

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-3133>

УДК 616.127-005.8-092:615.2

Степанов Иван Вадимович, e-mail: i_v_stepanov@mail.ru.

Роль каннабиноидных рецепторов CB1 и CB2 при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда: кардиопротекторные и вазопротекторные эффекты (обзор литературы)

И.В. Степанов, А.С. Горбунов, Л.Н. Маслов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Ишемически-реперфузионное повреждение сердца остается одной из ключевых причин неблагоприятного течения постинфарктного периода, способствуя увеличению размеров необратимо поврежденного миокарда, развитию микроваскулярной дисфункции, выраженной воспалительной реакции и патологическому ремоделированию сердца. В последние годы особое внимание уделяется изучению эндоканнабиноидной системы как одного из регуляторов клеточной адаптации к ишемии-реперфузии.

Цель обзора: обобщить современные экспериментальные данные о роли каннабиноидных рецепторов CB1 и CB2 в механизмах кардиопротекции и вазопротекции при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда. В обзоре рассмотрены сведения о локализации и экспрессии каннабиноидных рецепторов в миокарде и сосудистой стенке, особенностях их внутриклеточных сигнальных путей и функциональном значении при ишемии-реперфузии. Проанализированы результаты экспериментальных исследований, посвященных влиянию активации рецепторов CB1 и CB2 на размер инфаркта

миокарда, выраженность воспалительной реакции, эндотелиальную функцию, микроциркуляторные нарушения и процессы постинфарктного ремоделирования. Также проведен анализ экспериментальных данных, подтверждающих участие каннабиноидных рецепторов CB1 и CB2 в реализации кардиопротекторных эффектов ишемического, дистантного ишемического preconditionирования, postconditionирования, теплового стресса. Представленные данные свидетельствуют о том, что функциональные эффекты каннабиноидных рецепторов зависят от их подтипа, характера активации и условий экспериментальной модели. Активация рецепторов CB2 в большинстве экспериментальных моделей сопровождается выраженными противовоспалительными, вазопротекторными и кардиопротекторными эффектами, тогда как роль рецепторов CB1 представляется более сложной и определяется особенностями экспериментальной модели ишемически-реперфузионного повреждения, временем и характером активации рецептора. Совокупность имеющихся данных позволяет рассматривать каннабиноидные рецепторы как мишень для перспективной разработки новых фармакологических подходов к профилактике ишемически-реперфузионного повреждения миокарда и неблагоприятного ремоделирования сердца после инфаркта миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; ишемически-реперфузионное повреждение; каннабиноидные рецепторы CB1; каннабиноидные рецепторы CB2; ремоделирование сердца.

Финансирование: работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 25-25-00595); при поддержке государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ 122020300042-4 подготовлены глава «Вазопротективные эффекты агонистов рецепторов CB1 и CB2» и «Заключение».

Для цитирования: Степанов И.В., Горбунов А.С., Маслов Л.Н. Роль каннабиноидных рецепторов CB1 и CB2 при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда: кардиопротекторные и вазопротекторные эффекты

(обзор литературы). *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. Дата публикации: 10.08.2026. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-3133>

The Role of CB1 and CB2 Cannabinoid Receptors in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: Cardioprotective and Vasculoprotective Effects (a literature review)

Ivan V. Stepanov, Alexander S. Gorbunov, Leonid N. Maslov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Myocardial ischemia-reperfusion injury remains a major determinant of adverse post-infarction outcomes, contributing to irreversible myocardial damage, coronary microvascular dysfunction, an exaggerated inflammatory response, and pathological cardiac remodeling. In recent years, the endocannabinoid system has emerged as an important regulator of cellular adaptation to ischemia-reperfusion injury.

Aim: To summarize current experimental data on the role of CB1 and CB2 cannabinoid receptors in the mechanisms of cardioprotection and vasculoprotection in myocardial ischemia-reperfusion injury. The review assesses the localization and expression of cannabinoid receptors in the myocardium and vascular wall, their intracellular signaling pathways, and their functional significance in ischemia-reperfusion injury. Experimental studies on the effects of CB1 and CB2 receptor activation on infarct size, inflammatory response, endothelial function, coronary microvascular dysfunction, and post-infarction cardiac remodeling are discussed. Particular attention is also given to experimental data confirming the involvement of CB1 and CB2 receptors in the cardioprotective mechanisms of ischemic preconditioning, remote ischemic preconditioning, postconditioning, and heat stress.

The available data indicate that the biological effects of cannabinoid receptors depend on receptor subtype, the mode of receptor activation, and the experimental model employed. In most experimental studies, activation of CB2 receptors has been associated with pronounced anti-inflammatory, vasculoprotective, and cardioprotective effects, whereas the role of CB1 receptors appears to be more complex and is influenced by the characteristics of the experimental model of myocardial ischemia-reperfusion injury, as well as the timing and pattern of receptor activation. Overall, current data suggest that cannabinoid receptors represent promising therapeutic targets for the development of novel pharmacological strategies aimed at preventing myocardial ischemia-reperfusion injury and adverse cardiac remodeling following myocardial infarction.

Keywords: myocardial infarction; myocardial ischemia-reperfusion injury; CB1 cannabinoid receptor; CB2 cannabinoid receptor; cardiac remodeling.

Funding: this work was supported by the Russian Science Foundation (grant no. 25-25-00595). The chapter “Vasoprotective Effects of CB1 and CB2 Receptor Agonists” and “Conclusion” were prepared with the support of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation 122020300042-4.

For citation: Stepanov I.V., Gorbunov A.S., Maslov L.N. The Role of CB1 and CB2 Cannabinoid Receptors in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: Cardioprotective and Vasculoprotective Effects (a literature review). *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. Published: August 10, 2026. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-3133>

Введение

Высокая смертность при остром инфаркте миокарда (ОИМ) остается одной из ключевых проблем современной кардиологии. Наиболее неблагоприятный прогноз при этом характерен для пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), особенно в случае развития

кардиогенного шока [1]. Несмотря на то, что восстановление кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии достигается примерно в 95% случаев, адекватная перфузия на уровне микроциркуляторного русла восстанавливается далеко не всегда, и в 25–50% случаев сохраняется нарушение кровотока [2]. В этих условиях развивается микроваскулярная обструкция (МВО), которая рассматривается как один из ключевых факторов неблагоприятного ремоделирования миокарда [2]. Реперфузия сама по себе может усиливать повреждение миокарда, вызывая нарушение структуры микрососудов и стимулируя развитие интрамиокардиальных кровоизлияний (ИМК) [3]. Частота ИМК у пациентов с ИМпСТ достигает 37–49% [3, 4], при этом их возникновение тесно связано с последующим неблагоприятным ремоделированием сердца [3]. Как МВО, так и ИМК сопровождаются выраженной воспалительной реакцией [2, 3]. В ее реализации участвуют нейтрофилы, макрофаги, а также CD3⁺ и CD4⁺ Т-лимфоциты, играющие важную роль в реперфузионном повреждении миокарда.

