

Л.О. Онищук<sup>1</sup>, С.М. Ткач<sup>1,2</sup>, Г.П. Балабанцева<sup>3</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ<sup>2</sup>Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ<sup>3</sup>Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського, Сімферополь

## Клінічне значення генетичного поліморфізму цитохрому CYP 2C9 у розвитку НПЗП-гастропатій, ускладнених шлунково-кишковою кровотечею

У статті наведено дані дослідження щодо зв'язку особливостей генотипу CYP 2C9 у розвитку шлунково-кишкових кровотеч, пов'язаних із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Виходячи з результатів дослідження, зроблено висновок, що генотипи CYP 2C9\*1/\*3 та CYP 2C9\*1/\*2 пов'язані зі значно підвищеним ризиком розвитку НПЗП-індукованих шлунково-кишкових кровотеч, в той час як носії алеля CYP 2C9\*2/\*3 такого зв'язку не мають. Генотипування CYP 2C9 може допомогти визначити підгрупи пацієнтів з потенційно високим ризиком шлунково-кишкових кровотеч при лікуванні НПЗП, що метаболізуються за допомогою CYP 2C9. Необхідно проводити подальші дослідження за участі більшої кількості пацієнтів для оцінки ефективності генотипування CYP 2C9 у осіб, що застосовують НПЗП до того, як цей метод буде включений до клінічної практики.

**Ключові слова:** НПЗП-гастропатія, гастроінтестинальна кровотеча, генетичний поліморфізм CYP 2C9.

### Вступ

Шлунково-кишкові кровотечі (ШКК), асоційовані із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), розглядають як один із найчастіших побічних ефектів цієї групи препаратів, що зумовлює високий рівень госпіталізації та смертності пацієнтів, особливо похилого віку (Pilotto A. et al., 2003; Pilotto A. et al., 2005). На сьогодні встановлено декілька факторів, що впливають на ризик розвитку НПЗП-індукованих ШКК: похилий вік, наявність виразки шлунка чи дванадцятипалої кишки в анамнезі, застосування НПЗП у високих дозах, одночасний прийом декількох НПЗП, застосування їх зі стероїдами, варфарином.

Багато неселективних НПЗП (диклофенак, ібупрофен, напроксен, піроксикам) і селективних інгібіторів циклооксигенази-2 метаболізуються у системі цитохром P450, зокрема за допомогою ізоферменту CYP 2C9 (Güzey C., Spigset O., 2004). Ген, що кодує CYP 2C9, у своєму кодуючому ланцюгу часто має нуклеотидний поліморфізм. Порівняно зі звичайним найпоширенішим «диким типом» CYP 2C9\*1 є ще два досить розповсюджених варіанти поліморфізму із заміною амінокислот у молекулі ферменту CYP 2C9: CYP 2C9\*2 (Arg144 → Cys) і CYP 2C9\*3 (Ile359 → Leu) (Sim S.C., Ingelman-Sundberg M., 2006). У дослідженнях щодо метаболізму НПЗП *in vitro* та *in vivo* доведено, що варіант CYP 2C9\*3 знижує активність ферменту значно сильніше, ніж CYP 2C9\*2 (Lee C.R. et al., 2002). Встановлено, що у 6–10% представників європеїдної раси наявний саме варіант CYP 2C9\*3 (Scordo M.G. et al., 2001). У носіїв алеля CYP 2C9\*3, яких лікували варфарином та фенітоїном, виявлено підвищену частоту розвитку небажаних серйозних побічних реакцій (Higashi M.K. et al., 2002; Soga Y. et al., 2004; Kirchheiner J., Brockmüller J., 2005). Проте клінічні наслідки впливу поліморфізму CYP 2C9 на розвиток НПЗП-гастропатій, зокрема ускладнених ШКК, досі вивчені недостатньо.

Мета дослідження — оцінка впливу поліморфізму CYP 2C9 на ризик розвитку НПЗП-гастропатій, ускладнених ШКК.

### Об'єкт і методи дослідження

Нами проведено дослідження за типом «випадок — контроль», в якому взяли участь пацієнти, що короткочасно (протягом 7 днів–1 міс) застосовували різні НПЗП з приводу деформівного остеоартрозу. Дослідження проведено відповідно до Гельсінкської декларації та рекомендацій Good Clinical Practice, а також узгоджено з місцевим комітетом з етики. Усі пацієнти надали письмову згоду щодо участі.

