

С. М. Береговий, Г. М. Толстанова  
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ЦЕНТР "ІНСТИТУТ БІОЛОГІЇ" КИЇВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО  
УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

## EGR-1 – ФАКТОР ТРАНСКРИПЦІЇ ПРИ ПАТОЛОГІЯХ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

*Наведено аналіз наявних літературних даних щодо ролі зв'язаного з ендотелієм транскрипційного фактора ранньої відповіді Egr-1 в патогенезі виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. Показано, що Egr-1 є одним із провідних транскрипційних факторів у механізмах регуляції транскрипції в клітинах за дії стресу.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **транскрипційний фактор, Egr-1, виразкова хвороба, стрес, гіпоксія.**

Мікрovasкулярний ендотеліальний бар'єр – важливий компонент підтримання інтегральної та функціональної цілісності слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, оскільки: 1) є основою капілярного кровотоку, а отже, регулює адекватне постачання поживних речовин, оксигенацію та видалення токсичних метаболітів; 2) перешкоджає пенетрації циркулюючих лейкоцитів, інших клітин запалення та протеїнів; 3) відіграє важливу роль в імунній відповіді організму шляхом синтезу прозапальних цитокінів [9, 17]. З огляду на це, ендотеліальні клітини є мішенню для органопротекції, тому що їх захист попереджує розвиток гіпоксії та оксидативного стресу. Крім того, вони відіграють важливу роль в ангіогенезі (утворення нових кровоносних судин), який є ключовим компонентом для утворення грануляційної тканини, що формує основу для проліферації та міграції епітеліальних клітин і, відповідно, загоєння виразок. З іншого боку, надмірний/патологічний ангіогенез сприяє хронізації процесу запалення за рахунок підвищення адгезії ендотеліальних клітин до лейкоцитів та тромбоцитів і збільшеної проникності новосформованих судин. Ураження ендотелію мікросудин, що спостерігається в патогенезі виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, призводить до зміни в системі регуляції транскрипції клітин і, як результат, запуску експресії генів, асоційованих з розвитком судинної патології [31].

Метою даної роботи був критичний аналіз наявних літературних даних щодо ролі зв'язаного з ендотелієм транскрипційного фактора ранньої відповіді Egr-1 (Early growth response-1) в патогенезі виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки. Зважаючи на визначну роль стресу як патогенетичного чинника цієї патології, ми присвятили один із розділів обговоренню питання щодо участі Egr-1 в реалізації стрес-реакцій.

EGR-1 – ТРАНСКРИПЦІЙНИЙ ФАКТОР РАННЬОЇ ВІДПОВІДІ. Транскрипційний фактор Egr-1 (також відомий як krox-24, NGFI-A, zif268) – протеїн "ранньої відповіді", який вперше був відкритий як фактор, що стимулює ріст фібробластів у відповідь на компоненти сироватки крові. Ген Egr-1 локалізований на хромосомі 5q23-q31 і складається з двох екзонів. Протеїн Egr-1 складається з 533 амінокислот і має молекулярну масу 80–82 кДа [15]. Egr-1 швидко активується численними зовнішньоклітинними стимулами (фактори росту, цитокіни) та стресорами (оксидативний стрес, гіпоксія, іонізуюче випромінювання, механічне напруження, ураження судин) [13].

ДНК-зв'язуючий домен Egr-1 містить три "цинкових пальці", які стабілізовані координаційними зв'язками між двома залишками цистеїну та гістидину і розпізнають послідовність ДНК GCGG/TGGGCG. ДНК-зв'язуючий домен Egr-1 локалізований між амінокислотами в положеннях 332 та 416. Регуляторна активність Egr-1 залежить від збалансованої дії ко-активаторів та ко-репресорів. Зміни в амінокислотній послідовності протеїну Egr-1 виявили потужну зону активації транскрипції в положеннях між амінокислотами 1 та 281 [15]. Ко-

© С. М. Береговий, Г. М. Толстанова, 2011.

