

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ І МОРФОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ СИНУСОЇДІВ ПЕЧІНКИ БІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ЧОТИРЬОХ І ВОСЬМИ ТИЖНІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВПЛИВУ 10% ОЛІЇ КАНАБІДІОЛУ

М.М. Шевчук^{1,2}, Л.І. Волос¹

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

²Комунальний заклад Львівської обласної ради «Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи», м. Львів, Україна

Ключові слова: канабідіол, КБД, CBD, печінка, щури, синусоїди, гістологія, морфометрія.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 2 (114). С. 109-116.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.2.114.2025.18

E-mail: mukola.shev4yk@gmail.com



Резюме. Канабідіол (КБД) є непсихоактивним фітоканабіноїдом конопель *Cannabis sativa*, характеризується широким спектром можливих терапевтичних ефектів, включаючи протисудомні, протизапальні, антиоксидантні, анкіолітичні, нейропротекторні та інші властивості.

Мета дослідження – встановити морфологічні особливості і провести порівняльний морфометричний аналіз синусоїдів печінки білих щурів після чотирьох і восьми тижнів експериментального впливу 10% олії канабідіолу.

Матеріал і методи. Дослідження проводили з використанням 40 статевозрілих білих нелінійних щурів-самців масою 180-230 г, вік яких на початок експерименту склав 5–7 місяців. Основна група експерименту була розподілена на дві підгрупи (серії) щурів по 14 особин. Щурам першої серії впродовж чотирьох тижнів 1 раз на добу щоденно перорально крапельно в дозі 10 мг/кг/добу вводили 10% олію канабідіолу. Щурам другої серії впродовж восьми тижнів (довготривалий хронічний вплив КБД) 1 раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію канабідіолу в дозі 10 мг/кг/добу. Контрольну групу склали 12 статевозрілих білих щурів-самців (по 6 особин) для порівняння двох серій експериментального дослідження. Всі експерименти, а також утримання, догляд, годування, маркування та евтаназію здійснювали з дотриманням вимог Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорсткого поводження». Матеріалом морфологічних досліджень слугувала тканина печінки. Проводили морфологічне дослідження синусоїдів печінкової часточки і морфометричне дослідження середніх показників діаметрів синусоїдів зі статистичним обрахунком. Використовували критерії достовірності Пірсона (χ^2), Манна-Уїтні (U), t-критерій Вілкоксона, Мак-Немара р (McN). Різниця вважалася статистично значущою при мінімальному рівні значимості $p < 0,05$.

Результати. Проведене морфологічне дослідження дозволило встановити, що макроскопічна будова і мікроскопічна організація печінкової часточки збережена і не зазнавала гістопатологічних змін за умов експериментального впливу 10% олії КБД (10 мг/кг/добу) як дієтичної добавки впродовж чотирьох і восьми тижнів. Порівняльна характеристика морфометричних показників синусоїдних гемокапілярів печінки після чотирьох і восьми тижнів експерименту продемонструвала, що середній показник діаметра синусоїдів після чотирьох тижнів достовірно не відрізнявся від контрольної групи ($p = 0,59$). В експериментальній серії після восьми тижнів впливу КБД, тобто після довготривалого застосування канабіноїду, середній діаметр синусоїдів складав $(9,72 \pm 0,33)$ мкм і вірогідно відрізнявся від контрольної групи ($p < 0,05$) і експериментальної серії після чотирьох тижнів впливу КБД. Статистичні обрахунки одиничних і множинних дилатованих і гіперемованих синусоїдів у відповідних серіях, порівняння їх з контрольною групою і в динаміці свідчать про те, що наявні одиничні дилатовані і повнокровні синусоїди в обох серіях відрізнялися від контрольної групи. Достовірність різниці за критерієм Пірсона (χ^2) відповідала значенню

Оригінальні дослідження

$p=0,56$ в серії після чотирьох тижнів впливу КБД і $p=0,003$ у серії після восьми тижнів впливу КБД. Множинні дилатовані і повнокровні синусоїди спостерігалися тільки в серії експерименту після восьми тижнів впливу КБД, що свідчить про ефект вазодилатації КБД і підвищення кровотоку після довготривалого застосування канабіноїду.

Висновки. Результати морфологічного і морфометричного аналізу синусоїдів печінки після чотирьох і восьми тижнів експериментального впливу КБД вказують про безпечність застосування 10% олії КБД у дозі 10 мг/кг/добу.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF MORPHOLOGICAL AND MORPHOMETRIC PARAMETERS OF LIVER SINUSOIDS OF WHITE RATS AFTER 4 AND 8 WEEKS OF EXPERIMENTAL EXPOSURE TO 10% CANNABIDIOL OIL

M.M. Shevchuk, L.I. Volos

Key words: Cannabidiol, CBD, liver, rats, sinusoids, histology, morphometry.

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 2 (114). P. 109-116.