Современные терапевтические подходы остаются недостаточно эффективными в отношении предотвращения развития и прогрессирования кардиогенного шока, возникновения микроциркуляторных нарушений и ИМК [1–3]. Это определяет необходимость поиска новых стратегий кардиопротекции. В последние годы особое внимание привлекают каннабиноиды, способные повышать устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии и обладающие выраженными противовоспалительными свойствами [5].

Цель настоящего обзора: проанализировать данные о роли каннабиноидных рецепторов CB1 и CB2 в формировании устойчивости кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток к ишемически-реперфузионному повреждению.

Методика поиска литературы

Авторы выполнили поиск публикаций в электронных базах данных eLibrary и PubMed. Поиск и анализ литературы проводили с использованием следующих русскоязычных и англоязычных ключевых слов и их комбинаций: «каннабиноидные рецепторы», «эндоканнабиноидная система», «ишемически-реперфузионное повреждение», «инфаркт миокарда», «кардиопротекция», «вазопротекция», «микровазкулярная обструкция», «феномен no-reflow», «ремоделирование миокарда», «фиброз миокарда», «cannabinoid receptors», «endocannabinoid system», «CB1», «CB2», «cannabinoid receptor agonists», «ischemia-reperfusion injury», «myocardial infarction», «cardioprotection», «vasculoprotection», «microvascular obstruction», «no-reflow», «cardiac remodeling» и «myocardial fibrosis». Поиск охватывал период с момента основания используемых баз данных по май 2026 г. Авторы независимо друг от друга проводили анализ заголовков и аннотаций публикаций, после чего выполняли анализ полного текста релевантных исследований. Дополнительно анализировали списки литературы включенных публикаций для выявления исследований, не найденных при первичном поиске.

Авторы руководствовались следующими критериями включения: исследование опубликовано на русском или английском языке; в нем рассматривается роль каннабиноидных рецепторов CB1 и/или CB2 при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда; исследование посвящено кардиопротекторным и вазопротекторным эффектам агонистов каннабиноидных рецепторов, их влиянию на микроциркуляторные нарушения, процессы постинфарктного ремоделирования или молекулярные механизмы кардиопротекции. В настоящий обзор включались преимущественно экспериментальные исследования, а также современные обзорные статьи и систематические обзоры литературы. Исключались тезисы конференций, краткие сообщения в редакцию и публикации, не соответствующие тематике настоящего обзора. Процесс поиска и отбора публикаций представлен на рисунке 1.

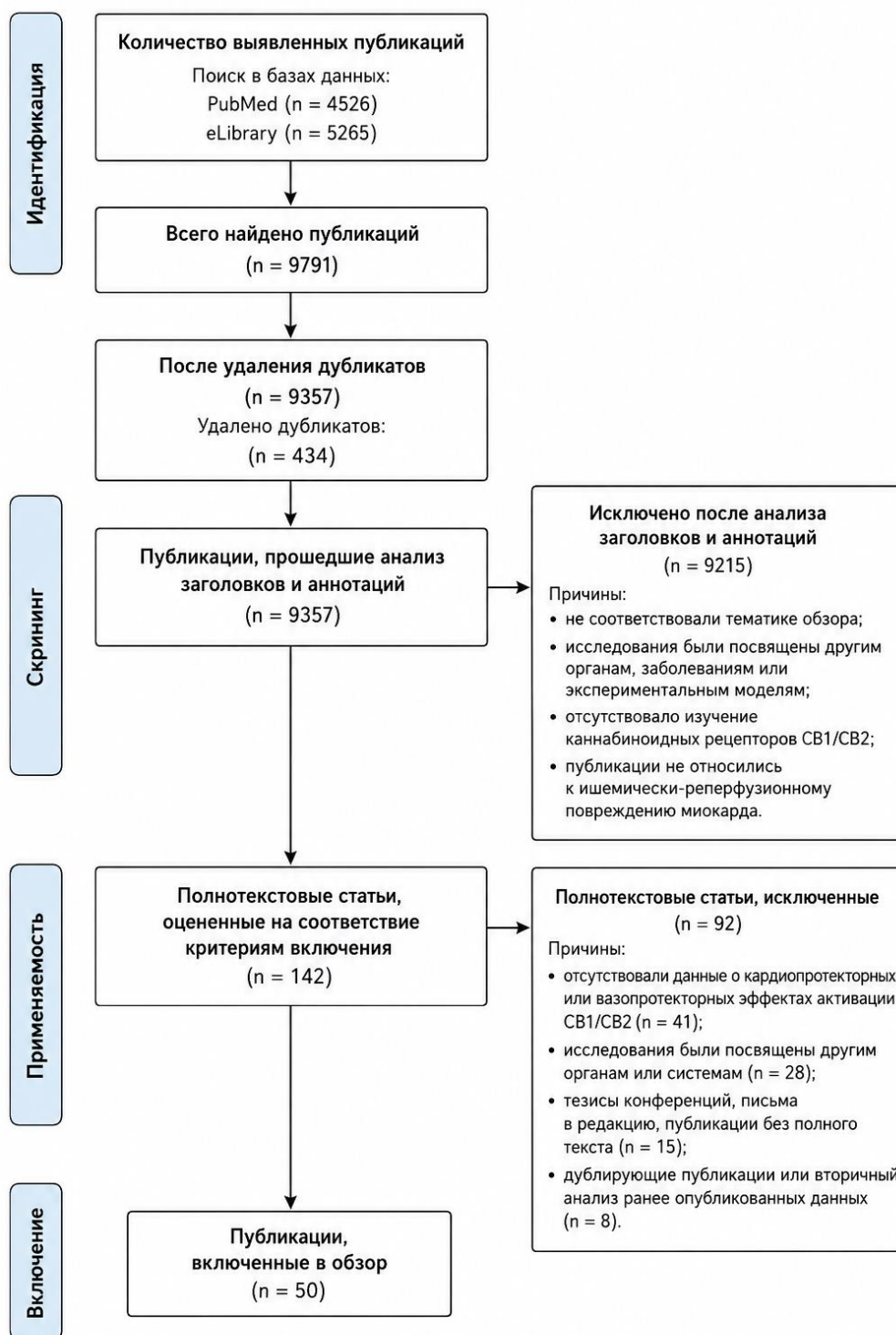


Рис. 1. Процесс поиска и отбора публикаций

Fig. 1. Literature search and selection process

Открытие каннабиноидных рецепторов и эндоканнабиноидов

Изучение каннабиноидной системы началось с идентификации специфических рецепторов. В 1990 г. был клонирован первый каннабиноидный рецептор – CB1 [6]. Он относится к рецепторам, сопряженным с G-белками, содержит семь трансмембранных доменов и состоит из 473 аминокислотных остатков. Рецептор чувствителен к пертуссин-токсину, а его активация приводит к ингибированию форсколин-чувствительной аденилатциклазы. Следовательно, CB1 рецептор принадлежит к $G_{i/o}$ -белок-сопряженным рецепторам. Экспрессия мРНК CB1 впервые была выявлена в головном мозге крыс [6].