активатори транскрипції CBP та p300 можуть прямо взаємодіяти із зоною активації транскрипції Egr-1 та збільшувати його активність [5]. Ко-репресори, такі, як NAB-1 та NAB-2, негативно регулюють активність Egr-1 [23, 24] шляхом прямої взаємодії з інгібіторним доменом молекули Egr-1, що має назву R1. Видалення R1 призводить до значного підвищення регуляторної активності Egr-1 [23]. NAB-1 конститутивно експресується різними за типом клітинами, тоді як експресія NAB-2 швидко активується факторами, що запускають експресію Egr-1.

Регуляторна активність Egr-1 перебуває в тісному взаємозв'язку з іншим цинкзв'язаним транскрипційним фактором – Sp1, сайти зв'язування якого частково перекриваються в спільній (-GGGCGG-) зоні промотора [31]. У ході досліджень *in vitro* із застосуванням рекомбінантних протеїнів встановили, що ці транскрипційні фактори можуть конкурувати один з одним за центри зв'язування в промоторній ділянці залежно від їх концентрації в ядрі ендотеліальних клітин [21]. Дослідження механізму активації експресії гена PDGF-A в культурі ендотеліальних клітин показали, що пошкодження чи дія факторів росту викликає швидке підвищення вмісту Egr-1, який витісняє Sp1 із промоторної ділянки та збільшує транскрипцію PDGF-A. Автори зробили висновок, що Sp1 відіграє роль у регуляції конститутивної експресії, тоді як Egr-1 – індукційної [21].

Індукційна експресія Egr-1 гена, що спостерігається в різних за типом клітинах судинної системи, а саме: ендотеліальних та гладком'язових клітинах, фібробластах і лейкоцитах [13, 20, 31, 38], опосередковується різними підгрупами MAP-кіназ (ERK1/2, JNK, SAPK та p38) [1]. Активація цих сигнальних шляхів призводить до взаємодії між факторами TCF (Ternary complex factors) та SRF (Serum response factor). Дані фактори зв'язуються з ділянкою SRE (Serum response element) промотора Egr-1 гена та запускають його транскрипцію [31]. Також Egr-1 належить до групи редокс-чутливих транскрипційних факторів, активність яких залежить від внутрішньоклітинного балансу між прооксидантами та антиоксидантами [19]. Оксидація по тіолових (SH)-групах цистеїнових залишків ДНК-зв'язуючого домена Egr-1 призводить до порушення формування інтер-/інтрамолекулярних дисульфідних зв'язків, конформації молекули протеїну і, як наслідок, змін в його регуляторній активності [39].

Egr-1 запускає експресію генів багатьох факторів з ангіогенною активністю (bFGF, PDGF-A, PDGF-B, VEGF, VEGFR-1, ангіопентин 1,

протеази), а також прозапальних медіаторів (ICAM-1, VCAM-1, TNF- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, хемотаксичний білок моноцитів-1, тканинний фактор, GM-CSF) шляхом безпосередньої взаємодії із сіс-регуляторними елементами проксимальної промоторної ділянки гена чи шляхом міжпротеїнової взаємодії з іншими транскрипційними факторами [10–12, 31].

В дослідженнях на ізольованих ендотеліальних клітинах аорти свині апоптоз клітин, зумовлений ліпопролісахаридами стінки бактерій, був пов'язаний зі значним підвищенням рівня Egr-1 та VEGF [27].

В дослідженнях атеросклеротичних змін, спричинених фруктозною дієтою у мишей з дефіцитом рецепторів ліпопротеїнів з низькою щільністю, та неоінтимальних уражень (потовщення шару гладком'язової тканини) аорти щурів продемонстровано ко-локалізацію прозапального цитокіну фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), фосфорильованих ERK1/2 та Egr-1 [35]. В цій же роботі встановлено, що інкубація культури гладком'язових клітин аорти щура з TNF- $\alpha$  супроводжувалась швидким, але короточасним зростанням експресії Egr-1 з максимальною відповіддю через 1 год після початку інкубації.

Узагальнюючи наведене вище, необхідно сказати, що Egr-1 є ключовим регуляторним протеїном в запуску прозапальної відповіді на пошкоджувальні стимули при патології судин.

**EGR-1 В ПАТОГЕНЕЗІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА ТА ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ.** Виразкова хвороба включає в себе групу гетерогенних захворювань, загальним проявом яких є локальний дефект або ерозії в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки. На сьогодні, разом із гіперсекрецією соляної кислоти, приймання нестероїдних протизапальних препаратів та інфікування *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) є основними патогенетичними факторами виразкової хвороби [28].