У дослідження включено 27 пацієнтів (13 чоловіків, 14 жінок; середній вік становив 68,2±6,6 року) із кровотечами з верхніх відділів ШКТ, які підтверджено ендоскопічно і діагностовано як НПЗП-індуковані. Діагноз НПЗП-асоційованої ШКТ встановлювали на основі таких критеріїв, як: наявність відповідної симптоматики (гематемезис, мелена, анемія із втратою понад 3 г гемоглобіну) та ендоскопічної картини ШКК, встановленої відповідно до L. Laine, W.L. Peterson (1994):

- наявність розлітої пігментованої плями (червоної, пурпурової, коричневої чи чорної), в'язкого згустку на поверхні, візуалізованих судин або кровотечі;
- короткочасне (<1 міс) застосування НПЗП, що метаболізуються за допомогою CYP 2C9 (целекоксиб, диклофенак, ібупрофен, напроксен).

Усі пацієнти застосовували НПЗП з приводу остеоартрозу. Джерелом ШКК були: виразка шлунка (n=7) або дванадцятипалої кишки (n=8), ерозивний гастрит (n=12).

Критеріями виключення були:

- кровотеча з вен стравоходу;
- захворювання згортальної системи крові;
- шлунково-кишкова неоплазія верхніх відділів ШКТ;
- *Helicobacter pylori*-інфекція, виявлена за допомогою швидкого уреазного або 13C-сечовинного дихального тесту або їх комбінації;
- постійне чи короткотривале застосування ацетилсаліцилової кислоти, прийом інгібіторів протонної помпи або інших гастропротекторів, застосування інших лікарських засобів, що метаболізуються за допомогою ізоферменту CYP 2C9, таких як антигіперлікемічні (толбутамід, гліпізид), антигіпертензивні (ірбесартан, лозартан) препарати, фенітоїн, силденафін, тербінафін, варфарин.

Контрольну групу становили 32 особи (18 чоловіків, 14 жінок; середній вік — 70,4±10,8 року) з ендоскопічно підтвердженою відсутністю ШКК, які застосовували НПЗП протягом <1 міс. Демографічні та клінічні показники пацієнтів, зібрані шляхом збору анамнезу та клінічної оцінки їхнього стану, представлені у **табл. 1**.

У всіх обстежуваних відповідно до стандартного метода з периферичної крові (лейкоцитів) отримували зразки ДНК, досліджені в сертифікованій генетичній лабораторії. CYP 2C9-алелі визначені відповідно до Human cytochrome P450 allele nomenclature committee (Sim S.C., Ingelman-Sundberg M., 2006). Два одиночні нуклеотидні поліморфізми — rs1799853 (C430 → T), що ідентифікує CYP 2C9\*2-алель, та rs1057910 (A1075 → C), що відноситься до CYP 2C9\*3-алеля — визначені з укороченого фрагменту. Генотипування алеля CYP 2C9\*2

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених пацієнтів та групи контролю

Клінічні дані	Пацієнти із ШКК, n=27	Група контролю, n=32	p (ШКК проти контролю)
Стать (чоловіки/жінки), n	13/14	18/14	0,82
Середній вік (років), ±	68,2±6,6	70,4±10,8	0,93
Попередні гастроінтестинальні захворювання, n (%)	8 (29,6)	9 (28,1)	0,84
Супутній прийом інших ліків (n), ±	15,1±4,1	17,2±4,5	0,81
Супутня патологія (середньої тяжкості й тяжка) (n), ±	5,2±2,1	6,3±2,7	0,78
НПЗП, що застосовували:			
- цефексоксид, n	6	7	
- ібупрофен, n	4	5	
- диклофенак, n	13	15	
- напроксен, n	4	5	

