



УДК 577.1, 57.042

8-ОКСО-2'-ДЕЗОКСИГУАНОЗИН – УПРАВЛЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ СТРЕССОМ

© 2025 г. Н. В. Мармий*, Д. С. Есипов*,**, #

* Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
факультет биоинженерии и биоинформатики,
Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, 1с73

** Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет,
кафедра биоорганической химии,
Россия, 119234 Москва, Ленинские горы, 1с12

Поступила в редакцию 01.06.2025 г.

После доработки 21.06.2025 г.

Принята к публикации 22.06.2025 г.

8-Оксо-2'-дезоксигуанозин – известный маркер окислительного стресса. Исследования последнего десятилетия показывают, что это соединение, вероятно, не является побочным продуктом окислительного повреждения ДНК, а представляет собой важный биорегулятор, управляющий клеточным ответом на стресс. В данном обзоре собраны и проанализированы данные об участии 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в процессах мутагенеза, репарации ДНК и регуляции экспрессии генов, воспалительных реакциях, адаптивном ответе на стресс, апоптозе и трансформации клеток. Особое внимание уделено потенциалу 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в качестве терапевтического агента при воспалительных, аутоиммунных, дегенеративных и онкологических заболеваниях, а также травматических и токсических повреждениях.

Ключевые слова: 8-оксо-2'-дезоксигуанозин, окислительный стресс, репарация ДНК

DOI: 10.31857/S0132342325050061

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	812
2. СИСТЕМА ЗАЩИТЫ КЛЕТКИ ОТ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ	813
3. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ПАТОЛОГИЯ	813
4. ЗНАЧЕНИЕ 8-ОХО-dG В КЛЕТОЧНОЙ БИОЛОГИИ	813
4.1. Использование 8-охо-dG в медицине и терапевтические аспекты	813
4.2. Роль 8-охо-dG в онтогенезе и клеточной сигнализации	813
4.3. Отличие эффектов 8-охо-dG в ДНК и в свободном состоянии	813
4.4. Другие мутагенные механизмы 8-охо-dG	814
4.5. Влияние 8-охо-dG на транскрипцию и экспрессию генов	814
4.6. Влияние 8-охо-dG на структуру ДНК и регуляцию транскрипции	814
4.7. Значение 8-охо-dG в регуляции генов и его распределение в геноме	815
4.8. Иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты экзогенного 8-охо-dG	815
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	816
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	816

1. ВВЕДЕНИЕ

Свободнорадикальное окисление биомолекул неизбежно сопровождает метаболизм всех живых клеток и организмов с момента возникновения жизни и до наших дней. Этот процесс по большей

части не поддается биохимическому контролю, так как взаимодействие свободных радикалов с биомолекулами, как правило, происходит без участия ферментов, а выбор мишени радикальной атаки – случайный. Продукты окисления компонентов

Сокращения: 8-Охо-dG – 8-Оксо-2'-дезоксигуанозин; 8-Охо-G – 8-Оксогуанин.

Автор для связи: (тел.: +7 (495) 939-35-28; эл. почта: desipov@gmail.com).

белков, липидов и нуклеиновых кислот закономерно отличаются от исходных соединений по структуре и физико-химическим свойствам. Как правило, они не способны полноценно выполнять присущую “оригиналам” биологическую функцию. Так, окисленные нуклеотиды зачастую не обеспечивают точного сохранения наследственной информации при репликации ДНК и транскрипции РНК, окисление липидов приводит к нарушению барьерных свойств мембраны, модифицированные белки теряют активность.

2. СИСТЕМА ЗАЩИТЫ КЛЕТКИ ОТ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Практически все живые организмы обладают многоступенчатой системой борьбы с окислительным повреждением значимых компонентов своих клеток. Она функционирует в двух основных направлениях. Первое, “защитное”, представляет собой перехват свободных радикалов низкомолекулярными “ловушками” либо нейтрализующими ферментами до того, как они нанесут повреждение. Второе, репаративное, включает “ремонт” либо деградацию окисленных биомолекул.

3. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ПАТОЛОГИЯ

На настоящий момент можно считать полностью доказанным, что окислительный стресс, то есть гиперпродукция свободных радикалов с последующим повышением содержания окисленных биомолекул, сопровождается практически все патологические состояния организма и действия большинства стрессовых факторов. Значимое и достоверное повышение уровней 8-охо-dG, 8-охо-G, продуктов окисления нуклеотидов фиксируется на фоне многих воспалительных [1], аллергических [2], сердечно-сосудистых [3] и онкологических [4] заболеваний, а также токсического [5], термического [6], гипоксического [7] стресса. При улучшении состояния пациентов уровни окисленных биомолекул достаточно быстро снижаются до базальных.

4. ЗНАЧЕНИЕ 8-ОХО-dG В КЛЕТочНОЙ БИОЛОГИИ

4.1. Использование 8-охо-dG в медицине и терапевтические аспекты

Окисленные биомолекулы (в частности, 8-охо-dG) уже много лет используются в качестве диагностических и прогностических биомаркеров соответствующих заболеваний [8–10]. Экзогенные

антиоксиданты применяются в их терапии и зарегистрированы как фармацевтические препараты [11, 12].

Однако зачастую в клинических исследованиях экзогенные антиоксиданты дают лишь незначительный терапевтический эффект [13], а при неправильном подборе дозировки нередко оказывают прооксидантное действие [14]. Между тем многие белки защитных систем клетки – индуцибельны, их продукция и активность могут значительно возрастать на фоне окислительного стресса.

Это делает актуальным поиск потенциальных физиологических индукторов протекторных и адаптивных механизмов клетки. Больше всего на роль такого сигнала подходят продукты окисления биомолекул. До недавнего времени в научной среде их считали “вредными” побочными продуктами метаболизма, не имеющими физиологической роли. Однако ряд исследований последнего десятилетия показывает, что это неверный подход.

В связи с этим особенно актуальна проверка биологической активности самого распространенного в природе окисленного нуклеозида – 8-охо-dG.

4.2. Роль 8-охо-dG в онтогенезе и клеточной сигнализации

8-Оохо-dG может оказаться важным регулятором онтогенеза, а не только маркером старения [15]. За счет взаимодействия с малыми ГТФазами он может играть особую роль в восприятии клеткой механических и химических сигналов от внешней среды (без которых невозможен нормальный морфогенез), в регуляции апоптоза и некробиотического метаморфоза, а также в диапаузе у организмов, склонных таким образом переживать периоды неблагоприятных условий среды.

Кроме того, малые ГТФазы – важнейшие белки, управляющие клеточной миграцией, движением эмбриональных слоев и любыми формами организованного клеточного и тканевого движения в целом. Их роль в развитии организмов всех систематических групп огромна, и 8-охо-dG, взаимодействуя с малыми ГТФазами, может оказывать значимое регуляторное воздействие на соответствующих этапах онтогенеза [16].

4.3. Отличие эффектов 8-охо-dG в ДНК и в свободном состоянии

Говоря о биологической роли производных окисленного гуанина, следует четко отделять эффекты интегрированного в цепь нуклеиновой

кислоты 8-охо-dG от эффектов свободных оснований, нуклеозида и нуклеотида. У них различные механизмы действия и место в метаболических путях.

Исторически изучение биологических эффектов 8-охо-dG начиналось с его интеграции в ДНК, где первой обнаруженной ролью была мутагенная. 8-Охо-dG способен создавать неканоническую пару с аденином, приводя к мутациям замены оснований. Этот эффект описан *in vitro* вскоре после открытия 8-охо-dG [17].

Некоторые патологические состояния и наследственные заболевания связывают с заменой G:C-пары на A:T, теоретически индуцируемой окислением гуанина [18]. Однако на практике этот механизм вызывает сомнения: репликацию в живых клетках не проводит фрагмент Кленова, а существует мощная система репарации для удаления 8-охо-dG.

Способность полимераз создавать правильные (с цитозином) или ошибочные (с аденозином) пары для 8-охо-dG изучена экспериментально. Среди них есть ферменты с высокой частотой ошибок и те, которые не создают неканонических пар. К последним относятся в основном репаративные полимеразы и ферменты организмов, обитающих в экстремальных условиях [19, 20]. Репликативные полимеразы часто ошибаются (например, полимеразы I встраивает напротив 8-охо-dG аденин в 200 раз чаще, чем цитозин), но фермент ММТ-репарации MytY эффективно распознает такие пары.