В дослідженнях на ізольованих епітеліальних клітинах шлунка лінії AGS встановлено підвищення вмісту Egr-1 протеїну та його транскокацію в ядро за умов зменшення рН з 7,4 до 6,4. Цей ефект асоціювався зі збільшенням активації ERK1/2-кіназ. Більше того, зниження рН призводило до зростання експресії потужного проангіогенного фактора росту ендотеліальних клітин судин (VEGF), яке знімалося при дії антисенс-олігонуклеотиду Egr-1 [4]. Інша група дослідників [36] встановила, що інфікування епітеліальних клітин шлунка лінії AGS чи MKN-28 патогенним штамом *H. pylori* (cag+) викликало підвищення Egr-1 мРНК та протеїну і його зв'язування з ДНК, тоді як штам *H. pylori*

(*src*-) був неефективним. Застосування інгібіторів міогенактивованих протеїнкіназ ERK1/2 (PD98059), p38 (SB203580) та JNK (SP600125) виявило провідну роль ERK1/2 в регуляції *H. pylori*-зумовленої активації Egr-1. Аналогічні дані були отримані М. М. Abdel-Latif та співавт. [18]. Автори показали підвищений вміст Egr-1 протеїну в біоптатах слизової оболонки антрального відділу шлунка хворих, інфікованих *H. pylori*, порівняно з біоптатами, отриманими від неінфікованих пацієнтів з нормальною слизовою чи помірним хронічним гастритом. Крім того, інкубація AGS клітин з прозапальними цитокінами (TNF- $\alpha$ , інтерлейкін-1) супроводжувалась зростанням експресії Egr-1. Встановлено, що Egr-1 опосередковує *H. pylori*-зумовлене підвищення експресії CD44 та ICAM-1.

В дослідженнях на ізольованих ендотеліальних клітинах людини (HMEC) показано, що нестероїдні протизапальні препарати індометацин і селективний COX-2 інгібітор NS-398 вірогідно пригнічували VEGF-стимульовану експресію Egr-1 мРНК та протеїну [25]. Відомо, що *cis*-регуляторні елементи до Egr-1 знайдено в промоторних ділянках генів проангіогенних факторів, які, у свою чергу, здатні стимулювати експресію Egr-1 [10, 12, 31]. Зважаючи на це, побічна виразкоутворювальна дія нестероїдних протизапальних препаратів (наприклад ібупрофену) та затримка ними гоєння виразок гастродуоденальної зони зумовлені пригніченням ангиогенезу [30], можливо, за рахунок зменшення експресії Egr-1.

Всебічне дослідження можливої участі Egr-1 в ангиогенезі було проведено R. G. Fahmy та співавт. [37]. Автори показали, що зменшення вмісту Egr-1, за допомогою DNazymes (ДНК-ензими), які знижують експресію протеїну Egr-1 за рахунок зв'язування зі специфічним мотивом 5'-нетрасльованої ділянки мРНК Egr-1, супроводжувалось пригніченням міграції ендотеліальних клітин мікросудин людини та формування мікротубул на базальній мембрані матриксу. DNazymes блокували ангиогенез у підшкірно введеної мишам пластині матригелю. Аналогічні дані було отримано в дослідіах на мишах з дефіцитом Egr-1. Зниження вмісту Egr-1 супроводжувалось зменшенням розміру злоякісних пухлин за рахунок блокади ангиогенезу та пригніченням VEGF-викликаного неоваскуляризації рогівки щура.

В дослідженнях на моделі цистеамінзумовленої виразки дванадцятипалої кишки (ДПК) було продемонстровано зниження парціального тиску кисню та підвищення редокс-потенціалу і вмісту потужного вазоконстриктора

ендотеліну-1 в слизовій оболонці ДПК за умов розвитку хвороби. Ці зміни асоціювались із зростанням експресії Egr-1, його транслокацією в ядро та зв'язуванням з ДНК [8]. Крім того, розвиток уражень, зумовлених цистеаміном, супроводжувався посиленням фосфорилування ERK1/2-кіназ, які беруть участь в активації регуляторної активності Egr-1, та підвищенням вмісту проангіогенних факторів bFGF, PDGF, VEGF в слизовій оболонці ДПК. Введення щурам антисенс-олігонуклеотиду Egr-1 призводило до розвитку більш агресивних експериментальних виразок ДПК. Механізм даного ефекту був пов'язаний з пригніченням рівня проангіогенних факторів bFGF, PDGF, VEGF та зменшенням фосфорилування ERK1/2 [33]. Дослідники припустили, що Egr-1 є ключовим геном в мультифакторних механізмах розвитку дуоденальної виразки та її гоєння, оскільки Egr-1 протеїн регулює експресію проангіогенних факторів росту.

