

**GSK-3:ВЗАИМОСВЯЗЬ С КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ****А.С.Кулакова** 000 «Медицинский центр «Мой доктор»,  
адрес: Россия, Брянск, Красноармейская, 100Поступила  
в редакцию  
19.07.2025Поступила  
после  
рецензирования  
06.10.2025Принята  
к публикации  
05.11.2025

**Аннотация.** Цель - анализ уровней изоформ GSK-3 ( $GSK-3\alpha$  и  $GSK-3\beta$ ) в сыворотке крови у пациентов с кардиометаболическими заболеваниями и выявление их взаимосвязи с клинико-лабораторными параметрами.

**Материал и методы.** Исследуемыми являлись 83 пациента (37 мужчин и 46 женщин), имеющие избыточную массу тела или ожирение, а также артериальную гипертонию и гиперлипидемию. Все исследуемые были разделены на две группы: группа I - пациенты с избыточной массой тела - 35 человек, группа II - пациенты с ожирением - 48 человек. Группу контроля составили 42 здоровых лиц с нормальной массой тела. Все исследуемые были сопоставимы по полу и возрасту.

**Результаты.** При исследовании  $GSK-3\alpha$  и  $GSK-3\beta$  в сыворотке крови лиц изучаемых групп выявлены изменения, характеризующиеся выраженным повышением уровня  $GSK-3\alpha$  у пациентов с ожирением и кардиометаболическими нарушениями, а также достоверным увеличением уровня  $GSK-3\beta$  у пациентов с ожирением и кардиометаболическими нарушениями. Кроме того, корреляционный анализ показал значимые связи  $GSK-3\beta$  с уровнем глюкозы у лиц группы с избыточной массой тела, а также  $GSK-3\alpha$  с ИТБ и ИМТ у лиц с ожирением.

**Заключение.** Ранняя диагностика изменений компонентов WNT - сигналинга, а именно,  $GSK-3$  у лиц с кардиометаболическими нарушениями, может стать перспективным направлением в реализации комплексных подходов к борьбе с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, гиперлипидемия, избыточная масса тела, ожирение,  $GSK-3\alpha$ ,  $GSK-3\beta$



**Для цит.** Кулакова А.С. GSK – 3: Взаимосвязь с кардиометаболическими заболеваниями// Инновации в медицине и фармации .2025. Т. 2 .№2. С. 70-77. EDNIIQYLG

© Кулакова А.С., 2025

**GSK-3: RELATIONSHIP TO CARDIOMETABOLIC DISEASES****A.S. Kulakova** 

LLC «Medical center «My doctor»  
address: 100, Krasnoarmeyskaya, Bryansk, Russia

Received  
19.07.2025

Revised  
06.10.2025

Accepted  
05.11.2025

**Abstract.** Aim -to study the levels of GSK-3 isoforms (GSK-3 $\alpha$  and GSK-3 $\beta$ ) in the blood serum of individuals with cardiometabolic diseases and their relationship with clinical and laboratory parameters.

**Material and methods.** The study included 83 patients (37 men and 46 women) with overweight or obesity, as well as arterial hypertension and hyperlipidemia. All the subjects were divided into two groups: group I - patients with overweight - 35 people, group II - patients with obesity - 48 people. The control group consisted of 42 healthy people with normal body weight. All the subjects were comparable in terms of gender and age.

**Results.** When studying GSK-3 $\alpha$  and GSK-3 $\beta$  in the blood serum of the study groups, changes were found, characterized by a pronounced increase in the level of GSK-3 $\alpha$  in patients with obesity and cardiometabolic disorders, a significant increase in the level of GSK-3 $\beta$  in patients with obesity and cardiometabolic disorders. In addition, the correlation analysis showed significant associations of GSK-3 $\beta$  with glucose levels in individuals with severe overweight, as well as GSK-3 $\alpha$  with the waist-to-hip ratio and BMI in individuals with obesity.