проведено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з ендонуклеазою Avall. Ідентифікацію алеля CYP 2C9\*3 проведено за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з праймером 5'-CAGCTAAAGTCCAGGAGAGAT-3' та мутантним праймером 5'-AGGCTGGTGGGAGAGAGCTC-3' (Stubbins M.J. et al., 1996). Кожен зразок вміщував 0,5 мг геномної ДНК та 15 пкмоль кожного праймеру, 100 ммоль/л dNTP, 10 ммоль/л Tris HCl pH 8,3, 50 ммоль/л KCl, 1,5 ммоль/л MgCl<sub>2</sub> і 1 U-термостійку Taq полімеразу. 30 циклів складалися з таких кроків: 1 хв при температурі 95 °C, 50 с — при 60 °C, 1,5 хв — при 72 °C. Потім 15 мл ампліфікованих продуктів переведені на 5 год при температурі 37 °C із 2 U-вкороченим ензимом. Фракціонування фрагментів здійснювали 3% агаровим гелем за допомогою електрофорезу і візуалізували під ультрафіолетовим світлом.

Враховуючи статистичну похибку у 5%, встановлений мінімум в обох групах (контроль та випадок), необхідний для визначення зв'язку між CYP 2C9 і кровотечею, дорівнював 26. Гіпотези відносно різниці у групах перевірені з використанням тесту Фішера та U-тесту Манна — Уїтні. Пов'язані частоти алелей визначені методом підрахунку генів, при цьому застосовували критерій  $\chi^2$  Пірсона. Усі дослідження проведені за допомогою пакета «R-statistics».

### Результати та їх обговорення

Застосовуючи генотип CYP 2C9\*1/\*1 («дикий тип») як референтний, встановлено, що у пацієнтів із ШКК порівняно з пацієнтами контрольної групи значно частіше виявляли генотипи CYP 2C9\*1/\*3 (33,3 та 6,8% відповідно;  $p < 0,005$ ) та CYP 2C9\*1/\*2 (25,9 та 15,6% відповідно;  $p < 0,05$ ). Вірогідної різниці у контрольній групі та групі пацієнтів із кровотечами щодо гетерозигот CYP 2C9\*2/\*3 (3,7 та 3,1% відповідно) не виявлено. Генотипи CYP 2C9\*1/\*3 та CYP 2C9\*1/\*2 явно асоціювалися з підвищеним ризиком розвитку НПЗП-індукованих ШКК, в той час як CYP 2C9\*2/\*3 не був вірогідно пов'язаний із розвитком цієї патології (табл. 2). Також за генами CYP 2C9\*2/\*2 та CYP 2C9\*3/\*3 гомозигот у жодній із груп обстежених не виявлено. Різниця в результатах у разі поєднаної патології також не виявлено.

Виходячи з результатів дослідження, слід вважати, що генотипи CYP 2C9\*1/\*3 та CYP 2C9\*1/\*2 пов'язані зі значно підвищеним ризиком розвитку НПЗП-індукованих ШКК, в той час як носії алеля CYP 2C9\*2/\*3 такого зв'язку не мають.

### Висновки

Отримані нами результати свідчать про те, що у певної кількості пацієнтів, які короткочасно застосовували НПЗП, що метаболізуються за допомогою цитохрому CYP 2C9 (целексоксид, диклофенак, ібупрофен, напроксен) є генетична схильність до розвитку НПЗП-індукованих ШКК. У проведеному нами дослідженні обстежено пацієнтів з ендоскопічно підтвердженими ШКК без таких супутніх факторів впливу на їх виникнення, як *Helicobacter pylori*-інфекція, супутня терапія іншими препаратами, що метаболізуються за допомогою цитохрому CYP 2C9, або антисекреторна гастропротекторна терапія. Оскільки довготривала терапія НПЗП викликає адаптацію слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, що також впливає на виникнення кровотеч, до дослідження відбирали пацієнтів лише з короткочасним застосуванням НПЗП (7 днів–1 міс). Контрольну групу становили особи, за віком і статтю зрівняні із основною групою, проте з ендоскопічно підтвердженою відсутністю кровотеч. У проведеному нами дослідженні частота двох основних генотипів CYP 2C9\*1/\*1 та CYP 2C9\*1/\*2 у групі контролю була зрівняна з розподілом генотипів CYP 2C9, отриманих у найбільшому генотипічному дослідженні, що включило 1400 осіб європейської раси: 75 та 65,3% відповідно для CYP 2C9\*1/\*1 та 15,6 до 20,4% — для CYP 2C9\*1/\*2 відповідно (Scordo M.G. et al., 2001). Гомозигот CYP 2C9\*2/\*2

