

GSK-3: ВЗАИМОСВЯЗЬ С КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

А.С.Кулакова *ООО «Медицинский центр «Мой доктор»,
адрес: Россия, Брянск, Красноармейская, 100*Поступила
в редакцию
19.07.2025Поступила
после
рецензирования
06.10.2025Принята
к публикации
05.11.2025

Аннотация. *Цель* - анализ уровней изоформ GSK-3 (GSK-3 α и GSK-3 β) 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 гипертензию 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 α и GSK-3 β в сыворотке крови лиц изучаемых групп выявлены изменения, характеризующиеся выраженным повышением уровня GSK-3 α у пациентов с ожирением и кардиометаболическими нарушениями, а также достоверным увеличением уровня GSK-3 β у пациентов с ожирением и кардиометаболическими нарушениями. Кроме того, корреляционный анализ показал значимые связи GSK-3 β с уровнем глюкозы у лиц группы с избыточной массой тела, а также GSK-3 α 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 гипертензия, гиперлипидемия, избыточная масса тела, ожирение, GSK-3 α , GSK-3 β



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

GSK-3: RELATIONSHIP TO CARDIOMETABOLIC DISEASES

A.S. Kulakova *LLC «Medical center «My doctor»
address: 100, Krasnoarmeyskaya, Bryansk, Russia*Received
19.07.2025Revised
06.10.2025Accepted
05.11.2025

Abstract. Aim -to study the levels of GSK-3 isoforms (GSK-3 α and GSK-3 β) 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 α and GSK-3 β in the blood serum of the study groups, changes were found, characterized by a pronounced increase in the level of GSK-3 α in patients with obesity and cardiometabolic disorders, a significant increase in the level of GSK-3 β in patients with obesity and cardiometabolic disorders. In addition, the correlation analysis showed significant associations of GSK-3 β with glucose levels in individuals with severe overweight, as well as GSK-3 α 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 α , GSK-3 β .



For citations: Kulakova A.S. GSK-3: relationship to cardiometabolic diseases. Innovations in medicine and pharmacy. 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 α и GSK-3 β . 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 β , по-видимому, является доминирующей изоформой. Так, в работе M. Gupta 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 β 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 *in vitro* показали, что GSK-3 β действует как отрицательный модулятор гипертрофии кардиомиоцитов [7].

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

Область воздействия GSK-3 на метаболические процессы исследована довольно широко. Вместе с тем, роль GSK-3 α в контексте кардиометаболизма остается малоизученной, что открывает перспективы для новых исследований. Тем не менее, Firdos и соавт. обнаружили, что условная делеция GSK-3 α 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 α . Авторы также определили, что GSK-3 α 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 α ограничивает неблагоприятное ремоделирование сердца и сохраняет сердечную функцию после инфаркта миокарда. Данные исследования указывают на то, что селективное ингибирование GSK-3 α 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 гипертензия» 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 гипертензии и гиперлипидемии, информированное согласие на участие в исследовании.

Участники исследования получали стандартную терапию, включающую гиполипидемические препараты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β -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 α и GSK-3 β 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 Хельсинкской 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 α 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)/

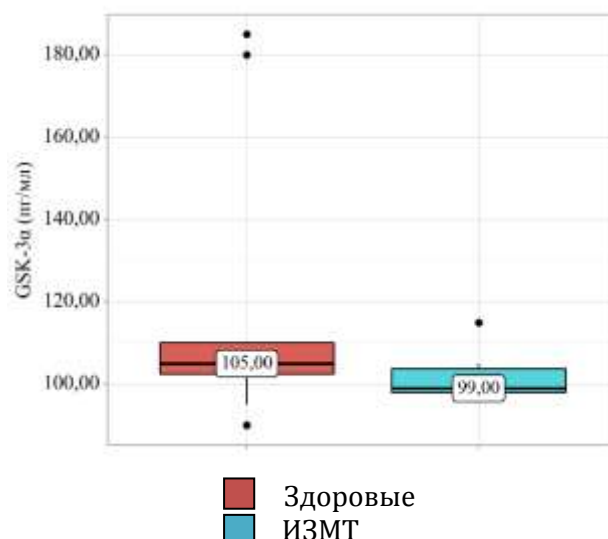


Рисунок 1 - Концентрация GSK-3α в сыворотке крови, пг/мл
 Figure 1 - Serum GSK-3α concentration, pg/ml

Уровни GSK-3α 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-3α 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.