В 1993 г. был клонирован второй каннабиноидный рецептор – CB2 [7]. Его экспрессия была обнаружена не только в центральной нервной системе крыс, но и в клетках иммунной системы, включая селезенку, макрофаги и моноциты [7]. Уровень экспрессии CB2 рецепторов варьирует в популяции иммунных клеток и распределяется следующим образом: В-лимфоциты > NK-клетки >> моноциты > нейтрофилы > $CD8^+$ клетки > $CD4^+$ клетки [8]. Как и CB1, CB2 относится к $G_{i/o}$ -сопряженным рецепторам, активация которых сопровождается снижением внутриклеточного уровня цАМФ. Следующим этапом стало открытие эндогенных лигандов. В 1992 г. из головного мозга свиньи был выделен первый эндоканнабиноид – арахидоноилэтаноламид (анандамид) [9], в 1995 г. был открыт 2-арахидоноилглицерол (2-AG) [10], а в 2001 г. идентифицирован эфир 2-AG (ноладин эфир).

Экспрессия каннабиноидов, CB1 и CB2 рецепторов в ткани миокарда

Экспрессия каннабиноидных рецепторов в миокарде была подтверждена в ряде экспериментальных и клинических исследований. мРНК CB1 рецептора была обнаружена в ткани миокарда [8], а последующие работы показали, что кардиомиоциты экспрессируют мРНК как CB1, так и CB2 [11]. В дальнейшем наличие этих рецепторов было подтверждено не только на уровне мРНК, но и

на белковом уровне в сердце мышей [12]. Экспрессия CB1 и CB2 была выявлена также в сердце человека [13] и крысы. Отмечено, что CB2 рецептор преимущественно локализуется в кардиомиоцитах, а кардиомиоциты человека экспрессируют мРНК обоих рецепторов [14], что подтверждается и данными иммуногистохимических исследований [15].

Наряду с рецепторами в ткани миокарда выявлены и эндогенные каннабиноиды. Анандамид и 2-арахидоноилглицерол (2-AG) были обнаружены в миокарде мышей [16], крыс [17] и человека [18]. В экспериментальных моделях ишемии-реперфузии их уровень оказался неоднородным. Так, при окклюзии коронарной артерии (ОКА) в течение 30 мин с последующей реперфузией (24 ч) в миокарде мышей было отмечено повышение содержания как анандамида, так и 2-AG [19]. Однако в другом исследовании изменения уровня анандамида не были выявлены [16], что указывает на возможную зависимость результатов исследования от конкретной модели и условий эксперимента.

Кардиомиоциты обладают способностью к синтезу эндоканнабиноидов. Было показано, что клетки миокарда крыс синтезируют анандамид и 2-AG, а также экспрессируют N-ацилфосфатидилэтаноламин-фосфолипазу D, которая является ключевым ферментом биосинтеза анандамида [20]. Клинические данные подтверждают активацию эндоканнабиноидной системы при ОИМ. У пациентов с инфарктом миокарда уровень 2-AG в инфаркт-связанной коронарной артерии значительно выше, чем в периферической крови (277 и 25 нг/мл), тогда как у контрольных пациентов эти показатели составляют 177 и 29 нг/мл соответственно [19]. Эти данные свидетельствуют об усилении локального синтеза 2-AG в зоне повреждения. В то же время уровень анандамида при ишемии существенно не изменяется [19]. В условиях ишемии-реперфузии изолированные неонатальные кардиомиоциты крыс также демонстрировали повышение содержания анандамида и 2-AG в культуральной среде [21], что указывает на активацию эндоканнабиноидной системы в ответ на клеточный стресс.

Таким образом, кардиомиоциты не только экспрессируют CB1 и CB2 рецепторы, но и обладают функционально активной эндоканнабиноидной системой, способной реагировать на ишемическое повреждение.

Экспрессия каннабиноидов, CB1 и CB2 рецепторов в эндотелиальных клетках

мРНК рецептора CB1 была выявлена в гладкомышечных клетках сосудов человека и эндотелии [22]. В сердце крыс CB1 преимущественно локализуется в эндотелиальных клетках артерий и капилляров [23], что указывает на его потенциальную роль в регуляции коронарной микроциркуляции. Рецептор CB2 был обнаружен не только в кардиомиоцитах, но и в эндотелиальных клетках крупных коронарных артерий [23], что свидетельствует в пользу его участия в сосудистых реакциях и воспалительных процессах в миокарде. Данные, полученные на клеточных моделях, дополняют результаты исследований *in vivo*. Первичные эндотелиальные клетки коронарных артерий человека (HCAECs) экспрессируют CB1 рецептор, тогда как эндотелиальные клетки аорты человека характеризуются преимущественной экспрессией CB2 рецепторов [24].

Эти различия могут отражать функциональную гетерогенность эндотелия в различных сосудистых бассейнах. Вместе с тем показано, что эндотелиальные клетки сосудов человека способны экспрессировать оба типа каннабиноидных рецепторов – CB1 и CB2, а также синтезировать и высвобождать 2-арахидоноилглицерол (2-AG) [22], что указывает на наличие в эндотелии функционально активной эндоканнабиноидной системы, способной участвовать в регуляции сосудистого тонуса и воспалительного ответа.

Кардиопротекторные эффекты агонистов рецепторов CB1 и CB2

Инфаркт-лимитирующее действие каннабиноидов

Кардиопротекторные эффекты каннабиноидов при ишемии-реперфузии подтверждены в различных экспериментальных моделях. Введение агониста

CB1 и CB2 рецепторов HU-210 (0,1 мг/кг) приводило к уменьшению размера инфаркта у крыс при ОКА (45 мин) с последующей реперфузией (120 мин) [25]. Сходные результаты были получены для эндоканнабиноида 2-AG, который повышает устойчивость изолированного сердца к ишемии с низким кровотоком и реперфузией [26]. При этом селективный антагонист CB2 рецептора SR144528 полностью устраняет данный эффект, тогда как блокада CB1 рецептора римонабантом приводит лишь к его частичному ослаблению. Селективные агонисты CB1 и CB2 рецепторов (ACEA и JWH-015) также оказывают защитное действие в условиях ишемии-реперфузии [26], что указывает на участие обоих типов рецепторов в реализации механизмов кардиопротекции.

При использовании модели глобальной ишемии изолированного сердца крысы (в течение 30 мин) с последующей реперфузией (60 мин) агонисты CB1 и CB2 рецепторов анандамид и метанандамид, агонист CB1 рецепторов, уменьшали размер инфаркта, тогда как HU-210, АСРА и JWH-133 в более высоких концентрациях (1 мкмоль/л) не оказывали значимого влияния на изучаемые параметры [27]. Эти данные контрастируют с результатами, согласно которым HU-210 в меньшей концентрации (0,1 мкмоль/л) проявляет выраженное кардиопротекторное действие в модели глобальной ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы [28], что свидетельствует о возможной дозозависимости эффекта.