Група проф. А. Тарнавського [3] розширила дані щодо ролі Egr-1 в механізмах виразкоутворення гастродуоденальної зони. Вона провела порівняльні дослідження стану слизової оболонки шлунка молодих та літніх щурів і виявила зниження кровотоку на 60 % та виражену гіпоксію у літніх щурів відносно молодих. Гіпоксичні зміни в слизовій оболонці шлунка літніх щурів супроводжувались підвищенням експресії Egr-1 мРНК та протеїну і зростанням його регуляторної активності. До того ж, літні щури були більш вразливими до розвитку експериментальних виразок шлунка.

Залишається відкритим питання щодо ролі Egr-1 в механізмах стресзумовлених виразок шлунка, адже стрес є одним з основних чинників патогенезу виразкової хвороби шлунка, який опосередковує свою дію через розвиток ішемії/гіпоксії [6].

**EGR-1 ТА СТРЕСЗУМОВЛЕНІ РЕАКЦІЇ ОРГАНІЗМУ.** Стрес – це невід'ємна частина життя кожної людини, яка запускає захисні реакції організму, а за умов його хронічного впливу може бути чинником патологічних, іноді незворотних, змін у функціонуванні організму. Основними механізмами адаптації до дії патологічних стресорів є підвищення синтезу та секреції кортикотропін-релізінг фактора, активація центральної та периферичної норадренергічної систем, збудження чи десенситизація глюкокортикоїдних рецепторів та вивільнення адренкортикотропного гормону [22].

Почуття страху, що виникало в щурів за умов 5-хвилинного пред'явлення kota, супроводжувалось підвищенням експресії мРНК Egr-1 в паравентрикулярних ядрах гіпотала-

муса, які належать до інтегративних структур мозку відповіді на стрес [29].

В серії робіт L. P. Filaretova та співавт. [7, 14] встановлено, що підвищення ендогенного рівня глюкокортикоїдів запускає захисні механізми за умов стресзумовлених виразок шлунка та сприяє їх загоєнню. J. Revest та співавт. [34] показали, що глюкокортикоїди, через взаємодію з глюкокортикоїдними рецепторами нейронів гіпокампа, можуть підвищувати експресію Egr-1 при стресових впливах, залучаючи два незалежних механізми: 1. Швидкий, у межах 30 хв, не залежить від активації ERK1/2-кіназного шляху. Запускається на фоні збільшеного рівня глюкокортикоїдів та пригнічується його зниженням. 2. Повільний, у межах 2 год, ERK1/2-залежний. Запускається на фоні підвищеного рівня глюкокортикоїдів, не змінюється за умов його зниження, але пригнічується інгібіторами фосфорилювання ERK. Інші дослідники [16], за допомогою методу *in situ* гібридизації, встановили зростання експресії Egr-1 в зоні зубчастої звивини гіпокампу через 24 год після введення адренкортикостероїдного гормону, кортикостерону.

Повторювана, або хронічна, експозиція стресора супроводжується підвищенням біосинтезу норадреналіну в нейронах блакитної плями та клітинах мозкової речовини надниркових залоз і, як результат, активацією експресії тирозингідроксилази, яка є ключовим ферментом у синтезі катехоламінів (норадреналін, дофамін). Cis-регуляторний елемент

Egr-1, що частково перекривається із Sp1, було знайдено в промоторі гена тирозингідроксилази. Імобілізаційний стрес зумовлював зв'язування Egr-1 з промотором гена тирозингідроксилази клітин мозкової речовини надниркових залоз щура за рахунок витіснення Sp1 [26]. Водночас M. A. Hebert та співавт. [32] встановили, що за умов одноразової або повторюваної експозиції імобілізаційного стресу експресія Egr-1 не змінювалась у тирозингідроксилаза-імунореактивних нейронах блакитної плями. Хоча його рівень зростав у трійчастому мезенцефальному ядрі, прилеглому до блакитної плями.