**Conclusion.** Early diagnosis of changes in WNT signaling components, namely, GSK-3, in individuals with cardiometabolic disorders may become a promising direction in the implementation of comprehensive approaches to combat the risk of adverse cardiovascular outcomes.

**Keywords:** arterial hypertension, hyperlipidemia, overweight, obesity, GSK-3 $\alpha$ , GSK-3 $\beta$ .



**For citations:** Kulakova A.S. GSK-3: relationship to cardiometabolic diseases. Innovationsinmedicineandpharmacy. 2025; 2 (2):70-77. EDNIIQYLG

©KulakovaA.S., 2025

## Введение

Кардиопатология является острой и актуальной социальной проблемой на протяжении последних десятилетий ввиду повышения риска ранней инвалидизации и смертности лиц не только пожилого и старческого, но и молодого трудоспособного возраста. У лиц, имеющих избыточную массу тела и ожирение, риск сердечно-сосудистых заболеваний значительно увеличивается [1]. Нарушения кардиометаболизма включают в себя, помимо сердечно-сосудистой патологии, ожирение, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемию. Своевременная коррекция кардиометаболических рисков является важным и наиболее актуальным звеном в профилактике осложнений и тесно связана с воздействием на различные звенья патогенеза, среди которых одним из важнейших является иммунопатогенез.

Вовлеченность WNT - сигналинга в патогенез кардиометаболических заболеваний оправдывает интерес к более тщательному изучению его компонентов у пациентов с нарушениями кардиометаболизма [2]. «Одним из важных участников WNT - сигнальной системы является гликогенсинтаза киназа-3 (GSK-3) — семейство серин/ треонинкиназ, состоящее из двух изоформ: GSK-3 $\alpha$  и GSK-3 $\beta$ . Основная функция GSK-3 — регуляция гликогенсинтазы, фермента, ограничивающего скорость синтеза гликогена. В то же время, GSK-3 является ключевым регулятором гомеостаза, в том числе посредством модуляции функции митохондрий. Ингибируя комплексы дыхательной цепи, GSK-3 снижает эффективность окислительного фосфорилирования, что приводит к увеличению продукции активных форм кислорода» [9].

«Регулируя клеточные процессы через фосфорилирование многочисленных субстратов, GSK-3 оказывает значительное влияние на функцию клетки. Необычным свойством GSK-3 является ее ингибирование в ответ на стимуляцию инсулинового и WNT сигнальных каскадов, что принципиально отличает ее от других киназ». [4].

Согласно данным различных литературных источников [5,6], нацеливание на изоформы GSK-3 защищает от нарушений метаболизма, таких как непереносимость глюкозы, резистентность к инсулину и диабет. Кроме того, что касается влияния GSK-3 на метаболизм, GSK-3 $\beta$ , по-видимому, является доминирующей изоформой. Так, в работе M. Gupte и соавт. было показано, что системное ингибирование обеих изоформ GSK-3 перспективно для улучшения метаболизма и не сопровождается видимыми побочными эффектами. При этом, важно отметить, что знания об их роли в метаболизме в основном получены на моделях мышей, что подчеркивает необходимость в проведении исследований на людях с метаболическими нарушениями.

Изоформы GSK-3 играют ключевую роль в поддержании нормальной физиологии и гомеостаза различных органов и систем, особенно сердца [8,9]. Хотя вклад GSK-3 $\beta$  в развитие кардиологических заболеваний общепризнан, до сих пор существуют разногласия относительно того, является ли ее роль в защите сердца скорее позитивной или негативной. Первоначальные исследования invitro показали, что GSK-3 $\beta$  действует как отрицательный модулятор гипертрофии кардиомиоцитов [7].

Было обнаружено, что GSK-3 $\beta$  оказывает антигипертрофическое действие, модулируя активность различных факторов транскрипции и белков, таких как NFAT, GATA4,  $\beta$ -катенин, миокардин, mTORC1 и эукариотический фактор инициации трансляции 2В $\epsilon$ . Для проверки роли GSK-3 $\beta$  в условиях invitivo были получены трансгенные мыши, экспрессирующие конститутивно активную форму GSK-3 $\beta$  под контролем кардиомиоцит-специфичного промотора. У таких мышей наблюдались ослабленные реакции на гипертрофические стимулы, такие как хроническая  $\beta$ -адренергическая стимуляция и перегрузка давлением [10].

