Л.О., Белодедова А.В., Шарова Е.И., Мalyugin Б.Э. Поиск генетических маркеров для уточняющей диагностики кератоконуса. *Биомедицинская химия*. 2019;65(1):9–20. [Skorodumova LO, Belodedova AV, Sharova EI, Malyugin BE. Search for genetic markers for precise diagnostics of keratoconus. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2019;65(1):9–20 (In Russ).]
- Abu-Amro KK, Al-Muammar AM, Kondkar AA. Genetics of keratoconus: Where do we stand? *J Ophthalmol*. 2014. doi:10.1155/2014/641708
- Bae HA, Mills RAD, Lindsay RG, Phillips T, Coster DJ, Mitchell P, et al. Replication and meta-analysis of candidate loci identified variation at RAB3GAP1 associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):5132–5.
- Chang H-Y, Chodosh J. The genetics of keratoconus. *Semin Ophthalmol*. 2013;28(5–6):275–80.
- Ali BM, Abdu M, Yaw CY, Mohidin N. Clinical characteristics of keratoconus patients in Malaysia: A review from a cornea specialist centre. *J Optom*. 2012;5(1):38–42.
- Burdon KP, Macgregor S, Bykhovskaya Y, Javadiyan S, Li X, Laurie KJ, et al. Association of polymorphisms in the hepatocyte growth factor gene promoter with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):8514–9.
- Dudakova L, Palos M, Jirsova K, Stranecky V, Krepelova A, Hysi PG, Liskova P. Validation of rs2956540:G>C and rs3735520:G>A association with keratoconus in a population of European descent. *Eur J Hum Genet*. 2015;23(11):1581–3.
- Liskova P, Dudakova L, Krepelova A, Klema J, Hysi PG. Replication of SNP associations with keratoconus in a Czech cohort. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0172365. doi: 10.1371/journal.pone.0172365
- Buddi R, Lin B, Atilano SR, Zorapapel NC, Kenney MC, Brown DJ. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases. *J Histochem Cytochem*. 2002;50(3):341–51.
- Gondhowardjo TD, van Haeringen NJ, Völker-Dieben HJ, Beekhuis HW, Kok JHC, van Rij G, et al. Analysis of corneal aldehyde dehydrogenase patterns in pathologic corneas. *Cornea*. 1993;12(2):146–54.
- Lema I, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmolog*. 2005;112(4):654–9.
- Lema I, Durán JA, Ruiz C, Díez-Feijoo E, Acera A, Merayo J. Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea*. 2008;27(7):758–63.
- Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of cross-linked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res*. 2004; 29(1):35–40.
- Burdon KP, Vincent AL. Insights into keratoconus from a genetic perspective. *Clin Exp Optom*. 2013;96(2):146–54.
- Héon E, Greenberg A, Kopp KK, Rootman D, Vincent AL, Billingsley G, et al. VSX1: A gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus. *Hum Mol Genet*. 2002;11(9):1029–36.
- Mazzotta C, Traversi C, Raiskup F, Rizzo CL, Renieri A. First identification of a triple corneal dystrophy association: Keratoconus, epithelial basement membrane corneal dystrophy and fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Case Rep Ophthalmol*. 2014;5(3):281–8.
- Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The genetics of keratoconus: A review. *Reprod Syst Sex Disord*. 2012;S6:001. doi: 10.4172/2161-038X.S6-001
- Li X, Bykhovskaya Y, Canedo AL, Haritunians T, Siscovick D, Aldave AJ, et al. Genetic association of COL5A1 variants in keratoconus patients suggests a complex connection between corneal thinning and keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(4):2696–704.
- Sahebjada S, Schache M, Richardson AJ, Snibson G, Daniell M, Baird PN. Association of the hepatocyte growth factor gene with keratoconus in an Australian population. *PLoS One*. 2014;9(1):e84067. doi: 10.1371/journal.pone.0084067
- Dudakova L, Liskova P, Trojek T, Palos M, Kalasova S, Jirsova K. Changes in lysyl oxidase (LOX) distribution and its decreased activity in keratoconus corneas. *Exp Eye Res*. 2012;104:74–81.
- Zhang J, Zhang L, Hong J, Wu D, Xu J. Association of common variants in LOX with keratoconus: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145815. doi: 10.1371/journal.pone.0145815
- Atilano SR, Coskun P, Chwa M, Jordan N, Reddy V, Le K, et al. Accumulation of mitochondrial DNA damage in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(4):1256–63.
- Chwa M, Atilano SR, Hertzog D, Zheng H, Langberg J, Kim DW, et al. Hypersensitive response to oxidative stress in keratoconus corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(10):4361–9.
- Hsu R-J, Ho J-Y, Cha T-L, Yu D-S, Wu C-L, Huang W-P, et al. WNT10A plays an oncogenic role in renal cell carcinoma by activating WNT/β-catenin pathway. *PLoS One*. 2012;7(10):e47649. doi: 10.1371/journal.pone.0047649
- Wojcik KA, Synowiec E, Sobierajczyk K, Izdebska J, Blasiak J, Szaflik J, Szaflik JP. Polymorphism of the DNA base excision repair genes in keratoconus. *Int J Mol Sci*. 2014;15(11):19682–99.
