

ГІСТОМОРФОМЕТРИЧНЕ ПОРІВНЯННЯ СУДИН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ 2 І 6 ТИЖНІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОЛІЇ КАНАБІДІОЛУ

Шевчук М.М.

Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», м. Львів, Україна

Державна спеціалізована установа «Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи», м. Львів, Україна

Ключові слова: Канабідіол, КБД, CBD, щури, печінка, мікроциркуляторне русло, гістологія, імуногістохімія, діаметр, морфометрія.

Буковинський медичний вісник.
2025. Т. 29, № 3 (115). С. 44-52.

DOI: 10.24061/2413-
0737.29.3.115.2025.7

E-mail: mukola.shev4yk@gmail.com



Резюме. Канабідіол (КБД) – відомий канабіноїд з терапевтичним потенціалом серед численних непсихоактивних сполук. КБД характеризується широким спектром фармакологічної дії на такі стани, як біль, запалення, епілепсія, тривога та інші.

Мета дослідження – надати гістологічну характеристику і порівняти морфометричні показники судин мікроциркуляторного русла печінки білих щурів після 2 і 6 тижнів експериментального застосування 10% олії КБД.

Матеріал і методи. Експеримент проведений в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини. Як об'єкт дослідження використано 40 статевозрілих білих нелінійних щурів-самців масою 180-230 г. Залежно від тривалості застосування олії КБД тварин дослідної групи розподілили на 2 підгрупи (серії) по 14 особин у кожній серії. Щурам першої серії впродовж 2 тижнів один раз на добу щоденно перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу), щурам другої серії впродовж 6 тижнів також один раз на добу щоденно перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу). До контрольної групи увійшли 12 статевозрілих білих щурів-самців, по 6 особин у кожній серії 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». Виконано гістологічне і морфометричне дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки двох серій і контрольної групи із застосуванням статистичних методів. 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. На підставі проведеного морфологічного дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки за умови експериментального впливу КБД впродовж 2 і 6 тижнів встановлено, що гістологічна структура судинного компартменту не зазнавала змін. Порівняльний морфометричний аналіз судин мікроциркуляторного русла печінки вказує на відсутність достовірної різниці середніх показників зовнішніх діаметрів міжчасточкової артерії після 6-тижневого впливу КБД з контрольною групою ($p > 0,05$). Не встановлено достовірної різниці середніх показників діаметрів підчасточкової і збірної вен після впливу КБД упродовж 2 і 6 тижнів ($p > 0,05$), як і розладів гемодинаміки, що є важливим для системи відтоку крові печінки. Аналогічно не встановлено достовірної різниці середнього показника діаметра ворітної вени з контрольною групою у два терміни експерименту ($p > 0,05$), як і не зафіксовано гемодинамічних змін. Встановлено, що незначна гіперемія діагностувалася в одиничних центральних венах як після 2, так і після 6 тижнів експериментального впливу КБД, проте відносні показники достовірно не відрізнялися від контрольної групи в обидвох серіях експерименту ($p > 0,05$).

Висновки. Порівняльний морфометричний аналіз судин

мікроциркуляторного русла печінки наприкінці 2-го і 6-го тижнів експерименту вказує про безпеку застосування 10% олії КБД (доза 10 мг/кг/добу).

HISTOMORPHOMETRIC COMPARISON OF THE MICROCIRCULATORY BED OF RAT LIVER AFTER 2 AND 6 WEEKS OF EXPERIMENTAL EXPOSURE TO CANNABIDIOL OIL

Shevchuk M.M.

Key words: Cannabidiol, CBD, liver, rats, microcirculatory system, histology, immunohistochemistry, diameter, morphometry.

Bukovinian Medical Herald. 2025. V. 29, № 3 (115). P. 44-52.

Resume. Cannabidiol (CBD) is a well-known cannabinoid with therapeutic potential among numerous non-psychoactive compounds. CBD is characterized by a wide range of pharmacological actions on conditions such as pain, inflammation, epilepsy, anxiety, and others.

The aim of the study was to investigate the histological characteristics and compare the morphometric parameters of the microcirculatory bed of rat liver after 2 and 6 weeks of experimental exposure to 10% cannabidiol oil.

