

**АНТИСМЫСЛОВЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ К мРНК ГЕНА *SCN5A* НАТРИЕВОГО КАНАЛА  $Na_v1.5$  СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ****С.И. Ошевский<sup>1</sup>, Ю.И. Рагино<sup>2</sup>, Е.В. Каштанова<sup>2</sup>, Я.В. Полонская<sup>2</sup>, Е.М. Стахнева<sup>2</sup>,  
В.П. Николин<sup>1</sup>, Н.А. Попова<sup>1,3</sup>, Н.А. Колчанов<sup>1</sup>, М.И. Воевода<sup>1,2,3</sup>**<sup>1</sup>*ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН  
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 10*<sup>2</sup>*ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины  
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*<sup>3</sup>*Новосибирский национальный исследовательский государственный университет  
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2*

**Цель исследования:** оценить возможность нового подхода к воздействию на сердечный ритм за счет ингибирования антисмысловым олигонуклеотидным производным экспрессии гена *SCN5A* – классического натриевого канала сердца  $Na_v1.5$  (на примере мыши). **Материал и методы:** самцы мышей линии C57BL/6J, олигонуклеотидное производное длиной 15 нуклеотидов, защищенное от действия нуклеаз наличием межнуклеотидных фосфоротиоатных связей и блоками LNA-нуклеотидов (Locked nucleic acids) на 5'- и 3'-концах (АСО); стандартный метод введения раствора АСО в физиологическом растворе в хвостовую вену мыши; стандартный метод определения пульса и давления у мышей на аппарате CODA Surgical Monitor (Kent Scientific, USA); стандартные методы количественного определения аполипопротеина апоВ и липопротеинов: ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, общего ХС, ТГ и АЛТ в сыворотке крови. **Результаты:** воздействие АСО приводит к снижению пульса у мышей в течение 10 дней на 12 % и последующему его равномерному повышению, почти достигая исходных значений на 16-й день, а также начиная с 1 дня после введения – к небольшому снижению средних значений систолического и диастолического давления с последующим его увеличением, при постепенном перераспределении «превышения» давления в контрольной и опытной группе животных. Уровень липидного обмена у опытных животных понижен. **Заключение:** показана возможность нового подхода к воздействию на сердечный ритм за счет ингибирования антисмысловым олигонуклеотидным производным экспрессии гена *SCN5A*. Воздействие сопровождается небольшими изменениями систолического и диастолического давления и снижением уровня липидного обмена. Препарат представляется перспективным с точки зрения воздействия на сердечный ритм с учетом исследования его действия при различных концентрациях и возможных незначительных дополнительных эффектах.

**Ключевые слова:** антисмысловое олигонуклеотидное производное, ген *SCN5A*, мыши линии C57BL/6J, частота сердечных сокращений.

**Ошевский Сергей Иванович** – канд. хим. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека, e-mail: oshevski@bionet.nsc.ru

**Рагино Юлия Игоревна** – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: ragino@mail.ru

**Каштанова Елена Владимировна** – д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: elekashtanova@yandex.ru

**Полонская Яна Владимировна** – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: yana-polonskaya@yandex.ru

**Стахнева Екатерина Михайловна** – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, e-mail: stahneva@yandex.ru

**Николин Валерий Петрович** – канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории регуляции экспрессии генов, e-mail: nikolin@bionet.nsc.ru

**Попова Нэлли Александровна** – канд. биол. наук, проф. НГУ, старший научный сотрудник лаборатории регуляции экспрессии генов, e-mail: nelly@bionet.nsc.ru

**Колчанов Николай Александрович** – д-р биол. наук, проф., академик РАН, директор, зав. отделом системной биологии, e-mail: kol@bionet.nsc.ru

**Воевода Михаил Иванович** – д-р мед. наук, проф., академик РАН, директор, зав. лабораторией молекулярной генетики человека, лаборатория молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, медицинский факультет НГУ, e-mail: mvovoda@ya.ru

© Ошевский С.И., Рагино Ю.И., Каштанова Е.В., Полонская Я.В., Стахнева Е.М., Николин В.П., Попова Н.А., Колчанов Н.А., Воевода М.И., 2017