Resume. Cannabidiol (CBD) is a non-psychoactive phytocannabinoid of *Cannabis sativa*, characterized by a wide range of possible therapeutic effects, including anticonvulsant, anti-inflammatory, antioxidant, anxiolytic, neuroprotective and other properties.

The **aim** of the study was to establish morphological features and conduct a comparative morphometric analysis of liver sinusoids of white rats after 4 and 8 weeks of experimental exposure to 10% cannabidiol oil.

Materials and methods. The study was conducted using 40 sexually mature white non-linear male rats weighing 180-230 g, whose age at the beginning of the experiment was 5-7 months. The main group of the experiment was divided into two subgroups (series) of 14 rats each. Rats in the first series were administered 10% cannabidiol oil orally dripped at a dose of 10 mg/kg/day once a day for 4 weeks. Rats in the second series were administered 10% cannabidiol oil orally dripped at a dose of 10 mg/kg/day once a day for 8 weeks (long-term chronic exposure to CBD). The control group consisted of 12 sexually mature white male rats (6 rats each) to compare the two series of the experimental study. All experiments, as well as housing, care, feeding, marking and euthanasia were carried out in compliance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), Council of Europe Directive 2010/63/EU, Law of Ukraine No. 3447-IV "On the Protection of Animals from Cruelty to Animals". Liver tissue was used as the material for morphological studies. A morphological study of the sinusoids of the hepatic lobule and a morphometric study of the average diameters of the sinusoids with statistical calculation were carried out. The reliability criteria of Pearson (χ^2), Mann-Whitney (U), Wilcoxon T-test, McNemar p (McN) were used. The difference was considered statistically significant at a minimum significance level of $p<0.05$.

Results. The morphological study allowed us to establish that the macroscopic structure and microscopic organization of the liver lobule were preserved and did not undergo histopathological changes under the conditions of experimental exposure to 10% CBD oil (10 mg/kg/day) as a dietary supplement for four and eight weeks. Comparative characteristics of morphometric parameters of liver sinusoidal hemocapillaries after four and eight weeks of the experiment demonstrated that the average sinusoidal diameter after 4 weeks did not differ significantly from the control group ($p=0.59$). In the experimental series after 8 weeks of CBD exposure, i.e. after long-term use of the cannabinoid, the average sinusoidal diameter was $9.72\pm0.33\ \mu\text{m}$ and significantly differed from the control group ($p<0.05$) and the experimental series after 4 weeks of CBD exposure. Statistical calculations of single and multiple dilated and hyperemic sinusoids in the respective series, their comparison with the control group and in dynamics indicate that the single dilated and hyperemic sinusoids in both series differed from the control group. The significance of the difference according to the Pearson criterion (χ^2) corresponded to the value of $p=0.56$ in the series after 4

weeks of CBD exposure and $p=0.003$ in the series after 8 weeks of CBD exposure. Multiple dilated and full-blooded sinusoids were observed only in the experimental series after 8 weeks of CBD exposure, which indicates the vasodilation effect of CBD and increased blood flow after long-term use of the cannabinoid.

Conclusions. *The results of morphological and morphometric analysis of liver sinusoids after four and eight weeks of experimental exposure to CBD indicate the safety of using 10% CBD oil at a dose of 10 mg/kg/day.*

Вступ. Канабідіол (КБД) є непсихоактивним фітоканабіноїдом конопель *Cannabis sativa*, характеризується широким спектром можливих терапевтичних ефектів, включаючи анксиолітичні, антидепресантні, протисудомні, нейропротекторні, протизапальні та імуномодуючі властивості без будь-яких стимулювальних чи судомних властивостей [1-3].

У 2018 році пероральний розчин на основі КБД, Epidiolex, був схвалений Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США і Європейським агентством з лікарських засобів як додатковий засіб для лікування двох тяжких форм дитячої епілепсії: синдрому Драве та синдрому Леннокса-Гасто [4, 5]. Попри те, що тільки ці два синдроми є визнаними показаннями для застосування КБД, пацієнти нерегульованим чином вживають КБД при інших показаннях, включаючи хронічний біль, м'язову скутість, запалення, тривогу, відмову від куріння і навіть злоякісні пухлини.

Результати проведених досліджень García-Gutiérrez MS із співавтор. свідчать про те, що КБД може бути потенційною терапією для лікування тривоги, депресії, шизофренії та пов'язаних з ними психотичних розладів (2020) [6]. Моделі на тваринах продемонстрували, що застосування КБД мінімізує тривогу, депресію та поведінку, пов'язану зі стресом. Проте були виявлені деякі негативні результати, які свідчать, що анксиолітичні та антидепресантні властивості КБД залежать від виду, віку, статі, дози, шляху введення і часу впливу (гострий чи хронічний) [6].