Materials and methods. The experiment was conducted in the conditions of the vivarium of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University and at the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine. 40 sexually mature white non-linear male rats weighing 180-230 g were used as the object of the study. Depending on the duration of CBD oil application, the animals of the experimental group were divided into 2 series of 14 individuals in each. Rats of the first series were receiving 10% CBD oil (dose 10 mg/kg/day) once a day orally dripped for 2 weeks, rats of the second series were also receiving 10% CBD oil (dose 10 mg/kg/day) once a day orally dripped for 6 weeks. The control group included 12 sexually mature white male rats, 6 individuals in each 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". Histological and morphometric studies of the vessels of the liver microcirculatory bed of two series and the control group were performed using statistical methods. 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. Based on the morphological study of the vessels of the liver microcirculatory bed under the experimental influence of CBD for 2 and 6 weeks, it was found that the histological structure of the vascular compartment did not change. Comparative morphometric analysis of the vessels of the liver microcirculatory bed indicates the absence of a significant difference in the average external diameters of the interlobular artery after 6 weeks of CBD exposure with the control group ($p > 0.05$). No significant difference in the average diameters of the sublobular and collecting veins after CBD exposure for 2 and 6 weeks ($p > 0.05$), as well as hemodynamic disorders, which is important for the liver blood outflow system. Similarly, no significant difference in the average diameter of the portal vein with the control group in the two terms of the experiment was found ($p > 0.05$), and no hemodynamic changes were recorded. It was found that minor hyperemia was diagnosed in single central veins after both 2 and 6 weeks of experimental exposure to CBD, but the relative values did not significantly differ from the control group in both series of the experiment ($p > 0.05$).

Conclusions. Comparative morphometric analysis of the vessels of the liver microcirculatory bed at the end of 2 and 6 weeks of the experiment indicates the safety of using 10% CBD oil (dose 10 mg/kg/day).

Вступ. Канабідіол (КБД) – один із понад 140 видів канабіноїдів, що містяться в Cannabis sativa, відомому як канабіс або коноплі. КБД є природним, непсихоактивним канабіноїдом і не викликає

Оригінальні дослідження

зловживання чи залежності [1,2], на відміну від тетрагідроканабінолу (ТГК), який є ключовою та найпотужнішою психоактивною сполукою канабісу і, відповідно, викликає залежність [2,3]. Використання продуктів, які містять КБД, останніми роками неухильно зростає, особливо в країнах, які мають дозвіл на використання продуктів на основі канабісу. Хоча наявні продукти КБД не завжди відповідають стандартам безпеки щодо харчових продуктів, щоб бути схваленими як дієтична або харчова добавка, КБД привертає широку увагу серед населення завдяки своїм різноманітним потенційним перевагам для здоров'я. Навіть у країнах, де КБД не має регуляторного схвалення, продукти, які містять КБД, вільно продаються і використовуються для самолікування від різних захворювань [4]. КБД в основному використовується для покращення самопочуття та полегшення симптомів хронічних захворювань. Статистика щодо поширеності КБД у всьому світі демонструє, що використання продуктів на основі КБД як терапевтичного засобу є високим у Сполучених Штатах і Канаді, відповідно 26,1% та 16,2%, тоді як у Європі КБД порівняно є менш популярний, з поширеністю від 10,9% до 14% [5,6].

Результати онлайн-опитування для визначення віку, моделей використання, дози та самосприйнятих ефектів КБД показали, що більшість користувачів були віком від 25 до 54 років (72,2%) [7]. Найчастіше згадуваними причинами вживання КБД у цій вибірці були тривога (42,6%), проблеми зі сном (42,5%), стрес (37%) та загальний стан здоров'я і самопочуття (37%). Люди літнього віку частіше використовували КБД для знеболення, ніж з будь-якої іншої причини, і вживання КБД було вищим серед чоловіків, ніж серед жінок. Респонденти високо оцінили ефективність КБД і не повідомляли про побічні ефекти [7].