Однако некоторые полимеразы ошибаются не только на 8-охо-dG, но и на соседних нуклеотидах [21], что связано с отклонениями от “рабочей” конформации фермента и захватом фермента при появлении неканонической пары на конце праймера [22].

4.4. Другие мутагенные механизмы 8-охо-dG

Мутагенный потенциал 8-охо-dG не ограничивается заменами оснований. Его роль показана и в формировании сшивок ДНК-белок [23]. Сшивка индуцируется раскрытием малого цикла 8-охо-dG с одной стороны и по аминок группам лизина, аргинина и тирозина с другой. Для ее формирования требуется сильный окислитель (пероксинитрит, перхлорат, комплексные соли железа и иридия).

Экстраполяция этих данных на ДНК *in vivo* возможна лишь в редких случаях, например при иммунной атаке пероксинитритом.

Третий механизм мутагенного действия 8-охо-dG связан с репарацией: при многократно окисленных участках (например, GC-богатых теломерах) работа OGG-1 может привести к двунитевым разрывам и делециям цепи [24]. Это может способствовать ускоренному укорочению теломер при стрессе и патологическом “раннем” старении.

Ингибирование OGG-1 повышает устойчивость опухолевых клеток к цисплатину и оксиплатину [25], а клеток легочного эпителия – к аллергическим поражениям [14]. Штаммы с пониженной активностью гликозилазы парадоксально более резистентны.

В участках с короткими повторами репаративный синтез ДНК с риском ошибок приводит к увеличению числа копий повторов [26], что в некоторых случаях связано с патогенезом болезни Хантингтона [27].

4.5. Влияние 8-охо-dG на транскрипцию и экспрессию генов

Роль “ошибочных” транскриптов с окисленной ДНК пока не изучена. Информации об узнаваемости 8-охо-dG РНК-полимеразами не найдено. Если транскрипция с участием 8-охо-dG ведет к замене цитозина на аденозин, это может изменить аминокислотный состав белка, особенно при замене первого нуклеотида кодона. Вопрос остается открытым: патологический это процесс или регуляторный механизм.

Исследования показывают, что 8-охо-dG в составе ДНК способен регулировать экспрессию генов и процессы репарации. Например, вблизи пиримидинового димера 8-охо-dG может выступать кофактором фотолиазы, способствуя расщеплению димеров [28]. При окислительном стрессе флавинов может быть дефицитен, тогда 8-охо-dG компенсирует его роль.

В *Escherichia coli* 8-охо-dG необходим для запуска стресс-индуцированной репарации двунитевых разрывов [29].

4.6. Влияние 8-охо-dG на структуру ДНК и регуляцию транскрипции

Появление 8-охо-dG в G-квадруплексе приводит к его дестабилизации вплоть до преобразования в дуплекс. При этом в G-квадруплексах спонтанное образование 8-охо-dG наблюдается с существенно меньшей частотой, чем во фрагментах ДНК иной структуры [30]. G-Квадруплексы часто встречаются в промоторах, формируя там препятствующие прохождению полимераз “шпильки” и тем самым блокируя транскрипцию. На-

пример, такие структуры обнаружены в промоторах протоонкогенов *c-Myc* и *c-Kit* [31]. Появление 8-охо-dG в таком промоторе может запустить экспрессию. Это показано *in vivo* для гена фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF). Его промотор содержит четыре G-квадруплексных шпильки, структура которых нарушается при появлении 8-охо-dG в условиях окислительного стресса. Это приводит к активации экспрессии [32]. Механизм реализуется в естественных условиях при гипоксии, вызывая компенсаторное усиление экспрессии.

