

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А. А. Казаченко¹, С. В. Оковитый¹, А. Н. Куликов¹, К. Р. Густайнис¹, М. Б. Нагорный¹,
С. Н. Шуленин¹, И. Л. Ерохина², О. И. Емельянова²

Оценена результативность и информативность различных экспериментальных фармакологических моделей хронической сердечной недостаточности (ХСН) у крыс с помощью эхокардиографического исследования. Установлено, что изадрин (подкожно 80 мг/кг дважды с интервалом в 24 ч) позволяет получить компенсированную ХСН. Монокроталин (однократно внутривентриально в дозе 60 мг/кг) у части животных вызывает легочную гипертензию, гипертрофию правого желудочка и выраженную правожелудочковую сердечную недостаточность. Применение доксорубицина (внутрибрюшинно в кумулятивной дозе 15 мг/кг, разделенной на 6 инъекций в течение 14 дней) приводит к снижению сократимости миокарда левого желудочка, его эксцентрическому ремоделированию и формированию у крыс прогрессирующей ХСН. Доксорубициновую фармакологическую модель ХСН можно рассматривать как наиболее эффективную, приводящую к развитию выраженной и прогрессирующей ХСН у большинства животных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, экспериментальная модель

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — одна из серьезных проблем современной медицины, возможные пути решения которой лежат не только в области клинических исследований, но и в разработке и изучении экспериментальных моделей ХСН. На сегодняшний день предлагаются различные методы моделирования ХСН у лабораторных животных, однако результативность и информативность этих моделей изучена недостаточно. Целью настоящего исследования была апробация различных фармакологических моделей ХСН у крыс и оценка их результативности с помощью эхокардиографии (ЭХОКГ).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на белых крысах-самцах (Вистар) массой 200 – 250 г. Первую опытную группу составили 12 животных, которым моделировали ХСН путем подкожного введения изопроterenола (изадрина) (“Fluka”) в дозе 80 мг/кг дважды с интервалом в 24 ч [1]. Вторая опытная группа — 5 крыс, которым однократно внутривентриально вводили монокроталин (“Sigma”) в дозе 60 мг/кг [3]. Третья опытная группа — 5 животных, которым внутривентриально вводили доксорубицин (“Teva”) в кумулятивной дозе 15 мг/кг, разделенной на 6 инъекций в течение 14 дней [9]. Группы контроля составили интактные крысы (по 5 для каждой из опытных групп), сопоставимые с исследуемыми по массе и исходным ЭХОКГ показателям.

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней (начальник кафедры — проф. С. Н. Шуленин) Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург, 194044, ул. Лебедева, 6.

² Лаборатория морфологии клетки (зав. — проф. В. Н. Парфенов) Института цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064, пр. Тихорецкий, 4.

ЭХОКГ была выполнена всем животным исходно (1-я точка), через месяц (2-я точка) и 2 месяца (3-я точка) после моделирования ХСН. Посмертно забирали образцы ткани миокарда и печени для морфологического исследования.

Для выполнения ЭХОКГ использовали ультразвуковую систему Accuson Sequoia 512 с линейным датчиком (частота 8 МГц). Исследование животных проводили под тиопенталовым наркозом (60 мг/кг). В М-режиме регистрировали: диаметр аорты у корня (Ао, мм); передне-задний размер левого предсердия (ЛП, мм); конечные диастолический и систолический размеры левого желудочка (КДР, КСР, мм); толщину межжелудочковой перегородки (Тмжп, мм) и толщину задней стенки левого желудочка (Тзс, мм); в В-режиме: поперечные и вертикальные размеры левого и правого желудочков, левого и правого предсердий (ЛЖп, ЛЖв, ПЖп, ПЖв, ЛПп, ЛПв, ППп, ППв, мм). Рассчитывали: показатели сократимости ЛЖ — фракцию укорочения ($ФУ = (КДР - КСР) / КДР \cdot 100$; %) и фракцию выброса ($ФВ = (КДО - КСО) / КДО \cdot 100$; %) с расчетом КДО и КСО по Teichholz (1976); показатели ремоделирования ЛЖ — массу миокарда ММлж, г) по формуле R. V. Devereux (1986) и относительную толщину миокарда ($ОТМ = (Тмжп + Тзс) / КДРлж$, ед.)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У интактных животных через месяц наблюдения (2-я точка) отмечалось увеличение средней массы тела, а при ЭХОКГ исследовании определялся умеренный, хотя и достоверный прирост ММлж, Тзс, размеров камер сердца. Через два месяца наблюдения (3-я точка) отмечено продолжение роста средней массы тела, а при ЭХОКГ дальнейшее умеренное увеличение размеров сердца (КДР, КДО) и УО. Таким образом, в период эксперимента у интактных животных отмечалось достоверное увеличение средней массы тела, ММлж, КДР, КДО, УО, МО, а также