Нап К зі співавтор. (2024) встановили, що терапевтичні властивості КБД, продемонстровані доклінічними та клінічними дослідженнями, охоплюють більше, ніж просто протисудомну, протиартритну, знеболювальну, протизапальну, антиоксидантну, протипухлинну, протиболівальну, антипсихотичну та нейропротекторну дію. Авторами була висунута гіпотеза, що КБД має потенціал у лікуванні різних нейропсихіатричних та тривожних розладів [7]. Проте, за даними авторів, слід бути обережним при інтерпретації результатів через невелику клінічну вибірку, і за необхідності слід провести додаткові дослідження.

З огляду на постійно зростаюче використання КБД та його широку доступність для широкої громадськості, важливо досліджувати та повідомляти про можливі негативні побічні ефекти з боку різних органів і систем, зокрема серцево-судинної, репродуктивної, нервової та ін. Важливим є дослідження можливої гепатотоксичності за умов

вживання помірних і високих доз КБД. Так, КБД пов'язують із підвищеним рівнем печінкових ферментів та потенційною гепатотоксичністю в клінічних випробуваннях, у дослідженнях гепатотоксичності з використанням моделей на тваринах і моделі *in vitro* [8, 9-15]. Загалом, результати досліджень *in vivo* показують, що вплив КБД призводить до збільшення маси печінки, найімовірніше, через гіпертрофію клітин печінки внаслідок підвищення регуляції печінкових ферментів [9, 10-13]. Однак молекулярні механізми дії КБД залишаються не зовсім зрозумілими на сьогодні. Gao X зі співавтор. (2024) у дослідженні вперше виявили, що вплив канабіноїдів, включаючи КБД, викликає клітинний оксидативний стрес у гепатоцитах, що може надалі призвести до апоптозу та канцерогенезу. Більше того, важливим висновком їх дослідження є пригнічення канабіноїдами метаболізму ксенобіотиків, пригнічення усунення токсичних побічних продуктів ендogenous метаболізму та екзогенних хімічних речовин, що свідчить про те, що вплив канабіноїдів може погіршити детоксикацію токсичних сполук (включаючи самі канабіноїди) печінкою, тим самим спричиняючи гепатотоксичність [16, 17].

Оскільки в літературі описуються клінічні спостереження та експериментальні дослідження з різними результатами, необхідні подальші дослідження впливу КБД на структуру і функцію печінки, встановлення характеру та виразності можливих пошкоджень печінки, зокрема судинного русла на рівні мікроциркуляції, особливостей гемодинаміки для визначення безпеки застосування канабідіолу.

Мета дослідження – встановити морфологічні особливості і провести порівняльний морфометричний аналіз синусоїдів печінки білих щурів після чотирьох і восьми тижнів експериментального впливу 10% олії канабідіолу.

Матеріал і методи. Дослідження проводили з використанням 40 статевозрілих білих нелінійних щурів-самців масою 180-230 г, вік яких на початок експерименту склав 5–7 місяців. Тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Основна група експерименту була розподілена на дві підгрупи (серії) щурів по 14 особин, залежно від тривалості впливу олії КБД. Щурам першої серії (14 особин) упродовж чотирьох тижнів 1 раз на добу щоденно перорально крапельно в дозі 10 мг/кг/добу вводили 10% олію канабідіолу. Це була серія з короткотривалим впливом олії КБД. Щурам другої серії (14 особин) упродовж

Оригінальні дослідження

восьми тижнів (довготривалий хронічний вплив КБД) 1 раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію канабідіолу в дозі 10 мг/кг/добу. Контрольну групу склали 12 статевозрілих білих щурів-самців (по 6 особин) для порівняння двох серій експериментального дослідження.

Всі експерименти, а також утримання, догляд, годування, маркування та евтаназію здійснювали з дотриманням вимог Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Матеріалом морфологічних досліджень слугували шматочки печінки із середньої частини лівої бічної частки. Структуру печінки досліджували загальноморфологічними методами. Шматочки тканини печінки фіксували в 10% нейтральному формаліні і заливали в парафінові блоки за стандартною методикою. Депарафіновані зрізи товщиною 5 ± 1 мкм забарвлювали гематоксилін-еозином. Також виготовляли напівтонкі зрізи 1 мкм, які забарвлювали метиленовим синім і досліджували під світловим мікроскопом за допомогою імерсії при збільшенні мікроскопа $\times 1000$. Для аналізу гістологічних препаратів використовували світлооптичний мікроскоп Leica DM 2500 (Leica Microsystems GmbH, Німеччина) з цифровою камерою Leica DFC450 C (Німеччина) та ліцензованим програмним забезпеченням Leica Application Suit Version 3.8.