На клеточном уровне аналогичные закономерности были выявлены в кардиомиоцитах. В изолированных неонатальных кардиомиоцитах крыс каннабиноид Δ -9-тетрагидроканнабинол (THC) снижал высвобождение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), индуцированное гипоксией [11]. Антагонист CB2 рецептора SR144528 полностью устранял этот цитопротективный эффект, тогда как блокада CB1 рецептора римонабантом на него не влияла, что говорит о ведущей роли CB2 рецептора в кардиопротекторном действии THC.

В экспериментах *in vivo* на мышах при ОКА (25 мин) и последующей реперфузии (120 мин) WIN55212-2 (3,5 мг/кг, внутривенно) уменьшал

размер инфаркта на 51% [29]. Этот эффект полностью устранялся антагонистом CB2 рецептора AM630, тогда как антагонист CB1 рецептора AM251 на него не влиял [29]. При использовании другой модели (ОКА 30 мин и реперфузия 24 ч) введение JWH-133 (20 мг/кг) за 5 мин до реперфузии уменьшало размер инфаркта на 40% и снижало уровень тропонина I в сыворотке [30]. Антагонист CB2 рецептора AM630 также устранял данный эффект, что подтверждает ключевую роль CB2 рецептора в повышении устойчивости миокарда к ишемии-реперфузии. В опытах на изолированном сердце крысы при ишемии с низким кровотоком (90 мин) и реперфузии (20 мин) применение ACEA (50 нмоль/л) и JWH-015 (50 нмоль/л) сопровождалось быстрым восстановлением сократительной функции и уменьшением размера инфаркта [23]. Ингибитор NO-синтазы N^G-нитро-L-аргинин полностью устранял эффект ACEA, но не влиял на действие JWH-015 [23], что указывает на различие сигнальных механизмов, опосредующих эффекты CB1 и CB2 рецепторов.

В исследованиях на мышах было показано, что введение JWH-133 (3 мг/кг) за 5 мин до реперфузии при ОКА (60 мин) снижало соотношение размер инфаркта/область риска (РИ/ОР) на 37% [31]. В другой работе HU-308 (в дозе 2 мг/кг, внутрибрюшинно), введенный за 2 ч до ишемии, уменьшал РИ/ОР примерно на 25% при постоянной окклюзии и на 50% – при ишемии-реперфузии за счет активации CB2 рецептора. Антагонист CB2 рецептора AM630 устранял этот эффект. При этом как постоянная ишемия, так и ишемии-реперфузии, сопровождались повышением уровня анандамида и 2-AG в сыворотке крови [19].

Анандамид также обладает выраженными кардиопротекторными свойствами. Его введение (1 мг/кг, внутривенно) за 24 ч до ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) уменьшало размер инфаркта на 47% [32]. Этот эффект устранялся антагонистом CB2 рецептора AM630, но не менялся под действием антагониста CB1 рецептора AM251. Кроме того, анандамид увеличивал уровень белка теплового шока HSP72 в миокарде [32].

При этом особый интерес представляют данные о Δ-9-тетрагидроканнабиноле (ТНС). У мышей при постоянной ОКА (24 ч) введение ТНС (2 мкг/кг) за 2 ч до ишемии способствовало уменьшению размера инфаркта на 23% и снижало уровень тропонина Т [33]. Предварительное введение ТНС за 48 ч до ишемии также уменьшало размер инфаркта на 26%, хотя и не влияло на уровень тропонина Т [33]. Важно отметить, что выраженный инфаркт-лимитирующий эффект наблюдается при крайне низкой дозе препарата (2 мкг/кг) и в отсутствие реперфузии.

Ключевая роль CB2 рецептора в регуляции толерантности сердца к ишемии-реперфузии была подтверждена на других моделях. У крыс при ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) введение JWH-133 (20 мг/кг, внутривенно) за 5 мин до ишемии уменьшало размер инфаркта на 47%, тогда как антагонист CB2 рецептора AM630 устранял этот эффект [34]. В опытах на изолированном сердце крысы JWH-133 (100 нмоль/л) улучшал восстановление сократительной функции и коронарного кровотока, а также уменьшал размер инфаркта, при этом AM630 полностью блокировал эти эффекты [35]. На другой модели HU-210 (1 мкмоль/л), введенный на начальном этапе реперфузии, снижал показатель РИ/ОР на 36% [36]. Агонист CB2 рецепторов AM1241 также демонстрировал выраженные кардиопротекторные свойства. Его введение (3 или 6 мг/кг, внутрибрюшинно) до ишемии дозозависимо уменьшало размер инфаркта, снижало уровень тропонина I и креатинкиназы-MB. В опытах на изолированном сердце ТНС (1 мкмоль/л), введенный до ишемии и в начале фазы реперфузии, улучшал восстановление сократительной функции миокарда [37]. В другой работе AM1241 (6 мг/кг) улучшал функцию желудочков сердца *in vivo* и снижал уровень маркеров повреждения кардиомиоцитов: креатинкиназы-MB, тропонина I, а также уменьшал размер инфаркта. В экспериментах на культуре клеток H9c2 (10 мкмоль/л) AM1241 повышал устойчивость клеток к гипоксии/реоксигенации [38]. У мышей JWH-133 уменьшал размер инфаркта и улучшал насосную функцию сердца, тогда как AM630 блокировал эти эффекты [12].

Таким образом, совокупность представленных данных свидетельствует о том, что активация каннабиноидных рецепторов, прежде всего CB2, повышает устойчивость миокарда к ишемии-реперфузии.

Каннабиноиды предотвращают развитие неблагоприятного ремоделирования сердца

Экспериментальные данные указывают на то, что каннабиноиды способны влиять не только на размер инфаркта, но и на процессы постинфарктного ремоделирования миокарда. На модели постоянной ОКА у крыс длительное введение агониста CB1 и CB2 рецепторов HU-210 (50 мкг/кг/сут) в течение 12 нед. сопровождалось увеличением систолического давления в левом желудочке и скорости его сокращения. Селективный антагонист CB1 рецептора AM-251 (0,5 мг/кг/сут) не оказывал влияния на эти показатели [39]. Эти данные свидетельствуют о том, что хроническая активация каннабиноидных рецепторов способствует ослаблению неблагоприятного постинфарктного ремоделирования. В исследованиях на мышах было показано, что активация CB2 рецепторов препятствует развитию кардиофиброза. При постоянной ОКА введение агониста CB2 рецепторов AM1241 (20 мг/кг/сут, внутривентрикулярно) в течение 7 дней приводило к уменьшению выраженности сердечной недостаточности и снижению степени миокардиального фиброза [40].