некоторое урежение ЧСС при неизменных показателях сократимости и ремоделирования ЛЖ: ФУ, ФВ и ОТМ (табл. 1).

Выявленные изменения, по-видимому, были обусловлены продолжающимся ростом и развитием здоровых животных — закономерным увеличением размеров и массы сердца пропорционально возрастанию массы тела.

У животных первой опытной группы (изадриновая модель ХСН) во второй точке наблюдения была отмечена достоверная прибавка массы тела, увеличение КДР и КДО, но при этом более значимо возросли КСР и КСО, что выражалось в снижении ФУ и ФВ. Кроме того, понижалась ОТМ и увеличилась ЧСС. При сравнении с контролем выявлено, что КДР, КСР, КДО и КСО у крыс опытной группы оказались значимо большими, а ОТМ, ФУ и ФВ значимо меньшими. К восьмой неделе наблюдения (3-я точка) отмечался дальнейший рост животных с достоверной прибавкой массы тела и увеличением диаметра аорты, выявилась тенденция к увеличению ФУ и ФВ. При сравнении с контролем значимо большим оказался лишь диаметр аорты (табл. 1).

У крыс второй опытной группы (монокроталиновая модель ХСН) в процессе наблюдения не отмечено значимого роста средней массы тела и массы миокарда левого желудочка, в остальном динамика показателей ЭХОКГ существенно не отличалась от таковой в группе интактных животных. При сравнительном анализе с контролем значимые изменения были выявлены лишь в 3-й точке наблюдения и выражались в меньших величинах диаметра аорты, КДР, КДО и УО (табл. 2).

У двух животных, получавших монокроталин, к восьмой неделе наблюдения отмечено выраженное уменьшение массы тела, причем у одного животного потеря массы составила 40 % (2-я точка 248 г, 3-я точка 155 г). При ЭХОКГ наибольшие изменения отмечались со стороны правых отделов сердца. У обоих животных выявлялась резкая гипертрофия стенок правого желудочка (до 2 мм),

парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, увеличение КСР (4,2 и 4,5 мм), снижение ФУ (35,1 и 28,2 %) и ФВ (70,2 и 60,2 %). Кроме того, у крысы с выраженным дефицитом массы тела была обнаружена значительная дилатация правого предсердия (ППВ и ППН в 2,5 раза больше средних показателей в контрольной группе — 10,2 и 5,4 мм против $4,3 \pm 0,5$ мм и $3,2 \pm 0,5$ мм соответственно) и тяжелая трикуспидальная регургитация.

У животных третьей опытной группы (доксорубициновая модель ХСН) отсутствовала прибавка в массе тела и даже отмечалась тенденция к ее снижению к третьей точке наблюдения. Во 2-й точке определялось увеличение КДР и КДО, в сравнении с контролем выявлено значимое уменьшение ОТМ (признак эксцентрического ремоделирования) и повышение ЧСС. К третьей точке наблюдения наблюдался дальнейший рост КСР, КСО и КДР, КДО, уменьшение ФУ, ФВ и ОТМ (за счет Тзс). При сопоставлении с контролем средняя масса животных, ММлж, Тзс, ФВ и ФУ значимо уменьшилась (табл. 3).

Морфологическое исследование образцов тканей сердца и печени у крыс трех опытных групп выявило мелкоочаговый кардиосклероз, вторичную гипертрофию кардиомиоцитов, признаки хронического венозного застоя как в миокарде, так и в печени. О ХСН также свидетельствовали: выраженное полнокровие венозного отдела сосудистого русла, интерстициальный отек, фиброз печени (при отсутствии признаков гепатита) и паренхиматозная дистрофия миокарда и печени.

