

¹ Інститут молекулярної біології та генетики НАН України,

Україна, 03680, м. Київ, вул. Академіка Заболотного, 150, e-mail: o.o.piven@imb.org.ua

² Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна,

Україна, 61022, м. Харків, пл. Свободи, 4

✉ o.o.piven@imb.org.ua

ВПЛИВ ДЕЛЕЦІЇ ГЕНА β -КАТЕНІНУ НА МОРФОЛОГІЮ ТА ФІЗІОЛОГІЮ КАРДІОМІОЦИТІВ ЗА УМОВ ДІЇ СТИМУЛЯТОРІВ ГІПЕРТРОФІЇ

Захворювання серцево-судинної системи становлять загрозу добробуту сучасного суспільства і призводять до значної частки випадків смертності та інвалідності в Україні та у світі [1]. З огляду на вагомий соціальний та економічний ефект захворювань серцево-судинної системи привертають увагу дослідження молекулярно-генетичних механізмів виникнення та розвитку цих захворювань. Відомо, що серцевий м'яз виконує роботу безперервно протягом усього життя організму, а за умов дії стресів, різноманітних зовнішніх та внутрішніх чинників долає перенавантаження, пристосовується до стресових умов, зазнає перебудов не лише на фізіологічному, а й перш за все на молекулярно-генетичному рівні [2, 3]. І саме розуміння цих молекулярно-генетичних механізмів та основних рушійних сил, тобто сигнальних механізмів, клітин серця мають принципове значення і для розвитку наших знань про механізми серцевих патологій, і для розвитку нових методів як діагностики, так і лікування.

Канонічний Wnt/ β -катеніновий сигнально-регуляторний шлях залучений до контролю проліферації, диференціювання, виживання та міграції клітин, у тому числі і кардіоміоцитів, серцевих фібробластів, ендотеліальних клітин та гладеньких м'язів судин. Із використанням нокаутних тварин та стовбурових клітин з'ясовано важливу функцію цього сигнального шляху і β -катеніну, зокрема, у регуляції кардіогенезу [4–6]. Відомо, що при розвитку патології дорослого міокарда (гіпертрофія, серцева недостатність та ін.) відбувається ембріоналізація серця, тобто активація генів, що експресуються в ембріональному серці [7, 8]. Цікаво, що роль Wnt/ β -катенінового сигнально-регуляторного шляху в розвитку перебудов міокарда є до кінця не з'ясованою і дискусивною. Низка експериментальних робіт із використанням як тваринних моделей, так і ізольованих

кардіоміоцитів свідчить про те, що активація канонічного Wnt-сигнального шляху та β -катеніну є необхідною умовою розвитку гіпертрофії кардіоміоцитів [9–13]. Однак на противагу згаданим роботам, Baurand та співавтори [14] показали, що експериментальний нокаут гена β -катеніну у дорослому серці призводить до спонтанної гіпертрофії міокарда. Варто зауважити, що β -катенін є основним медіатором канонічного Wnt-сигнального шляху, стабілізована форма якого, потрапляючи в ядро клітин, зв'язується з транскрипційними факторами TCF/LEF і активує експресію генів-мішеней [10, 15]. Компоненти цього сигнального шляху активно вивчають як потенційні мішені при терапії гіпертрофії міокарда і розвитку фіброзу після інфаркту міокарда.

Отже, метою нашої роботи було дослідити участь β -катеніну у регуляції активності метаболізму та гіпертрофії за умов спрямованої делеції одного алеля гена β -катеніну в кардіоміоцитах.

Матеріали і методи

Для отримання кардіоспецифічної делеції гена-мішені (β -катеніну) схрещували мишей, що експресують бактеріальну Cre-рекоміназу під контролем промотора важкого ланцюга α -міозину ((α MHC)-Cre) і гетерозиготних за умовним нокаутом β -катеніну ((α MHC)-Cre; β -cat^{fl^{ox}/wt}), із тваринами, гомозиготними за умовним нокаутом β -катеніну (β -cat^{fl^{ox}/fl^{ox}}) [16]. Новонароджених тварин генотипували згідно зі стандартними протоколами.