В связи с этим представляет интерес обнаруженный факт повышенной частоты радикального образования 8-охо-dG именно в участках квадруплексной топологии [33]. Несмотря на то, что исследователи использовали радиоактивное излучение для инициации свободнорадикальных реакций, распределение окисленных гуанинов по цепи ДНК не носило стохастический характер. Авторы работы предположили, что квадруплексные структуры могут служить “ловушками” для свободных радикалов и защищать от повреждения остальные участки ДНК. Однако в контексте приведенных выше данных механизм может применяться для “прямого”, исключая участие каких-либо биохимических посредников, запуска стресс-индуцированной экспрессии.

При этом не исключено, что 8-охо-dG в нужном локусе ДНК может образовываться в регуляторных целях направленно. Статья Perillo с соавторами [34] демонстрирует возможность локального окисления ДНК при запуске эстроген-зависимой транскрипции. Флавиновый кофактор фермента при этом использует кислород в качестве акцептора электронов, что приводит к локальному появлению его активных форм. Для репарации образовавшегося 8-охо-dG участок цепи релаксируется топоизомеразой II, и с него становится возможной транскрипция [35].

Способность 8-охо-dG в цепи ДНК активировать транскрипцию проявляется также во влиянии его на метилирование ДНК, которое, как известно, предотвращает экспрессию с защищенного участка. 8-Охо-dG в цепи ДНК взаимодействует с MBD2-доменом ДНК-метилтрансферазы I, ингибируя ее [36]. Это приводит к снижению уровня метилирования участка ДНК и разблокировке экспрессии гена.

4.7. Значение 8-охо-dG в регуляции генов и его распределение в геноме

Появление 8-охо-dG в нетранскрибируемых участках генома (в частности, в промоторах ге-

нов) может служить естественным и значимым механизмом активации экспрессии гена. Содержание 8-охо-dG в эухроматине превышает такое в гетерохроматине в 5 раз [37]. Многие промоторы и другие регуляторные участки генома богаты G:C-парами, и вероятность образования 8-охо-dG в них статистически высока. Кроме того, она может дополнительно увеличиваться за счет элементов вторичной и третичной структуры, а также распределения связывающихся с ДНК белков. Зависимость частоты образования 8-охо-dG в цепи нуклеиновой кислоты от структурного контекста изучена *in vitro*, и различия здесь могут достигать нескольких порядков. Таким образом, вполне вероятно, что в отсутствие стресса появление АФК в ядре приводит к избирательному окислению регуляторных мотивов, почти не затрагивая кодирующие участки генов.

4.8. Иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты экзогенного 8-охо-dG

После высвобождения из ДНК 8-охо-Guo, по-видимому, может играть значимую сигнальную роль. Кроме того, вероятно, реакция клетки возможна и на появление 8-охо-dG и 8-охо-G в нуклеотидном пуле. В период с 2006 по 2022 гг. корейской группой исследователей была проведена серия экспериментов с экзогенным 8-охо-dG. В них 8-охо-dG продемонстрировал более выраженные эффекты, нежели 8-охо-Guo, а также 8-охо-G. Обнаруженные эффекты в первую очередь можно охарактеризовать как иммуномодулирующие. Экзогенный 8-охо-dG приводил к снижению симптомов при испытаниях на моделях аутоиммунного энцефаломиелита [38], аллергии на овальбумин [39], атеросклероза [40], гастрита и колита [41], бронхиальной астмы [42], диабета 2-го типа [43] и фиброза печени [44]. Во всех этих случаях 8-охо-dG проявлял выраженное противовоспалительное действие, заключавшееся в снижении экспрессии ряда факторов адгезии и воспалительных цитокинов, а также циклооксигеназы-2 и НАДФН-оксидазы, ингибировании Rac/STAT-активации, сокращении продукции активных форм кислорода и азота иммунными клетками. На клеточном уровне сокращались миграция иммунных клеток в ткань и представленность в ней тучных клеток, а на организменном – значительно снижалась воспалительная симптоматика. Более того, экзогенный 8-охо-dG значительно снижал смертность мышей с сепсисом, индуцированным введением бактериальных липополисахаридов [45]. Некоторые механизмы противо-

воспалительного действия 8-охо-dG расшифрованы. В частности, ингибирование ГТФазы Rac-1 осуществляется за счет образования с ней устойчивого комплекса с малой константой диссоциации. 8-Охо-dG фактически блокирует активный центр фермента, не позволяя ему связать молекулу ГТФ, что приводит к подавлению всего связанного с Rac каскада [46]. Киназу STAT-1 экзогенный 8-охо-dG подавляет путем ингибирования ее фосфорилирования, также через ГТФазы [47].