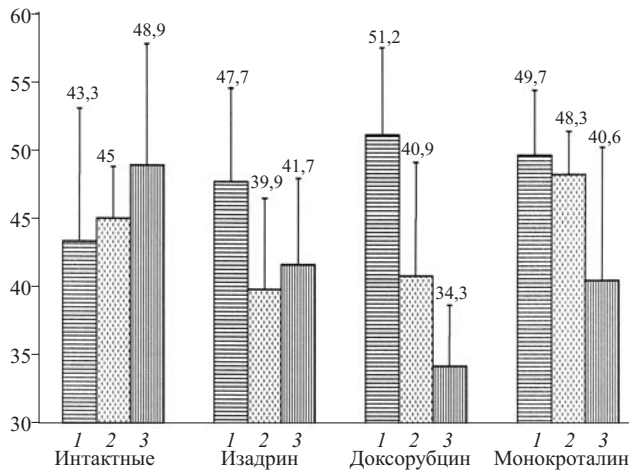
Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что введение трех фармакологических агентов крысам приводит к снижению сократительной функции сердца, выявляемой методом ЭХОКГ (рисунок).

В первой опытной группе животных введение изадрина приводило к ухудшению сократительной функции ЛЖ, проявляющееся в снижении ФУ и ФВ, в основном за счет роста КСР и КСО, тенденции к истончению стенок левого желудочка. Максимальная летальность животных,

Таблица 1. Динамика ЭХОКГ показателей в первой опытной группе и группе контроля

Показатель	Исходно		4 нед		8 нед	
	изадрин	интактные	изадрин	интактные	изадрин	интактные
Масса, г	220,0 ± 33	235,0 ± 28	263,0 ± 36 ¹	284,0 ± 37 ¹	300,0 ± 41 ^{1,2}	307 ± 43 ^{1,2}
Аорта, см	0,32 ± 0,04	0,34 ± 0,03	0,36 ± 0,04 ¹	0,36 ± 0,02	0,4 ± 0,03 ^{1,2,**}	0,37 ± 0,02
ЛП, см	0,34 ± 0,07	0,38 ± 0,06	0,43 ± 0,05 ¹	0,43 ± 0,06 ¹	0,43 ± 0,04 ¹	0,45 ± 0,05
КДР лж, см	0,59 ± 0,11	0,64 ± 0,06	0,7 ± 0,04 ^{1,*}	0,66 ± 0,03	0,7 ± 0,05 ¹	0,71 ± 0,04 ^{1,2}
КДО лж, мл	0,54 ± 0,24	0,63 ± 0,14	0,78 ± 0,14 ^{1,*}	0,65 ± 0,09	0,79 ± 0,15 ¹	0,81 ± 0,12 ^{1,2}
КСР лж, см	0,31 ± 0,07	0,35 ± 0,04	0,42 ± 0,06 ^{1,*}	0,36 ± 0,04	0,41 ± 0,05 ¹	0,36 ± 0,06
КСО лж, см	0,09 ± 0,06	0,11 ± 0,04	0,19 ± 0,08 ^{1,*}	0,12 ± 0,03	0,18 ± 0,09 ¹	0,14 ± 0,06
ОТМ, ед.	0,54 ± 0,12	0,44 ± 0,1	0,41 ± 0,06 ^{1,*}	0,48 ± 0,04	0,4 ± 0,04 ¹	0,43 ± 0,06
ММ лж, г	1,05 ± 0,15	1,03 ± 0,07	1,11 ± 0,09 ¹	1,15 ± 0,08 ¹	1,12 ± 0,13	1,18 ± 0,05 ¹
ФУ, %	47,7 ± 6,9	43,3 ± 9,8	39,9 ± 6,6 ^{1,*}	45,0 ± 3,8	41,7 ± 6,3 ¹	48,9 ± 8,9
УО, мл	0,45 ± 0,2	0,51 ± 0,14	0,59 ± 0,11 ¹	0,53 ± 0,09	0,61 ± 0,14 ¹	0,69 ± 0,12 ^{1,2}
ЧСС, уд/мин	343,0 ± 94	408,0 ± 67	382,0 ± 66 ¹	393,0 ± 57	332,0 ± 47	388,0 ± 63
МО, мл/мин	166,0 ± 99	214,0 ± 80	226,0 ± 70 ¹	210,0 ± 55,8	205,0 ± 64	270,0 ± 68 ^{1,2}
ФВ %	83,4 ± 5,6	81,6 ± 8,1	75,2 ± 7,7 ^{1,*}	81,3 ± 3,6	77,4 ± 6,4 ¹	83,8 ± 7,2

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение показателя группы, m — среднеквадратическое отклонение. Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении: ¹ — с исходными показателями, ² — со 2-й точкой показателей, ³ — со 2-й точкой интактных животных, ^{**} — с 3-й точкой интактных животных.