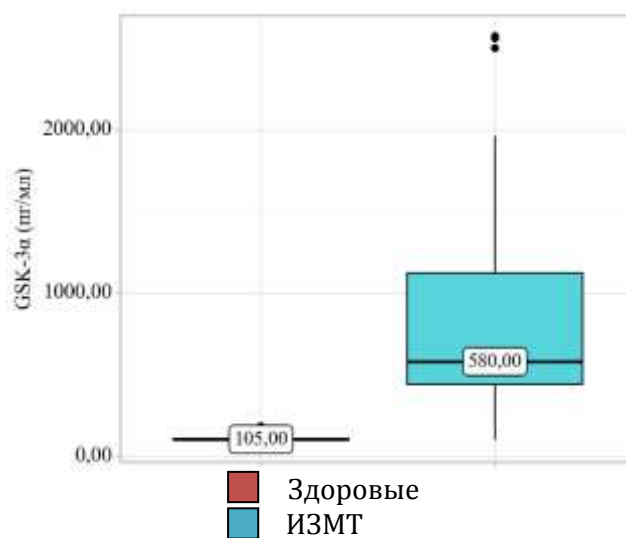


Рисунок 2 - Концентрация GSK-3α в сыворотке крови, пг/мл
 Figure 2 - Serum GSK-3α concentration, pg/ml

Полученные результаты определения сывороточных уровней GSK-3β 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)

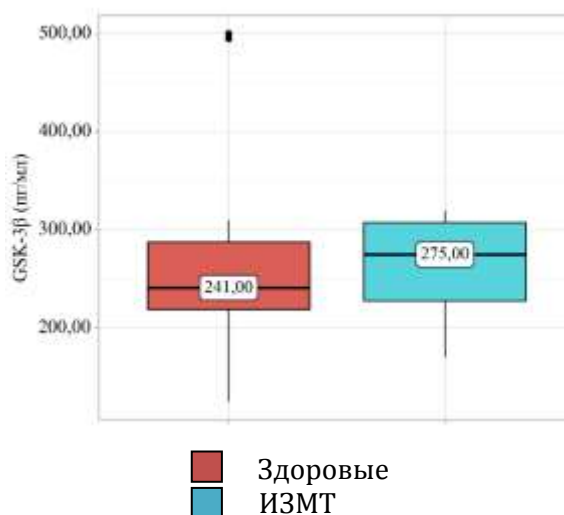


Рисунок 3 – Концентрация GSK-3 β в сыворотке крови, пг/мл
 Figure 3 – Serum GSK-3 β concentration, pg/ml

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

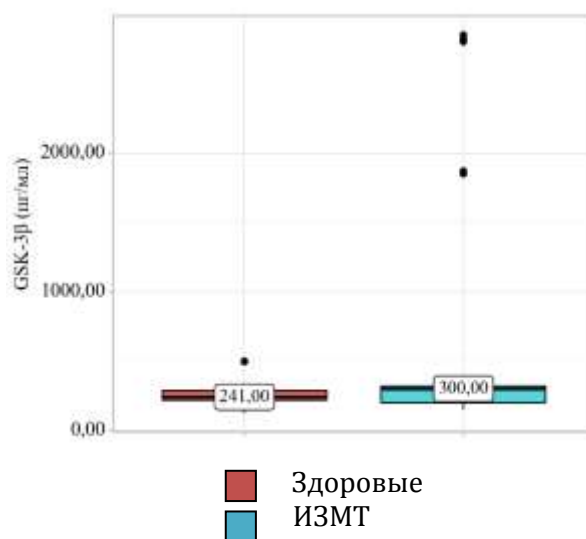


Рисунок 4 – Концентрация GSK-3 β в сыворотке крови, пг/мл
 Figure 4 – Serum GSK-3 β concentration, pg/ml

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

Статистический анализ корреляционных взаимосвязей GSK-3 β 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.

Закключение

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. Beurel E., 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 β 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 / β -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 α 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 α 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 β 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 β Serine 389 Phosphorylation Modulates Cardiomyocyte Hypertrophy and Ischemic Injury. IntJ Mol Sci. 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, 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, 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/>