Влияние каннабиноидов на гипертрофию кардиомиоцитов было подтверждено в экспериментах *in vitro*. Так, эндотелин-1 индуцировал гипертрофию изолированных кардиомиоцитов крыс [41], тогда как агонист каннабиноидных рецепторов R-метанандамид препятствовал развитию этого процесса. Антагонист CB2 рецепторов AM630 устранял антигипертрофический эффект указанного каннабиноида, в то время как антагонист CB1 рецепторов AM251 на него не влиял. Селективный агонист CB2 рецепторов JWH-133 ингибировал гипертрофию кардиомиоцитов [41], что указывает на ведущую роль CB2 рецепторов в регуляции роста клеток. У обычных мышей и

нокаутных особей по CB2 рецептору (CB2^{-/-}) при ишемии-реперфузии (ОКА 60 мин и реперфузия 7 сут) развивалось неблагоприятное постинфарктное ремоделирование, однако в отсутствие CB2 рецептора наблюдался более выраженный миокардиальный фиброз и прогрессирование сердечной недостаточности с дилатацией полости левого желудочка [42]. В другой работе было показано, что введение каннабиноида AM1241 (20 мг/кг/сут, внутривентрикулярно) в течение 7 дней при постоянной ишемии снижает экспрессию коллагена I и III типов, уменьшает выраженность фиброза миокарда, что сопровождается увеличением фракции выброса левого желудочка. Антагонист CB2 рецепторов AM630 полностью устранял эти эффекты [43].

Таким образом, совокупность экспериментальных данных свидетельствует о том, что активация CB2 рецепторов играет ключевую роль в ограничении неблагоприятного ремоделирования миокарда.

Роль эндоканнабиноидов в регуляции устойчивости сердца к ишемии-реперфузии

Эндогенные каннабиноиды являются важным компонентом механизма кардиопротекции при ишемии-реперфузии, на модели постоянной ОКА у крыс выживаемость после 2-часовой ишемии составляла 70% [44]. Предварительное введение антагониста CB1 рецептора римонабанта в дозе 3 мг/кг снижало этот показатель до 36% [44]. Аналогичные результаты были получены в работе Rudz R., et al. [45], что указывает на протекторную роль эндогенных агонистов CB1 рецептора. В эксперименте на изолированном сердце крысы при регионарной ишемии (60 мин) и реперфузии антагонист CB1 рецепторов AM251 (в дозе 1 мкмоль/л) увеличивал частоту и продолжительность желудочковой фибрилляции, тогда как антагонист CB2 рецептора AM630 не влиял на частоту аритмий [46]. Эти данные подтверждают участие CB1 рецептора в механизмах кардиопротекции при ишемически-реперфузионном повреждении сердца. У CB2-нокаутных мышей при постоянной ишемии (24 ч) отсутствие CB2

рецептора приводит к увеличению размера инфаркта и более выраженному нарушению сократительной функции миокарда по сравнению с обычными мышами.

Кардиопротекторное значение эндоканнабиноидов подтверждается в модели теплового стресса. У крыс воздействие температуры 42 °С в течение 15 мин с последующей изоляцией сердца через 24 ч и ОКА (30 мин) с реперфузией (120 мин) приводило к снижению показателя РИ/ОР на 60% [47]. При этом предварительное введение римонабанта в концентрации 1 мкмоль/л *in vitro* не влияло на размер инфаркта и не устраняло защитный эффект теплового стресса. Напротив, антагонист CB2 рецептора SR144528 (1 мкмоль/л) полностью блокировал его инфаркт-лимитирующее действие. Аналогичный эффект наблюдается при применении ингибитора NO-синтазы L-NAME, который также устраняет кардиопротекторный эффект теплового стресса [47]. Эти данные указывают, что тепловой стресс индуцирует синтез оксида азота (NO) и эндогенных агонистов CB2 рецепторов в миокарде, что повышает устойчивость сердца к ишемии-реперфузии.

В модели отсроченного preconditionирования у крыс предварительное введение донора NO нитроглицерина в дозе 0,15 мг/ч/кг в течение 24 ч до ОКА приводило к снижению размера инфаркта на 33% [17]. Этот эффект устранялся селективным антагонистом CB1 рецептора AM-251, но не менялся при блокаде CB2 рецептора AM-630. Одновременно нитроглицерин вызывал двукратное увеличение содержания 2-AG в миокарде без влияния на уровень анандамида [17].

Дистантное preconditionирование, вызванное окклюзией брыжеечной артерии (15 мин) с последующей реперфузией (15 мин), сопровождается выраженным кардиопротекторным эффектом. У крыс при ОКА (30 мин) и реперфузии (120 мин) дистантное preconditionирование уменьшало размер инфаркта в 2 раза [48]. Селективный антагонист CB1 рецептора AM251 (1 мг/кг) не влиял на этот эффект, тогда как антагонист CB2 рецептора AM630 (1 мг/кг) полностью его устранял [48]. У мышей «дикого типа» и нокаутных

CB2^(-/-) особей при ОКА (60 мин) и реперфузии (24 ч, 3 сут, 4 нед.) отсутствие CB2 рецептора приводило к увеличению показателя РИ/ОР на 30% по сравнению с контрольной группой [31]. Таким образом, эндогенные агонисты CB1 и CB2 рецепторов участвуют в формировании кардиопротекторных эффектов, реализуемых при прекондиционировании и посткондиционировании, а также при тепловом стрессе и в целом повышают устойчивость миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению.

Вазопротективные эффекты агонистов рецепторов CB1 и CB2

Наряду с прямым кардиопротекторным действием, каннабиноиды оказывают выраженное влияние на сосудистое звено при ишемии-реперфузии. На модели изолированного сердца крысы ишемия с низким кровотоком (1 мл/мин, 30 мин) с последующей реперфузией (20 мин) приводила к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации, индуцированной серотонином, при сохранении эндотелий-независимой вазодилатации в ответ на нитропруссид натрия [49]. Ишемическое прекондиционирование полностью устраняло этот неблагоприятный эффект. При этом антагонист CB1 рецептора римонабант и антагонист CB2 рецептора SR144528 нивелировали вазопротективный эффект ишемического прекондиционирования [49]. На другой модели использовали изолированные сердца 20-недельных крыс линии Zucker с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Глобальная ишемия (45 мин) с последующей реперфузией (60 мин) сопровождалась нарушением коронарной гемодинамики [50]. Предварительное введение агониста CB1 и CB2 рецепторов WIN 55,212-2 (1 мг/кг, внутривенно) до изоляции сердца не влияло на восстановление сократительной функции, однако приводило к улучшению коронарной перфузии [50]. Этот эффект полностью устранялся при предварительном введении селективного антагониста CB1 рецептора AM251 (1 мг/кг) и селективного антагониста CB2 рецептора AM630 (1 мг/кг) [50], что свидетельствует о вовлечении обоих типов рецепторов в регуляцию сосудистого тонуса. Таким образом, активация CB1 и CB2 рецепторов

способствует сохранению эндотелиальной функции и оказывает вазопротекторное действие в условиях ишемии-реперфузии сердца.

Основные экспериментально подтвержденные эффекты активации каннабиноидных рецепторов CB1 и CB2 при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда представлены в таблице.