Динамика фракции укорочения левого желудочка в опытных и контрольной группах животных при различных способах моделирования хронической сердечной недостаточности.

1 — исходно, 2 — 2-я точка, 3 — 3-я точка.

достигающая 30 %, наблюдалась после первой инъекции изадрина.

Характерно, что наиболее выраженные изменения наблюдались во второй точке наблюдения, а к третьей точке отмечалась стабилизация размеров ЛЖ и сократимости ЛЖ с некоторой тенденцией к ее улучшению. Нам не удалось найти в литературе описания изменений эхокардиограммы у крыс с изадриновой моделью ХСН. Полученная в нашем эксперименте динамика показателей сократимости и ремоделирования ЛЖ, а также результаты патоморфологического исследования позволяют предположить, что введение изадрина вызывает компенсированную ХСН, не сопровождающуюся дальнейшей летальностью животных. В таком случае настоящая модель более подходит для моделирования острой, а не хронической сердечной недостаточности.

Во второй опытной группе введение монокроталина приводило к развитию у части животных вторичной ле-

гочной гипертензии, о чем свидетельствует выраженная гипертрофия и дилатация правых отделов сердца. Отрицательная динамика массы тела, вероятно, была обусловлена развитием сердечно-легочной недостаточности. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, свидетельствующими о начале формирования легочной гипертензии, индуцирующей развитие гипертрофии правого желудочка к 10–15 суткам после введения монокроталина. При этом критическим считаются первые 2 месяца, когда отмечается максимальная летальность. В последующем у животных, адаптировавшихся к развившейся легочной гипертензии, продолжительность жизни может быть достаточно большой, а морфо-функциональные изменения сердца длительное время минимальны [4, 7, 10]. Таким образом, введение монокроталина приводит к развитию у части животных вторичной легочной гипертензии с формированием хронического легочного сердца и правожелудочковой сердечной недостаточностью. Отсутствие значимых изменений ЭХОКГ показателей в целом по группе, по-видимому, обусловлено малой выборкой животных или недостаточным сроком наблюдения.

Наиболее выраженное снижение сократимости миокарда наблюдалось в третьей опытной группе животных. Доксорубин обладает дозозависимой кардиотоксичностью [5], и его введение сопровождается увеличением размеров и объемов левого желудочка со снижением сократительной функции при отсутствии увеличения массы миокарда, что согласуется с результатами других авторов [2, 6]. Отсутствие прироста массы тела у животных можно трактовать как дистрофию внутренних органов вследствие развития ХСН, но нельзя исключить и системное цитотоксическое действие доксорубина. Высокая частота развития аритмий и гастроинтестинальная токсичность при внутрибрюшинном введении [8] могут ограничить применение данной модели из-за большой смертности крыс (в наших исследованиях до 30 % к концу второго месяца исследования). В целом данную фармакологическую модель можно рассматривать как наибо-