Область воздействия GSK-3 на метаболические процессы исследована довольно широко. Вместе с тем, роль GSK-3 $\alpha$  в контексте кардиометаболизма остается малоизученной, что открывает перспективы для новых исследований. Тем не менее, Firdos и соавт. обнаружили, что условная делеция GSK-3 $\alpha$  из кардиомиоцитов взрослых мышей не влияет на базальный сердечный гомеостаз. Кроме того, при ишемическом поражении у исследуемых мышей по сравнению с контрольной группой наблюдалась кардиопротекция. Индуцированное инфарктом миокарда патологическое ремоделирование сердца, функциональное снижение и гибель клеток были предотвращены, благодаря специфичной для кардиомиоцитов делеции GSK-3 $\alpha$ . Авторы также определили, что GSK-3 $\alpha$  является ключевым регулятором циклина-E1, белка, необходимого для перехода G1 в S-фазу во время клеточного цикла. Эти данные

свидетельствуют о том, что специфичная для кардиомиоцитов делеция GSK-3 $\alpha$  ограничивает неблагоприятное ремоделирование сердца и сохраняет сердечную функцию после инфаркта миокарда. Данные исследования указывают на то, что селективное ингибиование GSK-3 $\alpha$  может быть использовано в качестве терапевтической стратегии для борьбы с сердечной недостаточностью [5,6].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных функции GSK-3 в метаболизме, в настоящее время нет четких данных о роли каждой изоформы в патогенезе кардиометаболических заболеваний у людей, что обусловило наш интерес к данной теме.

#### **Материал и методы**

В рамках исследования участниками стали 83 пациента (37 мужчин и 46 женщин), наблюдавшиеся в ООО «Медицинский центр «Мой доктор» г. Брянска с диагнозами «Артериальная гипертония» и «Гиперлипидемия». Средний возраст составил  $52,3 \pm 10,4$  года. Все участники были разделены на две группы: 35 человек с избыточной массой тела (ИЗМТ) – группа I, и 48 человек с ожирением (ОЖ) – группа II. Кроме того, была создана контрольная группа из 42 здоровых людей (ЗД) с нормальным весом и отсутствием кардиометаболических нарушений. Участники всех групп были сопоставимы по полу и возрасту.

Критериями включения в исследование являлись: возраст менее 20 и более 65 лет, ИМТ > 25, наличие артериальной гипертонии и гиперлипидемии, информированное согласие на участие в исследовании.

Участники исследования получали стандартную терапию, включающую гиполипидемические препараты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента,  $\beta$ -блокаторы и антагонисты кальция.

Критериями исключения были: возраст менее 20 и более 65 лет, наличие сахарного диабета, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, хронические заболевания бронхолегочной, мочевыделительной, пищеварительной систем в стадии обострения, наличие патологии, влияющей на липидный обмен, онкологические, инфекционные, психические заболевания, беременность, лактация, отказ от проводимого исследования.

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, которое включало физикальный осмотр и оценку антропометрических параметров: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), индекс талия/бедра (далее ИТБ), измерялось артериальное давление. В исследование лабораторных показателей входили: общий анализ крови и биохимические параметры (липидный профиль, уровень глюкозы, АЛТ, АСТ, общий билирубин, щелочная фосфатаза, креатинин, общий белок, натрий, калий и С-реактивный белок) с использованием гематологических анализаторов SYSMEX (SYSMEX Corporation, Япония). Инструментальные исследования включали электрокардиограмму (ECG9803 Medinova Industrial Co., Ltd.), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек (УЗИ – аппарат Philips Affiniti 70, конвексный датчик C5-1 H-5 MHz).