Трансгенні тварини були люб'язно надані доктором Міхаелем Шнайдером (Медичний коледж, Байлор, США). Тварини, гомозиготні за умовним нокаутом β -катеніну (β -catenin^{fl^{ox}/fl^{ox}}), були отримані із Джексон лабораторії (Jackson Laboratories, США).

Серця новонароджених тварин для отримання первинних культур кардіоміоцитів лізу-

вали методом холодної трисинізації у комбінації з механічною дезінтеграцією [16]. Первинні культури кардіоміоцитів висівали на 12-лункові планшети, вирощували протягом 4–6 днів у середовищі DMEM із 10% ембріональної сироватки ВРХ за стандартних умов (5% CO₂, 37 °C), після чого отримані культури використовували на 1 пасажі для дослідження активності метаболізму культури кардіоміоцитів та морфологічного аналізу клітин. В експерименті досліджували первинні культури кардіоміоцитів дикотипних тварин, гетерозиготних за геном β -катеніну тварин, а також тварин з повним нокаутом гена β -катеніну. Для дослідження активності метаболізму кардіоміоцитів застосовували класичну методику МТТ-тесту [17]. Отримані суспензії клітин відповідних генотипів розсівали на 96-лункові планшети і вирощували за стандартних умов (5% CO₂, 37 °C) в середовищі DMEM з 0,5% ембріональної сироватки ВРХ протягом 3 днів. Кристали формазану розчиняли в DMSO і вимірювали поглинання при довжині хвилі 620 нм на приладі ELX 800 (BioTek Instruments, США).

В якості диференціального забарвлення кардіоміоцитів проводили PAS-реакцію. Ця реакція специфічно профарбовує клітини, що містять включення глікогену, що є типовим для м'язової тканини, оскільки відомо, що близько 2% маси кардіоміоциту складає глікоген, що відіграє важливу роль в енергетичному метаболізмі клітини. PAS-реакцію проводили згідно зі стандартним протоколом [18].

Для проведення морфологічного аналізу культури первинних кардіоміоцитів розсівали на покривних скельцях та проводили обробку агентами. На третю добу експерименту клітини фіксували в парах 37% параформальдегіду і профарбовували гематоксиліном-еозинном за стандартною методикою [19, 20]. Профарбовані клітини фотографували за допомогою PrimoStar (Carl Zeiss, Німеччина) та обробляли за допомогою програми AxioVision. При проведенні аналізу враховували такі параметри: кількість ядер, довжину, ширину, площу, співвідношення довжина/ширина. На кожен варіант брали параметри не менше ніж 100 клітин.

Для розвитку гіпертрофії культури клітин стимулювали хлоридом літію у концентрації 20 мМ. Відомо, що хлорид літію специфічно інгібує активність кінази глікоген-синтази 3 (GSK3b) і таким чином призводить до зниження рівня деградації цитоплазматичного β -катеніну. Вивільнений білок транслюється в ядро й

активує транскрипцію таргетних генів канонічного Wnt-сигнального шляху [21]. Окрім того, було з'ясовано, що LiCl здатен спричиняти гіпертрофію клітин гладеньких м'язів дихальних шляхів [22] та клітин серцевої трубки [23]. Також у своїй роботі ми використали H₂O₂ у концентрації 50 мкМ як агент, що здатен модулювати активність метаболізму кардіоміоцитів [19, 20].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Origin 8.1: обраховували стандартне відхилення та проводили дисперсійний аналіз первинних даних.