Таблица 2. Динамика ЭХОКГ показателей во второй опытной группе и группе контроля

Показатель	Исходно		4 нед		8 нед	
	монокроталин	интактные	монокроталин	интактные	монокроталин	интактные
Масса, г	225,0 ± 11,73	230,0 ± 28	251,8 ± 16,8	274,0 ± 35 ¹	236,0 ± 65,7	2940 ± 41 ^{1,2}
Аорта, см	0,31 ± 0,02	0,33 ± 0,03	0,35 ± 0,02 ¹	0,38 ± 0,02 ¹	0,35 ± 0,02 ^{1,*}	0,38 ± 0,02 ¹
ЛП, см	0,33 ± 0,05	0,38 ± 0,07	0,41 ± 0,02 ¹	0,41 ± 0,06	0,44 ± 0,07	0,43 ± 0,07
КДР лж, см	0,59 ± 0,05	0,65 ± 0,05	0,64 ± 0,07	0,65 ± 0,03	0,66 ± 0,03 ^{1,*}	0,71 ± 0,04 ¹
КДО лж, мл	0,48 ± 0,1	0,62 ± 0,12	0,6 ± 0,21	0,63 ± 0,09	0,65 ± 0,08 ^{1,*}	0,81 ± 0,11 ^{1,2}
КСР лж, см	0,29 ± 0,06	0,34 ± 0,04	0,33 ± 0,05	0,36 ± 0,03	0,39 ± 0,05	0,35 ± 0,06
КСО лж, см	0,09 ± 0,04	0,11 ± 0,03	0,1 ± 0,04	0,13 ± 0,04	0,15 ± 0,06	0,13 ± 0,04
ОТМ, ед.	0,44 ± 0,05	0,43 ± 0,06	0,50 ± 0,06 ¹	0,46 ± 0,06	0,42 ± 0,04	0,41 ± 0,05
ММ лж, г	0,95 ± 0,06	1,01 ± 0,05	1,12 ± 0,12 ¹	1,09 ± 0,05	1,06 ± 0,1	1,14 ± 0,07 ¹
ФУ, %	49,7 ± 4,87	46,9 ± 8,2	48,29 ± 3,19	44,8 ± 3	40,58 ± 9,67	50,1 ± 9
УО, мл	0,42 ± 0,07	0,52 ± 0,12	0,52 ± 0,17	0,49 ± 0,06	0,52 ± 0,13 [*]	0,71 ± 0,14 ^{1,2}
ЧСС, уд/мин	465,4 ± 8,44	418,0 ± 74	459,0 ± 30 [*]	386,0 ± 52	391,0 ± 77	394,0 ± 74 ¹
МО, мл/мин	195,83 ± 34	223,0 ± 76	240,56 ± 89	189,0 ± 26	208,49 ± 79,6	283,0 ± 89 ^{1,2}
ФВ %	85,4 ± 4,3	82,9 ± 9	84,2 ± 2,7	81,1 ± 2,9	75,6 ± 10,9	84,7 ± 7,2

Таблица 3. Динамика ЭХОКГ показателей в третьей опытной группе и группе контроля

Показатель	Исходно		4 нед		8 нед	
	доксорубин	интактные	доксорубин	интактные	доксорубин	интактные
Масса, г	227,0 ± 30,5	234,0 ± 35,3	234,0 ± 23,8	283,8 ± 45 ¹	212,0 ± 11,5 ^{**}	306,0 ± 55 ^{1,2}
Аорта, см	0,35 ± 0,04	0,33 ± 0,04	0,35 ± 0,03	0,37 ± 0,02	0,35 ± 0,2	0,36 ± 0,03
ЛП, см	0,35 ± 0,05	0,38 ± 0,07	0,45 ± 0,04	0,44 ± 0,06	0,47 ± 0,5 ¹	0,43 ± 0,05
КДР лж, см	0,56 ± 0,05	0,61 ± 0,03	0,68 ± 0,06 ¹	0,65 ± 0,04	0,69 ± 0,04 ¹	0,73 ± 0,04 ^{1,2}
КДО лж, мл	0,42 ± 0,13	0,55 ± 0,07	0,71 ± 0,17 ¹	0,63 ± 0,12	0,74 ± 0,13 ¹	0,87 ± 0,1 ^{1,2}
КСР лж, см	0,28 ± 0,06	0,33 ± 0,04	0,4 ± 0,09	0,36 ± 0,04	0,45 ± 0,05 ¹	0,37 ± 0,07
КСО лж, см	0,07 ± 0,04	0,1 ± 0,04	0,18 ± 0,1	0,13 ± 0,03	0,24 ± 0,07 ¹	0,16 ± 0,07
ОТМ, ед.	0,49 ± 0,05	0,46 ± 0,07	0,41 ± 0,02 [*]	0,49 ± 0,04	0,37 ± 0,03 ^{1,2}	0,4 ± 0,04 ²
ММ лж, г	0,95 ± 0,05	1,02 ± 0,06	1,06 ± 0,11	1,13 ± 0,08 ¹	1,03 ± 0,06 ^{**}	1,17 ± 0,04 ¹
ФУ, %	51,2 ± 6,4	42,5 ± 12,5	40,9 ± 8,3	44,5 ± 3,5	34,3 ± 4,5 ^{1,**}	48,7 ± 10
УО, мл	0,36 ± 0,09	0,45 ± 0,01	0,53 ± 0,08 ¹	0,48 ± 0,07	0,51 ± 0,07 ^{**}	0,74 ± 0,12 ^{1,2}
ЧСС, уд/мин	440,0 ± 77	384,0 ± 72	457,0 ± 36 [*]	376,0 ± 58	413,0 ± 42 ²	369,0 ± 65
МО, мл/мин	155,0 ± 29	177,0 ± 71	241,0 ± 37 ^{1,*}	178,0 ± 23	209,0 ± 25	278,0 ± 90 ¹
ФВ %	86,3 ± 5,1	82,3 ± 10,1	76,3 ± 9,1	80,6 ± 3,4	68,9 ± 5,9 ^{1,**}	83,2 ± 8,8