Морфометричні параметри синусоїдних гемокапілярів печінки щурів контрольної та дослідної груп обох серій, зокрема їх діаметри визначалися за допомогою програмного забезпечення Aperio ImageScope v12.3.3 (Leica biosystems, Wetzlar, Німеччина). Середні показники діаметрів нами представлені у вигляді середнього арифметичного із середнім квадратичним відхиленням ($M\pm SD$). Достовірність різниці між середніми показниками досліджуваної і контрольної груп перевіряли за критерієм Манна-Уїтні (U). Отримані відсоткові показники представлено у вигляді часток та 95% довірчих інтервалів [95%ДІ]). Довірчі інтервали вираховували за критерієм-ф кутового перетворення Фішера. Достовірність різниці визначали методом критерію Пірсона (χ^2). Різниця вважалася статистично значущою при мінімальному рівні значимості $p < 0,05$. Для порівняння середніх показників діаметрів синусоїдів печінки двох серій експерименту в динаміці після чотирьох і восьми тижнів застосування 10% олії КБД використовували t-критерій Вілкоксона. Достовірність різниці між показниками визначали за t-критерієм Вілкоксона р (W). Критерій Мак-Немара р (McN) використовувався нами для порівняння відносних показників величин гемосинусоїдних капілярів у динаміці після чотирьох і восьми тижнів застосування 10% олії КБД, визначали достовірність різниці. Різниця вважалася статистично значущою при

мінімальному рівні значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

За результатами макроскопічного дослідження, проведеного наприкінці 4-го і 8-го тижнів експериментального впливу 10% олії КБД, печінка експериментальних щурів не відрізнялася від контрольної групи. Печінка на вигляд темного червоно-коричневого кольору, мала гострі краї, поверхня гладка, блискуча, сполучнотканинна капсула тоненька, на розрізі однорідна, гомогенна, помірного кровонаповнення.

Мікроскопічно часточкова структура чітко виражена, паренхіматозний і стромально-судинний компартмент без видимих змін. Гепатоцити формували балки, між якими чітко простежувалися синусоїди. Нами детально досліджено морфологічні особливості синусоїдних капілярів печінкової часточки, визначено середні показники діаметрів і проведений порівняльний аналіз спостереження в динаміці після 4-го і 8-го тижнів експериментального застосування 10% олії КБД.

За мікроскопічною організацією синусоїди є фенестрованими капілярами, в яких стінка сформована ендотеліоцитами і клітинами Купфера (резидентними макрофагами). У синусоїдах відсутня базальна мембрана, тому мається безпосередній зв'язок з простором Діссе і гепатоцитами. Синусоїди при забарвленні гематоксиліном та еозином і метиленовим синім виглядали як світлі простори між печінковими балками і простягалися від триад печінкових часточок до центральної вени. Ближче до триад синусоїди були звивистими, у той час, як у центролобулярній частині печінкової часточки синусоїди були прямими. Важливе значення має морфологічне дослідження синусоїдів у різних зонах часточки і порівняння між зонами. Так, Хіе G. зі співавтор. наголосили на те, що виділення перипортальних, середньочасточкових і центрочасточкових зон і дослідження синусоїдів у різних зонах часточки має велике значення щодо вивчення зональної токсичності лікарських засобів, зокрема медикаментозне пошкодження печінки, ішемія-реперфузія, оскільки низка процесів залежить від ендотеліоцитів [18].

Нами проведені заміри діаметра синусоїдних гемокапілярів у різних зонах печінкової часточки і визначено середні показники діаметра. У центральній зоні часточки синусоїди були вузькими, порівняно з перипортальними, діаметр менший від середніх показників. В експериментальній серії після чотирьох тижнів впливу КБД мінімальний діаметр синусоїдів становив 5,95 мкм, максимальний діаметр в окремих синусоїдах - 9,17 мкм. Помірна дилатація синусоїдів призводить до сповільнення кровотоку і депонування крові в них з вірогідним покращенням процесів обміну в тканині печінки. Середній діаметр синусоїдів становив $7,69\pm 0,88$ мкм. У варіаційному ряді медіана діаметра синусоїдних гемокапілярів становила 7,56 мкм. При порівнянні з контрольною групою середній діаметр синусоїдів достовірно не відрізнявся від контрольної групи ($p=0,59$).

В експериментальній серії після восьми тижнів впливу КБД, тобто після довготривалого застосування канабіноїду, мікроскопічна організація синусоїдів не порушена. Синусоїди являли собою систему каналів, розташованих між печінковими балками, стінка гемокапілярів вистелена плескатими ендотеліоцитами, між якими добре візуалізуються клітини Купфера. Навколо портальних трактів діаметри синусоїдів були більшими, ніж у середньочасточковій зоні. В окремих

полях зору в середньочасточкових і центрочасточкових зонах синусоїди виглядали дилатованими з еритростазами. Середній діаметр синусоїдів становив $9,72 \pm 0,33$ мкм і вірогідно відрізнявся від контрольної групи ($p < 0,05$) і експериментальної серії після чотирьох тижнів впливу КБД.

Порівняння середніх показників діаметра синусоїдів обох серій дослідної групи з контрольною групою представлено на рис. 1.

