

УДК 616. 12–085. 322: 582. 635. 38] – 036. 8
DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.14>

ЕФЕКТИ І ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КАНАБІДІОЛУ У РАЗІ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Шевчук Микола Миколайович,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри патологічної анатомії та судової медицини
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького,
Начальник Львівського обласного бюро судово-медичної експертизи
ORCID: 0000-0001-7852-5980

Cannabis sativa (коноплі звичайні) містить понад 100 фітоканабіноїдів, найвідоміші з них Δ^9 -тетрагідроканабінол (ТГК) і канабідіол (КБД). ТГК – основний психоактивний інгредієнт канабісу, відповідальний за основні ефекти, пов'язані з використанням рослини. КБД вважається не психоактивним фітоканабіноїдом, не спричиняє звикання і серйозних побічних ефектів. Оpubліковано цілу низку наукових статей, які демонструють потенційні терапевтичні ефекти КБД у разі широкого спектру захворювань. Фундаментальні і клінічні дослідження показали, що КБД має різноспрямовані властивості, такі як антиоксидантні, протизапальні, імуномодулюючі, протисудомні, а також різні ефекти, такі як нейропротекторний, прокогнітивний, антитривожний, антипсихотичний та антипроліферативний.

Мета – оцінити ефекти і терапевтичний потенціал канабідіолу у разі кардіоваскулярних захворювань на основі проаналізованих результатів експериментального та клінічного його використання.

Матеріали. Результати включених досліджень були відібрані на основі пошуку в онлайн-базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar для документів, що стосуються впливу КБД на серцево-судинну систему. Як ключові слова використовувалися «канабідіол», «cannabidiol», «endocannabinoid system», «cannabinoid receptors», «endocannabinoids» «cardiovascular system», «cardiovascular diseases». Для аналізу було відібрано 164 джерела, з них використано 43, які відповідали критеріям пошуку.

Результати. На підставі аналізу експериментальних і клінічних досліджень встановлено, що канабідіол може по-різному впливати на серцево-судинну систему через наявність складного механізму дії. Незважаючи на його судинорозширювальні властивості, не було продемонстровано, що КБД виявляє гіпотензивну дію на експериментальних моделях гіпертонії, але було виявлено, що КБД може знизити спричинене стресом підвищення артеріального тиску як у людей, так і у експериментальних тварин. Під час експериментальних досліджень гострої ішемії або інфаркту міокарда, міокардиту, кардіоміопатії, зумовленої гіперглікемією, визначався високий кардіопротекторний потенціал КБД. При цих експериментальних моделях серцевих захворювань КБД зменшував пошкодження та дисфункцію міокарда, запальні процеси у стінці судин та міокарді, усував несприятливі наслідки гіперглікемії шляхом зменшення окислювального та нітративного стресу.

Висновки. Незважаючи на результати і досягнення, необхідні подальші експериментальні та клінічні дослідження з визначення дози, можливих побічних ефектів у разі тривалого застосування КБД, у взаємодії з ліками, що вводяться одночасно, щоб рекомендувати його використання для лікування серцево-судинних захворювань.

Ключові слова: канабідіол, канабіноїди, коноплі, серцево-судинна система, гіпертонія, ішемія, інфаркт, кардіоміопатія, вазодилатація, серцево-судинні ускладнення цукрового діабету.

Mykola Shevchuk. Effects and therapeutic potential of cannabidiol in cardiovascular diseases

Cannabis sativa contains more than 100 phytocannabinoids, the most important of which are Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). THC is the main psychoactive ingredient in cannabis, responsible for the main effects associated with the use of the plant. CBD is considered a non-psychoactive phytocannabinoid, does not cause addiction or serious side effects. A few scientific articles have been published that demonstrate the potential therapeutic effects of CBD in various diseases. Basic and clinical studies have shown that CBD has multidirectional properties such as antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, anticonvulsant, as well as various effects such as neuroprotective, procognitive, anti-anxiety, anti-psychotic and anti-proliferative.

The goal is to evaluate the effects and therapeutic potential of cannabidiol in cardiovascular diseases based on the analyzed results of experimental and clinical use of cannabidiol.

Materials. The results of the included studies were selected based on a search of the online databases PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar for documents related to the effects of CBD on the cardiovascular system. The keywords used were “cannabidiol”, “endocannabinoid system”, “cannabinoid receptors”, “endocannabinoids”, “cardiovascular system”, “cardiovascular diseases”. 164 sources were selected for analysis, of which 43 were used that met the search criteria.

Results. Based on the analysis of experimental and clinical studies, it was established that cannabidiol can have different effects on the cardiovascular system due to the presence of a complex mechanism of action. Despite its

vasodilator properties, CBD has not been shown to have hypotensive effects in experimental models of hypertension, but CBD has been found to reduce stress-induced increases in blood pressure in humans and experimental animals. In experimental studies of acute ischemia or myocardial infarction, myocarditis, cardiomyopathy caused by hyperglycemia, the high cardioprotective potential of CBD was determined. In these experimental models of heart disease, CBD reduced myocardial damage and dysfunction, inflammatory processes in the vessel wall and myocardium, and eliminated the adverse effects of hyperglycemia by reducing oxidative and nitrative stress.

Conclusions. *Despite the results and achievements, further experimental and clinical studies are needed to determine the dose, possible side effects with long-term use of CBD, when interacting with drugs administered at the same time, in order to recommend its use for the treatment of cardiovascular diseases.*

Key words: *cannabidiol, cannabinoids, hemp, cardiovascular system, hypertension, ischemia, heart attack, cardiomyopathy, vasodilation, cardiovascular complications of diabetes.*

Вступ. За останній період часу, що включає десять років, відбувся стрімкий ріст обсягів інформації щодо дослідження канабіноїдів – біологічно активних речовин у складі канабісу (*cannabis*) [1]. Рушійною силою до вивчення канабіноїдів та інтенсивного їх дослідження була багатообіцяюча перспектива клінічного використання канабіноїдів у лікуванні пацієнтів з поширеними захворюваннями. Крім того, широке коло медико-біологічних ефектів канабіноїдів, недостатня їх вивченість і суперечливість низки даних і поглядів продовжують стимулювати проведення досліджень у цій галузі. Останнім часом спостерігається різке зростання інтересу до основного фітоканабіноїду, канабідіолу (КБД). За період з 2008 року і по теперішній час у пошуковій системі PubMed за ключовим словом канабідіол (*cannabidiol*) можна знайти 5 595 публікацій і порівняти зі списками з 307 повідомлень за 2000–2008 роки та 109 публікацій за 1990–1999 роки, а кількість публікацій за ключовими словами «*cannabidiol and cardiovascular system*», «*cannabidiol and cardiovascular diseases*» за останні 5 років включає 126 статей, що вказує на важливість таких досліджень на сучасному етапі [2].