Застосування КБД у всьому світі розширюється для лікування захворювань, для яких немає наукових доказів ефективності препарату. Доклінічні та клінічні дослідження також повідомляють про побічні ефекти та токсичність після прийому КБД. Зокрема, вивчався вплив КБД на печінку в експериментальних і клінічних дослідженнях. Так, після 90 днів перорального прийому КБД (доза 30-300 мг/кг/день) вага печінки у макак-резусів була на 13-56% більшою, ніж у піддослідних контрольної групи, без морфологічних змін в органах [8]. У клінічному дослідженні 214 пацієнтів віком від 1 до 30 років з резистентною до лікування епілепсією Драве і Леннокса-Гасто отримували КБД у дозі 25-50 мг/кг/день упродовж 12 тижнів і в 11 з них спостерігалася підвищення показників функції печінки (печінкових проб); більшість з яких були невисокими, але в одного пацієнта спостерігалася значне підвищення рівня трансаміназ, яке було зафіксоване як гепатотоксичність, що призвело до припинення прийому КБД. Усі пацієнти з порушеннями функції печінки також приймали вальпроат [9]. В іншому 3-тижневому дослідженні лікування дітей віком від 4 до 10 років із синдромом Драве, які отримували КБД у

дозі 5, 10 або 20 мг/кг/день і протиепілептичні препарати, у 6 пацієнтів, які приймали КБД та вальпроат, розвинулося підвищення рівня трансаміназ, але ураження печінки не діагностоване [10]. У подвійному сліпому, рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні взяли участь 120 дітей та молодих людей зі синдромом Драве, які отримували КБД 20 мг/кг/день перорально або плацебо впродовж 14 тижнів разом із стандартним лікуванням від 1 до 5 протиепілептичних препаратів [11]. За даними авторів, побічні ефекти частіше спостерігалися у групі КБД, ніж у групі плацебо, включаючи підвищення показників печінкових проб. Ще в іншому дослідженні пацієнти зі синдромом Леннокса-Гасто (n=225), які отримували КБД перорально в дозі 10 та 20 мг/кг/день упродовж 28 днів, повідомляли про серйозні побічні ефекти з підвищеними концентраціями аспартатамінотрансферази (АСТ), аланін-амінотрансферази (АЛТ), γ -глутамілтрансферази (ГГТ) і загостренням хронічного холециститу [12]. За даними Е.А. Thiele зі співавтор. (2018), найпоширенішою побічною реакцією було підвищення рівня АСТ або АЛТ у 3,2-12,2 рази від верхньої межі норми у 4 із 6 пацієнтів, які отримували КБД у дозі 20 мг/кг/день та в одного пацієнта, який отримував КБД у дозі 10 мг/кг/день. Також підвищення рівня АСТ або АЛТ було серед пацієнтів, які одночасно отримували вальпроат (79%, 9 у групі 20 мг/кг/день та 2 у групі 10 мг/кг/день). Загалом, за даними дослідження, у 9% пацієнтів, які отримували КБД, спостерігалася підвищена концентрація АСТ у печінці, а в групі плацебо такого побічного ефекту виявлено не було. Таким чином, тяжкі побічні ефекти у пацієнтів із хворобою Леннокса-Гасто, які отримували лікування КБД, включали підвищення концентрації АЛТ, АСТ та ГГТ [13]. У дітей та дорослих з резистентною до лікування епілепсією, які довготривало отримували КБД у дозі 25-50 мг/кг/день упродовж 48 тижнів, побічні ефекти, пов'язані з порушеннями АЛТ/АСТ більше, ніж утричі вище верхньої межі норми, були зареєстровані у 10% пацієнтів, при тому, що 75% з них також отримували вальпроат [14]. Побічні ефекти КБД у пацієнтів, представлені в повідомленні про схвалення Epidiolex® Управлінням з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США та інформації про призначення Epidiolex®, включають підвищення рівня трансаміназ, особливо при супутньому застосуванні вальпроату [15, 16]. Epidiolex® також може спричинити ураження печінки, зазвичай легке, але може виникати й більш серйозне ураження з супутніми симптомами, такими як жовтяниця, хоча й рідко. Таким чином, враховуючи результати клінічних спостережень та експериментальних досліджень з інформацією про порушення функції печінки в окремих випадках, наявні побічні ефекти та токсичність після прийому КБД, необхідне проведення експериментального дослідження впливу канабіноїду на морфологічну структуру печінки, встановлення характеру та виразності можливих пошкоджень

печінки, судинного русла на рівні мікроциркуляції, можливого порушення гемодинаміки для визначення безпеки застосування олії КБД.