Таблиця 2. Генотипи CYP 2C9 у пацієнтів із НПЗП-індукованими ШКК та у групі контролю

Генотип	Пацієнти із ШКК, n=27 (%)	Контроль, n=32 (%)	p (ШКК проти контролю)
CYP 2C9*1/*1	10 (37)	24 (75)	Референс
CYP 2C9*1/*2	7 (25,9)	5 (15,6)	0,038
CYP 2C9*1/*3	9 (33,3)	2 (6,8)	0,002
CYP 2C9*2/*3	1 (3,7)	1 (3,1)	0,526

та CYP 2C9\*3/\*3 в обстежених нами пацієнтів не виявлено взагалі, що порівняно з їх низькою частотою (0,9 та 0,4% відповідно), отриманою в раніше проведених дослідженнях (Scordo M.G. et al., 2001; Rodrigues A.D., Rushmore T.H., 2002; Martinez C. et al., 2004; Rodrigues A.D., 2005; Pilotto A. et al., 2007).

Таким чином, результати проведеного нами дослідження показали, що, порівняно зі звичайним генотипом, що найчастіше виявляють (CYP 2C9\*1/\*1) у пацієнтів із генотипами CYP 2C9\*1/\*2 та CYP 2C9\*1/\*3, ризик розвитку кровотеч, індукованих НПЗП, значно підвищений. Ці висновки підтверджуються і дослідженнями *in vitro*, де заміна амінокислот у ланцюгах Іn359 → Лей (CYP 2C9\*3) супроводжувалася більш значним зниженням метаболічної активності, ніж заміна Arg144 → Цис (CYP 2C9\*2), коли в ролі субстратів реакції застосовували диклофенак, піроксикам, теноксикам або мекенамінову кислоту (Takashi K. et al., 2000). Також проведене нами дослідження підтверджує отримані в експерименті *in vivo* дані, що свідчать про погіршення у фармакокінетиці целексоксибу, диклофенаку, ібупрофену, лорноксикаму та піроксикаму у осіб — носіїв алеля CYP 2C9\*3 порівняно із носіями алеля CYP 2C9\*2 (Yamazaki H. et al., 1998; Dorado P. et al., 2003; Kirchheiner J. et al., 2003; García-Martín E. et al., 2004; Perini J.A. et al., 2005; Zhang Y. et al., 2005). За значимого, що в описаному дослідженні алель CYP 2C9\*3 підвищував ризик розвитку кровотеч лише за наявності звичайного нейтрального CYP 2C9\*1, але не функціонуючого алеля CYP 2C9\*2. Це можна пояснити комбінованим ефектом різних варіантів генів CYP 2C9 та CYP 2C8. Оскільки CYP 2C9\*2 тісно пов'язаний за алелем \*3 у високоактивному гені CYP 2C8, підвищення активності у ферментній системі можна пояснити саме цим зв'язком (Yasar U. et al., 2002).

Проведене нами дослідження обмежене участю лише 27 пацієнтів із кровотечею та 32 контрольних пацієнтів. Достовірність дослідження становила 87,4%, тому зв'язок між CYP 2C9\*1/\*3 та CYP 2C9\*1/\*2 та виникненням НПЗП-індукованих кровотеч абсолютно вірогідний і не викликає сумнівів.

Підводячи підсумок, підкреслимо, що НПЗП, що метаболізуються за участю CYP 2C9, у осіб — носіїв мутацій генів CYP 2C9\*1/\*3 або CYP 2C9\*1/\*2 — слід застосовувати з обережністю. Вважаємо доцільним проведення генотипування осіб перед застосуванням НПЗП для виявлення цих мутацій та визначення категорії високого ризику розвитку кровотеч. Проте для введення такого аналізу у клінічну практику необхідні подальші дослідження з оцінкою його ефективності на більшій кількості пацієнтів.

### Дані щодо конфлікту інтересів

Конфлікту інтересів немає.