Таблица. Основные кардиопротекторные и вазопротекторные эффекты активации каннабиноидных рецепторов CB1 и CB2 при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда

Table. Principal cardioprotective and vasculoprotective effects of CB1 and CB2 cannabinoid receptor activation in myocardial ischemia-reperfusion injury

Параметр	CB ₁	CB ₂
 Размер инфаркта	Противоречивые экспериментальные данные	↓ Инфаркт-лимитирующий эффект
 Гибель кардиомиоцитов	Противоречивые экспериментальные данные	↓ Некроз, апоптоз
 Воспалительная реакция	Противоречивые экспериментальные данные	↓ Воспалительная реакция
 Эндотелиальная функция	Неоднозначное влияние	↓ Эндотелиальная дисфункция
 Микроциркуляция	Недостаточно экспериментальных данных	↓ Микроваскулярная обструкция, феномен <i>no-reflow</i>
 Ремоделирование миокарда	Недостаточно экспериментальных данных	↓ Фиброз, постинфарктное ремоделирование
 Эндогенная кардиопротекция	Участие в ишемическом preconditionировании	Участие в ишемическом и дистантном ишемическом preconditionировании, postconditionировании
 Терапевтический потенциал	Требуется дальнейшего изучения	Перспективная терапевтическая мишень

Примечание: ↑ - усиление эффекта, ↓ - уменьшение эффекта.

Как следует из данных, приведенных в таблице, кардиопротекторные и вазопротекторные эффекты активации каннабиноидных рецепторов существенно зависят от их подтипа. В отличие от рецепторов CB1, для которых

полученные экспериментальные данные остаются неоднозначными и во многом зависят от особенностей экспериментальной модели, активация рецепторов CB2 в большинстве исследований сопровождается инфаркт-лимитирующим, противовоспалительным и вазопротекторным действием, а также уменьшением выраженности неблагоприятного постинфарктного ремоделирования миокарда. Совокупность имеющихся данных позволяет рассматривать рецепторы CB2 в качестве наиболее перспективной фармакологической мишени для профилактики ишемически-реперфузионного повреждения миокарда.

Заключение

Представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о важной роли эндоканнабиноидной системы в процессах адаптации миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению, а также в регуляции постинфарктного ремоделирования сердца. Современные экспериментальные исследования существенно расширили представления о молекулярных механизмах кардиопротекции и вазопротекции, связанных с активацией каннабиноидных рецепторов, а также об их участии в реализации эндогенных защитных механизмов, включая ишемическое и дистантное ишемическое preconditioning, postconditioning и адаптацию к тепловому стрессу.

Несмотря на значительный объем накопленных экспериментальных данных, клинические исследования, посвященные фармакологическому воздействию на каннабиноидные рецепторы при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда, остаются немногочисленными. Это определяет необходимость дальнейшего изучения молекулярных механизмов действия рецепторов CB1 и CB2, разработки селективных агонистов и антагонистов этих рецепторов, а также проведения тщательно спланированных клинических исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности

препаратов, избирательно воздействующих на каннабиноидные рецепторы, при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда.

Литература / References

1. Пантелеев О.О., Рябов В.В. Кардиогенный шок: что нового? *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;36(4):45–51. DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51) EDN: [TGEJXO](https://www.edn.net/TGEJXO)
Panteleev O.O., Ryabov V.V. Cardiogenic shock: What's new? *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2022;36(4):45–51. (In Russ). DOI: [10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51](https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-45-51) EDN: [TGEJXO](https://www.edn.net/TGEJXO)
2. Ryabov V.V., Maslov L.N., Vyshlov E.V., et al. Ferroptosis, a Regulated Form of Cell Death, as a Target for the Development of Novel Drugs Preventing Ischemia/Reperfusion of Cardiac Injury, Cardiomyopathy and Stress-Induced Cardiac Injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25:897. DOI: [10.3390/ijms25020897](https://doi.org/10.3390/ijms25020897) EDN: [GUHALT](https://www.edn.net/GUHALT)
3. Zavadovsky K.V., Ryabov V.V., Vyshlov E.V., et al. Intra-myocardial hemorrhage and cardiac microvascular injury in ischemia/reperfusion. A systematic review of current evidences. *Curr. Probl. Cardiol.* 2025;50:102918. DOI: [10.1016/j.cpcardiol.2024.102918](https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102918) EDN: [DQONUY](https://www.edn.net/DQONUY)
4. Алексеева Ю.В., Вышлов Е.В., Павлюкова Е.Н. и др. Влияние различных типов микрососудистого повреждения на функцию левого желудочка у пациентов с первичным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Кардиология*. 2021;61(5):23–31. DOI: [10.18087/cardio.2021.5.n1500](https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1500) EDN: [ROQNIW](https://www.edn.net/ROQNIW)
Alekseeva Y.V., Vyshlov E.V., Pavlyukova E.N., et al. Impact of microvascular injury various types on function of left ventricular in patients with primary myocardial infarction with ST segment elevation. *Kardiologiia*. 2021;61:23–31. (In Russ). DOI: [10.18087/cardio.2021.5.n1500](https://doi.org/10.18087/cardio.2021.5.n1500) EDN: [ROQNIW](https://www.edn.net/ROQNIW)

5. Maslov L.N., Khaliulin I., Zhang Y., et al. Prospects for Creation of Cardioprotective Drugs Based on Cannabinoid Receptor Agonists. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2016;21:262–272. DOI: [10.1177/1074248415612593](https://doi.org/10.1177/1074248415612593) EDN: [WTAJCH](https://www.ednlive.com/doi/10.1177/1074248415612593)
6. Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J., et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*. 1990;346:561–564. DOI: [10.1038/346561a0](https://doi.org/10.1038/346561a0)
7. Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*. 1993;365:61–65. DOI: [10.1038/365061a0](https://doi.org/10.1038/365061a0)
8. Galiègue S., Mary S., Marchand J., et al. Expression of Central and Peripheral Cannabinoid Receptors in Human Immune Tissues and Leukocyte Subpopulations. *Eur. J. Biochem.* 1995;232:54–61. DOI: [10.1111/j.1432-1033.1995.tb20780.x](https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1995.tb20780.x)
9. Devane W.A., Hanuš L., Breuer A., et al. Isolation and Structure of a Brain Constituent That Binds to the Cannabinoid Receptor. *Science*. 1992;258:1946–1949. DOI: [10.1126/science.1470919](https://doi.org/10.1126/science.1470919)
10. Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanus L., et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.* 1995;50:83–90. DOI: [10.1016/0006-2952\(95\)00109-D](https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)00109-D)
11. Shmest Y.A., Goncharov I., Eichler M., et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol protects cardiac cells from hypoxia via CB2 receptor activation and nitric oxide production. *Mol. Cell. Biochem.* 2006;283:75-83. DOI: [10.1007/s11010-006-2346-y](https://doi.org/10.1007/s11010-006-2346-y) EDN: [MCSICH](https://www.ednlive.com/doi/10.1007/s11010-006-2346-y)
12. Qian L., Zhang S., Lin C., et al. Depression exacerbates myocardial ischemia-reperfusion injury in mice via CNR2 gene and MIF-AMPK signaling pathway. *Int. J. Cardiol.* 2024;416:132505. DOI: [10.1016/j.ijcard.2024.132505](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2024.132505)
13. Duerr G.D., Heinemann J.C., Kley J., et al. Myocardial maladaptation to pressure overload in CB2 receptor-deficient mice. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2019;133:86–98. DOI: [10.1016/j.yjmcc.2019.06.003](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.06.003)