## ВВЕДЕНИЕ

Правильная работа потенциал-зависимых  $\text{Na}^+$ -каналов необходима для нормальной жизнедеятельности. Функционирование каналов зависит от уровня экспрессии кодирующих каналы генов, систем регуляции, может подавляться действием ряда токсинов или ослабляться при наличии определенных мутаций. Изменение функционирования может приводить как к клеточному сверхвозбуждению, так и к сверхзаторможенности [1]. Потенциал-зависимые  $\text{Na}^+$ -каналы иницируют потенциалы в сердечных миоцитах и отвечают за распространение действенного потенциала по предсердию, проводящей системе и желудочкам сердца [2]. Важнейшая структурообразующая субъединица @ основного сердечного  $\text{Na}^+$ -канала человека hH1 кодируется геном *SCN5A*. Хотя натриевый канал hH1 также экспрессируется в незрелых и регенерирующихся скелетных мышцах, в основном он экспрессируется в сердце. Возможность селективно изменять экспрессию мРНК гена *SCN5A* с использованием антисмысловой технологии, воздействуя таким образом на функционирование основного сердечного  $\text{Na}^+$ -канала человека hH1, представляется перспективной. Антисмысловый подход позволил отобрать в системе *in vitro* олигонуклеотидное производное  $\text{Cp}_5\text{T-CTTCATACCCCCp}_5\text{T}$ , которое в *Xenopus oocytes* селективно ингибировало экспрессию гена *SCN5A*, но не ингибировало экспрессию гена *SCN4A* – гена  $\text{Na}^+$ -канала hSkM1 зрелых скелетных мышц человека. При этом действие  $\text{Na}^+$ -канала hH1 полностью подавлялось [1]. Эффективно подавлял экспрессию адресованный на аналогичный участок мРНК гена  $\text{Na}^+$ -канала крысы гH1 в первичной культуре вентрикулярных миоцитов олигонуклеотид *CTCCTCATACCCCTCT* (две нуклеотидные замены в олигонуклеотиде относительно олигонуклеотида для человеческого гена выделены курсивом) [3]. Таким образом, сформировались предпосылки для исследования действия антисмысловых олигонуклеотидных производных (АСО) к мРНК гена *SCN5A* на организме млекопитающих, очевидно, в мышцах – в силу стоимости современных эффективных АСО. К таким АСО относятся так называемые Гэпмеры (Gapmers). Это олигонуклеотидные производные, имеющие на 5'- и 3'-концах короткие фрагменты олигомера – крылья (wings), отличные по химической природе от центральной части Гэпмера. Крылья придают Гэпмеру дополнительные свойства, например на организме млекопитающих, большую устойчивость к нуклеазам и т.д. Мы остановились на Гэпмерах такой химической структуры, для которых

была показана эффективность и малая гепатотоксичность в наших экспериментах по ингибированию экспрессии мРНК генов липидного обмена: apoB, PCSK9 и apoCIII (5'-GCp<sub>5</sub>Ap<sub>5</sub>Tr<sub>5</sub>Tr<sub>5</sub>Gp<sub>5</sub>Gp<sub>5</sub>Tr<sub>5</sub>Ap<sub>5</sub>Tr<sub>5</sub>TCA, 5'-GTr<sub>5</sub>Cp<sub>5</sub>Tr<sub>5</sub>Gp<sub>5</sub>Tr<sub>5</sub>Gp<sub>5</sub>Gp<sub>5</sub>Ap<sub>5</sub>Ap<sub>5</sub>GCG и 5'-GAp<sub>5</sub>Gp<sub>5</sub>Ap<sub>5</sub>Ap<sub>5</sub>Cp<sub>5</sub>Ap<sub>5</sub>Tr<sub>5</sub>Ap<sub>5</sub>Cp<sub>5</sub>Tr<sub>5</sub>TTp<sub>5</sub>Cp<sub>5</sub>Cp<sub>5</sub>Cp<sub>5</sub>Cp<sub>5</sub>TTA соответственно), при их одновременном воздействии на мышцей [4]. Эти Гэпмеры представляют собой олигофосфоротиоатные производные, несущие на 5'- и 3'-концах блоки из LNA-нуклеотидов (Locked nucleic acids, они подчеркнуты). Существенное их химическое отличие от используемых другими авторами [5, 6], что, правда, следует из структуры, но которое важно подчеркнуть, – это межнуклеотидные фосфатные остатки в LNA-блоках вместо фосфоротиоатных. Предлагаемое нами АСО имеет структуру 5'-CTp<sub>5</sub>Cp<sub>5</sub>Tr<sub>5</sub>Tr<sub>5</sub>Cp<sub>5</sub>Ap<sub>5</sub>Tr<sub>5</sub>Ap<sub>5</sub>Cp<sub>5</sub>Cp<sub>5</sub>Cp<sub>5</sub>TCT и адресовано на участок 4302-4317 (ID ENSMUST00000117911.7) – стык экзонов 23 и 24 мРНК гена *SCN5A* мышцей  $\text{Na}^+$ -канала hH1. Впервые проведено исследование действия АСО, наравненное на изменение экспрессии гена сердечного натриевого канала, на млекопитающих.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Антисмысловое олигонуклеотидное производное было синтезировано фирмой «Биосинтез» (г. Новосибирск), выделено методом обращенно-фазовой хроматографии и охарактеризовано методом электрофореза в денатурирующем ПААГ. Использовались самцы мышцей линии C57BL/6J в возрасте 20 дней, имеющие вес 20–21 г., выращенные и содержащиеся в виварии конвенциональных животных ИЦиГ СО РАН. Эксперименты проводили по схеме, показанной на рис. 1. В опыте: АСО в количестве 0,12 мг вводили в 200 мкл физиологического раствора в хвостовую вену. В контроле: вводили 200 мкл физиологического раствора. Использовали по 4 особи. Пульс и давление измеряли на аппарате CODA Surgical Monitor (Kent Scientific, USA) – от 6 до 10 измерений на каждое животное по регистрации давления (т. е. принимали значение пульса, только когда прибор осуществлял полный цикл измерения). Предваритель-