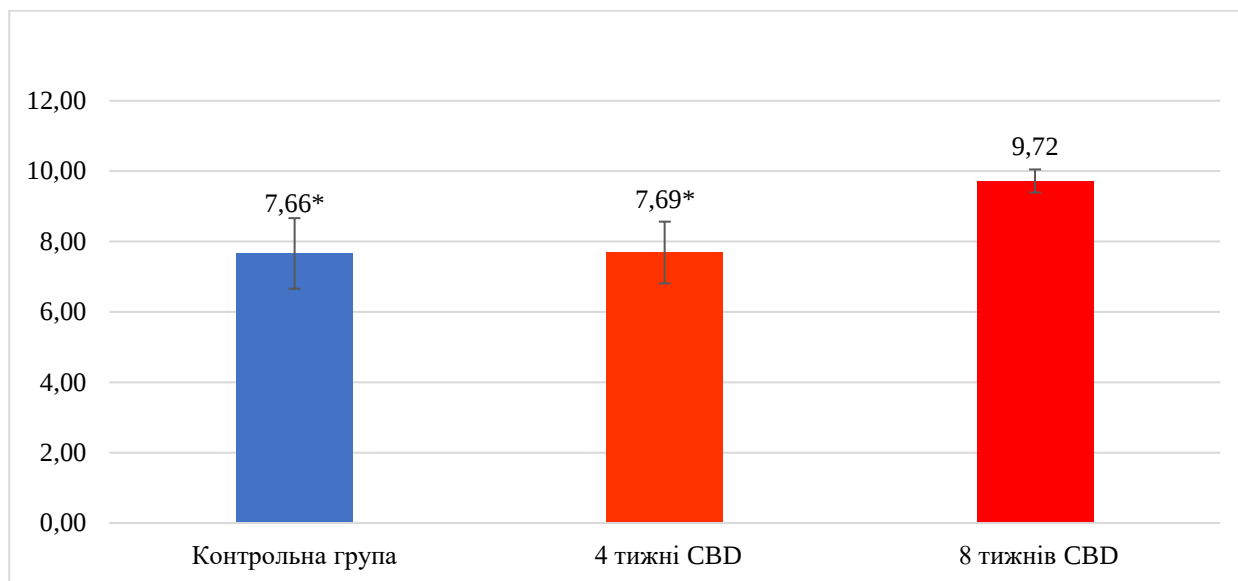


Рис. 1. Порівняння середніх показників діаметрів синусоїдів (мкм) після чотирьох і восьми тижнів експериментального впливу CBD (КБД) з контрольною групою (К.гр.) ($M \pm SD$)

Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) із показниками на 8-й тиждень

Нами використано критерій Манна-Уїтні (U) для визначення достовірності різниці між середніми показниками діаметра синусоїдів двох серій досліджуваної групи з контрольною. При порівняльному аналізі серії експерименту 4-тижневого впливу КБД із контрольною групою встановлено, що середній показник діаметра синусоїдів не відрізнявся від контрольної групи, $p(U) = 0,59$. Порівняльний аналіз серії експерименту 8-тижневого впливу КБД із контрольною групою продемонстрував достовірну різницю середнього показника діаметра синусоїдів, $p < 0,001$.

Порівняння середніх показників діаметра синусоїдів у динаміці експериментального застосування олії КБД за критерієм Уїлкоксона (W), тобто після чотирьох і восьми тижнів впливу КБД, дозволило встановити достовірну різницю, $p(W) = 0,001$. Середній показник діаметра синусоїдних капілярів після 8-тижневого впливу олії КБД достовірно перевищував відповідний показник після 4-тижневого впливу олії КБД.

Крім визначення середніх показників діаметра синусоїдів у двох серіях експериментального дослідження і їх порівняння, ми проводили обрахунки дилатованих і гіперемованих синусоїдів у відповідних серіях, порівнювали з контрольною групою і

визначали достовірність за критерієм Пірсона, $p(\chi^2)$, а також порівнювали у динаміці після чотирьох і восьми тижнів впливу КБД і визначали достовірність за критерієм Мак-Немара, $p(McN)$.

В обох серіях дослідної групи після чотирьох і восьми тижнів впливу КБД при гістологічному дослідженні нами діагностовані одиничні дилатовані і повнокровні синусоїди. У серії експерименту після чотирьох тижнів впливу КБД такі синусоїди нами діагностовані у 4 із 14 випадків, тобто у 28,57 %, 95%ДІ [8,85-54,04]. Відсутність дилатованих і повнокровних синусоїдів спостерігалася у 10 випадках – 71,43 %, 95%ДІ [45,96-91,15]. Множинні дилатовані і повнокровні синусоїди були відсутні в серії експерименту після чотирьох тижнів впливу КБД.

У серії експерименту після восьми тижнів впливу КБД одиничні дилатовані і повнокровні синусоїди нами діагностовані в 10 із 14 випадків, тобто в 71,43 %, 95%ДІ [45,96-91,15]. Достовірність різниці за критерієм Пірсона (χ^2) відповідала значенню $p = 0,56$ у серії після чотирьох тижнів впливу КБД і $p = 0,003$ у другій серії, тобто наявність одиничних дилатованих і повнокровних синусоїдів в обох серіях відрізнялася від контрольної групи (рис. 2).