Возможно, аналогичным образом 8-охо-dG ингибирует киназы группы MAPK. Этот эффект был выявлен при использовании 8-охо-dG на облученных поражающими дозами ультрафиолета бесшерстных мышах. В этом случае выраженное протекторное действие (сокращение площади и глубины язв и ожогов) обнаруживалось даже при наружном применении этого соединения [48].

За счет ингибирования НАДФН-оксидазы Nox 8-охо-dG снижает кардиотоксичность доксорубина, обусловленную воспалительным пироптозом кардиомиоцитов [49].

С другой стороны, *in vitro* было показано, что другую малую ГТФазу, Rac-1, 8-охо-dGTP не ингибирует, а, напротив, активирует [50]. Пока неизвестны биологические последствия такой активации, но их наличие не вызывает сомнений, так как Rac – один из ключевых белков клеточной сигнализации.

В экспериментах на культуре клеток 8-охо-dG, а также препараты окисленной ДНК неконтролируемого состава [51] показывали протекторный эффект в условиях гипоксии, облучения и недостатка питательных компонентов среды. Однако стоит отметить, что в отношении клеточных линий, дефектных по генам ферментов репарации ДНК (например, KG-1), наблюдается обратный эффект [52]. В этом случае экзогенный 8-охо-dG проявляет цитотоксичность, вызывает повреждение ДНК и массовые апоптозы, связанные с ним. Более того, было показано, что при “заражении” опухолевыми клетками KG-1 мышей 8-охо-dG тоже снижает их приживаемость [47].

Кроме того, в последние годы были получены данные о том, что экзогенный 8-охо-dG способен ограничивать метастазирование некоторых видов рака [53]. В этом процессе задействована ГТФаза Rho-типа, участвующая в эпителиально-мезенхимальном переходе и реорганизации актинового цитоскелета. 8-Охо-dG ингибирует этот процесс, задерживает эпителиально-мезенхимальный переход, предотвращает сопутствующие ему изменения морфологии и перестройку цитоскелета.

Доподлинно неизвестен механизм участия 8-охо-dG в регуляции дифференцировки адипоцитов. Возможно, здесь задействован тот же белок Rac-1, а возможно, реализуется иной путь. Так или иначе, экзогенный 8-охо-dG в высоких дозах ингибирует дифференцировку адипоцитов, их гипертрофию и гиперплазию, а также приводит к снижению содержания свободных жирных кислот в плазме крови [12]. Эти данные открывают перспективы использования окисленного нуклеозида в качестве лекарственного средства при метаболическом синдроме, ожирении и диабете 2-го типа.

Также показано, что появление 8-охо-dG во внеклеточной митохондриальной ДНК усиливает ее иммуностимулирующие свойства [54].

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обнаруженные на настоящий момент биологические эффекты 8-охо-dG позволяют говорить о его перспективности в качестве потенциального лекарственного препарата с противовоспалительной и протекторной активностью.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование не имеет финансовой поддержки.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов. Информированное согласие не требовалось.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концептуализация – ДСЕ; написание статьи – НВМ; анализ данных – НВМ, ДСЕ; администрирование проекта – ДСЕ.

Все авторы дали одобрение на окончательный вариант рукописи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li P, Ramm G.A., Macdonald G.A. // Redox Biol. 2016. V. 8. P. 259–270.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.02.003>