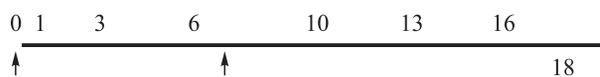


Рис. 1. Схема проведения эксперимента. Дни измерения пульса и давления у мышцей указаны цифрами сверху. Дни введения АСО – стрелками снизу. День забора крови – 18

но животных приучали к процедуре измерения давления и пульса по несколько раз в день в течение 5 дней.

Для определения уровня липопротеинов кровь забирали из ретроорбитального синуса в количестве 250–300 мкл. Перед забором крови мышью лишали пищи на 16 часов. Сыворотку крови получали стандартным методом. Во всех образцах сыворотки определяли общий холестерин (ХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ) и уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) энзиматическими методами с использованием стандартных реактивов Bioson Fluitest (Германия) на биохимическом анализаторе «Фотометр 5010+». Уровень апоВ измеряли иммунотурбидиметрическим методом с использованием реактивов DiaSys (Германия).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая схема экспериментов представлена на рис. 1. АСО к РНК гена *SCN5A* в количестве 0,12 мг в 200 мкл физиологического раствора вводили в стартовый момент четырем мышам и на 7-й день в той же дозе двум из них (дни введения обозначены стрелками). В контрольной группе из 4 мышей вводили физиологический раствор. В течение 16 дней измеряли пульс и давление у животных в 1, 3, 6, 10, 13 и 16 дни. Измерение проводили сериями по 6–10 раз, когда прибор выполнял полный цикл регистрации, включавший измерение давления. Средние значения пульса для опытных и контрольных групп животных показаны на рис. 2. Нулевая точка – среднее значение пульса,

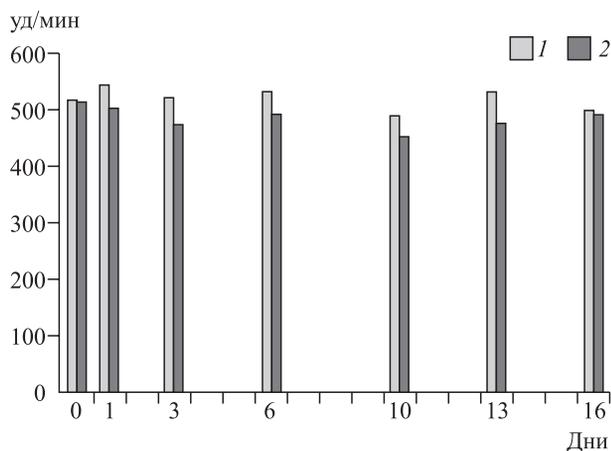
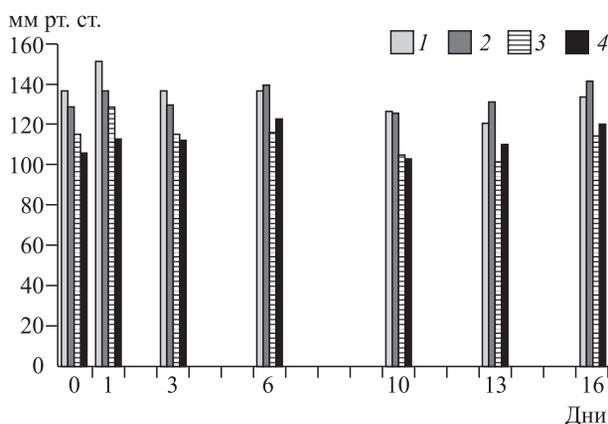


Рис. 2. Средние значения пульса для опытных и контрольных групп животных.