Повертаючись до історії вивчення *Cannabis*, необхідно звернути увагу на те, що рослина сімейства конопельних (*Cannabaceae*) містить понад 100 сполук, відомих як канабіноїди, які мають подібну хімічну структуру. Лікувальні та рекреаційні властивості рослини *Cannabis sativa* відомі протягом століть [3]. Основною психоактивною сполукою в канабісі є Δ -9-тетрагідроканабінол (Δ 9-ТГК), відповідальний за основні ефекти, пов'язані з використанням рослини. Серед багатьох канабіноїдів у рослині є канабідіол (КБД), сполука, яка не викликає типових суб'єктивних ефектів марихуани [4; 5]. У літературі опубліковано низку наукових статей, які демонструють потенційні терапевтичні ефекти КБД [6; 7]. Фундаментальні і клінічні дослідження показали, що КБД має різноспрямовані властивості, такі як

антиоксидантні, протизапальні, імуномодулюючі, антиартритні, протисудомні, а також різні ефекти, такі як нейропротекторний, прокогнітивний, антитривожний, антипсихотичний та антипроліферативний. Таким чином, КБД має широкий терапевтичний потенціал, який включає дитячу епілептичну енцефалопатію спадкового характеру, нейродегенеративні захворювання (розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, Паркінсона та Хантінгтона), нервово-психічні розлади (депресія, тривожні розлади, шизофренія, посттравматичний стресовий розлад, розлади аутистичного спектра), шлунково-кишкові захворювання і розлади (нудота та блювота, запальні захворювання кишківника, синдром подразненого кишківника), ревматичні захворювання, онкологічні захворювання, запальні та аутоімунні захворювання і діабетичні ускладнення [6; 8–10]. Однак більшість із цих показань потребують подальшого дослідження для підтвердження клінічної ефективності.

Мета – оцінити ефекти і терапевтичний потенціал канабідіолу у разі кардіоваскулярних захворювань на основі проаналізованих результатів експериментального та клінічного його використання.

Матеріали. Результати включених досліджень були відібрані на основі пошуку в онлайн-базах даних PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar для документів, що стосуються впливу КБД на серцево-судинну систему. Як ключові слова використовувалися «канабідіол», «*cannabidiol*», «*endocannabinoid system*», «*cannabinoid receptors*», «*endocannabinoids*» «*cardiovascular system*», «*cardiovascular diseases*». Для аналізу було відібрано 164 джерела, з них використано 43, які відповідали критеріям пошуку.

Результати та обговорення.

Канабідіол (КБД), як і інші канабіноїди, належить до групи C21 (або C22 для карбоксилованих форм) терпенофенолів. У кислому вигляді канабідіол є основним компонентом волокнистих сортів коноплі [11]. Він був уперше виділений

з канабісу R. Adams та співавт. у Великобританії і з гашишу A. Jacob і A.R. Todd у США в 1940 р. Однак його хімічну структуру не було визначено понад 20 років і тільки у 1963 році точну хімічну структуру КБД було з'ясовано ізраїльськими вченими R. Mechoulam і Y. Schvo, а його абсолютну конфігурацію через чотири роки R. Mechoulam і Y. Gaoni [12; 13].

Згідно з результатами наукового пошуку, перший препарат, активним інгредієнтом якого є виключно канабідіол, був зареєстрований у червні 2018 року у США під назвою Epidiolex® (GW Pharmaceuticals, Великобританія). Цей препарат містить КБД (100 мг/мл), є рослинного походження і показаний для використання у разі важкої і стійкої до ліків епілепсії при синдромах Драве та Леннокса-Гасто, які проявляються у ранньому дитинстві [14]. У Європейському Союзі КБД нині має статус лише орфанного препарату для кількох захворювань, таких як епілептичні синдроми, перинатальна асфіксія, туберозний склероз, реакція «трансплантат проти господаря» та гліома [15]. Своєю чергою у багатьох європейських країнах доступний набіксимол (торгова назва Sativex®, GW Pharmaceuticals), екстракт канабісу, що містить КБД і ТГК у співвідношенні 1:1. Sativex® застосовують для полегшення симптомів спастичності у пацієнтів із розсіяним склерозом [11]. Крім того, КБД і ТГК присутні в різних пропорціях у марихуані, а похідні були розроблені для медичних застосувань (медичний канабіс) [11]. Слід зазначити, що КБД також міститься в дієтичних добавках, кремах і лосьйонах для місцевого застосування та оліях для вейпу [16]. Підвищений інтерес до корисних для здоров'я і терапевтичних властивостей цих продуктів призвів до широкого використання, яке може бути пов'язане з можливими побічними ефектами або взаємодією з ліками, що вводяться одночасно. Ендоканабіноїдна система, що складається з ендоканабіноїдів, їх синтезуючих і метаболізуючих ферментів і канабіноїдних рецепторів (CB1 і CB2), присутня у серцево-судинній системі. За даними літератури ендогенні та екзогенні канабіноїди викликають зміни у серцево-судинній системі людей і тварин [17].

Серцево-судинні ускладнення, такі як тахікардія та гострі коронарні події, широко пов'язані з курінням марихуани і в основному залежать від ТГК або прийомом синтетичних канабіміметиків як складника дизайнерських наркотиків, які є синтетичними аналогами незаконних або заборонених препаратів [18]. Нині проводяться

дослідження впливу КБД на серцево-судинну систему [19]. Було припущено, що КБД має терапевтичний потенціал у лікуванні серцево-судинних захворювань, таких як інсульт, інфаркт міокарда, міокардит, кардіоміопатії та серцево-судинні ускладнення діабету, що пов'язано із судинорозширювальними, кардіопротекторними, антиоксидантними, протизапальними та нейропротекторними властивостями КБД [20]. У разі патологічних станів з боку серцево-судинної системи спостерігається активація ендоканабіноїдної системи. Така активація може бути захисною або шкідливою, наприклад, вазорелаксація, спричинена ендоканабіноїдами, корисна у разі артеріальної гіпертензії, але шкідлива при септичному шоці або портальній гіпертензії. Патологічні стани також можуть змінювати дію введених канабіноїдів, наприклад, депресорна реакція на ТГК сильніша у пацієнтів з гіпертензією, ніж у пацієнтів з нормальним артеріальним тиском [21]. Крім того, вплив канабіноїдів на серцево-судинну систему може бути досягнуто через їх модулюючу дію на імунні процеси або окисно-відновний баланс, що відбувається через канабіноїдні та неканабіноїдні рецептори. Канабіноїди можуть викликати окислювальний стрес і прозапальні ефекти через рецептори CB1, а також антиоксидантні та протизапальні ефекти через рецептори CB2 [22].