Мета дослідження – надати гістологічну характеристику і порівняти морфометричні показники судин мікроциркуляторного русла печінки нелінійних білих щурів після 2 і 6 тижнів експериментального застосування 10% олії КБД.

Матеріал і методи

Експериментальне дослідження проведене з дотриманням етичних норм і з урахуванням гуманного ставлення до тварин після етичного схвалення членами комісії з питань біоетики у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (протокол №7 від 29.08.2022 року) [17,18]. Експеримент проведений в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини. Як об'єкт дослідження використано 40 статевозрілих білих нелінійних щурів-самців масою 180-230 г, віком 5–7 місяців. Залежно від тривалості застосування олії КБД тварин дослідної групи розподілили на 2 підгрупи (серії) по 14 особин у кожній серії. Щурам першої серії впродовж 2 тижнів один раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу), щурам другої серії впродовж 6 тижнів також один раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу). До контрольної групи ввійшли 12 статевозрілих білих щурів-самців, по 6 особин у кожній серії експериментального дослідження. Упродовж усього експерименту спостерігали за загальним станом щурів, оцінювали їх поведінку, стан шерсті, споживання корму і води, характер випорожнень на наявність діареї, реакцію на експериментальні умови. Через 2 тижні (1-ша серія) і 6 тижнів (2-га серія) тварин виводили з експерименту шляхом еutanазії і проводили забір матеріалу для морфологічного дослідження. Матеріалом дослідження слугували зразки тканини печінки. За загальноприйнятою методикою виготовляли парафінові блоки, гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм, які забарвлювали гематоксиліном-еозином [19]. Крім загальної оцінки архітекtonіки печінки, вивчали стан мікроциркуляторного русла із застосуванням імуногістохімічного дослідження ендотелію судин з використанням моноклональних антитіл до CD31 (Клон JC70A, Thermo Fisher scientific) з відповідним контролем і візуалізацією за допомогою системи детекції з хромогеном діамінобензидином [20,21]. Морфометричне дослідження діаметра судин із визначенням показників проводили за допомогою програмного забезпечення Aperio ImageScope v12.3.3 (Leica biosystems, Wetzlar, Німеччина). Для загального дослідження гістологічних препаратів, морфометричного дослідження, мікрофотографування використовували світлооптичний мікроскоп Leica DM 2500 (Leica Microsystems GmbH, Німеччина) із цифровою камерою Leica DFC450 C (Німеччина) та програмним забезпеченням Leica Application Suit

Version 3.8. У дослідженні використано статистичні методи оцінки достовірності виявлених відмінностей. Середні показники діаметрів мікроциркуляторного русла печінки представлені у вигляді середнього арифметичного із середнім квадратичним відхиленням ($M\pm SD$). Достовірність різниці між показниками дослідної і контрольної груп перевірено за критеріями Манна-Уїтні $p(U)$, Пірсона $p(\chi^2)$, Уїлкоксона $p(W)$, Мак-Немара $p(McN)$. Різниця вважалася статистично значущою при мінімальному рівні значимості $p<0,05$. [22].

Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами проведеного нами макроскопічного дослідження печінки щурів наприкінці 2-го і 6-го тижнів експериментального впливу 10% олії КБД встановлено, що суттєвих відмінностей в анатомічній будові печінки обидвох серій дослідної групи не виявлено. Печінка була темного червоно-коричневого кольору, поверхня гладка, блискуча, сполучнотканинна капсула тоненька, не змінена, не виглядає натягнутою. Консистенція печінки м'яка, на розрізі печінка однорідна, гомогенна з помірним кровонаповненням. Таким чином, макроскопічна будова печінки після 2-го і 6-го тижнів експериментального впливу КБД не порушена.

При гістологічному дослідженні тканини печінки щурів після 2-го і 6-го тижнів експериментального впливу олії канабідіолу встановлено, що мікроскопічна архітектура збережена, паренхіматозний і стромально-судинний компартмент без видимих змін. Тріади в печінкових часточках чітко візуалізувалися, в яких проходили міжчасточкові вени і артерії, жовчні і лімфатичні протоки. Звертали увагу на гістологічну структуру судин, особливості гемодинаміки, морфометричні параметри судин в триадах печінки в обидвох серіях експерименту і порівнювали з контрольною групою.