1 – контрольные животные, 2 – опытные животные

са, измеряемого в течение 5 дней до введения АСО. Видно, что значения практически равны, но уже в первый день после инъекции пульс в опытной группе уменьшается на 11, тогда как в контрольной возрастает, и разница между ними существенна – 41. Далее наблюдается дальнейшее снижение пульса в опыте еще на 29 уд./мин, т.е. до 40 на 3-й день после инъекции, в контроле он тоже снижается – на 24 уд./мин, но разница между ними увеличивается до 46. Еще через 3 дня оба значения возрастают на 19 и 12 соответственно, все еще оставаясь в опыте ниже на 21 уд./мин по сравнению со стартовой точкой. После введения на следующий день АСО двум мышам еще через 3 дня наблюдали дополнительное снижение пульса в опыте на 42 уд./мин (на 62 по сравнению со стартовой точкой) при снижении в контроле в той же степени – 44 уд./мин. Следует отметить, что не наблюдалось существенного изменения пульса у мышей, которым вводили второй раз АСО. В дальнейшем пульс в опыте возрастает каждые три дня примерно равномерно и почти сравнивается с пульсом в контроле. Значения на 22 и 17 уд./мин соответственно меньше, чем в стартовой точке. Наблюдается выраженное регулярное колебание значений пульса у животных в контроле. В опыте происходит снижение пульса на начальном временном участке, колебание, последующее снижение и равномерное повышение, не достигающее исходных значений. Достоверность наблюдаемой закономерности снижения частоты сердечных сокращений в опыте относительно контроля высока ( $p = 0,0059$ ). Максимальное снижение на 62 уд./мин, или 12 %, наблюдали на 10-й день действия АСО. Данный АСО обладает высокой устойчивостью к действию способных разрушать его нуклеаз, и в силу его химического строения должен обеспечивать воздействие в течение более чем двух недель [5, 7], что согласуется с полученными результатами по снижению пульса животных в опытной группе.

Средние значения систолического и диастолического давления для опытных и контрольных групп животных показаны на рис. 3. Нулевая точка – среднее значение систолического и диастолического давления, измеряемого в течение 5 дней до введения АСО. Видно, что значение систолического давления в опыте меньше на 8 мм рт. ст. В первый день после инъекции давление в обеих группах возрастает, но менее значительно в опытной группе, и разница между ними составляет 15 мм. Далее наблюдается тенденция к снижению давления в обеих группах к 10-му дню, особенно в контрольной – на 25 мм по сравнению с первым днем, с выравнивани-



**Рис. 3.** Средние значения систолического и диастолического давления для опытных и контрольных групп животных.

Систолическое давление: 1 – контрольные, 2 – опытные животные; диастолическое давление: 3 – контрольные, 4 – опытные животные

ем их значений. Далее систолическое давление в опытной группе со временем возрастает на 17 мм к 16-му дню, при этом оно уже заметно выше, чем систолическое давление в контрольной группе. В итоге, давление в контрольной группе возвращается к давлению в стартовой точке, а давление в опыте на 14 мм выше, чем исходное. Таким образом, со временем произошло постепенное перераспределение «превышения» систолического давления в контрольной и опытной группах животных. Закономерность изменения систолического давления описывается линейной регрессией с вероятностью ошибки  $p = 0,0072$ . Диастолическое давление практически повторяет все указанные изменения. Закономерность описывается линейной регрессией с вероятностью ошибки  $p = 0,0306$ . Интересно, что когда наблюдается минимальное значение давления в опыте – значение пульса также минимально (см. рис. 2). Пульс и давления в опыте начиная с первого дня изменяются похожим образом.

Чтобы оценить предполагаемую потенциальную связь между эффектом воздействия АСО на уровень экспрессии гена *SCN5A* и уровнем липидного обмена у всех животных определяли

ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ и АЛТ. Результат в виде средних значений по группам животных представлен в таблице. Более низкий в опыте по сравнению с контролем уровень АЛТ говорит о том, что АСО не обладает гепатотоксичностью. В опыте по сравнению с контролем наблюдается более низкий уровень: апоВ на 20 %, общего ХС на 8 %, ХС ЛПНП на 35 %, ТГ на 25 %, при очень малом увеличении ХС ЛПВП, что в совокупности может действительно указывать на небольшое снижение уровня липидного обмена у мышей, у которых подавляли уровень экспрессии гена *SCN5A*, воздействуя АСО.