Оскільки канабідіол має антиоксидантні і протизапальні властивості, він може мати терапевтичний потенціал у лікуванні різних серцево-судинних захворювань, позаяк окислювальний стрес і запалення є важливими частинами їх патогенезу. Досліджено, що артеріальна гіпертензія пов'язана зі змінами в ендоканабіноїдній системі через ефекти анандаміду, що може свідчити про її активацію. Ефекти анандаміду у разі введення в організм ззовні схожі з дією екзогенних канабіноїдів, проте менш тривалі, що, мабуть, пов'язано з його гідролізом. Анандамід викликає брадикардію, артеріальний тиск після введення сполуки спочатку підвищується, потім відбувається тривалі його зниження. Пресорний ефект анандаміду зумовлений, очевидно, прямим впливом на гладком'язові клітини судин, гіпотензивну дію пояснюють пригніченням виділення норадреналіну із симпатичних волокон у серці і судинах.

Канабіноїди, які вводили експериментальним тваринам з гіпертонією, часто змінювали гемодинамічні реакції – з'являлася або посилювалася гіпотензивна фаза. Ендоканабіноїди також продемонстрували модулюючу дію на окислювальний

стрес і запалення у разі гіпертонії, які є важливою частиною патогенезу цього захворювання [21]. Беручи до уваги як судинорозширювальний ефект, модуляцію запальних і окислювальних процесів, так і метаболізм ендоканабіноїдів [22], можна очікувати певних переваг від їх застосування у разі гіпертонії. У зв'язку з цим були проведені дослідження на двох моделях гіпертензії в експериментальних тварин – зі спонтанною гіпертензією (модель первинної гіпертензії) та моделі гіпертензії, спричиненої сіллю дезоксикортикостерону ацетату (DOCA-сіль; модель вторинної гіпертензії) [23]. Дослідження ізольованих малих мезентеріальних артерій показали протилежні ефекти КБД у цих двох моделях. У першому випадку вазодилатаційна дія КБД була знижена, тоді як у другому посилена. Ці протилежні ефекти можуть бути результатом різного патогенезу та змін в ендоканабіноїдній системі у разі артеріальної гіпертензії моделі [21]. Крім того, були також деякі відмінності в механізмі судинорозширювальної дії КБД у цих двох моделях. Подібно до моделі спонтанної первинної гіпертензії, судинорозширювальний ефект КБД в ізольованих легеневи артерій був зменшений у пацієнтів з гіпертензією [24]. Під час двотижневого введення КБД експериментальним тваринам з різними моделями індукованої гіпертензії не спостерігалось істотного впливу на артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень. Однак виявлено зниження маркерів окисного стресу в плазмі та серці цих експериментальних тварин [23]. Таким чином, проведені досі дослідження не виявляють гіпотензивної дії КБД у разі гіпертонії, хоча ця сполука виявляє антиоксидантні властивості при цьому захворюванні.

Під час експериментальних досліджень ішемії або інфаркту міокарда, кардіоміопатії, міокардиту стверджувався високий кардіопротекторний потенціал КБД. Автори кількох проведених досліджень вказують на сприятливі ефекти у разі ішемії або інфаркту міокарда, які були отримані у експериментальних тварин шляхом перев'язки лівої передньої низхідної коронарної артерії у щурів і лівої огинаючої коронарної артерії у кроликів [25; 26]. Введення КБД перед перев'язкою коронарної артерії та безпосередньо перед реперфузією зменшило розмір інфаркту. Крім того, КБД, введений перед індукцією ішемії, зменшив кількість шлуночкових аритмій і зменшив індуковану колагеном агрегацію тромбоцитів. Антиаритмічний ефект КБД може бути опосередкований через інгібування вивільнення

аритмогенних речовин з тромбоцитів [27]. Інше дослідження показало, що антиаритмічний ефект КБД проти ішемії та індукованих реперфузією шлуночкових аритмій залежить від рецепторів аденозину А1 [28]. У кроликів введений КБД перед експериментально викликаним гострим інфарктом міокарду зменшує розмір інфаркту, посилює кровотік у ділянці з порушенням перфузії, знижує рівень серцевого тропоніну І у крові та зменшує міоцелюлярний апоптоз. Крім того, КБД покращив функцію лівого шлуночка та захистив ушкодження внаслідок реперфузії, що було пов'язано зі зниженою інфільтрацією лейкоцитів у серці [26]. Тривале застосування КБД також зменшувало розмір інфаркту та інфільтрацію серцевих лейкоцитів у моделі ішемії та реперфузії у щурів. Ці ефекти були пов'язані зі зниженням рівня інтерлейкіну 6 у сироватці крові. Однак зменшення розміру інфаркту за допомогою КБД спостерігалось лише *in vivo*, але не в ізольованих серцях. Таким чином, кардіопротекторний ефект КБД у разі інфаркту міокарда не є прямим і може бути результатом його протизапальних властивостей [25]. Канабідіол також виявляє потенційну сприятливу дію за інших серцевих захворювань. Наприклад, він послаблює кардіотоксичність доксорубіцину (антрацикліновий протипухлинний антибіотик) у щурів. Постійне застосування КБД протягом чотирьох тижнів зменшувало спричинені доксорубіцином гістопатологічні зміни у серці та підвищення сироваткових маркерів пошкодження міокарда – креатинкінази та тропоніну Т. Кардіопротекторна дія КБД була пов'язана зі зниженням серцевого малонитратного діальдегіду, оксиду азоту, фактора некрозу пухлини- α (TNF- α) та рівнів іонів кальцію і підвищенням рівня відновленого глутатіону, іонів селену та цинку, зниженням експресії NF- κ B, індукованим NOS та каспази-3, а також посилення експресії сурвівіну [29]. Ще в одному дослідженні лікування КБД протягом п'яти днів покращувало спричинену доксорубіцином серцеву дисфункцію, знижувало активність креатинкінази та лактатдегідрогенази у сироватці крові. Подібно до попереднього дослідження, лікування КБД помітно зменшило окислювальний і нітративний стрес, а також загибель клітин у разі кардіоміопатії, спричиненої доксорубіцином. Крім того, КБД посилює порушення серцевої мітохондріальної функції та біогенезу за цієї патології [30]. У моделі експериментального автоімунного міокардиту у мишей ін'єкції КБД покращували систолічні та діастолічні властивості лівого шлуночка, одночасно зменшуючи

його фіброзне ремоделювання, запалення, некроз і мононуклеарну інфільтрацію. Біохімічні тести підтвердили зменшення запалення, пов'язане зі зниженням експресії прозапальних цитокінів (інтерлейкін 6 і 1 β та інтерферон- γ) та рівнів серцевого 4-гідроксинонелю та 3-нітротирозину, які вважаються маркерами окисного та нітративного стресу відповідно [31].