При детальному гістологічному дослідженні триад печінки у двох серіях експерименту (після 2-го і 6-го тижнів впливу 10% олії канабідіолу) встановлено, що міжчасточкові артерії триади печінки є м'язового типу з наявною внутрішньою еластичною мембраною, артерії округлої форми, ендотелій внутрішньої оболонки збережений. Середня оболонка артерій сформована концентрично розташованими гладком'язовими клітинами, без морфологічних змін. Зовнішня оболонка міжчасточкових артерій представлена ніжними колагеновими волокнами, тоненька, проте в одиничних випадках зовнішня оболонка за товщиною була подібна до середньої оболонки, складалася з колагенових та еластичних волокон, і в таких випадках товщина стінки артерій виглядала більшою. Нами були проведені заміри зовнішнього і внутрішнього діаметра міжчасточкової артерії і товщини її стінки у двох серіях експерименту. Проводили порівняння діаметрів після 2-го і 6-го тижнів впливу 10% олії канабідіолу і зіставляли з даними контрольної групи. Середній показник зовнішнього діаметра міжчасточкових артерій печінки у 1-й серії експерименту дорівнював $26,90\pm 1,51$ мкм і

Оригінальні дослідження

достовірно не відрізнявся від контрольної групи, достовірність за критерієм Манна-Уїтні ($p > 0,05$); середній показник внутрішнього діаметра становив $16,64 \pm 1,18$ мкм і достовірно був меншим від контрольної групи ($p < 0,05$). Середній показник зовнішнього діаметра міжчасточкових артерій печінки у 2-й серії експерименту склав $27,55 \pm 1,82$ мкм, внутрішній – $18,33 \pm 1,57$ мкм. При зіставленні з даними контрольної групи морфометричні параметри діаметрів міжчасточкових артерій у 2-й серії експерименту достовірно не відрізнялися від контролю ($p > 0,05$) (рис.1). При порівнянні середніх показників зовнішнього і внутрішнього діаметрів міжчасточкових артерій у динаміці за критерієм Уїлкоксона встановлено достовірну різницю між параметрами внутрішнього діаметра ($p = 0,001$), проте недостовірною різниця встановлена між параметрами зовнішнього діаметра ($p = 0,06$).

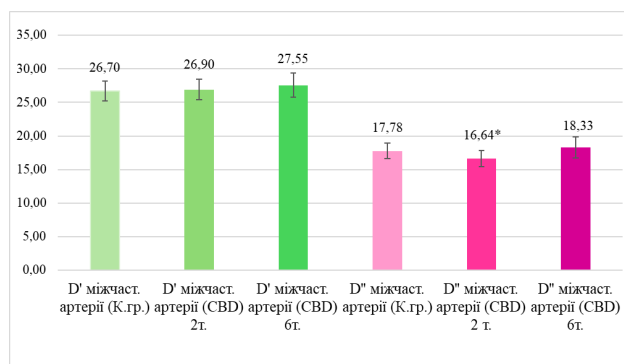


Рис. 1. Порівняння середніх показників діаметрів (D' – зовнішній діаметр, мкм; D'' – внутрішній діаметр, мкм) міжчасточкових артерій після 2 і 6 тижнів експериментального впливу КБД (CBD) з контрольною групою (К.гр.) ($M \pm SD$)

Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) із відповідними показниками контрольної групи

У 1-й серії експерименту після 2 тижнів застосування олії КБД виражене повнокров'я міжчасточкових артерій не діагностувалося, лише в 1 (7,14[0,01-25,77] %) з 14 спостережень виявлене повнокров'я одиничних міжчасточкових артерій, достовірність за критерієм Пірсона $p(\chi^2) = 0,79$.

У 2-й серії експерименту після 6 тижнів застосування олії КБД у 6 (42,86[19,06-68,57] %) з 14 спостережень в гістологічних препаратах діагностували повнокровні одиничні міжчасточкові артерії, достовірність за критерієм Пірсона $p(\chi^2) = 0,01$, що можна пояснити посиленням притоку крові в триаді печінки за умов впливу олії КБД. При порівнянні в динаміці 1-ї серії експерименту з 2-ю серією встановлено достовірну різницю в повнокров'ї одиничних міжчасточкових артерій за критерієм Мак-Немара $p(McN) = 0,02$.