В рамках задач исследования проводилось определение сывороточных уровней GSK-3 $\alpha$  и GSK-3 $\beta$  у всех пациентов. Для иммуноферментного анализа (ELISA) применялся набор от Sunlong Biotech Co (Китай). Иммунологические исследования были выполнены в лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой кардиоиммунологии ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева».

Обработка статистических данных проводилась в соответствии с общепринятыми методами биомедицинской статистики с применением программного комплекса Microsoft Excel XP. Для анализа корреляционных взаимосвязей между показателями использовалась программа StatTech версии v. 4.7.0, 2024 года (разработчик – ООО "Статтех", Россия).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами клинической практики (Gold ClinicalPractice) и принципами Хельсиннской декларации.

#### **Результаты и обсуждение**

Учитывая важность GSK-3 в патогенезе кардиометаболических заболеваний, было проведено изучение уровней ее изоформ в сыворотке крови исследуемых групп [3]. Полученные результаты показали, что уровень GSK-3 $\alpha$  у пациентов с ИЗМТ и кардиометаболическими нарушениями составил 99,00 [98,00;103,75] пг/мл, что не имело достоверных отличий от уровня в группе ЗД 105,00 [102,50;110,00] пг/мл,  $p>0,05$  (Рисунок 1)/

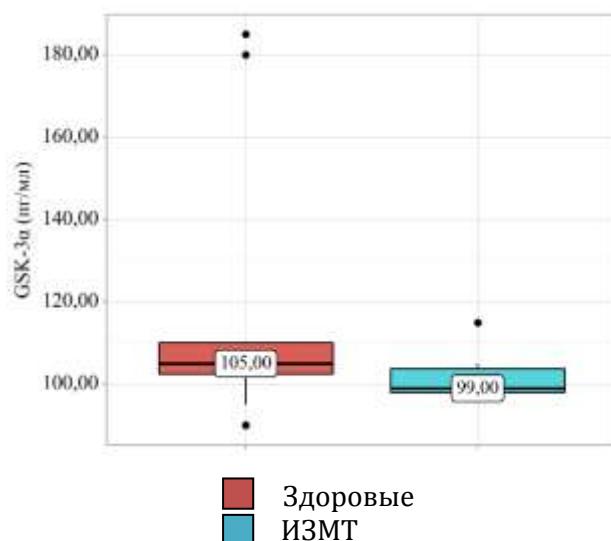


Рисунок 1 - Концентрация GSK-3 $\alpha$  в сыворотке крови, пг/мл  
Figure 1 - Serum GSK-3 $\alpha$  concentration, pg/ml

Уровни GSK-3 $\alpha$  в сыворотке у пациентов с ожирением и кардиометаболическими нарушениями достигли 580,00 [440,00; 1122,50] пг/мл, что в пять раз превышало уровень в контрольной группе ( $p<0,05$ ). (Рисунок 2) Полученные данные согласуются с результатами других исследователей [5,6], подтверждающих участие GSK-3 $\alpha$  в дисметаболических процессах при ожирении, а также могут свидетельствовать об усиливающих друг друга звеньях патогенеза, включающих как нарушение метаболизма при ожирении, так и при кардиопатологии.