Множинні дилатовані і повнокровні синусоїди спостерігалися тільки в серії експерименту після

Оригінальні дослідження

восьми тижнів впливу КБД, зокрема такі дилатовані і повнокровні синусоїди діагностовано у 4 з 14 випадків – 28,57 %, 95%ДІ [8,85-54,04]. Достовірність різниці за критерієм Пірсона (χ^2) з контрольною групою відповідала значенню 0,01.

Порівняння частоти динаміки змін показників наявності одиничних і множинних дилатованих і повнокровних синусоїдів в обох серіях дослідної групи

після чотирьох і восьми тижнів впливу КБД показало, що достовірність за критерієм Мак-Немара щодо одиничних дилатованих і повнокровних синусоїдів становила $p(\text{McN})=0,01$, а щодо множинних дилатованих і повнокровних синусоїдів $p(\text{McN})=0,04$, тобто динаміка змін наявності одиничних дилатованих і повнокровних синусоїдів в обох серіях достовірно відрізнялася між собою ($p<0,05$).

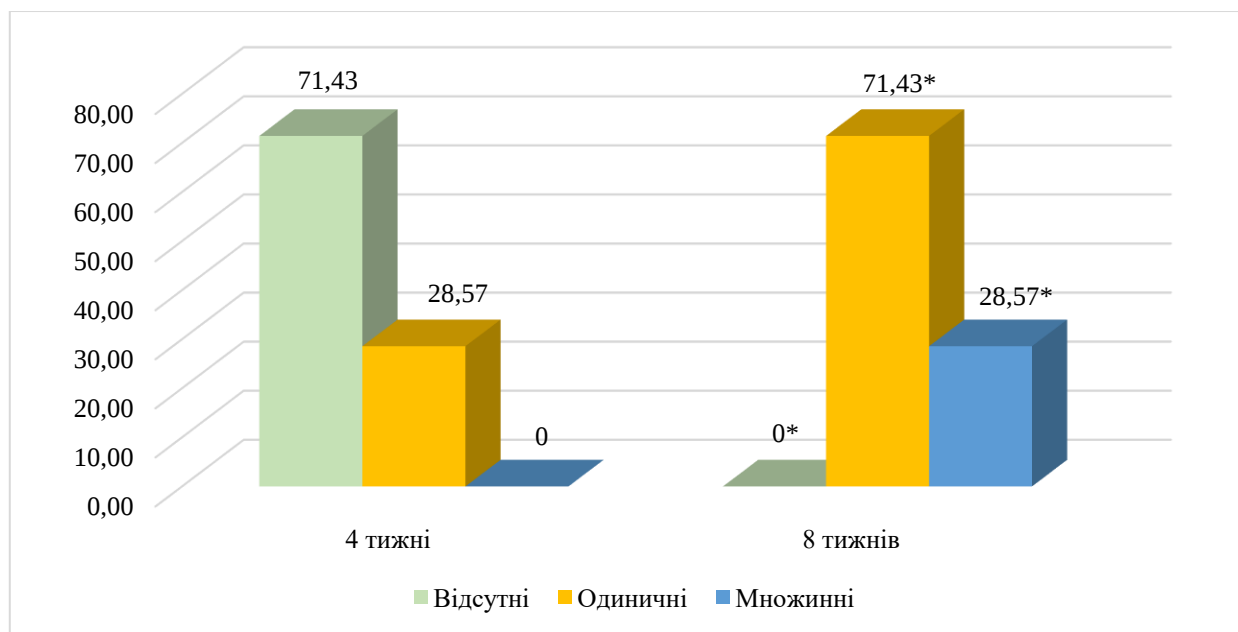


Рис. 2. Порівняння динаміки змін показників частоти наявності дилатованих і повнокровних синусоїдів у групі КБД упродовж чотирьох і восьми тижнів (%)

Примітка: * - достовірна різниця ($p<0,05$) з відповідними показниками на 4-й тиждень

Однак даний показник є усередненим і відносним, оскільки просвіт синусоїдів нерівномірний у різних відділах печінкової часточки. У 10 (71,43 [45,96-91,15] %) із 14 випадків діагностувалася дилатація і повнокров'я одиничних синусоїдів у часточках печінки, а в 4 (28,57 [8,85-54,04] %) випадках – дилатація і повнокров'я множинних синусоїдів, причому встановлено достовірну різницю за критерієм Пірсона з контрольною групою, відповідно ($p=0,003$).