Міжчасточкові вени триади печінки в обидвох серіях експерименту залишалися гістологічно незмінними, мали широкий округлий або овальний

просвіт і тоненьку стінку. Міжчасточкові вени із всіх компонентів триад мали найбільший діаметр просвіту в обидвох серіях експерименту, який у середньому дорівнював $46,48 \pm 1,57$ мкм (1-ша серія після 2 тижнів експерименту) і $50,18 \pm 4,05$ мкм (2-га серія після 6 тижнів експерименту). При співставленні з даними контрольної групи середній показник діаметра міжчасточкових вен у 1-ї серії після 2 тижнів достовірно не відрізнявся від контрольної групи, $p(U) = 0,34$, на відміну від другої серії після 6 тижнів $p(U) = 0,001$. При порівнянні середніх показників діаметрів міжчасточкових вен у динаміці експериментального впливу КБД впродовж 2-го і 6-го тижнів встановлено достовірну різницю за критерієм Уїлкоксона ($p = 0,01$). Детальна порівняльна морфометрична характеристика діаметрів міжчасточкових вен після 2-го і 6-го тижнів експериментального впливу 10% олії КБД представлена на рис. 2.

При морфологічному дослідженні міжчасточкових вен у різних серіях експерименту звертали увагу на особливості гемодинаміки, зокрема наявність повнокров'я. Встановлено, що після 2 тижнів експериментального впливу КБД в 1 (7,14[0,01-25,77] %) з 14 спостережень у полях зору гістологічного препарату повнокровними були одиничні міжчасточкові вени, відносні показники не відрізнялися від контрольної групи; достовірність за критерієм Пірсона $p(\chi^2) = 0,77$. Після 6 тижнів експериментального впливу КБД гіперемію одиничних міжчасточкових вен визначали у 5 (35,71[13,66-61,6] %) з 14 випадків, критерій Пірсона становив $p(\chi^2) = 0,07$, причому гіперемії множинних міжчасточкових вен не діагностовано. При порівнянні в динаміці 1-ї серії експерименту з 2-ю серією встановлено достовірну різницю в повнокров'ї одиничних міжчасточкових вен за критерієм Мак-Немара $p(McN) = 0,04$.

При порівнянні середніх показників діаметра центральної вени після 2-го і 6-го тижнів експериментального впливу КБД із відповідними показниками контрольної групи встановлено достовірну різницю за критерієм Манна-Уїтні у серії експерименту після 6 тижнів впливу КБД ($p = 0,0001$), на відміну від середнього показника діаметра центральної вени у серії після 2 тижнів порівняно з контрольною групою ($p = 0,71$) (рис. 2). Також порівняння впливу КБД у динаміці на середній показник діаметра центральної вени впродовж 2 і 6 тижнів експерименту дозволило встановити достовірну їх різницю за критерієм Уїлкоксона ($p = 0,002$).

При морфометричному дослідженні центральних вен печінки у різних серіях експерименту визначали не тільки на діаметр, але й звертали увагу на наявність чи відсутність повнокров'я. Було встановлено, що незначна гіперемія діагностувалася в одиничних центральних венах як після 2, так і після 6 тижнів експериментального впливу КБД, проте відносні показники достовірно не відрізнялися від контрольної

групи в обидвох серіях експерименту ($p > 0,05$), що вказувало на відсутність застійних явищ. При порівнянні відносних показників у динаміці достовірність за критерієм Мак-Немара становила $p = 0,43$. Порівняння середніх показників діаметрів центральної вени після 2-го і 6-го тижнів експериментального впливу КБД із контрольною групою представлено на рис. 2.