2. Tsukahara H., Shibata R., Ohshima Y., Todoroki Y., Sato S., Ohta N., Hiraoka M., Yoshida A., Nishima S., Mayumi M. // *Life Sci.* 2003. V. 72. P. 2509–2516.
[https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(03\)00145-0](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(03)00145-0)
3. Di Minno A., Turnu L., Porro B., Squellerio I., Cavalca V., Tremoli E., Di Minno M.N. // *Antioxid Redox Signal.* 2016. V. 24. P. 548–555.
<https://doi.org/10.1089/ars.2015.6508>
4. Lowe F.J., Luettich K., Gregg E.O. // *Biomarkers Rev.* 2013. V. 18. P. 183–195.
<https://doi.org/10.3109/1354750X.2013.777116>
5. Kirkpatrick M., Benoit J., Everett W., Gibson J., Rist M., Fredette N. // *Neurotoxicology.* 2015. V. 50. P. 170–178.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.07.001>
6. Huang Y.K., Lin C.W., Chang C.C., Chen P.F., Wang C.J., Hsueh Y.M., Chiang H.C. // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. P. 4119–4126.
<https://doi.org/10.1007/s00421-012-2401-1>
7. Escobar J., Teramo K., Stefanovic V., Andersson S., Asensi M.A., Arduini A., Cubells E., Sastre J., Vento M. // *Neonatology.* 2013. V. 103. P. 193–198.
<https://doi.org/10.1159/000345194>
8. Есипов Д.С., Сидоренко Е.В., Есипова О.В., Горбачева Т.А., Невредимова Т.С., Крушинский А.Л., Кузнецов В.С., Реутов В.П. // *Вестник МИТХТ.* 2010. Т. 5. С. 69–74.
9. Невредимова Т.С., Мармий Н.В., Есипов Д.С., Есипова О.В., Швец В.И. // *Вестник МИТХТ.* 2014. Т. 9. С. 3–10.
10. Мармий Н.В., Есипов Д.С. // *Вестник Моск. ун-та. Серия 16. Биология.* 2015. Р. 19–23.
11. Черников А.В., Гудков С.В., Усачева А.М., Брусков В.И. // *Усп. биол. химии.* 2017. Т. 57. С. 267–302.
12. Huh J.Y., Jung I., Piao L., Ha H., Chung M.H. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. V. 491. P. 890–896.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.07.132>
13. Steinhubl S.R. // *Am. J. Cardiol.* 2008. V. 101. P. 14D–19D.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.003>
14. Kawanishi S., Oikawa S., Murata M. // *Antioxid. Redox. Signal.* 2005. V. 7. P. 1728–1739.
<https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.1728>
15. Hahm J.Y., Park J., Jang E.S., Chi S.W. // *Exp. Mol. Med.* 2022. V. 54. P. 1626–1642.
<https://doi.org/10.1038/s12276-022-00822-z>
16. Zandvakili I., Lin Y., Morris J.C., Zheng Y. // *Oncogene.* 2017. V. 36. P. 3213–3222.
<https://doi.org/10.1038/onc.2016.473>
17. Kuchino Y., Mori F., Kasai H., Inoue H., Iwai S., Miura K., Ohtsuka E., Nishimura S. // *Nature.* 1987. V. 327. P. 77–79.
<https://doi.org/10.1038/327077a0>
18. Lowe L.G., Guengerich F.P. // *Biochemistry.* 1996. V. 35. P. 9840–9849.