Результати та обговорення

Зважаючи на літературні дані, канонічний Wnt-сигналінг та його основний медіатор β -катенін мають важливе значення у регуляції не лише кардіогенезу, а й у перебудові дорослого серця. Таке припущення підтверджується і нашими попередніми дослідженнями, де з використанням умовного нокауту одного алеля гена β -катеніну ми виявили не лише затримку розвитку дорослого серця та активацію фетальних генів у мутантних тварин, а й пригнічення канонічного Wnt-сигналінгу. Варто зауважити, що на морфологічному рівні серця тварин дикого типу та тварин з делецією одного алеля гена β -катеніну не відрізнялися [24, 25]. Тож для з'ясування ролі канонічного Wnt-сигналінгу і β -катеніну в активності метаболізму та гіпертрофічному рості кардіоміоцитів ми вирішили провести серію дослідів із використанням ізольованих кардіоміоцитів. Кардіоміоцити дикого типу з частковою та повною втратою гена β -катеніну отримували із сердець новонароджених тварин відповідних генотипів і стимулювали розчинами LiCl та H₂O₂.

На матеріалі результатів МТТ-тесту був проведений двофакторний дисперсійний аналіз, що виявив статистично вірогідний ($p \leq 0,05$) вплив як генотипу ($\eta^2=0,59$), так і характеру експериментальної обробки клітин ($\eta^2=0,13$), а також і спільний вплив цих обох чинників ($\eta^2=0,08$) на активність метаболізму первинної культури кардіоміоцитів.

Так, за відсутності впливу хімічних чинників гетерозиготна делеція гена β -катеніну не впливала на рівень активності метаболізму клітин за умов експерименту (рис. 1, контроль). Однак клітини з повною втратою гена β -катеніну демонстрували суттєве зниження такої активності, що свідчить про важливу роль β -катеніну у рості та проліферації кардіоміоцитів (рис. 1,

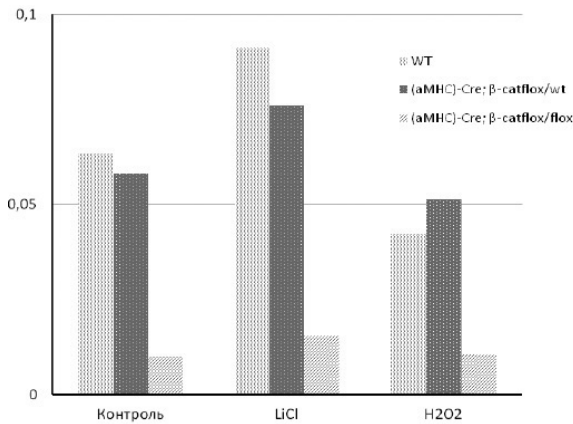


Рис. 1. Дослідження активності метаболізму культури клітин первинних кардіоміоцитів за умови індукції гіпертрофії хлоридом літію та пероксидом водню: контроль – первинні кардіоміоцити без обробки; LiCl – первинні кардіоміоцити тварин, оброблені хлоридом літію; H₂O₂ – первинні кардіоміоцити тварин, оброблені пероксидом водню

контроль). При обробці клітин хлоридом літію спостерігали підвищення активності метаболізму культури кардіоміоцитів дикого типу порівняно з контрольним варіантом без обробки. Це цілком логічно, оскільки LiCl активує сигнальну функцію β-катеніну, а останній регулює низку генів, залучених до контролю синтезу ДНК, білка та проліферації [21]. Результат, отриманий нами при обробці клітин з делецією одного алеля гена β-катеніну, підтвердив припущення про залучення β-катеніну у регуляцію росту післянатального серця, оскільки за цих умов спостерігали зниження активності метаболізму клітин (рис. 1, LiCl). Варто зауважити, що LiCl здатен індукувати гіпертрофію клітин і одним з механізмів такої дії, вочевидь, є фосфорилування головного компонента деградувального комплексу – GSK3b та вивільнення β-катеніну з подальшою транслокацією в ядро та активацією генів-мішеней останнього. Клітини з повною втратою β-катеніну ніяк не реагували на дію LiCl, що узгоджується з попередніми даними. А саме, раніше нами показано, що повна втрата β-катеніну в ембріональному серці хоч і не призводила до виражених морфологічних вад, однак спричиняла летальність у новонароджених тварин і в пізньому ембріогенезі [26].