Кардіопротекторні властивості КБД також були виявлені на експериментальній моделі діабету. Цукровий діабет викликає багато ускладнень серця та кровоносних судин, таких як атеросклероз, ретинопатія або кардіоміопатія, які пов'язані з дисфункцією ендотелію судин, посиленням запалення та окислювальним стресом. КБД не впливає на рівень глюкози в крові тварин з експериментальним діабетом [32] і хворих на цукровий діабет людей [33]. Крім того, у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу КБД не впливав на глікемічний контроль, чутливість до інсуліну, ліпідний профіль, масу тіла та гемодинамічні параметри [33]. Однак завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним, судинно-, кардіо- та нейропротекторним властивостям КБД може пом'якшити серцево-судинні ускладнення діабету. Порушення функції та цілісності ендотелію має велике значення для розвитку різних діабетичних ускладнень. В ендотеліальних клітинах коронарних артерій людини, які піддалися впливу високого вмісту глюкози, посилюється утворення мітохондріального супероксиду, утворення 3-нітротирозину, активація NF- κ B, індукована експресія NOS та молекул адгезії, трансендотеліальна міграція моноцитів та їх адгезія до ендотелію. Попереднє застосування КБД послабило всі ці негативні ефекти. Крім того, КБД також покращив порушення функції ендотеліального бар'єру, спричинене глюкозою. Захисні ефекти КБД в ендотеліальних клітинах були незалежними від рецепторів СВ1 і СВ2. Вплив КБД на функцію кровоносних судин вивчали на щурах лінії Zucker з діабетом та ожирінням – модель діабету 2 типу. Інкубація *in vitro* з КБД посилила судинорозширювальний ефект ацетилхоліну в ізольованій аорті та стегновій артерії, і цей ефект був сильнішим порівняно з контрольними тваринами з нормоглікемією [34]. Дослідження, що вивчають механізм дії у стегнових артеріях, показали, що КБД активує циклооксигеназу і згодом індукує синтез сполук, які активують судинорозширювальні простагландинові рецептори EP4. Крім того, ефект КБД залежав від рецепторів супероксиддисмутази та рецепторів СВ2. Цікаво, що у стегнових артеріях ек-

периментальних тварин КБД виявив судинорозширювальну дію агоніста рецептора СВ2 HU308 (синтетичний канабіноїд без присутності КБД не демонстрував судинорозширювального ефекту) [35]. Канабідіол також може посилити вазодилатацію судин у щурів з експериментальним діабетом після лікування *in vivo*. Таким чином, повторне введення КБД протягом семи днів значно посилювало вазодилатацію до ацетилхоліну в ізольованих мезентеріальних артеріях, але не в аорті та стегнових артеріях, і цей ефект був чутливим до інгібування COX (циклооксигенази) та NOS (NO-синтази). Крім того, КБД знизив деякі сироваткові метаболічні та серцево-судинні біомаркери. Однак що цікаво, це збільшило циркулюючі рівні ендотеліну 1, що не сумісно з покращенням функції судин [32]. Слід зазначити, що у людей з діабетом 2 типу КБД не тільки не виявляв посиленних судинорозширювальних властивостей (в ізольованих легеневи артеріях) [24], але й вазорелаксанти реакції КБД були пригніченими (в мезентеріальних артеріях) [32]. Лікування канабідіолом може бути корисним у разі діабетичної ретинопатії, яка характеризується підвищеною проникністю судин і нейротоксичністю. У щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом (модель діабету 1 типу) тривале введення КБД покращувало функцію гематоретинального бар'єру, знижувало окислювальний та нітративний стрес, знижувало рівні TNF- α та ICAM-1 і запобігало загибелі нейронних клітин сітківки. Крім того, КБД знижує рівень фактора росту судинного ендотелію (VEGF) у сітківці, який корелює з руйнуванням гематоретинального бар'єру [36]. Навпаки, КБД збільшив циркулюючий VEGF у щурів з моделлю діабету 2 типу, таким чином, вплив КБД на цей медіатор потребує подальшого дослідження [32]. Захисні властивості КБД у сітківці хворого на діабет можуть бути зумовлені інгібуванням активації p38 MAPK (мітоген активована протеїнкіназа). Ця протеїнкіназа є наступною мішенню окисного стресу та прозапальних цитокінів, і її активація може збільшити проникність судин і загибель клітин, ключових елементів патогенезу діабетичної ретинопатії [36]. Іншим ускладненням цукрового діабету є кардіоміопатія, яка характеризується діастолічною та подальшою систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Патогенез діабетичної кардіоміопатії є складним і включає оксидативний/нітративний стрес, запалення, фіброз серця та загибель кардіоміоцитів. У мишей з індукованим стрептозотоцином діабетом КБД, що постійно вводиться, пом'якшує всі

ці зміни шляхом інгібування прозапальних шляхів і шляхів загибелі клітин (NF-κB, p38 і p38α MAPK, JNK-термінал кінази) і посилення сигнального шляху для виживання (Akt – В-протеїн кіназа) [37]. Подібним чином у кардіоміоцитах людини КБД усуває несприятливі наслідки гіперглікемії шляхом зменшення окислювального та нитративного стресу, активації NF-κB (ядерний фактор κB) та апоптозу клітин [37].

Канабідіол може діяти як засіб проти тривоги в умовах стресу як на моделях тварин [38], так і на людях [39]. Стресові ситуації пов'язані з підвищенням артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС), а мета-аналіз, проведений Sultan et al. [40], показав, що КБД усуває артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень. Зниження підвищеного АТ і ЧСС у моделях стресу щурів спостерігалось після внутрішньочеревного введення КБД [38]. Було продемонстровано, що КБД впливає на зміни, пов'язані зі стресом, у серцево-судинній системі через рецептори 5-HT_{1A} [41].