<https://doi.org/10.1021/bi960485x>
19. de Vega M., Salas M. // *Nucleic Acids Res.* 2007. V. 35. P. 5096–5107.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkm545>
20. Garrido P., Mejia E., Garcia-Diaz M., Blanco L., Picher A.J. // *Nucleic. Acids Res.* 2014. V. 42. P. 534–543.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkt870>
21. Taggart D.J., Fredrickson S.W., Gadkari, Suo Z. // *Chem. Res. Toxicol.* 2014. V. 27. P. 931–940.
<https://doi.org/10.1021/tx500088e>
22. Whitaker A.M., Smith M.R., Schaich M.A., Freudenthal B.D. // *Nucleic. Acids Res.* 2017. V. 45. P. 6934–6944.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkx293>
23. Johansen M.E., Muller J.G., Xu X., Burrows C.J. // *Biochemistry.* 2005. V. 44. P. 5660–5671.
<https://doi.org/10.1021/bi047580n>
24. Kawanishi S., Oikawa S. // *Ann. NY Acad. Sci.* 2004. V. 1019. P. 278–284.
<https://doi.org/10.1196/annals.1297.047>
25. Morero N.R., Argaraña C.E. // *FEMS Microbiol. Lett.* 2009. V. 290. P. 217–226.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2008.01411.x>
26. Völker J., Plum G.E., Klump H.H., Breslauer K.J. // *Biopolymers.* 2010. V. 93. P. 355–369.
<https://doi.org/10.1002/bip.21343>
27. De Luca G., Russo M.T., Degan P., Tiveron C., Zijno A., Meccia E., Ventura I., Mattei E., Nakabeppu Y., Crescenzi M., Pepponi R., Pèzzola A., Popoli P., Bignami M. // *PLoS Genet.* 2008. V. 4. P. e1000266.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000266>
28. Nguyen K.V., Burrows C.J. // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. V. 133. P. 14586–14589.
<https://doi.org/10.1021/ja2072252>
29. Moore J.M., Correa R., Rosenberg S.M., Hastings P.J. // *PLoS Genet.* 2017. V. 13. P. e1006733.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006733>
30. An J., Yin M., Yin J., Wu S., Selby C.P., Yang Y., Sancar A., Xu G.L., Qian M., Hu J. // *Nucleic. Acids Res.* 2021. V. 49. P. 12252–12267.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkab1022>
31. Stebbins W.J.D., Lunec J., Larcombe L.D. // *PLoS One.* 2012. V. 7. P. e43735.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043735>
32. Pastukh V., Roberts J.T., Clark D.W., Bardwell G.C., Patel M., Al-Mehdi A.B., Borchert G.M., Gillespie M.N. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015. V. 309. P. 1367–1375.
<https://doi.org/10.1152/ajplung.00236.2015>
33. Terzidis M.A., Prisecaru A., Molphy Z., Barron N., Randazzo A., Dumont E., Krokidis M.G., Kellett A., Chatgililoglu C. // *Free Radic. Res.* 2016. V. 50. P. S91–S101.
<https://doi.org/10.1080/10715762.2016.1244820>