- Баранов В.С. Эволюция предиктивной медицины. Старые идеи, новые понятия. *Медицинская генетика*. 2017;16(5):4–9. [Baranov VS. Evolution of predictive medicine. Old ideas and new entities. *Medical Genetics*. 2017;16(5):4–9 (In Russ).]
- Okumura N, Minamiyama R, Ho L, Kay EP. Involvement of ZEB1 and Snail1 in excessive production of extracellular matrix in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Lab Invest*. 2015;95(11):1291–304.
- Yellore VS, Rayner SA, Nguyen CK, Gangalum RK, Jing Z, Bhat SP, Aldave AJ. Analysis of the role of ZEB1 in the pathogenesis of

- posterior polymorphous corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(1):273–8.
32. Goll DE, Thompson VF, Li H, Wei W, Cong J. The calpain system. *Physiol Rev.* 2003;83(3):731–801.
 33. Mootha VV, Kanoff JM, Shankardas J, Dimitrijevic S. Marked reduction of alcohol dehydrogenase in keratoconus corneal fibroblasts. *Mol Vis.* 2009;15:706–12.
 34. Nowak DM, Karolak JA, Kubiak J, Gut M. Substitution at IL1RN and deletion at SLC4A11 segregating with phenotype in familial keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(3):2207–15.
 35. Sahebjada S, Schache M, Richardson AJ, Snibson G, MacGregor S, Daniell M, Baird PN. Evaluating the association between keratoconus and the corneal thickness genes in an independent Australian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(13):8224–8.
 36. Aldave AJ, Yellore VS, Salem AK, Yoo GL, Rayner SA, Yang H, et al. No VSX1 gene mutations associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(7): 2820–2.
 37. Dash DP, George S, O'Prey D, Burns D, Nabili S, Donnelly U, et al. Mutational screening of VSX1 in keratoconus patients from the European population. *Eye.* 2010;24(6):1085–92.
 38. Loukovitis E, Sfakianakis K, Syrmakesi P, Tsotridou E, Orfandou M, Bakaloudi DR, et al. Genetic aspects of keratoconus: A literature review exploring potential genetic contributions and possible genetic relationships with comorbidities. *Ophthalmol Ther.* 2018;7(2):263–92.
 39. Pothula S, Bazan HE, Chandrasekhar G. Regulation of Cdc42 expression and signaling is critical for promoting corneal epithelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(8):5343–52.
 40. Lechner J, Dash DP, Muszynska D, Hosseini M, Segev F, George S, et al. Mutational spectrum of the ZEB1 gene in corneal dystrophies supports a genotype-phenotype correlation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(5):3215–23.
 41. Kokolakis NS, Gazouli M, Chatziralli IP, Koutsandrea C, Gadzio-ufas Z, Peponis VG, et al. Polymorphism analysis of COL4A3 and COL4A4 genes in Greek patients with keratoconus. *Ophthalmic Genet.* 2014;35(4):226–8.
 42. Bykhovskaya Y, Li X, Epifantseva I, Haritunians T, Siscovick D, Aldave A, et al. Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene is associated with keratoconus in family-based and case-control studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):4152–7.
 43. Hasanian-Langroudi F, Saravani R, Validad M-H, Bahari G, Yari D. Association of Lysyl oxidase (LOX) polymorphisms with the risk of keratoconus in an Iranian population. *Ophthalmic Genet.* 2015;36(4):309–14.
 44. Synowiec E, Wojcik KA, Izdebska J, Binczyk E, Blasiak J, Szaflik J, Szaflik JP. Polymorphisms of the homologous recombination gene RAD51 in keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Dis Markers.* 2013;35(5):353–62.
 45. Jeyabalan N, Shetty R, Ghosh A, Anandula VR, Ghosh AS, Kumaramanickavel G. Genetic and genomic perspective to understand the molecular pathogenesis of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):384–8.
 46. Li X, Bykhovskaya Y, Tang YG, Picornell Y, Haritunians T, Aldave A, et al. An association between the calpastatin (CAST) gene and keratoconus. *Cornea.* 2013;32(5):696–701.
 47. Wójcik KA, Synowiec E, Jiménez-García MP, Kaminska A, Polakowski P, Blasiak J, et al. Polymorphism of the transferrin gene in eye diseases: keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Biomed Res Int.* 2013. doi: 10.1155/2013/247438
 48. Lu Y, Vitart V, Burdon KP, Khor CC, Bykhovskaya Y, Mirshahi A, et al. Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus. *Nat Genet.* 2013;45(2):155–63.
 49. Абдулalieва Ф.И. Эпидемиология кератоконуса в разных странах. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(1):104–6. [Abdulalievа FI. Epidemiology of keratoconus in different countries. *The Russian Annals of Ophthalmology.* 2018;134(1):104–6 (In Russ).]