14. Möhnle P., Schütz S.V., Schmidt M., et al. MicroRNA-665 is involved in the regulation of the expression of the cardioprotective cannabinoid receptor CB2 in patients with severe heart failure. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014;451:516–521. DOI: [10.1016/j.bbrc.2014.08.008](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.08.008)
15. Piotrowska Ż., Niezgoda M., Łebkowski W., et al. Sex differences in distribution of cannabinoid receptors (CB1 and CB2), S100A6 and CacyBP/SIP in human ageing hearts. *Biol. Sex Differ.* 2018;9:50. DOI: [10.1186/s13293-018-0209-3](https://doi.org/10.1186/s13293-018-0209-3)
16. Schloss M.J., Horckmans M., Guillaumat-Prats R., et al. 2-Arachidonoylglycerol mobilizes myeloid cells and worsens heart function after acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Res.* 2019;115:602–613. DOI: [10.1093/cvr/cvy242](https://doi.org/10.1093/cvr/cvy242)
17. Wagner J.A., Abesser M., Harvey-White J., Ertl G. 2-Arachidonoylglycerol Acting on CB1 Cannabinoid Receptors Mediates Delayed Cardioprotection Induced by Nitric Oxide in Rat Isolated Hearts. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006;47:650–655. DOI: [10.1097/01.fjc.0000211752.08949.eb](https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000211752.08949.eb)
18. Duerr G.D., Heinemann J.C., Dunkel S., et al. Myocardial hypertrophy is associated with inflammation and activation of endocannabinoid system in patients with aortic valve stenosis. *Life Sci.* 2013;92:976–983. DOI: [10.1016/j.lfs.2013.03.014](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.03.014)
19. Wang P.-F., Jiang L.-S., Bu J., et al. Cannabinoid-2 Receptor Activation Protects Against Infarct and Ischemia-Reperfusion Heart Injury. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2012;59:301–307. DOI: [10.1097/FJC.0b013e3182418997](https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3182418997)
20. Liu X., Zhang D., Dong X., et al. Pharmacological activation of CB2 receptor protects against ethanol-induced myocardial injury related to RIP1/RIP3/MLKL-mediated necroptosis. *Mol. Cell. Biochem.* 2020;474:1–14. DOI: [10.1007/s11010-020-03828-1](https://doi.org/10.1007/s11010-020-03828-1)
21. Sun H.-J., Lu Y., Wang H.-W., et al. Activation of Endocannabinoid Receptor 2 as a Mechanism of Propofol Pretreatment-Induced Cardioprotection against Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2017;2017:2186383. DOI: [10.1155/2017/2186383](https://doi.org/10.1155/2017/2186383)

22. Sugiura T., Kodaka T., Nakane S., et al. Detection of an Endogenous Cannabimimetic Molecule, 2-Arachidonoylglycerol, and Cannabinoid CB1 Receptor mRNA in Human Vascular Cells: Is 2-Arachidonoylglycerol a Possible Vasomodulator? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998;243:838–843. DOI: [10.1006/bbrc.1998.8187](https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8187)
23. Lépiciér P., Lagneux C., Sirois M.G., Lamontagne D. Endothelial CB1-receptors limit infarct size through NO formation in rat isolated hearts. *Life Sci.* 2007;81:1373–1380. DOI: [10.1016/j.lfs.2007.08.042](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.08.042)
24. Stanley C.P., Hind W.H., Tufarelli C., O'Sullivan S.E. The endocannabinoid anandamide causes endothelium-dependent vasorelaxation in human mesenteric arteries. *Pharmacol. Res.* 2016;113:356–363. DOI: [10.1016/j.phrs.2016.08.028](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.08.028)
25. Ugdyzhekova D.S., Krylatov A.V., Bernatskaya N.A., et al. Activation of Cannabinoid Receptors Decreases the Area of Ischemic Myocardial Necrosis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2002;133:125–126. DOI: [10.1023/A:1015526217332](https://doi.org/10.1023/A:1015526217332)
26. Lépiciér P., Bouchard J., Lagneux C., Lamontagne D. Endocannabinoids protect the rat isolated heart against ischaemia. *Br. J. Pharmacol.* 2003;139:805–815. DOI: [10.1038/sj.bjp.0705313](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705313)
27. Underdown N.J., Hiley C.R., Ford W.R. Anandamide reduces infarct size in rat isolated hearts subjected to ischaemia-reperfusion by a novel cannabinoid mechanism. *Br. J. Pharmacol.* 2005;146:809–816. DOI: [10.1038/sj.bjp.0706391](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706391)
28. Lasukova O.V., Maslov L.N., Ermakov S.Y., et al. Role of cannabinoid receptors in regulation of cardiac tolerance to ischemia and reperfusion. *Biol. Bull.* 2008;35:404–410. DOI: [10.1134/S1062359008040134](https://doi.org/10.1134/S1062359008040134)
29. Di Filippo C., Rossi F., Rossi S., D'Amico M. Cannabinoid CB2 receptor activation reduces mouse myocardial ischemia-reperfusion injury: involvement of cytokine/chemokines and PMN. *J. Leukoc. Biol.* 2004;75:453–459. DOI: [10.1189/jlb.0703303](https://doi.org/10.1189/jlb.0703303)
30. Montecucco F., Lenglet S., Braunersreuther V., et al. CB2 cannabinoid receptor activation is cardioprotective in a mouse model of ischemia/reperfusion. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009;46:612–620. DOI: [10.1016/j.yjmcc.2008.12.014](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.12.014)