лее эффективную, вызывающую прогнозируемое развитие выраженной и прогрессирующей ХСН у большинства животных. По нашему мнению, использование доксорубициновой модели для оценки различных методов лечения ХСН представляется наиболее интересным.

ВЫВОДЫ

1. Все три экспериментальные фармакологические модели позволяют добиться формирования у крыс сердечной недостаточности.

2. Изадриновая модель хронической сердечной недостаточности (ХСН) характеризуется развитием умеренной компенсированной сердечной недостаточности.

3. Монокроталин у части животных вызывает развитие легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка и выраженной правожелудочковой сердечной недостаточности.

4. Доксорубин при дробном введении приводит к снижению сократимости миокарда левого желудочка, его эксцентрическому ремоделированию и формированию у крыс прогрессирующей ХСН.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Ремедиум, Москва (2005).
2. S. Christiansen, K. Redmann, H. H. Scheld, et al., *J. Heart Lung Transplant*, **21**(7), 783 – 90 (2002).
3. D. Elsner and G. A. J. Riegger, *Curr. Opinion Cardiol.*, **10**(3), 253 – 259 (1995).
4. T. E. Gram (eds.), *Metabolic activation and toxicity of chemical agents to lung tissue and cells*, Pergamon Press, Oxford (1993).
5. V. Lee, A. K. Randhawa, and P. K. Singal, *Am. J. Physiol.*, **261**(4 Pt 2), H989 – 995 (1991).
6. E. Monnet and E. C. Orton, *J. Card. Fail.*, **5**(3), 255 – 264 (1999).
7. M. Robinovich, *Toxicol. Pathol.*, **19**(4 Pt 1), 458 – 469 (1991).
8. Y. Toyoda, M. Okada, and M. A. Kashem, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **115**(6), 1367 – 1373 (1998).
9. L. E. Weinberg and P. K. Singal, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **65**(9), 1957 – 1965 (1987).
10. D. W. Wilson, H. J. Segall, L. C. Pan, et al., *Crit. Rev. Toxicol.*, **22**(5 – 6), 307 – 325 (1992).

Поступила 28.03.08

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SOME PHARMACOLOGICAL MODELS OF CHRONIC HEART FAILURE

A. A. Kazachenko¹, S. V. Okovityi¹, A. N. Kulikov¹, K. R. Gustainis¹, M. B. Nagorny¹, S. N. Shulenin¹, I. L. Erokhina², and O. I. Emel'yanova²

¹ St. Petersburg State Military Medical Academy, ul. Lebedeva 6, St. Petersburg, 194044 Russia

² Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, pr. Tikhoretskii 4, St. Petersburg, 194064, Russia

Effectiveness and informativity of various experimental pharmacological models of the chronic heart failure (CCF) in rats have been evaluated by means of ultrasonic cardiography. It has been established that isoproterenol (INN isoprenaline) (80 mg/kg, s.c., twice with an interval of 24 h) produces compensated CCF. Monocrotaline (single dose 60 mg/kg, i.p.) caused the development of pulmonary hypertension, right ventricle hypertrophy, and pronounced right ventricle failure in a fraction of experimental rats. Doxorubicin administration (cumulative dose 15 mg/kg, i.p., divided into 6 injections within 14 days) resulted in decreased left ventricle contractility, eccentric heart remodeling, and CCF development in most cases. Thus, the doxorubicin-induced disorder in rats can be considered the most effective pharmacological model of CCF, leading to the development of pronounced and progressive CCF in the majority of experimental animals.