В дослідженнях D. L. Wong та співавт. [2] було показано, що Egr-1 також бере участь в регуляції експресії адреналінсинтезуючого ферменту фенілетаноламін N-метилтрансферази (PNMT) мозковою речовиною надниркових залоз за дії імобілізаційного стресу. Підвищення експресії мРНК та протеїнів Egr-1 і Sp1, а також формування їх міжпротеїнового комплексу передували в часі збільшенню експресії мРНК та протеїну PNMT. Автори встановили, що гіпоксія, з наступним підвищенням вмісту гіпоксія-індуцибельного фактора HIF-1 $\alpha$ , лежить в основі запуску транскрипції PNMT, залучаючи транскрипційні фактори Egr-1 та Sp1.

Отже, наведені дані свідчать про те, що стресові впливи зумовлюють зміни в транскрипційній активності клітин, а Egr-1 є одним із провідних транскрипційних факторів у механізмах її регуляції.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Activation of MAP kinase *in vivo* follows balloon overstretch injury of porcine coronary and carotid arteries / J. M. Pyles, K. L. March, M. Franklin [et al.] // *Circ. Res.* – 1997. – **81**. – P. 904–910.
2. Adrenergic responses to stress: transcriptional and post-transcriptional changes / D. L. Wong, T. C. Tai, D. C. Wong-Fill [et al.] // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2008. – **1148**. – P. 249–256.
3. Aging gastropathy-novel mechanisms: hypoxia, up-regulation of multifunctional phosphatase PTEN, and proapoptotic factors / A. Tarnawski, R. Pai, X. Deng [et al.] // *Gastroenterology*. – 2007. – **133**, № 6. – P. 1938–1947.
4. A new mechanism of gastric epithelial injury induced by acid exposure: the role of Egr-1 and ERK signaling pathways / M. M. Abdel-Latif, H. J. Windle, A. Davies [et al.] // *J. Cell. Biochem.* – 2009. – **108**, № 1. – P. 249–260.

5. cAMP-response-element-binding-protein-binding protein (CBP) and p300 are transcriptional co-activators of early growth response factor-1 (Egr-1) / E. S. Silverman, J. Du, A. J. Williams [et al.] // *Biochem. J.* – 1998. – Vol. 336, Pt. 1. – P. 183–189.
6. Choung R. S. Epidemiology and clinical presentation of stress-related peptic damage and chronic peptic ulcer / R. S. Choung, N. J. Talley // *Curr. Mol. Med.* – 2008. – **8**, № 4. – P. 253–257.
7. Contribution of glucocorticoids to protective influence of preconditioning mild stress against stress-induced gastric erosions / L. P. Filaretova, T. R. Bagaeva, K. Amagase, K. Takeuchi // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 1148. – P. 209–212.
8. Cysteamine alters redox state, HIF-1 $\alpha$  transcriptional interactions and reduces duodenal mucosal oxygenation: novel insight into the mechanisms of duodenal ulceration / T. Khomenko, X. Deng, Z. Sandor