Стимуляція клітин пероксидом водню знижувала рівень активності метаболізму культури кардіоміоцитів усіх досліджених генотипів порівняно з контролем за умов експерименту (рис. 1, H₂O₂). Як було зазначено вище, пероксид

водню здатний модулювати активність метаболізму кардіоміоцитів залежно від концентрації агента [19, 20]. У своїй роботі ми застосували найнижчу порогову концентрацію агента, що спричиняє апоптоз кардіоміоцитів. Експериментально показано, що H₂O₂ спричиняє апоптоз кардіоміоцитів, опосередковано активуючи JNK, кіназу p38, АКТ та ERK1/2 [19]. Під час роботи ми дійсно спостерігали зменшення активності метаболізму кардіоміоцитів усіх досліджуваних генотипів за умови дії H₂O₂. Цікаво однак, що за умови делеції лише одного алеля гена β-катеніну зменшення активності метаболізму клітин було меншим, ніж у дикотипних клітин під впливом H₂O₂ (рис. 1, H₂O₂).

На наступному етапі роботи ми провели морфологічний аналіз клітин серця за контрольних умов та за умов індукції гіпертрофії хлоридом літію (рис. 2). В популяції клітин серця зустрічалися клітини різної морфології, зокрема, особливу увагу ми приділяли клітинам з двома ядрами, оскільки відомо, що це кардіоміоцити, які досягли термінальної диференціації [27].

За результатами морфологічного аналізу ми можемо відзначити площу клітин як найбільш показовий для нашого експерименту параметр оцінки рівня індукції гіпертрофії, тому саме цей параметр було піддано детальнішому аналізу. При аналізі всієї клітинної популяції не було виявлено жодних статистично вірогідних закономірностей щодо впливу генотипу чи експериментальних чинників на морфологію клітин. Проте оскільки гетерогенність клітинної популяції була дуже значною і це могло приховати певні існу-

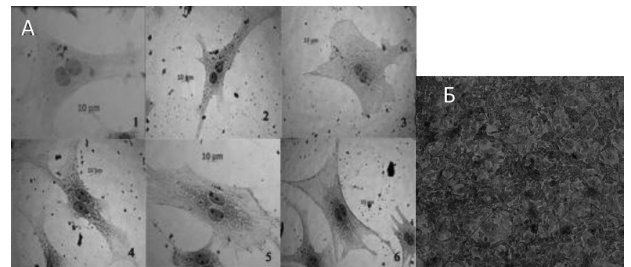


Рис. 2. Морфологія кардіоміоцитів, введених у первинну культуру (перший пасаж). А – гематоксилін-еозинове забарвлення кардіоміоцитів (40×). 1, 4 – кардіоміоцити дикотипних тварин; 2, 5 – кардіоміоцити тварин з делецією одного алеля гена β-катеніну; 3, 6 – кардіоміоцити тварин з повною делецією гена β-катеніну. Верхній ряд – варіант без обробки. Нижній ряд – після 3-денної обробки хлоридом літію. Б – якісна реакція на визначення кардіоміоцитів (10×)