Снижение активности гена *SCN5A* коррелирует с сердечными заболеваниями: болезнью Лева–Ленегра, дилатационной кардиомиопатией, синдромом слабости синусового узла, мерцательной аритмией и синдромом Бругада, который часто заканчивается неожиданной смертью. Увеличение активности гена *SCN5A* приводит к синдрому удлиненного интервала QT тип 3, может быть связано с многоочаговыми эктопическими преждевременными сокращениями, ассоциировать с мерцательной аритмией и дилатационной кардиомиопатией. Антисмысловые олигонуклеотидные производные в основном используются для подавления активности генов за счет снижения их экспрессии, однако в настоящее время развитие антисмысловой технологии достигло уровня, когда становится возможным осуществлять прямое (неопосредованное) увеличение экспрессии некоторых генов за счет переключения трансляции с uORF (upstream open reading frames) [8]. Возникает потенциальная возможность модулировать экспрессию гена *SCN5A*. В то же время специфичность действия низкомолекулярных ингибиторов и активаторов сердечного натриевого канала  $Na_v1.5$  не достигается, так как они сходно взаимодействуют с различными изоформами натриевых каналов [9]. Мы использовали для воздействия на мышцей 15-звенный олигонуклеотид АСО, максимально близкий по первичной структуре (одна замена) к АСО, для которого была показана высокая специфичность по отношению именно к гену *SCN5A*, даже по сравнению с геном *SCN4A* –  $Na^+$ -канала hSkM1 зрелых скелетных мышц человека [1]. Его специфичность под-

**Концентрации в сыворотке крови самцов мышей линии C57BL/6J апоВ, общего ХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ТГ и АЛТ**

Мыши	апоВ	Общий ХС	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	ТГ	АЛТ, ед. акт./л
Контроль	13,5	108	70	27	50	38
Опыт	11,2	100	71	20	40	27

тверждена эффективным и селективным подавлением близким по структуре производным Na<sup>+</sup>-канала крысы гH1 в первичной культуре вентрикулярных миоцитов [3]. Таким образом, в работе впервые на млекопитающих исследовано действие высокоспецифичного к мРНК гена *SCN5A* АСО. Антисмысловые олигонуклеотидные производные данного типа имеют преимущества: они работают по механизму блокирования трансляции мРНК, а также используют механизм РНКазы Н-зависимого расщепления РНК-мишени. В настоящее время для некоторых LNA-содержащих АСО, а именно полных фосфоротиоатов, показана гепатотоксичность. Это олигонуклеотидные производные с межнуклеотидными фосфоротиоатными остатками в LNA-блоках, особенно с последовательностями TCC и TGC [6]. Используемый нами АСО не содержит такие блоки и, как показали наши исследования уровня АЛТ, не обладает гепатотоксичностью.

Представленная работа является начальным этапом. Важно оценить, приведет ли действие специфичного АСО к изменению электрокардиографических параметров?

Полученные результаты открывают возможность дальнейшего развития предложенного подхода, в том числе изучения концентрационных зависимостей впервые показанных эффектов.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана возможность нового подхода к воздействию на сердечный ритм за счет ингибирования антисмысловым олигонуклеотидным производным экспрессии гена *SCN5A*. Воздействие сопровождается небольшими изменениями систолического и диастолического давления, а также снижением уровня липидного обмена. Препарат представляется перспективным с точки зрения воздействия на сердечный ритм с учетом исследования его действия при различных концентрациях и возможных незначительных дополнительных эффектах.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают глубокую признательность Вадиму Михайловичу Ефимову за статистический анализ, а также Василию Ивановичу Каледину и Василию Анатольевичу Напримерову за доброжелательное содействие в работе.