Таким чином, на підставі проведеного гістологічного дослідження встановлено, що ангіоархітектоніка синусоїдних капілярів печінкової часточки за умов експериментального впливу 10% олії КБД (10 мг/кг/добу) упродовж чотирьох і восьми тижнів як дієтичної добавки не зазнавала морфологічних змін. Нами не відзначено порушення структури ендотеліоцитів і клітини Купфера синусоїдів, деформації синусоїдів, формування еритроцитів чи інших морфологічних змін. Дилатація синусоїдів не свідчила про утруднений відтік крові з печінкової часточки. Одиничні і в окремих випадках множинні дилатовані і гіперемовані синусоїди свідчать про ефект вазодилатації КБД і підвищення кровотоку після довготривалого застосування канабіноїду.

За результатами проведених досліджень із застосуванням КБД встановлено потенційні терапевтичні властивості фітоканабіноїду при різних фізичних та нервово-психічних станах завдяки його протизапальній, знеболювальній, нейропротекторній, протисудомній та анкіолітичній дії [19, 20]. Проте в окремих клінічних дослідженнях з безпеки перорального застосування КБД вказувалось про побічні ефекти, зокрема з боку печінки. Зафіксовано підвищення трансаміназ, особливо при довготривалому застосуванні КБД і у високих дозах [21, 22].

В експериментальному дослідженні на собаках I. Corsato Alvarenga зі співавтор. (2024) вивчали довгостроковий вплив КБД упродовж 36 тижнів у дозах 5 та 10 мг/кг/день. Авторами встановлено, що хронічне введення КБД здоровим собакам у дозі 5 мг/кг переносилося краще, ніж 10 мг/кг, і обидві дози викликали підвищення активності лужної фосфатази. За результатами проведених досліджень не діагностовано морфофункціональних змін, які вказували б на пошкодження печінки. Проте автори рекомендують контролювати функцію печінки у тварин, які довготривало отримують КБД як дієтичну добавку [23].

Висновки

Таким чином, проведене морфологічне дослідження дозволило встановити, що макроскопічна будова і мікроскопічна організація печінкової часточки збережена і не зазнавала гістопатологічних змін за умов експериментального впливу 10% олії КБД (10 мг/кг/добу) як дієтичної добавки впродовж чотирьох і восьми тижнів.

Порівняльна характеристика морфометричних показників синусоїдних гемокапілярів печінки після чотирьох і восьми тижнів експерименту продемонструвала, що середній показник діаметра синусоїдів після чотирьох тижнів достовірно не відрізнявся від контрольної групи ($p=0,59$). В експериментальній серії після восьми тижнів впливу КБД, тобто після довготривалого застосування канабіноїду, середній діаметр синусоїдів становив ($9,72\pm0,33$) мкм і вірогідно відрізнявся від контрольної групи ($p<0,05$) і експериментальної серії після чотирьох тижнів впливу КБД.

Статистичні обрахунки одиничних і множинних дилатованих і гіперемованих синусоїдів у відповідних

серіях, порівняння їх з контрольною групою і в динаміці свідчать про те, що наявні одиничні дилатовані і повнокровні синусоїди в обох серіях відрізнялися від контрольної групи. Достовірність різниці за критерієм Пірсона (χ^2) відповідала значенню $p=0,56$ у серії після чотирьох тижнів впливу КБД і $p=0,003$ у серії після восьми тижнів впливу КБД. Множинні дилатовані і повнокровні синусоїди спостерігалися тільки в серії експерименту після восьми тижнів впливу КБД, що свідчить про ефект вазодилатації КБД і підвищення кровотоку після довготривалого застосування канабіноїду.

Результати морфологічного і морфометричного аналізу синусоїдів печінки після чотирьох і восьми тижнів експериментального впливу КБД вказують про безпечність застосування 10% олії КБД у дозі 10 мг/кг/добу.

Перспективи подальших досліджень

Необхідні подальші експериментальні дослідження довгострокового впливу КБД і встановлення особливостей морфологічної організації компонентів судинного компартмента печінки.