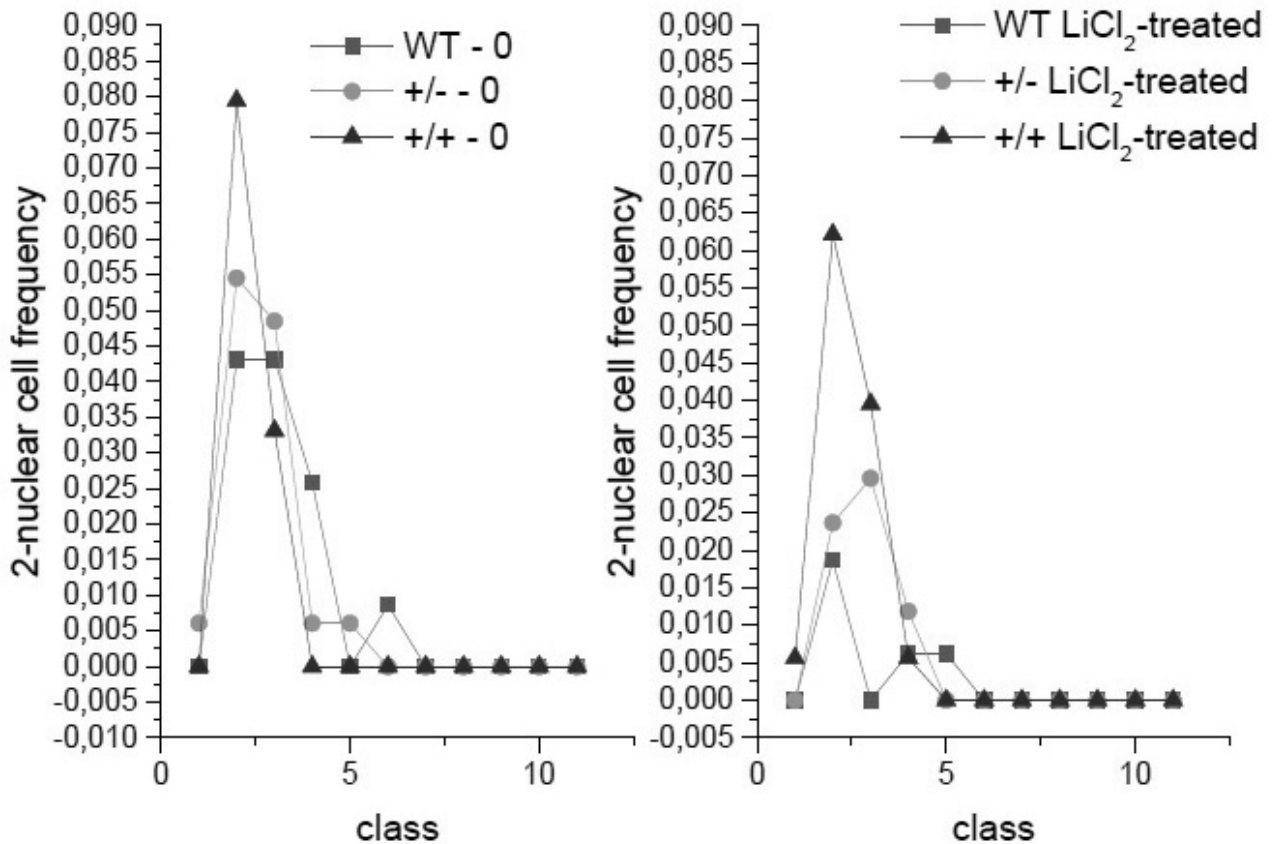


Рис. 3. Криві розподілу частоти зустрічності двоядерних кардіоміоцитів залежно від їхньої площі. Class – класи, на які було розбито сукупність вимірювань площі, де 0 відповідає класу клітин з найменшою площею, а 15 – з найбільшою площею. 2-nuclear cell frequency – розподіл частоти зустрічності 2-ядерних клітин, WT – дикотипні тварини, +/- – тварини, гетерозиготні за геном β -катеніну, +/+ – тварини з повною делецією гена β -катеніну, 0 – варіанти без обробки, LiCl-treated – варіанти клітин, оброблені хлоридом літію