34. Perillo B., Ombra M.N., Bertoni A., Cuozzo C., Sacchetti S., Sasso A., Chiariotti L., Malorni A., Abbondanza C., Avvedimento E.V. // *Science*. 2008. V. 319. P. 202–206.
<https://doi.org/10.1126/science.1147674>
35. Zarakowska E., Gackowski D., Foksinski M., Olinski R. // *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen*. 2014. V. 764–765. P. 58–63.
<https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2013.09.002>
36. Ma L.S., Jiang C.J., Cui M., Lu R., Liu S.S., Zheng B.B., Li L., Li X. // *Acta Pharmacol. Sin*. 2013. V. 34. P. 1093–1100.
<https://doi.org/10.1038/aps.2013.44>
37. Fleming A.M., Ding Y., Burrows C.J. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. V. 114. P. 2604–2609.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1619809114>
38. Hong G.U., Kim N.G., Jeoung D., Ro J.Y. // *J. Neuroimmunol*. 2013. V. 260. P. 60–73.
<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.04.002>
39. Kim J.S., Kim D.Y., Lee J.K., Ro J.Y., Chung M.H. // *Eur. J. Pharmacol*. 2011. V. 651. P. 218–226.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.10.087>
40. Huh J.Y., Son D.J., Lee Y., Lee J., Kim B., Lee H.M., Jo H., Choi S., Ha H., Chung M.H. // *Free Radic. Biol. Med*. 2012. V. 53. P. 109–121.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.023>
41. Ock C.Y., Kim E.H., Choi D.J., Lee H.J., Hahm K.B., Chung M.H. // *World J. Gastroenterol*. 2012. V. 18. P. 302–308.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i4.302>
42. Kim D.H., Cho I.H., Kim H.S., Jung J.E., Kim J.E., Hong G.U., Kim N.G., Ro J.Y. // *Radiat. Res*. 2014. V. 181. P. 425–438.
<https://doi.org/10.1667/rr13547.1>
43. Ko S.H., Lee J.K., Lee H.J., Ye S.K., Kim H.S., Chung M.H. // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2014. V. 443. P. 610–616.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.12.018>
44. Shin S.K., Kim K.O., Kim S.H., Kwon O.S., Choi C.S., Jeong S.H., Kim Y.S., Kim J.H., Chung M.H. // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2020. V. 35. P. 1078–1087.
<https://doi.org/10.1111/jgh.14979>
45. Kim H.S., Ye S.K., Cho I.H., Jung J.E., Kim D.H., Choi S., Kim Y.S., Park C.G., Kim T.Y., Lee J.W., Chung M.H. // *Free Radic. Biol. Med*. 2006. V. 41. P. 1392–1403.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.07.018>
46. Choi S., Choi H.H., Lee S.H., Ko S.H., You H.J., Ye S.K., Chung M.H. // *Free Radic. Biol. Med*. 2007. V. 43. P. 1594–1603.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.08.022>
47. Choi S., Choi H.H., Choi J.H., Yoon B.H., You H.J., Hyun J.W., Kim J.E., Ye S.K., Chung M.H. // *Leuk. Res*. 2006. V. 30. P. 1425–1436.
<https://doi.org/10.1016/j.leukres.2006.03.020>
48. Lee J.K., Ko S.H., Ye S.K., Chung M.H. // *J. Dermatol. Sci*. 2013. V. 70. P. 49–57.
<https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.01.010>
49. Hwang S., Kim S.H., Yoo K.H., Chung M.H., Lee J.W., Son K.H. // *BMC Mol. Cell Biol*. 2022. V. 23. P. 55.
<https://doi.org/10.1007/s00421-012-2401-1>
50. Hajas G., Bacsí A., Aguilera-Aguirre L., Hegde M.L., Tapas K.H., Sur S., Radak Z., Ba X., Boldogh I. // *Free Radic. Biol. Med*. 2013. V. 61. P. 384–394.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M116.751453>
51. Kostyuk S., Tabakov V.J., Chestkov V.V., Konkova M.S., Glebova K.V., Baydakova G.V., Ershova E.S., Izhevskaya V.L., Baranova A., Veiko N.N. // *Mutat. Res*. 2013. V. 747–748. P. 6–18.
<https://doi.org/10.3390/genes13122283>
52. Hyun J.W., Jung Y.C., Kim H.S., Choi E.Y., Kim J.E., Yoon B.H., Yoon S.H., Lee Y.S., Choi J., You H.J., Chung M.H. // *Mol. Cancer Res*. 2003. V. 1. P. 290–299.
<https://aacrjournals.org/mcr/article/1/4/290/232239/8-Hydroxydeoxyguanosine-Causes-Death-of-Human>
53. Park J.M., Han Y.M., Jeong M., Chung M.H., Kwon C., Ko K.H., Hahm K.B. // *Free Radic. Biol. Med*. 2017. V. 110. P. 151–161.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.003>
54. Pazmandi K., Agod Z., Kumar B.V., Szabo A., Fekete T., Sogor V., Veres A., Boldogh I., Rajnavolgyi E., Lanyi A., Bacsí A. // *Free Radic. Biol. Med*. 2014. V. 77. P. 281–290.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.09.028>

8-Oxo-2'-deoxyguanosine – Oxidative Stress Control

N. V. Marmiy* and D. S. Esipov*, **, #

Phone: +7 495-939-35-28; e-mail: desipov@gmail.com

* Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Lomonosov Moscow State University,
Leninsky Gory, 1/73, Moscow, 119234 Russia

** Department of Bioorganic Chemistry, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University,
Leninsky Gory, 1/12, Moscow, 119234 Russia

8-Oxo-2'-deoxyguanosine is a well-known marker of oxidative stress. Research over the past decade suggests that this compound is probably not a byproduct of oxidative DNA damage, but an important bioregulator driving the cellular response to stress. This review collected and analyzed data on the participation of 8-oxo-2'-deoxyguanosine in the processes of mutagenesis, DNA repair and regulation of gene expression, inflammatory responses, adaptive response to stress, apoptosis and cell transformation. Particular attention is paid to the potential of 8-oxo-2'-deoxyguanosine as a therapeutic agent for inflammatory, autoimmune, degenerative and oncological diseases, as well as traumatic and toxic injuries.

Keywords: 8-oxo-2'-deoxyguanosine, oxidative stress, DNA repair