### Список використаної літератури

- Dorado P., Berecz R., Norberto M.J. et al. (2003) CYP 2C9 genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 59(3): 221–225.
- García-Martín E., Martínez C., Tabarés B. et al. (2004) Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 76(2): 119–127.
- Gilzay C., Spigset O. (2004) Genotyping as a tool to predict adverse drug reactions. *Curr. Top. Med. Chem.*, 4(13): 1411–1421.

- Higashi M.K., Veenstra D.L., Kondo L.M. et al. (2002) Association between CYP 2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA*, 287(13): 1690–1698.
- Kirchheiner J., Brockmüller J. (2005) Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 77(1): 1–16.
- Kirchheiner J., Störmer E., Meisel C. et al. (2003) Influence of CYP 2C9 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of celecoxib and its metabolites. *Pharmacogenetics*, 13(8): 473–480.
- Laine L., Peterson W.L. (1994) Bleeding peptic ulcer. *N. Engl. J. Med.*, 331(11): 717–727.
- Lee C.R., Goldstein J.A., Pieper J.A. (2002) Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics*, 12(3): 251–263.
- Martínez C., Blanco G., Ladero J.M. et al. (2004) Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br. J. Pharmacol.*, 141(2): 205–208.
- Perini J.A., Vianna-Jorge R., Brogliato A.R., Suarez-Kurtz G. (2005) Influence of CYP 2C9 genotypes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of piroxicam. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 78(4): 362–369.
- Pilotto A., Franceschi M., Leandro G. et al. (2003) The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: the role of gastroprotective drugs. *Aging Clin. Exp. Res.*, 15(6): 494–499.
- Pilotto A., Franceschi M., Vitale D.F. et al.; F.I.R.I. (Fondazione Italiana Ricerca Sull'Invecchiamento); Sofia Project Investigators (2005) Upper gastrointestinal symptoms and therapies in elderly out-patients, users of non-selective NSAIDs or coxibs. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 22(2): 147–155.
- Pilotto A., Seripa D., Franceschi M. et al. (2007) Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology*, 133(2): 465–471.
- Rodrigues A.D. (2005) Impact of CYP 2C9 genotype on pharmacokinetics: are all cyclooxygenase inhibitors the same? *Drug Metab. Dispos.*, 33(11): 1567–1575.
- Rodrigues A.D., Rushmore T.H. (2002) Cytochrome P450 pharmacogenetics in drug development: in vitro studies and clinical consequences. *Curr. Drug Metab.*, 3(3): 289–309.
- Scordo M.G., Aldilli E., Yasar U. et al. (2001) Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 52(4): 447–450.
- Sim S.C., Ingelman-Sundberg M. (2006) The human cytochrome P450 Allele Nomenclature Committee Web site: submission criteria, procedures, and objectives. *Methods Mol. Biol.*, 320: 183–191.
- Soga Y., Nishimura F., Ohtsuka Y. et al. (2004) CYP 2C polymorphisms, phenytoin metabolism and gingival overgrowth in epileptic subjects. *Life Sci.*, 74(7): 827–834.
- Stubbins M.J., Harries L.W., Smith G. et al. (1996) Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP 2C9 locus. *Pharmacogenetics*, 6(5): 429–439.
- Takanashi K., Tainaka H., Kobayashi K. et al. (2000) CYP 2C9 Ile359 and Leu359 variants: enzyme kinetic study with seven substrates. *Pharmacogenetics*, 10(2): 95–104.
- Yamazaki H., Inoue K., Chiba K. et al. (1998) Comparative studies on the catalytic roles of cytochrome P450 2C9 and its Cys- and Leu-variants in the oxidation of warfarin, flurbiprofen, and diclofenac by human liver microsomes. *Biochem. Pharmacol.*, 56(2): 243–251.
- Yasar U., Lundgren S., Eliasson E. et al. (2002) Linkage between the CYP2C8 and CYP2C9 genetic polymorphisms. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 299(1): 25–28.
- Zhang Y., Zhong D., Si D. et al. (2005) Lornoxicam pharmacokinetics in relation to cytochrome P450 2C9 genotype. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 59(1): 14–17.