Крім того, в літературі є повідомлення про суперечливі результати дослідження людей, які зазнали різних видів стресу. Пероральний прийом 300 мг КБД не впливав на артеріальний тиск або ЧСС, які підвищувалися в результаті імітації публічних виступів [42], тоді як пероральний прийом 600 мг КБД знижував або мав тенденцію до зниження артеріального тиску та інших гемодинамічних параметрів, і підвищення ЧСС під час різних стресових станів, таких як тест на ментальну арифметику. В іншому дослідженні та сама доза КБД після невідкладного та довготривалого лікування (протягом семи днів) дещо знижувала АТ, але не впливала на ЧСС та інші серцево-судинні параметри під час силових навантажень. Таким чином, толерантність до гіпотензивного ефекту КБД під час стресу не розвивається. Крім того, було продемонстровано, що повторне дозування КБД зменшує жорсткість артерій і покращує функцію ендотелію [43]. Підбиваючи підсумки, зазначимо, що КБД, окрім своєї потенційної ан-

сіолітичної дії, може демонструвати додаткові сприятливі гемодинамічні ефекти у стресових ситуаціях. Однак ці захисні ефекти можуть бути, принаймні частково, результатом антиангіотичних властивостей КБД. Варто зазначити, що стрес, мабуть, є станом, за якого вплив КБД на показники гемодинаміки найбільш виражений.

Висновки.

Таким чином, канабідіол як нетоксичний компонент канабісу характеризується широким терапевтичним потенціалом і профілем безпеки на серцево-судинну систему за різноманітних патологічних станів. КБД може впливати на серцево-судинну систему через різні прямі та непрямі механізми. Детальне визначення впливу КБД на серцево-судинну систему є важливим, з огляду на все ще збільшене використання цієї сполуки в терапевтичних, включаючи самолікування, або рекреаційних цілях. На сьогодні розглядається потенційне застосування КБД для лікування серцево-судинних захворювань. В експериментальних патологічних станах, таких як гіпертонія, серцеві захворювання, інсульт, діабет, захисний ефект КБД пов'язаний з його протизапальною, антиоксидантною, антиапоптотичною, ангіопротекторною, кардіопротекторною або нейропротекторною дією. Незважаючи на його судинорозширювальні властивості, не було продемонстровано, що КБД виявляє гіпотензивну дію на тваринних моделях гіпертонії. Однак ця сполука може знизити спричинене стресом підвищення артеріального тиску як у людей, так і у тварин. Тим не менш слід підкреслити, що клінічні дослідження КБД у разі захворювань серцево-судинної системи майже не проводилися, отже, його терапевтичний потенціал не втілюється в клінічній практиці.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні подальші дослідження, особливо клінічні, щоб рекомендувати використання КБД для лікування серцево-судинних розладів.

Автор повідомляє про відсутність конфлікту інтересів та будь-якого фінансування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Turner S.E., Williams C.M., Iversen L., Whalley B.J. Molecular pharmacology of phytocannabinoids. In *Phytocannabinoids*. Springer : Berlin/Heidelberg, Germany, 2017; pp. 61–101. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_3.
2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=cannabinoid>.
3. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history / S.A. Bonini, M. Premoli, S. Tambaro, A. Kumar, G. Maccarinelli, M. Memo, A. Mastinu. *J. Ethnopharmacol.* 2018. No. 227. P. 300–315. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>.
4. Zuardi A.W. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008. No. 30. P. 271–280. DOI: 10.1590/S1516-44462008000300015.
5. Crippa J.A., Guimarães F.S., Campos A.C., Zuardi A.W. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front Immunol.* 2018. No. 9. P. 2009. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02009.