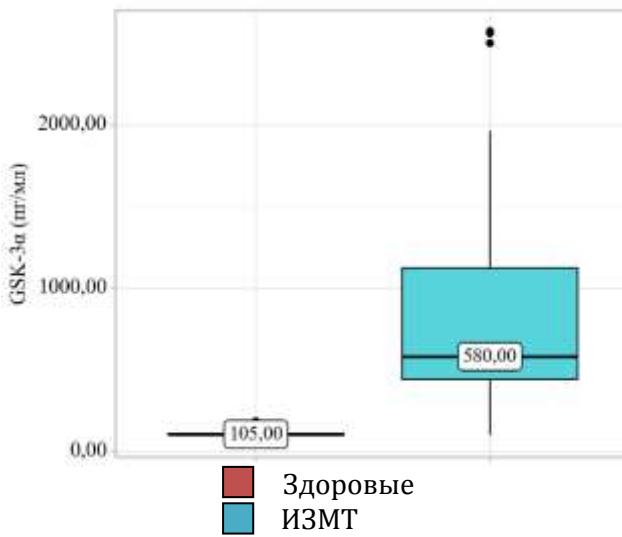
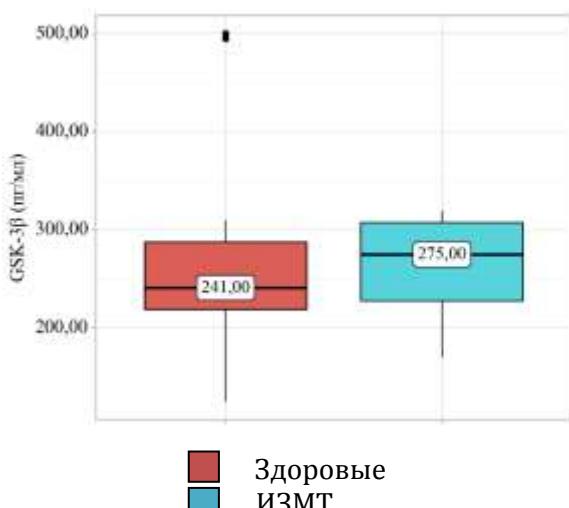
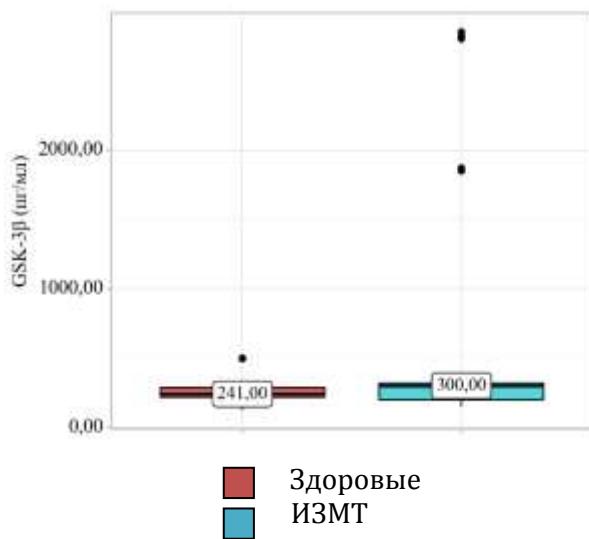


Рисунок 2 - Концентрация GSK-3 $\beta$  в сыворотке крови, пг/мл  
Figure 2 - Serum GSK-3 $\beta$  concentration, pg/ml

Полученные результаты определения сывороточных уровней GSK-3 $\beta$  у лиц с ИЗМТ и кардиометаболическими нарушениями выявили незначительные отличия от значений в группе Зд: 275,00 [227,50;307,50] пг/мл и 241,00 [218,75; 287,50] пг/мл соответственно,  $p>0,05$  (Рисунок 3)

Рисунок 3 – Концентрация GSK-3 $\beta$  в сыворотке крови, пг/млFigure 3 – Serum GSK-3 $\beta$  concentration, pg/ml

В то же время у пациентов с ожирением и кардиометаболическими нарушениями наблюдались уровни GSK-3 $\beta$ , равные 300,00 [198,75; 320,00] пг/мл, что было достоверно выше, чем у здоровых ( $p<0,05$ ). (Рисунок 4). Активация GSK-3 $\beta$  у лиц с нарушениями кардиометаболизма подтверждает исследования о возможной роли GSK-3 $\beta$  при повреждениях сердца.

Рисунок 4 – Концентрация GSK-3 $\beta$  в сыворотке крови, пг/млFigure 4 – Serum GSK-3 $\beta$  concentration, pg/ml

Анализ корреляционных зависимостей у лиц группы ИЗМТ показал статистически значимые взаимосвязи GSK-3 $\alpha$  и ЩФ, что может указывать на вовлеченность данной изоформы в процессы метаболизма на уровне гепатобилиарной системы.