## Клиническое значение генетического полиморфизма цитохрома CYP 2C9 в развитии НПВП-гастропатий, осложненных желудочно-кишечным кровотечением

Л.А. Онищук, С.М. Ткач, А.П. Балабанцева

**Резюме.** В статье приведены данные исследования относительно изучения влияния особенностей генотипа CYP 2C9 в развитии желудочно-кишечных кровотечений, обусловленных применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Исходя из результатов исследования, сделан вывод, что генотипы CYP 2C9\*1/\*3 и CYP 2C9\*1/\*2 связаны со значительным повышением риска развития НПВП-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений, в то время как носители аллеля CYP 2C9\*2/\*3 такой связи не имеют. Генотипирование CYP 2C9 может помочь выявить группы пациентов с потенциально высоким риском желудочно-кишечного кровотечения при лечении НПВП, метаболизующимися при помощи CYP 2C9. Необходимо продолжить исследования с участием большего количества пациентов для оценки эффективности генотипирования CYP 2C9 у лиц, применяющих НПВП, до того, как этот метод будет включен в клиническую практику.

**Ключевые слова:** НПВП-гастропатия, гастроинтестинальное кровотечение, генетический полиморфизм CYP 2C9.

## Clinical meaning of genetic polymorphism of CYP 2C9 in development of NSAIDs-gastropathy and gastrointestinal bleeding

L.O. Onishuk, S.M. Tkach, G.P. Balabantseva

**Summary.** The results of investigation the features of genotype CYP 2C9 in patients with NSAIDs-induced gastrointestinal bleeding are presented in the article. In conclusion, genotypes CYP 2C9\*1/\*3 and CYP 2C9\*1/\*2 are associated with high risk of gastrointestinal bleeding, whereas the presence of the genotype CYP 2C9\*2/\*3 is not significantly associated with this risk. CYP 2C9 genotyping may be useful in identifying the subgroup of patients with potentially higher risk of gastroduodenal bleeding when treated with NSAIDs metabolized by CYP 2C9. Further studies involving more patients to evaluate the effectiveness of CYP 2C9 genotyping in NSAID users are needed before this method will be introduced into clinical practice.

**Keywords:** NSAID-gastropathy, gastrointestinal bleeding, genetic polymorphism of CYP 2C9.

### Адреса для листування:

Онищук Людмила Олександрівна  
01030, м. Київ, бульв. Тараса Шевченка, 17  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця,  
кафедра внутрішньої медицини № 1  
E-mail: lyudmila.onishuk@mail.ru

Одержано 21.02.2017

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Почему глаза называют «зеркалом души»?

Ученые из Корнельского университета (Cornell University), США, в ходе новой работы объяснили, почему глаза часто называют «зеркалом души». Интерпретируя эмоции собеседника, люди склонны анализировать выражение глаз — универсальную реакцию на стимулы окружающей среды и эмоции. Глаза как основа эмоционального взаимодействия притягивают особое внимание при взгляде на лицо собеседника.

В ходе работы оценивали фотографии глаз, выражающие 6 различных эмоций — печаль, отвращение, гнев, радость, страх и удивление, обращая внимание на степень открытости глаз, расстояние от глаз до бровей, наклон и изгиб бровей, наличие морщин вокруг носа, на висках и под глазами. Так, открытость глаз оказалась наиболее тесно связана со способностью собеседника к определению психического состояния, прищуривание не только уменьшает количество поступающего света, но и ассоциировано

с возникновением таких эмоций, как отвращение и подозрительность, а широко раскрытые глаза, увеличивая поле зрения, связаны с сильными эмоциями, такими как страх или трепет.

Затем ученые сравнивали, насколько успешно участники определяли эмоции по выражению глаз и изменениям, возникающим на других участках лица, таких как нос и рот, и пришли к выводу, что глаза наиболее достоверно отображают эмоции. Полученные результаты заставляют задуматься о том, как выражение эмоций влияет на коммуникацию и сложные психические состояния.

**Cornell University** (2017) Eye expressions offer a glimpse into the evolution of emotion. *ScienceDaily*, Apr. 17 ([www.sciencedaily.com/releases/2017/04/170417182822.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2017/04/170417182822.htm)).

**Lee D.H., Anderson A.K.** (2017) Reading what the mind thinks from how the eye sees. *Psychol. Sci.*, Feb. 1 [Epub. ahead of print].

Юлія Котиківич