ючі закономірності, було окремо проаналізовано найбільш цікавий клас, а саме двоядерні клітини. Аналіз розподілу частоти зустрічності клітин з двома ядрами залежно від їхньої площі, проведений за допомогою дисперсійного аналізу, виявив деякі статистично вірогідні ($p \leq 0,05$) закономірності (рис. 3). Так, виявлено тенденцію до зсуву піку кривої залежно від генотипу ($\eta^2=0,53$): якщо в дикотипних кардіоміоцитах максимум розподілу припадав на класи клітин з найменшою площею, то в кардіоміоцитах з повним нокаутом гена β -катеніну максимум зміщувався вправо, до класів із середнім значенням цього параметру. Розподіл кардіоміоцитів, гетерозиготних за нокаутним геном, мав проміжний характер. Однак при дії хлориду літію характер розподілу змінювався: в клітинах, що несли мутацію за геном β -катеніну, максимальні частоти спостерігалися в класах клітин із середнім значенням площі, а у кардіоміоцитів дикого типу спостерігалось зник-

нення вираженого піку розподілу ($\eta^2=0,25$). Це може вказувати на те, що у клітинах, в яких рівень β -катеніну знижений, відбуваються порушення канонічного Wnt-сигналіну, які впливають на дозрівання кардіоміоцитів (формування двоядерних КМ) у таких клітинах. Це спостереження, однак, вимагає подальших досліджень.

У результаті проведеної роботи показано, що повна втрата гена β -катеніну спричиняє максимальне зниження активності метаболізму культури кардіоміоцитів, тоді як дефіцит гена β -катеніну призводить до затримки розвитку гіпертрофічної відповіді. Морфологічний аналіз клітин виявив, що як повна, так і часткова втрата гена β -катеніну призводили до зміни характеру розподілу двоядерних кардіоміоцитів за площею клітини, що виражається у збільшенні частки клітин з середнім значенням показника при одночасному зниженні частоти клітин з малою площею.

Отже, можемо зробити висновок, що сигнальна функція β -катеніну є принципово важливою не лише для ембріонального розвитку серця, а й для його післянатального росту, змін активності метаболізму культури кардіоміоцитів та розвитку гіпертрофії.

Інформація про фінансову підтримку

Автори вдячні за фінансову підтримку цільовій комплексній міждисциплінарній програмі наукових досліджень НАН України «Молекулярні та клітинні біотехнології для потреб медицини, промисловості та сільського господарства» на 2015–2019 рр. та спільному україно-польському конкурсу на 2015–2017 рр. на підставі угоди, укладеної між Національною академією наук України та Польською академією наук.