Статистический анализ корреляционных взаимосвязей GSK-3 $\beta$  с клинико-лабораторными показателями у пациентов группы ИЗМТ выявил высокую статистически значимую связь с уровнем глюкозы, что подтверждает активное участие данной изоформы в патогенезе метаболических нарушений. (Таблица 1).

*Таблица 1 – Корреляция изоформ GSK-3 и количественных переменных у пациентов с кардиометаболическими заболеваниями*

*Table 1 – Correlation of GSK-3 isoforms and quantitative variables in patients with cardiometabolic diseases*

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Пациенты с избыточной массой тела			
GSK-3α – ЩФ	0,941	Весьма высокая	0,005*
GSK-3β – глюкоза	0,899	Высокая	0,015*
Пациенты с ожирением			
GSK-3α – ИТБ	0,489	Умеренная	< 0,001*
GSK-3α – ИМТ	0,575	Заметная	< 0,001*

Примечание: \* p < 0,05 – в сравнении с контрольной группой.

Note: \* p < 0.05 – compared with the control group.

В группе пациентов с ожирением обнаружены статистически значимые корреляционные связи между GSK-3α и ИТБ, а также ИМТ, что подтверждает данные других исследователей об усилении активности GSK-3α на фоне увеличения избыточного количества жира в организме.

#### Заключение

Таким образом, GSK-3 играет важную роль в патогенезе кардиометаболических заболеваний. Однако, ввиду существования двух изоформ, GSK-3α и GSK-3β, изучение особенностей их функционирования представляет собой сложную, но перспективную область исследований, требующую учета множества взаимосвязанных факторов. Тем не менее, предиктивное воздействие на активность изоформ GSK-3 у пациентов с кардиометаболическими нарушениями может служить дополнительным помощником в стратификации риска неблагоприятных кардиометаболических исходов.

#### Источник финансирования

Работа выполнена в рамках государственного задания №075-00195-25-05 от 30.05.2025г. на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов, проект № FSGN-2024-0007 (1023110800218-7-3.2.4;3.1.3;2.6.1)

#### Financing

The work was carried out as part of the state assignment No. 075-00195-25-05 dated 30.05.2025 for 2025 and the planning period of 2026 and 2027, project No. FSGN-2024-0007 (1023110800218-7-3.2.4;3.1.3;2.6.1)

#### Список литературы:

1. Деев И.А., Кобякова О.С., Стародубов В.И. и др. Заболеваемость всего населения России в 2023 году: статистические материалы. – М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2024. 152 с.
2. Кулакова А. С., Снимщикова И. А, Плотникова М. О. Роль GSK-3 в Wnt / β-catenin сигнальном пути при ожирении // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23. № 4. С. 775–780.
3. Кулакова А. С. Роль белков STAT/ SOCS и WNT – сигнальной системы при ожирении // Вестник уральской медицинской академической науки. 2022. Т. 19. № 3. С. 254–262.
4. BeurelE., Grieco S. F., Jope R. S. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): regulation, actions, and diseases // Pharmacology & Therapeutics. 2015. Vol. 148. P. 114–131.
5. Firdos A., Lal H., Zhou J., et al. Cardiomyocyte-specific deletion of Gsk3α mitigates post-myocardial infarction remodeling, contractile dysfunction, and heart failure//J Am Coll Cardiol. 2014. Vol.64, no7. P.696-706. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.068.
6. Firdos A., Singh A. P., Tomar D. et al. Cardiomyocyte-GSK-3α promotes mPTP opening and heart failure in mice with chronic pressure overload// J Mol Cell Cardiol. 2019. Vol. 130. P.65–75. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.03.020
7. Gupte M., Tumuluru S., Sui J. Y. et al. Cardiomyocyte-specific deletion of GSK-3β leads to cardiac

dysfunction in a diet induced obesity model // BiochimBiophys Acta Mol Basis Dis. 2023. Vol 1869, no 6. P.e166724. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166724

8. Gupte M., Tousif S., Lemon J. J., CoraA.T., Umbarkar P., LalH. Isoform-Specific Role of GSK-3 in High Fat Diet Induced Obesity and Glucose Intolerance // Cells. 2022. Vol. 11, no 3. P.559.