31. Defer N., Wan J., Souktani R., et al. The cannabinoid receptor type 2 promotes cardiac myocyte and fibroblast survival and protects against ischemia/reperfusion-induced cardiomyopathy. *FASEB J.* 2009;23:2120–2130. DOI: [10.1096/fj.09-129478](https://doi.org/10.1096/fj.09-129478)
32. Li Q., Shi M., Li B. Anandamide enhances expression of heat shock protein 72 to protect against ischemia-reperfusion injury in rat heart. *J. Physiol. Sci.* 2013;63:47–53. DOI: [10.1007/s12576-012-0228-5](https://doi.org/10.1007/s12576-012-0228-5)
33. Waldman M., Hochhauser E., Fishbein M. An ultra-low dose of tetrahydrocannabinol provides cardioprotection. *Biochem. Pharmacol.* 2013;85:1626–1633. DOI: [10.1016/j.bcp.2013.03.014](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.03.014)
34. Li Q., Wang F., Zhang Y.-M., et al. Activation of Cannabinoid Type 2 Receptor by JWH133 Protects Heart Against Ischemia/Reperfusion-Induced Apoptosis. *Cell. Physiol. Biochem.* 2013;31:693–702. DOI: [10.1159/000350088](https://doi.org/10.1159/000350088)
35. Li Q., Guo H., Maslov L.N., et al. Mitochondrial permeability transition pore plays a role in the cardioprotection of CB2 receptor against ischemia-reperfusion injury. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2014;92:205–214. DOI: [10.1139/cjpp-2013-0293](https://doi.org/10.1139/cjpp-2013-0293)
36. Gorbunov A.S., Maslov L.N., Tsibulnikov S.Y., et al. CB-Receptor Agonist HU-210 Mimics the Postconditioning Phenomenon of Isolated Heart. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016;162:27-29. DOI: [10.1007/s10517-016-3536-6](https://doi.org/10.1007/s10517-016-3536-6)
37. Banaszkiwicz M., Tarwacka P., Krzywonos-Zawadzka A., et al. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) Improves Ischemia/Reperfusion Heart Dysfunction and Might Serve as a Cardioprotective Agent in the Future Treatment. *Front. Biosci. (Landmark Ed).* 2022;27(4):114. DOI: [10.31083/j.fbl2704114](https://doi.org/10.31083/j.fbl2704114)
38. Zhang M., Tian Q., Liu J. Cannabinoid Receptor-2 agonist AM1241 Attenuates Myocardial Ischemia-Reperfusion-Induced Oxidative Stress in Rats via Nrf2/HO-1 Pathway. *Med. Princ. Pract.* 2024;1–10. DOI: [10.1159/000540751](https://doi.org/10.1159/000540751)
39. Wagner J.A., Hu K., Karcher J., et al. CB 1 cannabinoid receptor antagonism promotes remodeling and cannabinoid treatment prevents endothelial dysfunction

- and hypotension in rats with myocardial infarction. *Br. J. Pharmacol.* 2003;138:1251–1258. DOI: [10.1038/sj.bjp.0705156](https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705156)
40. Wang Y., Ma S., Wang Q., et al. Effects of cannabinoid receptor type 2 on endogenous myocardial regeneration by activating cardiac progenitor cells in mouse infarcted heart. *Sci. China Life Sci.* 2014;57:201–208. DOI: [10.1007/s11427-013-4604-z](https://doi.org/10.1007/s11427-013-4604-z)
 41. Lu Y., Akinwumi B.C., Shao Z., Anderson H.D. Ligand Activation of Cannabinoid Receptors Attenuates Hypertrophy of Neonatal Rat Cardiomyocytes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2014;64:420–430. DOI: [10.1097/FJC.0000000000000134](https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000134)
 42. Duerr G.D., Heinemann J.C., Gestrich C., et al. Impaired border zone formation and adverse remodeling after reperfused myocardial infarction in cannabinoid CB2 receptor deficient mice. *Life Sci.* 2015;138:8–17. DOI: [10.1016/j.lfs.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.11.005)
 43. Li X., Han D., Tian Z., et al. Activation of Cannabinoid Receptor Type II by AM1241 Ameliorates Myocardial Fibrosis via Nrf2-Mediated Inhibition of TGF- β 1/Smad3 Pathway in Myocardial Infarction Mice. *Cell. Physiol. Biochem.* 2016;39:1521–1536. DOI: [10.1159/000447855](https://doi.org/10.1159/000447855)
 44. Wagner J.A., Hu K., Bauersachs J., et al. Endogenous cannabinoids mediate hypotension after experimental myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001;38:2048–2054. DOI: [10.1016/S0735-1097\(01\)01671-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01671-0)
 45. Rudz R., Schlicker E., Baranowska U., et al. Acute Myocardial Infarction Inhibits the Neurogenic Tachycardic and Vasopressor Response in Rats via Presynaptic Cannabinoid Type 1 Receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012;343:198–205. DOI: [10.1124/jpet.112.196816](https://doi.org/10.1124/jpet.112.196816)
 46. Andrag E., Curtis M.J. Feasibility of targeting ischaemia-related ventricular arrhythmias by mimicry of endogenous protection by endocannabinoids. *Br. J. Pharmacol.* 2013;169:1840–1848. DOI: [10.1111/bph.12252](https://doi.org/10.1111/bph.12252)

47. Joyeux M. Endocannabinoids are implicated in the infarct size-reducing effect conferred by heat stress preconditioning in isolated rat hearts. *Cardiovasc. Res.* 2002;55:619–625. DOI: [10.1016/S0008-6363\(02\)00268-7](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(02)00268-7)
48. Hajrasouliha A.R., Tavakoli S., Ghasemi M., et al. Endogenous cannabinoids contribute to remote ischemic preconditioning via cannabinoid CB2 receptors in the rat heart. *Eur. J. Pharmacol.* 2008;579:246–252. DOI: [10.1016/j.ejphar.2007.09.034](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.09.034)
49. Bouchard J.-F., Lépicier P., Lamontagne D. Contribution of endocannabinoids in the endothelial protection afforded by ischemic preconditioning in the isolated rat heart. *Life Sci.* 2003;72:1859–1870. DOI: [10.1016/S0024-3205\(02\)02474-8](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(02)02474-8)
50. González C., Herradón E., Abalo R., et al. Cannabinoid/agonist WIN 55,212-2 reduces cardiac ischaemia-reperfusion injury in Zucker diabetic fatty rats: role of CB2 receptors and iNOS/eNOS. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2011;27:331–340. DOI: [10.1002/dmrr.1176](https://doi.org/10.1002/dmrr.1176)

Информация о вкладе авторов

Степанов И.В. – поиск и анализ литературных источников, оформление и доработка окончательного варианта статьи; Горбунов А.С. – составление плана статьи, редакционная и научная правка статьи; Маслов Л.Н. – поиск и анализ литературных источников, составление плана статьи, написание первоначального варианта статьи.

Information on author contributions

Stepanov I.V. – literature sources search and analysis, formatting and finalizing the final version of the article; Gorbunov A.S. – developing the article outline, editorial and scientific revision of the article; Maslov L.N. – literature sources search and analysis, developing the article outline, writing the initial draft of the article.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Степанов Иван Вадимович, канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением, врач-патологоанатом, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: i_v_stepanov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8543-6027>

Горбунов Александр Сергеевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: gas@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5890-071X>

Маслов Леонид Николаевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

Information about the authors

Ivan V. Stepanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathological Department, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: i_v_stepanov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8543-6027>

Alexander S. Gorbunov, Cand. Sci. (Med.), Senior Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: gas@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5890-071X>

Leonid N. Maslov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

Поступила 19.06.2026;
рецензия получена 06.07.2026;
принята к публикации 29.07.2026.

Received 19.06.2026;
review received 06.07.2026;
accepted for publication 29.07.2026.