ЛІТЕРАТУРА

1. Постанова Кабінету міністрів України № 761.
2. Tseng A.S., Engel F.B., Keating M. The GSK-3 Inhibitor BIO Promotes Proliferation in Mammalian Cardiomyocytes // *Chem. Biol.* – 2006. – 13, 9. – P. 957–963.
3. Kennedy-Lydon T., Rosenthal N. Cardiac regeneration: epicardial mediated repair // *Proc. Biol. Sci.* – 2015. – 282. – P. 1821.
4. Huelsken J., Vogel R., Brinkmann V., Erdmann B., Birchmeier C., Birchmeier W. Requirement for β -catenin in Anterior-Posterior Axis Formation in Mice // *J. Cell. Biol.* – 2000. – 148, № 3. – P. 567–578.
5. Lickert H., Kutsch S., Kanzler B., Tamai Y., Taketo M.M., Kemler R. Formation of multiple hearts in mice following deletion of beta-catenin in the embryonic endoderm // *Dev. Cell.* – 2002. – 3, № 2. – P. 171–181.
6. Ai D., Fu X., Wang J., Lu M.-F., Chen L., Baldini A., Klein W.H., Martin J.F. Canonical Wnt signaling functions in second heart field to promote right ventricular growth // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* – 2007. – 104. – 9319–9324.
7. Bernardo B.C., Weeks K.L., Pretorius L., McMullen J.R. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: Experimental findings and therapeutic strategies // *Pharmacol. Ther.* – 2010. – 128, № 1. – P. 191–227.
8. Kontaridis I.M., Geladari E.V. Pathways to Myocardial Hypertrophy // *Introd. to Transl. Cardiovasc. Res.* – 2015. – P. 167–187.
9. Chen X., Shevtsov S.P., Hsieh E., Cui L., Haq S., Aronovitz M., Kerkela R., Molkentin J.D., Liao R., Salomon R.N., Patten R., Force T. The β -catenin/T-Cell Factor/Lymphocyte Enhancer Factor Signaling Pathway Is Required for Normal and Stress-Induced Cardiac Hypertrophy // *Mol. Cell. Biol.* – 2006. – 26, № 12. – P. 4462–4473.
10. Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling in development and disease // *Cell.* – 2006. – 127, № 3. – P. 469–480.
11. Qu J., Zhou J., Yi X.P., Dong B., Zheng H., M L., Wang X., Schneider M.D., Li F. Cardiac specific haploinsufficiency of β -catenin attenuates cardiac hypertrophy but enhances fetal gene expression in response to aortic constriction // *Mol. Cell.* – 2008. – 43, № 3. – P. 319–326.
12. Hahn J.-Y., Cho H.-J., Bae J.-W., Yuk H.-S., Kim K., Park K.-W., Koo B.-K., Chae I.-H., Shin C.-S., Oh B.-H., Choi Y.-S., Park Y.-B., Kim H.-S. β -Catenin Overexpression Reduces Myocardial Infarct Size through Differential Effects on Cardiomyocytes and Cardiac Fibroblasts // *J. Biol. Chem.* – 2006. – 281, № 41. – P. 30979–30989.
13. Malekar P., Hagenmueller M., Anyanwu A., Buss S., Streit M.R., Weiss C.S., Wolf D., Riffel J., Bauer A., Katus H.A., Hardt S.E. Wnt Signaling Is Critical for Maladaptive Cardiac Hypertrophy and Accelerates Myocardial Remodeling // *Hypertension.* – 2010. – 55, 4. – P. 939–945.
14. Baurand A., Zelarayan L., Betney R., Gehrke C., Dunger S., Noack C., Busjahn A., Huelsken J., Taketo M.M., Birchmeier W., Dietz R., Bergmann M.W. Beta-Catenin Downregulation Is Required for Adaptive Cardiac Remodeling // *Circ. Res.* – 2007. – 100, № 9. – P. 1353–1362.
15. Deb A. Cell-cell interaction in the heart via Wnt/ β -catenin pathway after cardiac injury // *Cardiovasc. Res.* – 2014. – 102, № 2. – P. 214–223.
16. Лукаш, Л.Л., Патон, Е.Б., Сухорада Е.М. Оценки цитотоксичности препаратов с антиканцерогенным действием в культурах клеток человека // *Цитология и генетика.* – 1997. – 31, № 6. – С. 26–34.
17. Twentyman P.R., Luscombe M. A study of some variables in a tetrazolium dye (MTT) based assay for cell growth and chemosensitivity // *Br. J. Cancer.* – 1987. – 56. – P. 279–285.
18. Claycomb W.C., Palazzo M.C. Culture of the terminally differentiated adult cardiac muscle cell: a light and scanning electron microscope study // *Dev. Biol.* – 1980. – 80. – P. 466–482.
19. Kwon S.H., Pimentel D.R., Remondino A., Sawyer D.B., Colucci W.S. H₂O₂ regulates cardiac myocyte phenotype via concentration-dependent activation of distinct kinase pathways // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2003. – 35, 6. – P. 615–621.
20. Xie J., Zhou X., Hu X., H J. H₂O₂ Evokes Injury of Cardiomyocytes Through Upregulating HMGB1 // *Hell. J. Cardiol.* – 2013. – 54. – P. 101–106.
21. Yamamoto F., Yamamoto H. Effect of inhibition of glycogen synthase kinase-3 on cardiac hypertrophy during acute pressure overload // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – 58, № 6. – P. 263–264.
22. Deng H., Dokshin G.A., Lei J., Goldsmith A.M., Bitar K.N., Fingar D.C., Hershenson M.B., Bentley J.K. Inhibition of glycogen synthase kinase-3beta is sufficient for airway smooth muscle hypertrophy // *J. Biol. Chem.* – 2008. – 283, № 15. – P. 10198–10207.
23. Rochat A., Fernandez A., Vandromme M., Moles J.-P., Bouschet T., Carnac T.B., Gilles N.J.C.L. Insulin and Wnt1 Pathways Cooperate to Induce Reserve Cell Activation in Differentiation and Myotube Hypertrophy // *Mol. Biol. Cell.* – 2004. – 15. – P. 4544–4555.