9. Umbarkar P., Ramirez S. Y., CoraA.T., Tousif S., LalH. GSK-3 at the heart of cardiometabolic diseases: Isoform-specific targeting is critical to therapeutic benefit// BiochimBiophys Acta Mol Basis Dis. 2023. Vol.1869, no 6. e166724. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166724

10. Vainio L., Taponen S., Kinnunen S. M. et al. GSK3 $\beta$  Serine 389 Phosphorylation Modulates Cardiomyocyte Hypertrophy and Ischemic Injury// Int J Mol Sci. 2021. Vol.22, no 24. e 13586. doi: 10.3390/ijms222413586.

### References:

1. Deev IA, et al. Morbidity of the Entire Russian Population in 2023: Statistical Materials. Moscow: Central Research Institute of Public Health of the Russian Ministry of Health; 2024. 152 p (In Russ.).
2. Kulakova AS, Snimshchikova I A, Plotnikova MO. The Role of GSK-3 in the Wnt /  $\beta$ -catenin Signaling Pathway in Obesity. Medical Immunology. 2021; 23 (4):775–780 (In Russ.).
3. Kulakova AS. The Role of STAT/SOCS Proteins and the WNT Signaling System in Obesity. Bulletin of Ural Medical Academic Science. 2022; 19 (3)254–262 (In Russ.).
4. Beurel E, et al. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): regulation, actions, and diseases. PharmacolTher. 2015; 148:114–31. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.016.
5. Firdos A, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of Gsk3 $\alpha$  mitigates post-myocardial infarction remodeling, contractile dysfunction, and heart failure. J Am Coll Cardiol. 2014; 64(7):696–706. doi: 10.1016/j.jacc.2014.04.068.
6. Firdos A, et al. Cardiomyocyte-GSK-3 $\alpha$  promotes mPTP opening and heart failure in mice with chronic pressure overload. J Mol Cell Cardiol. 2019; 130:65–75. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.03.020
7. Gupte M, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of GSK-3 $\beta$  leads to cardiac dysfunction in a diet induced obesity model. Int J Cardiol. 2018; 259:145–152.doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.013. Epub 2018 Feb 3.
8. Gupte M, et al. Isoform-Specific Role of GSK-3 in High Fat Diet Induced Obesity and Glucose Intolerance.Cells. 2022;11(3):559. doi: 10.3390/cells11030559.
9. Umbarkar P, et al. GSK-3 at the heart of cardiometabolic diseases: Isoform-specific targeting is critical to therapeutic benefit. BiochimBiophys Acta Mol Basis Dis. 2023;1869(6):166724. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166724
10. Vainio L, et al. GSK3 $\beta$  Serine 389 Phosphorylation Modulates Cardiomyocyte Hypertrophy and Ischemic Injury. IntJMolSci. 2021;22(24):13586. doi: 10.3390/ijms222413586.

### Сведения об авторе:

**Кулакова Анастасия Сергеевна**, кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог, врач-диетолог, ООО «Медицинский центр «Мой доктор», Брянск, Россия, e -mail:[Kulakovaas@mail.ru](mailto:Kulakovaas@mail.ru), SPIN: 2312-1500, ORCID: 0000-0002-5828-8620

### About the authors:

**Anastasia S. Kulakova**, Candidate of Medical Sciences, gastroenterologist, nutritionist, LLC «Medical center «My doctor»», Bryansk, Russia e-mail: [Kulakovaas@mail.ru](mailto:Kulakovaas@mail.ru), SPIN: 2312-1500, ORCID: 0000-0002-5828-8620the article.

The authors declare no conflict of interest.

**Author contribution:** the author contributed equally to the writing of the article. All authors - approved the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

© Кулакова А.С. 2025



Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons NonCommercial license <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>