Работа выполнена по бюджетному проекту ИЦиГ СО РАН № 0324-2016-0002 и поддержана грантом, полученным Новосибирским национальным исследовательским государственным университетом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Brinkmeier H., Schu B., Seliger H. et al.** Antisense oligonucleotides discriminating between two muscular Na<sup>+</sup> channel isoforms // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997. Vol. 234, N 1. P. 235–241.
2. **Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside.** 7th Edition, Pt I / D. Zipes, J. Jalife. Elsevier, 2014.
3. **Sha Q., Robinson S.W., McCulle S.L. et al.** An antisense oligonucleotide against H1 inhibits the classical sodium current but not ICa(TTX) in rat ventricular cells // *J. Physiol.* 2003. Vol. 547, Pt. 2. P. 435–440.
4. **Ошевский С.И., Рагино Ю.И., Каштанова Е.В. и др.** Одновременное воздействие несколькими антисмысловыми олигонуклеотидными производными, его эффективность на примере липидного обмена мыши // *Атеросклероз.* 2015. Т. 11, № 3. С. 72–78.
5. **Antisense drug technology: principles, strategies, and applications.** Second Edition / ed. S.T. Crooke. CRC Press, 2008.
6. **Burdick A.D., Sciabola S., Mantena S.R. et al.** Sequence motifs associated with hepatotoxicity of locked nucleic acid--modified antisense oligonucleotides // *Nucleic Acids Res.* 2014. Vol. 42, N 8. P. 4882–4891.
7. **Straarup E.M., Fisker N., Hedtjærn M. et al.** Short locked nucleic acid antisense oligonucleotides potently reduce apolipoprotein B mRNA and serum cholesterol in mice and non-human primates // *Nucleic Acids Res.* 2010. Vol. 38, N 20. P. 7100–7111.
8. **Liang X.H., Shen W., Sun H. et al.** Translation efficiency of mRNAs is increased by antisense oligonucleotides targeting upstream open reading frames // *Nat. Biotechnol.* 2016. Vol. 34, N 8. P. 875–880.
9. **Shah K.U., Mule N., Singh J.N. et al.** Voltage gated sodium channel blockers: potential treatment for neuropathic pain // *CRIPS.* 2010. Vol. 11, N 1. P. 11–16.

AN ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDE DERIVATIVE TO THE mRNA OF THE  $Na_v1.5$   
SODIUM CHANNEL GENE (*SCN5A*) DECREASES THE HEART RATE

S.I. Oshevskii<sup>1</sup>, Yu.I. Ragino<sup>2</sup>, E.V. Kashtanova<sup>2</sup>, Yu.V. Polonskaya<sup>2</sup>, E.M. Stakhneva<sup>2</sup>,  
V.P. Nikolin<sup>1</sup>, N.A. Popova<sup>1,3</sup>, N.A. Kolchanov<sup>1</sup>, M.I. Voevoda<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences  
630090, Novosibirsk, Academician Lavrent'ev av., 10

<sup>2</sup>Institute of Internal and Preventive Medicine  
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

<sup>3</sup>National Research Novosibirsk State University  
630090, Novosibirsk, Pirogov str., 2

**Objective:** To assess the potential of a new approach to altering the heart rate by expression inhibition of the *SCN5A* gene, encoding a classical sodium channel,  $Na_v1.5$ , with an antisense oligonucleotide derivative in the case study of the mouse. **Material and methods:** C57BL/6J male mice; oligonucleotide derivative with a length of 15 nucleotides protected from nucleases by the presence of internucleotide phosphorothioate bonds and LNA (locked nucleic acids) blocks at the 5' and 3' ends (ASO); standard injection of ASO in physiological saline solution into the mouse caudal vein; standard technique for determination of the heart rate and blood pressure in mice with a CODA Surgical Monitor (Kent Scientific, United States); and standard quantification of apoB apolipoprotein and lipoproteins HDL-C, LDL-C, total cholesterol, TG, and ALT in the blood serum. **Results:** ASO decreases the heart rate in mice by 12 % over 10 days and further uniformly accelerates the heart rate to almost initial level by day 16 as well as gently decreases the mean values of systolic and diastolic pressures with their subsequent increase and gradual redistribution of "excess" pressure in the control and experimental animal groups. The level of lipid metabolism in experimental animals is decreased. **Conclusions:** The new approach to alter the heart rate by inhibition of the *SCN5A* gene expression with an antisense oligonucleotide derivative is shown to be feasible. The impact is accompanied by minor changes in the systolic and diastolic pressures and a decrease in the level of lipid metabolism. The preparation is promising in terms of the influence on the heart rate taking into account the further insight into its effect at different concentrations and possible insignificant side effects.

**Keywords:** antisense oligonucleotide derivative, *SCN5A* gene, C57BL/6J mice, heart rate.

---

Статья поступила 4 мая 2017 г.,  
принята в печать 11 мая 2017 г.