References

1. Pisanti S, Malfitano AM, Ciaglia E, Lamberti A, Ranieri R, Cuomo G, et al. Cannabidiol: state of the art and new challenges for therapeutic applications. *Pharmacol Ther.* 2017;175:133-50. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.041.
2. Spinella TC, Stewart SH, Naugler J, Yakovenko I, Barrett SP. Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study. *Psychopharmacology (Berl).* 2021 Jul;238(7):1965-77. DOI: 10.1007/s00213-021-05823-w.
3. Campos AC, Fogaça MV, Sonogo AB, Guimarães FS. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res.* 2016;112:119-27. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.033.
4. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(21):2011-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611618.
5. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1888-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1714631.
6. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules.* 2020 Nov 19;10(11):1575. DOI: 10.3390/biom10111575.
7. Han K, Wang JY, Wang PY, Peng YC. Therapeutic potential of cannabidiol (CBD) in anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2024 Sep;339:116049. DOI: 10.1016/j.psychres.2024.116049.
8. Lo LA, Christiansen A, Eadie L, Strickland JC, Kim DD, Boivin M, et al. Cannabidiol-associated hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *J Intern Med.* 2023 Jun;293(6):724-52. DOI: 10.1111/joim.13627.
9. Clewell A, Glávits R, Endres JR, Murbach TS, Báldi PT, Renkecz T, et al. An evaluation of the genotoxicity and 90-day repeated-dose toxicity of CBD-rich hemp oil. *J Appl Toxicol.* 2023 Nov;43(11):1719-47. DOI: 10.1002/jat.4511.
10. Dziwenka M, Coppock R, Alexander M, Palumbo E, Ramirez C, Lerner S. Safety Assessment of a Hemp Extract using Genotoxicity and Oral Repeat-Dose Toxicity Studies in Sprague-Dawley Rats. *Toxicol Rep.* 2020 Feb 20;7:376-85. DOI: 10.1016/j.toxrep.2020.02.014.
11. Dziwenka M, Coppock R, Davidson MH, Weder MA. Toxicological safety assessment of HempChoice® hemp oil extract; a proprietary extract consisting of a high concentration of cannabidiol (CBD) in addition to other phytocannabinoids and terpenes derived from *Cannabissativa* L. *Heliyon.* 2023 Jun 2;9(6):e16913. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e16913.
12. Henderson RG, Lefever TW, Heintz MM, Trexler KR, Borghoff SJ, Bonn-Miller MO. Oral toxicity evaluation of cannabidiol. *Food Chem Toxicol.* 2023 Jun;176:113778. DOI: 10.1016/j.fct.2023.113778.
13. Kutanzi KR, Ewing LE, Skinner CM, Quick CM, Kennon-McGill S, McGill MR, et al. Safety and Molecular-Toxicological Implications of Cannabidiol-Rich Cannabis Extract and Methylsulfonylmethane Co-Administration. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 21;21(20):7808. DOI: 10.3390/ijms21207808.
14. Polanska HH, Petrlakova K, Papouskova B, Hendrych M, Samadian A, Storch J, et al. Safety assessment and redox status in rats after chronic exposure to cannabidiol and cannabigerol. *Toxicology.* 2023;488:153460. DOI: 10.1016/j.tox.2023.153460.
15. Li J, Zagorski JW, Kaminski NE. Establishment of a point of departure for CBD hepatotoxicity employing human HepaRG spheroids. *Toxicology.* 2023;488:153469. DOI: 10.1016/j.tox.2023.153469.
16. Gao X, Campasino K, Yourick MR, Zhao Y, Sepehr E, Vaught C, et al. Comparison on the mechanism and potency of hepatotoxicity among hemp extract and its four major constituent cannabinoids. *Toxicology.* 2024;506:153885. DOI: 10.1016/j.tox.2024.153885.
17. Timsit YE, Negishi M. CAR and PXR: the xenobiotic-sensing receptors. *Steroids.* 2007 Mar;72(3):231-46. DOI: 10.1016/j.steroids.2006.12.006.

Оригінальні дослідження

18. Xie G, Wang L, Wang X, Wang L, DeLeve LD. Isolation of periportal, midlobular, and centrilobular rat liver sinusoidal endothelial cells enables study of zonated drug toxicity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(5):G1204-10. DOI: 10.1152/ajpgi.00302.2010.
19. Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front Immunol*. 2018;9:2009. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02009.
20. Khan R, Naveed S, Mian N, Fida A, Raafey MA, Aedma KK. The therapeutic role of Cannabidiol in mental health: A systematic review. *J Cannabis Res*. 2020;2:2. DOI: 10.1186/s42238-019-0012-y.
21. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, et al. Adverse effects of cannabidiol: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(11):1799-806. DOI: 10.1038/s41386-020-0667-2.
22. Dos Santos RG, Guimarães FS, Crippa JAS, Hallak JE, Rossi GN, Rocha JM, et al. Serious adverse effects of cannabidiol (CBD): A review of randomized controlled trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(6):517-26. DOI: 10.1080/17425255.2020.1754793.
23. Corsato Alvarenga I, Wilson KM, McGrath S. Tolerability of long-term cannabidiol supplementation to healthy adult dogs. *J Vet Intern Med*. 2024 Jan-Feb;38(1):326-35. DOI: 10.1111/jvim.16949.

Відомості про авторів

Шевчук М.М. – доцент кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, канд.мед.наук, доцент; керівник Комунального закладу Львівської обласної ради «Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи», м. Львів, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7852-5980>.

Волос Л.І. – професор кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д-р мед.наук, професор; <https://orcid.org/0000-0002-1733-589X>.

Information about the authors

Shevchuk M.M. – Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; Head of the Communal Institution of the Lviv Regional Council «Lviv Regional Bureau of Forensic Medical Examination», Lviv, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7852-5980>.

Volos L. I. - Professor at the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1733-589X>.

*Надійшла до редакції 18.04.25 р.
Підписано до друку 27.06.2025 р.
© М.М. Шевчук, Л.І. Волос, 2025*