- [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – **317**, № 1. – P. 121–127.
9. Danese S. Immune regulation by microvascular endothelial cells: directing innate and adaptive immunity, coagulation, and inflammation / S. Danese, E. Dejana, C. Focchi // *J. Immunol.* – 2007. – **178**. – P. 6017–6022.
  10. Early Growth Response-1 Induces and Enhances Vascular Endothelial Growth Factor-A Expression in Lung Cancer Cells / H. Shimoyamada, T. Yazawa, H. Sato [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2010. – **177**, № 1. – P. 70–83.
  11. Early growth response-1 regulates angiopoietin-1-induced endothelial cell proliferation, migration, and differentiation / N. A. Abdel-Malak, M. Mofarrah, D. Mayaki [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29, №2. – P. 209–216.
  12. Egr-1, a master switch coordinating upregulation of divergent gene families underlying ischemic stress / S. F. Yan, T. Fujita, J. Lu [et al.] // *Nature Medicine.* – 2000. – Vol. 6. – P. 1355–1361.
  13. Egr-1-induced endothelial gene expression: a common theme in vascular injury / L. M. Khachigian, V. Lindner, A. J. Williams, T. Collins // *Science.* – 1996. – **271**, № 5254. – P. 1427–1431.
  14. From gastroprotective to proulcerogenic action of glucocorticoids on the gastric mucosa / L. Filaretova, O. Morozova, T. Bagaeva, T. Podvigina // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2009. – **60**, Suppl. 7. – P. 79–86.
  15. Gashler A. Early growth response protein 1 (Egr-1): prototype of a zinc-finger family of transcription factors / A. Gashler, V. P. Sukhatme // *Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Biol.* – 1995. – Vol. 50. – P. 191–224.
  16. Hansson A. C. Time-course of immediate early gene expression in hippocampal subregions of adrenalectomized rats after acute corticosterone challenge / A. C. Hansson, K. Fuxe // *Brain. Res.* – 2008. – **1215**. – P. 1–10.
  17. Hatoum O. A. The vascular contribution in the pathogenesis of inflammatory bowel disease / O. A. Hatoum, H. Miura, D. G. Binion // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2003. – **285**. – P. 1791–1796.
  18. Helicobacter pylori activates the early growth response 1 protein in gastric epithelial cells / M. M. Abdel-Latif, H. J. Windle, K. A. Fitzgerald [et al.] // *Infect. Immun.* – 2004. – **72**, № 6. – P. 3549–3560.
  19. Huang E. D. Characterization of the DNA-binding properties of the early growth response-1 (Egr-1) transcription factor: evidence for modulation by a redox mechanism / R. P. Huang, E. D. Adamson // *DNA Cell. Biol.* – 1993. – **12**, № 3. – P. 265–273.
  20. Khachigian L. M. Early growth response-1 in cardiovascular pathobiology / L. M. Khachigian // *Circ. Res.* – 2006. – **98**, № 2. – P. 186–191.
  21. Khachigian L. M. Interplay of Sp1 and Egr-1 in the proximal PDGF-A promoter in cultured vascular endothelial cells / L. M. Khachigian, A. J. Williams, T. Collins // *J. Biol. Chem.* – 1995. – **270**. – P. 27679–27686.
  22. Mayer E. A. The neurobiology of stress and gastrointestinal disease / E. A. Mayer // *Gut.* – 2000. – **47**, № 6. – P. 861–869.
  23. Nab1, a corepressor of NGFI-A (Egr-1), contains an active transcriptional repression domain / A. H. Swirnoff, E. D. Apel, J. Svaren, B. R. Sevetson // *Mol. Cell. Biol.* – 1998. – **18**, № 1. – P. 512–524.
  24. NAB2, a corepressor of NGFI-A (Egr-1) and Krox20, is induced by proliferative and differentiative stimuli / J. Svaren, B. R. Sevetson, E. D. Apel [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* – 1996. – **16**, № 7. – P. 3545–3553.
  25. NSAIDs inhibit the activation of egr-1 gene in microvascular endothelial cells. A key to inhibition of angiogenesis? / I. L. Szabo, R. Pai, B. Soreghan [et al.] // *J. Physiol. Paris.* – 2001. – **95**, № 1–6. – P. 379–383.
  26. Papanikolaou N. A. Sp1/Egr1 motif: a new candidate in the regulation of rat tyrosine hydroxylase gene transcription by immobilization stress / N. A. Papanikolaou, E. L. Sabban // *J. Neurochem.* – 1999. – **73**, № 1. – P. 433–436.
  27. Protective effect of carbon monoxide preconditioning on LPS-induced endothelial cell stress / C. Bernardini, A. Zannoni, M. L. Bacci, M. Forni // *Cell. Stress. Chaperones.* – 2010. – **15**, № 2. – P. 219–224.
  28. Ramakrishnan K. Peptic ulcer disease / K. Ramakrishnan, R. C. Salinas // *Am. Fam. Physician.* – 2007. – **76**, № 7. – P. 1005–1012.
  29. Rosen J. B. Expression of egr-1 (zif268) mRNA in select fear-related brain regions following exposure to a predator / J. B. Rosen, R. E. Adamec, B. L. Thompson // *Behav. Brain. Res.* – 2005. – **162**, № 2. – P. 279–288.
  30. Sanchez-Fidalgo S. Angiogenesis, cell proliferation and apoptosis in gastric ulcer healing. Effect of a selective cox-2 inhibitor / S. Sanchez-Fidalgo, I. Martin-Lacave, M. Illanes // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – **505**, № 1–3. – P. 187–194.
  31. Silverman E. S. Pathways of Egr-1-mediated gene transcription in vascular biology / E. S. Silverman, T. Collins // *Am. J. Pathol.* – 1999. – **154**, № 3. – P. 665–670.
  32. Single and repeated immobilization stress differentially trigger induction and phosphorylation of several transcription factors and mitogen-activated protein kinases in the rat locus coeruleus / M. A. Hebert, L. I. Serova, E. L. Sabban [et al.] // *J. Neurochem.* – 2005. – Vol. 95. – P. 484–498.
  33. Suppression of early growth response factor-1 with egr-1 antisense oligodeoxynucleotide aggravates experimental duodenal ulcers / T. Khomenko, S. Szabo, X. Deng [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* – 2006. – **290**. – P. 1211–1218.
  34. The MAPK pathway and Egr-1 mediate stress-related behavioral effects of glucocorticoids / J. Revest, B. Francesco, K. Pierre [et al.] // *Nature Neuroscience.* – 2005. – **8**. – P. 664–672.
  35. TNFalpha induces expression of transcription factors c-fos, Egr-1, and Ets-1 in vascular lesions through extracellular signal-regulated kinases 1/2 / S. Goetze, U. Kintscher, K. Kaneshiro [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2001. – **159**. – P. 93–101.
  36. Transactivation of the epidermal growth factor receptor by cag+ Helicobacter pylori induces upregulation of the early growth response gene Egr-1 in gastric epithelial cells / S. Keates, A. C. Keates, S. Nath [et al.] // *Gut.* – 2005. – **54**, № 10. – P. 1363–1369.
  37. Transcription factor Egr-1 supports FGF-dependent angiogenesis during neovascularization and tumor growth / R. G. Fahmy, C. R. Dass, L. Q. Sun [et al.] // *Nat. Med.* – 2003. – **9**, №8. – P. 1026–1032.