6. Шевчук М.М., Волос Л.І. Терапевтичний потенціал канабідіолу: найважливіші здобутки на шляху до нової ери. *Медицина України*. 2023. Vol. 19, № 2. С. 132–141. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2023.17>.
7. Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg Med Chem*. 2015. No. 23(7). P. 1377–1385. DOI: [10.1016/j.bmc.2015.01.059](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.059).
8. Atalay S., Jarocka-Karpowicz I., Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants*. 2019. No. 9(1). P. 21. <https://doi.org/10.3390/antiox9010021>.
9. Cannabidiol: Recent advances and new insights for neuropsychiatric disorders treatment / M. Premoli, F. Aria, S.A. Bonini, G. Maccarinelli, A. Gianoncelli, S.D. Pina, S. Tambaro, M. Memo, A. Mastinu. *Life Sci*. 2019. No. 224. P. 120–127. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.053>.
10. Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease / A.W. Zuardi, J.A. Crippa, J.E. Hallak, J.P. Pinto, M.H. Chagas, G.G. Rodrigues. *J Psychopharmacol*. 2009. No. 23. P. 979–983. DOI: [10.1177/0269881108096519](https://doi.org/10.1177/0269881108096519).
11. Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination / J. Gonçalves, T. Rosado, S. Soares, A.Y. Simão, D. Caramelo, Á. Luís, N. Fernández, M. Barroso, E. Gallardo, A.P. Duarte. *Medicines*. 2019. No. 6(1). P. 31. <https://doi.org/10.3390/medicines6010031>.
12. Mechoulam R., Shvo Y. Hashish. I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron*. 1963. No. 19. P. 2073–2078. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(63\)85022-x](https://doi.org/10.1016/0040-4020(63)85022-x).
13. Mechoulam R., Gaoni Y. The absolute configuration of Δ^1 -tetra-hydrocannabinol, the major active constituent of hashish. *Tetrahedron. Lett*. 1967. No. 12. P. 1109–1111. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)90646-4](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)90646-4).
14. Franco V., Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs*. 2019. No. 79(13). P. 1435–1454. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01171-4>.
15. Community Register of Orphan Medicinal Products (European Commission). URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a (дата звернення: 18.05.2020).
16. Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? / V. Martínez, A. Iriondo De-Hond, F. Borrelli, R. Capasso, M.D. Del Castillo, R. Abalo. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. No. 21. P. 3067. <https://doi.org/10.3390/ijms21093067>.
17. Sierra S., Luquin N., Navarro-Otano J. The Endocannabinoid System in Cardiovascular Function: Novel Insights and Clinical Implications. *Clin. Auton. Res*. 2018. No. 28(1). P. 35–52. <https://doi.org/10.1007/s10286-017-0488-5>.
18. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: The good, the bad, and the ugly / P. Pacher, S. Steffens, G. Haskó, T.H. Schindler, G. Kunos. *Nat. Rev. Cardiol*. 2018. No. 15. P. 151–166. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.130>.
19. Schiro A., Sadia U., Pherwani A. Review of the effect of Cannabidiol on the Vascular System. *Transl Biomed*. 2021. Vol. 12. No. 10. P. 198. URL: <https://www.google.com/>.
20. Sultan S.R., Millar S.A., England T.J., O'Sullivan S.E. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Haemodynamic Effects of Cannabidiol. *Front. Pharmacol*. 2017. No. 8. P. 81. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00081>.
21. Malinowska M., Toczek M., Pedzinska-Betiuk A., Schlicker E. Cannabinoids in arterial, pulmonary and portal hypertension – Mechanisms of action and potential therapeutic significance. *Br. J. Pharmacol*. 2019. No. 176. P. 1395–1411. <https://doi.org/10.1111/bph.14168>.
22. Atalay S., Jarocka-Karpowicz I., Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants*. 2019. No. 9. P. 21. <https://doi.org/10.3390/antiox9010021>.
23. Chronic Cannabidiol Administration Fails to Diminish Blood Pressure in Rats with Primary and Secondary Hypertension Despite Its Effects on Cardiac and Plasma Endocannabinoid System, Oxidative Stress and Lipid Metabolism / P. Remiszewski, I. Jarocka-Karpowicz, M. Biernacki, A. Jastrzab, E. Schlicker, M. Toczek, E. Harasim-Symbor, A. Pedzinska-Betiuk, B. Malinowska. *Int. J. Mol. Sci*. 2020. No. 21. P. 1295. <https://doi.org/10.3390/ijms21041295>.
24. Vasodilatory effects of cannabidiol in human pulmonary and rat small mesenteric arteries-modification by hypertension and the potential pharmacological opportunities / M. Baranowska-Kuczko, H. Kozłowska, M. Kloza, O. Sadowska, M. Kozłowski, M. Kusaczuk, I. Kasacka, B. Malinowska. *J. Hypertens*. 2020. No. 38. P. 896–911. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002333>.
25. Cannabidiol, a nonpsychoactive Cannabis constituent, protects against myocardial ischemic reperfusion injury / R. Durst, H. Danenberg, R. Gallily, R. Mechoulam, K. Meir, E. Grad, R. Beerli, T. Pugatsch, E. Tarsish, C. Lotan. *Am J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*. 2007. No. 93. P. 3602–3607. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00098.2007>.
26. Pharmacologic Effects of Cannabidiol on Acute Reperfused Myocardial Infarction in Rabbits: Evaluated with 3.0T Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Histopathology / Y. Feng, F. Chen, T. Yin, Q. Xia, Y. Liu, G. Huang, J. Zhang, R. Ni Y.J. Oyen. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2015. No. 66. P. 354–363. <http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0000000000000287>.
27. Walsh S.K., Hepburn C.Y., Kane K.A., Wainwright C.L. Acute administration of cannabidiol in vivo suppresses ischaemia-induced cardiac arrhythmias and reduces infarct size when given at reperfusion. *Br. J. Pharmacol*. 2010. No. 160. P. 1234–1242. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00755.x>.
28. Gonca E., Darici F. The effect of cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: The role of adenosine A1 receptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol Ther*. 2015. No. 20. P. 76–83. <https://doi.org/10.1177/1074248414532013>.
29. Fouad A.A., Albuali W.H., Al-Mulhim A.S., Jresat I. Cardioprotective effect of cannabidiol in rats exposed to doxorubicin toxicity. *Environ. Toxicol. Pharmacol*. 2013. No. 36. P. 347–357. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.04.018>.
30. Cannabidiol Protects against Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy by Modulating Mitochondrial Function and Biogenesis / E. Hao, P. Mukhopadhyay, Z. Cao, K. Erdélyi, E. Holovac, L. Liaudet, W.S. Lee, G. Haskó, R. Mechoulam, P. Pacher. *Mol. Med*. 2015. No. 21. P. 38–45. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00261>.

31. Cannabidiol Limits T Cell-Mediated Chronic Autoimmune Myocarditis: Implications to Autoimmune Disorders and Organ Transplantation / W.S. Lee, K. Erdelyi, C. Matyas, P. Mukhopadhyay, Z.V. Varga, L. Liaudet, G. Haskú, D. Ciháková, R. Mechoulam, P. Pacher. *Mol. Med.* 2016. No. 22. P. 136–146. <https://doi.org/10.2119/molmed.2016.00007>.
32. Wheal A.J., Jadoon K., Randall M.D., O'Sullivan S.E. In Vivo Cannabidiol Treatment Improves Endothelium-Dependent Vasorelaxation in Mesenteric Arteries of Zucker Diabetic Fatty Rats. *Front. Pharmacol.* 2017. No. 8. P. 248. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00248>.
33. Efficacy and Safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabivarin on Glycemic and Lipid Parameters in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Pilot Study / K.A. Jadoon, S.H. Ratcliffe, D.A. Barrett, E.L. Thomas, C. Stott, J.D. Bell, S.E. O'Sullivan, G.D. Tan. *Diabetes Care.* 2016. No. 39. P. 1777–1786. <https://doi.org/10.2337/dc16-0650>.
34. Stanley C.P., Wheal A.J., Randall M.D., O'Sullivan S.E. Cannabinoids alter endothelial function in the Zucker rat model of type 2 diabetes. *Eur. J. Pharmacol.* 2013. No. 720. P. 376–382. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.002>.
35. Cannabidiol improves vasorelaxation in Zucker diabetic fatty rats through cyclooxygenase activation / A.J. Wheal, M. Cipriano, C.J. Fowler, M.D. Randall, S.E. O'Sullivan. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014. No. 351. P. 457–466. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.217125>.
36. Neuroprotective and blood-retinal barrier-preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes / A.B. El-Remessy, M. Al-Shabrawey, Y. Khalifa, N.T. Tsai, R.B. Caldwell, G.I. Liou. *Am. J. Pathol.* 2006. No. 168. P. 235–244. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050500>.
37. Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy / M. Rajesh, P. Mukhopadhyay, S. Bátkai, V. Patel, K. Saito, S. Matsumoto, Y. Kashiwaya, B. Horváth, B. Mukhopadhyay, L. Becker. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. No. 56. P. 2115–2125. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.033>.
38. 5-HT1A receptors are involved in the cannabidiol induced attenuation of behavioral and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats / L.B.N. Resstel, R.F. Tavares, S.F.S. Lisboa, S.R.L. Joca, F.M.A. Corrêa, F.S. Guimarães. *Br. J. Pharmacol.* 2009. No. 156. P. 181–188. <https://doi.org/10.1111%2Fj.1476-5381.2008.00046.x>.
39. Zuardi A.W., Cosme R.A., Graeff F.G., Guimarães F.S. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J. Psychopharmacol.* 1993. No. 7. P. 82–88. <https://doi.org/10.1177/026988119300700112>.
40. Sultan S.R., Millar S.A., England T.J., O'Sullivan S.E. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Haemodynamic Effects of Cannabidiol. *Front. Pharmacol.* 2017. No. 8. P. 81. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00081>.
41. Cannabidiol administration into the bed nucleus of the stria terminalis alters cardiovascular responses induced by acute restraint stress through 5-HT1A receptor / F.V. Gomes, F.H. Alves, F.S. Guimarães, F.M. Correa, L.B. Resstel, C.C. Crestani. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. No. 23. P. 1096–1104. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.09.007>.
42. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients / M.M. Bergamaschi, R.H. Queiroz, M.H. Chagas, D.C. de Oliveira, B.S. De Martinis, F. Kapczinski, J. Quevedo, R. Roesler, N. Schröder, A.E. Nardi. *Neuropsychopharmacology.* 2011. No. 36. P. 1219–1226. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.6>.
43. Sultan S.R., O'Sullivan S.E., England T.J. The effects of acute and sustained cannabidiol dosing for seven days on the haemodynamics in healthy men: A randomised controlled trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2020. No. 86. P. 1125–1138. <https://doi.org/10.1111/bcp.14225>.