24. Palchevska O.L., Balatskii V.V., Andrejeva A.O., Macewicz L.L., Piven O.O., Lukash L.L. Embryonically induced beta-catenin haploinsufficiency attenuates postnatal heart development and causes violation of foetal genes program // *Biopolym. Cell.* – 2013. – 29, № 2. – P. 124–130.
25. Пальчевська О.Л., Балацький В.В., Андреева А.О., Мацевич Л.Л., Півень О.О., Лукаш Л.Л. Дослідження активності канонічного Wnt-сигналіngu у тварин різного віку за умов ембріональної кардіоспецифічної делеції β -катеніну // *Cytol. Genet.* – 2015. – 49, № 1. – P. 10–17.
26. Piven O.O., Kostetskii I.E., Macewicz L.L., Kolomiets Y.M., Radice G.L., Lukash L.L. Requirement for N-cadherin-catenin complex in heart development // *Exp. Biol. Med.* – 2011. – 236, № 7. – P. 816–822.
27. Pasumarthi K.B.S., Field L.J. Cardiomyocyte cell cycle regulation // *Circ. Res.* – 2002. – 90, № 10. – P. 1044–1054.

PALCHEVSKA O.L.¹, HAZEEVA.A.², MACHUSHYNETS N.V.¹, RUBAN T.P.¹, MACEWICZ L.L.¹, PIVEN O.O.¹

¹ *Institute of Molecular Biology and Genetics of Natl. Acad. Sci. of Ukraine, Ukraine, 03680, Kyiv, Akad. Zabolotnogo str., 150, e-mail: o.o.piven@imb.org.ua*

² *Karazin Kharkiv National University, Ukraine, 61022, Kharkiv, Svobody sq., 4*

THE EFFECT OF β -CATENIN DELETION ON MORPHOLOGY AND PHYSIOLOGY OF CARDIOMYOCYTES UNDER THE CONDITIONS OF HYPERTROPHY STIMULATION

Aim. The investigation of β -catenin signaling function during cardiomyocyte hypertrophy development under the one allele of β -catenin conditional cardiospecific knock-out condition was the aim of present work. **Methods.** The heart of new-born transgenic and wild-type animals were used for the primary culture isolation. The physiological activity was evaluated with MTT-test. The primary cardiomyocytes were H&E stained and morphological parameters were measured. **Results.** The physiological activity elevation was detected for wild-type and haploinsufficient animals after lithium chloride treatment comparing to control cells in MTT-test. The inhibition of physiological activity was detected for all genotypes comparing to controls. The binucleated cells distribution was shown to differ between the control and LiCl-treated cells. Also the frequency of binucleated cells tended to increase for mutants comparing to controls after canonical Wnt stimulation with LiCl. **Conclusions.** The deletion of β -catenin leads to disruptions in cell morphology and physiology in postnatal cardiomyocytes and attenuated cell hypertrophy development possibly due to canonical Wnt-signaling inhibition.

Keywords: hypertrophic stimuli, β -catenin haploinsufficiency, β -catenin deletion, canonical Wnt-signaling.