38. Wang C. C. Early growth response gene-1 expression in vascular smooth muscle cells effects of insulin and oxidant stress / C. C. Wang, G. Sharma, B. Draznin // Am. J. Hypertens. – 2006. – **19**, № 4. – P. 366-372.

39. Webster K. A. Oxidation of zinc finger transcription factors: physiological consequences / K. A. Webster, H. Prentice, N. H. Bishopric // Antioxid. Redox. Signal. – 2001. – **3**, №4. – P. 535–548.

**С. М. Береговой, А. Н. Толстанова**  
УЧЕБНО-НАУЧНЫЙ ЦЕНТР “ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ” КИЕВСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО  
УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ ТАРАСА ШЕВЧЕНКО

## **EGR-1 – ФАКТОР ТРАНСКРИПЦИИ ПРИ ПАТОЛОГИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

### **Резюме**

*Приведен анализ существующих литературных данных касательно роли связанного с эндотелием транскрипционного фактора раннего ответа Egr-1 в патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Показано, что Egr-1 является одним из ведущих транскрипционных факторов в механизмах регуляции транскрипции клеток под действием стресса.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** транскрипционный фактор, Egr-1, язвенная болезнь, стресс, гипоксия.

**S. M. Berehovi, H. M. Tolstanova**  
EDUCATIONAL-SCIENTIFIC CENTER “INSTITUTE OF BIOLOGY” OF TARAS SHEVCHENKO  
KYIV NATIONAL UNIVERSITY

## **EGR-1 -TRANSCRIPTION FACTOR IN PATHOGENESIS OF GASTROINTESTINAL TRACT**

### **Summary**

*We reviewed available data on the role of endothelium-associated transcription factor early response Egr-1 in the pathogenesis of gastric and duodenal ulcer disease. We showed that Egr-1 is one of the main transcription factor in the regulation of cell transcriptional activity during stress response.*

**KEY WORDS:** transcription factor, Egr-1, ulcer disease, stress, hypoxia.

Отримано 22.04.11

**Адреса для листування:** Г. М. Толстанова, вул. Кіквідзе 15-16, Київ, 03022, Україна.