REFERENCES

1. Turner, S.E., Williams, C.M., Iversen, L., Whalley, B.J. (2017). Molecular pharmacology of phytocannabinoids. In *Phytocannabinoids*. Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, pp. 61–101 [in English].
2. Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=cannabinoid>.
3. Bonini, S.A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., Mastinu, A. (2018). Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J. Ethnopharmacol.* 227, 300–315. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004> [in English].
4. Zuardi, A.W. (2008). Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr.* 30, 271–80. DOI: 10.1590/S1516-44462008000300015 [in English].
5. Crippa, J.A., Guimarães, F.S., Campos, A.C., Zuardi, A.W. (2018). Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front Immunol.* 9, 2009. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02009 [in English].
6. Shevchuk, M., & Volos, L. (2023). Therapeutic potential of cannabidiol: the most important achievements on the way to a new era. *Medical Science of Ukraine (MSU)*, 19(2), 132–141. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2023.17> [in Ukrainian].
7. Burstein, S. (2015). Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg Med Chem.* 23(7), 1377–85. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.01.059 [in English].
8. Atalay, S., Jarocka-Karpowicz, I., Skrzydlewska, E. (2019). Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants*, 9, 21. <https://doi.org/10.3390/antiox9010021> [in English].
9. Premoli, M., Aria, F., Bonini, S.A., Maccarinelli, G., Gianoncelli, A., Pina, S.D., Tambaro, S., Memo, M., Mastinu, A. (2019). Cannabidiol: Recent advances and new insights for neuropsychiatric disorders treatment. *Life Sci.* 224, 120–127. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.053> [in English].
10. Zuardi, A.W., Crippa, J.A., Hallak, J.E., Pinto, J.P., Chagas, M.H., Rodrigues G.G. (2009). Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Psychopharmacol.* 23, 979–983. DOI: 10.1177/0269881108096519 [in English].

11. Gonçalves, J., Rosado, T., Soares, S., Simão, A.Y., Caramelo, D., Luís, Â., Fernández, N., Barroso, M., Gallardo, E., Duarte, A.P. (2019). Cannabis and Its Secondary Metabolites: Their Use as Therapeutic Drugs, Toxicological Aspects, and Analytical Determination. *Medicines*, 6, 31. <https://doi.org/10.3390/medicines6010031> [in English].
12. Mechoulam, R., Shvo, Y. (1963). Hashish–I. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron*, 19, 2073–2078. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(63\)85022-x](https://doi.org/10.1016/0040-4020(63)85022-x) [in English].
13. Mechoulam, R., Gaoni, Y. (1967). The absolute configuration of Δ^1 -tetra-hydrocannabinol, the major active constituent of hashish. *Tetrahedron. Lett*, 12, 1109–1111. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)90646-4](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)90646-4) [in English].
14. Franco, V., Perucca, E. (2019). Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. *Drugs*, 79, 1435–1454. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01171-4> [in English].
15. Community Register of Orphan Medicinal Products (European Commission). Retrieved from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a (Last accessed: 18 May 2020) [in English].
16. Martínez, V., Iriondo De-Hond, A., Borrelli, F., Capasso, R., Del Castillo, M.D., Abalo, R. (2020). Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? *Int. J. Mol. Sci*, 21, 3067. <https://doi.org/10.3390/ijms21093067> [in English].
17. Sierra, S., Luquin, N., Navarro-Otano, J. (2018). The Endocannabinoid System in Cardiovascular Function: Novel Insights and Clinical Implications. *Clin. Auton. Res*, 28, 35–52. <https://doi.org/10.1007/s10286-017-0488-5> [in English].
18. Pacher, P., Steffens, S., Haskó, G., Schindler, T.H., Kunos, G. (2018). Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: The good, the bad, and the ugly. *Nat. Rev. Cardiol*, 15, 151–166. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.130> [in English].
19. Schiro A., Sadia U., Pherwani A. (2021). Review of the effect of Cannabidiol on the Vascular System, *Transl Biomed*, 12(10), 198. Retrieved from: <https://www.google.com/url> [in English].
20. Sultan, S.R., Millar, S.A., England, T.J., O’Sullivan, S.E. (2017). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Haemodynamic Effects of Cannabidiol. *Front. Pharmacol*, 8, 81. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00081> [in English].
21. Malinowska, M., Toczek, M., Pedzinska-Betiuk, A., Schlicker, E. (2019). Cannabinoids in arterial, pulmonary and portal hypertension –Mechanisms of action and potential therapeutic significance. *Br. J. Pharmacol*, 176, 1395–1411. <https://doi.org/10.1111/bph.14168> [in English].
22. Atalay, S., Jarocka-Karpowicz, I., Skrzydlewska, E. (2019). Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants*, 9, 21. <https://doi.org/10.3390/antiox9010021> [in English].
23. Remiszewski, P., Jarocka-Karpowicz, I., Biernacki, M., Jastrzab, A., Schlicker, E., Toczek, M., Harasim-Symbor, E., Pedzinska-Betiuk, A., Malinowska, B. (2020). Chronic Cannabidiol Administration Fails to Diminish Blood Pressure in Rats with Primary and Secondary Hypertension Despite Its Effects on Cardiac and Plasma Endocannabinoid System, Oxidative Stress and Lipid Metabolism. *Int. J. Mol. Sci*, 21, 1295. <https://doi.org/10.3390/ijms21041295> [in English].
24. Baranowska-Kuczko, M., Kozłowska, H., Kloza, M., Sadowska, O., Kozłowski, M., Kusaczuk, M., Kasacka, I., Malinowska, B. (2020). Vasodilatory effects of cannabidiol in human pulmonary and rat small mesenteric arteries-modification by hypertension and the potential pharmacological opportunities. *J. Hypertens*, 38, 896–911. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002333> [in English].
25. Durst, R., Danenberg, H., Gallily, R., Mechoulam, R., Meir, K., Grad, E., Beeri, R., Pugatsch, T., Tarsish, E., Lotan, C. (2007). Cannabidiol, a nonpsychoactive Cannabis constituent, protects against myocardial ischemic reperfusion injury. *Am J. Physiol. Heart. Circ. Physiol*, 293, 3602–3607. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00098.2007> [in English].
26. Feng, Y., Chen, F., Yin, T., Xia, Q., Liu, Y., Huang, G., Zhang, J., Oyen, R., Ni, Y.J. (2015). Pharmacologic Effects of Cannabidiol on Acute Reperfused Myocardial Infarction in Rabbits: Evaluated with 3.0T Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Histopathology. *J. Cardiovasc. Pharmacol*, 66, 354–363. <http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0000000000000287> [in English].
27. Walsh, S.K., Hepburn, C.Y., Kane, K.A., Wainwright, C.L. (2010). Acute administration of cannabidiol in vivo suppresses ischaemia-induced cardiac arrhythmias and reduces infarct size when given at reperfusion. *Br. J. Pharmacol*, 160, 1234–1242. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.00755.x> [in English].
28. Gonca, E., Darici, F. (2015). The effect of cannabidiol on ischemia/reperfusion-induced ventricular arrhythmias: The role of adenosine A1 receptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol Ther*, 20, 76–83. <https://doi.org/10.1177/1074248414532013> [in English].
29. Fouad, A.A., Albuali, W.H., Al-Mulhim, A.S., Jresat, I. (2013). Cardioprotective effect of cannabidiol in rats exposed to doxorubicin toxicity. *Environ. Toxicol. Pharmacol*, 36, 347–357. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2013.04.018> [in English].
30. Hao, E., Mukhopadhyay, P., Cao, Z., Erdélyi, K., Holovac, E., Liaudet, L., Lee, W.S., Haskó, G., Mechoulam, R., Pacher, P. (2015). Cannabidiol Protects against Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy by Modulating Mitochondrial Function and Biogenesis. *Mol. Med*, 21, 38–45. <https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00261> [in English].
31. Lee, W.S., Erdelyi, K., Matyas, C., Mukhopadhyay, P., Varga, Z.V., Liaudet, L., Haskó, G., Ciháková, D., Mechoulam, R., Pacher, P. (2016). Cannabidiol Limits T Cell-Mediated Chronic Autoimmune Myocarditis: Implications to Autoimmune Disorders and Organ Transplantation. *Mol. Med*, 22, 136–146. <https://doi.org/10.2119/molmed.2016.00007> [in English].
32. Wheal, A.J., Jadoon, K., Randall, M.D., O’Sullivan, S.E. (2017). In Vivo Cannabidiol Treatment Improves Endothelium Dependent Vasorelaxation in Mesenteric Arteries of Zucker Diabetic Fatty Rats. *Front. Pharmacol*, 8, 248. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00248> [in English].
33. Jadoon, K.A., Ratcliffe, S.H., Barrett, D.A., Thomas, E.L., Stott, C., Bell, J.D., O’Sullivan, S.E., Tan, G.D. (2016). Efficacy and Safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabinol on Glycemic and Lipid Parameters in Patients with Type 2

Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Pilot Study. *Diabetes Care*, 39, 1777–1786. <https://doi.org/10.2337/dc16-0650> [in English].

34. Stanley, C.P., Wheal, A.J., Randall, M.D., O'Sullivan, S.E. (2013). Cannabinoids alter endothelial function in the Zucker diabetic fatty rats through cyclooxygenase activation. *Eur. J. Pharmacol.* 2013, 720, 376–382. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.10.002> [in English].

35. Wheal, A.J., Cipriano, M., Fowler, C.J., Randall, M.D., O'Sullivan, S.E. (2014). Cannabidiol improves vasorelaxation in Zucker diabetic fatty rats through cyclooxygenase activation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014, 351, 457–466. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.217125> [in English].

36. El-Remessy, A.B., Al-Shabrawey, M., Khalifa, Y., Tsai, N.T., Caldwell, R.B., Liou, G.I. (2006). Neuroprotective and blood-retinal barrier-preserving effects of cannabidiol in experimental diabetes. *Am. J. Pathol.*, 168, 235–244. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050500> [in English].

37. Rajesh, M., Mukhopadhyay, P., Bátkai, S., Patel, V., Saito, K., Matsumoto, S., Kashiwaya, Y., Horváth, B., Mukhopadhyay, B., Becker, L. (2010). Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 56, 2115–2125. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.07.033> [in English].

38. Resstel, L.B.N., Tavares, R.F., Lisboa, S.F.S., Joca, S.R.L., Corrêa, F.M.A., Guimarães, F.S. (2009). 5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol induced attenuation of behavioral and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 156, 181–188. <https://doi.org/10.1111%2Fj.1476-5381.2008.00046.x> [in English].

39. Zuardi, A.W., Cosme, R.A., Graeff, F.G., Guimarães, F.S. (1993). Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J. Psychopharmacol.*, 7, 82–88. <https://doi.org/10.1177/026988119300700112> [in English].

40. Sultan, S.R., Millar, S.A., England, T.J., O'Sullivan, S.E. (2017). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Haemodynamic Effects of Cannabidiol. *Front. Pharmacol.*, 8, 81. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00081> [in English].

41. Gomes, F.V., Alves, F.H., Guimarães, F.S., Correa, F.M., Resstel, L.B., Crestani, C.C. (2013). Cannabidiol administration into the bed nucleus of the stria terminalis alters cardiovascular responses induced by acute restraint stress through 5-HT_{1A} receptor. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 23, 1096–1104. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.09.007> [in English].

42. Bergamaschi, M.M., Queiroz, R.H., Chagas, M.H., de Oliveira, D.C., De Martinis, B.S., Kapczinski, F., Quevedo, J., Roesler, R., Schröder, N., Nardi, A.E. (2011). Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1219–1226. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.6> [in English].

43. Sultan, S.R., O'Sullivan, S.E., England, T.J. (2020). The effects of acute and sustained cannabidiol dosing for seven days on the haemodynamics in healthy men: A randomised controlled trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 86, 1125–1138. <https://doi.org/10.1111/bcp.14225> [in English].