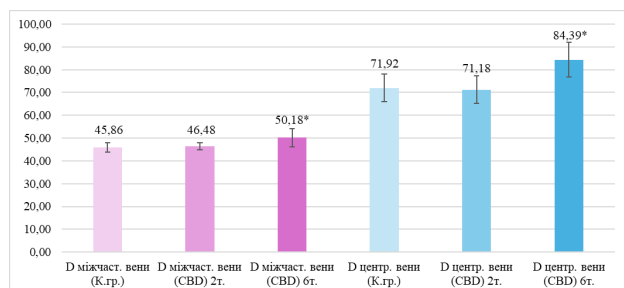


Рис. 2. Порівняння середніх показників діаметрів міжчастоткової та центральної вен (мм) після 2 і 6 тижнів експериментального впливу КБД (CBD) із контрольною групою (К.гр.) ($M \pm SD$)

Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,01$) із відповідними показниками контрольної групи

Нами також була звернена увага на морфометричні показники навколочастоткових вен в обидвох серіях експерименту і встановлено, що середні показники діаметра достовірно не відрізнялися від контрольної групи, як серії після 2 тижнів впливу КБД ($p = 0,34$), так і серії експерименту після 6 тижнів впливу КБД ($p = 0,33$) (рис. 3). Достовірність за критерієм Уїлкоксона при порівнянні у динаміці середніх показників діаметра навколочастоткових вен становила $p = 0,21$.

Навколочастоткові вени та артерії у частотці печінки утворювали фенестровані синусоїдні капіляри у вигляді лабіринту. У теперішньому дослідженні визначення морфометричних показників діаметрів синусоїдів і порівняння з контрольною групою а також в динаміці впродовж 2 і 6 тижнів експериментального впливу КБД є важливим, оскільки синусоїди печінки є ключовими для підтримки нормального обміну речовин в організмі.

Після 2 тижнів експерименту середній показник діаметра синусоїдів достовірно не відрізнявся від контрольної групи, $p(U) = 0,52$. Проте після 6 тижнів експерименту середній показник діаметра синусоїдів був збільшений і при порівнянні з контрольною групою продемонстрував достовірну різницю $p(U) = 0,004$ (рис. 3). При порівнянні у динаміці середніх показників діаметра синусоїдів упродовж 2 і 6 тижнів експерименту достовірність за критерієм Уїлкоксона становила $p = 0,04$. Під час перегляду гістологічних препаратів наша увага була зосереджена на дилатованих і гіперемованих синусоїдах у різних серіях експерименту, проте повнокровні синусоїди були одиничними.

Так, у серії експерименту після 2 тижнів впливу

КБД одиничні дилатовані і гіперемовані синусоїди нами були діагностовані тільки у 3 (21,43[4,74-45,78] %) з 14 випадків і достовірно не відрізнялися від контрольної групи, $p(\chi^2) = 0,92$. Множинних дилатованих і повнокровних синусоїдів нами не відзначено. Аналогічно, у серії експерименту після 6 тижнів впливу КБД одиничні дилатовані і повнокровні синусоїди нами були діагностовані у 5 (35,71[13,66-61,60] %) з 14 випадків і також достовірно не відрізнялися від контрольної групи, $p(\chi^2) = 0,31$. Як і в 1-й серії експерименту, так і після 6 тижнів впливу КБД множинні дилатовані і повнокровні синусоїди не діагностувалися. Порівняння впливу КБД у динаміці на відносні показники дилатованих і повнокровних синусоїдів, за критерієм Мак-Немара, продемонструвало відсутність достовірності при порівнянні між серіями експерименту, $p(McN) = 0,50$.

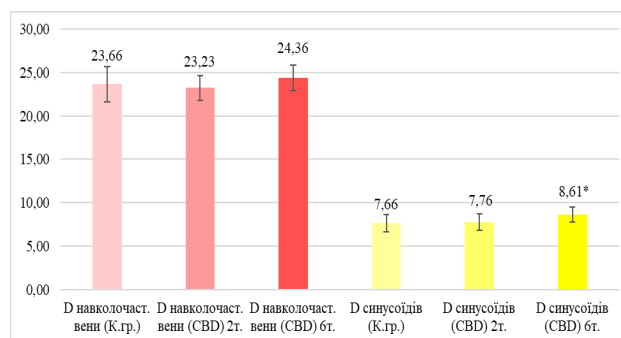


Рис. 3. Порівняння середніх показників діаметрів навколочастоткової вени та синусоїдів (мм) після 2 і 6 тижнів експериментального впливу КБД із контрольною групою (К.гр.) ($M \pm SD$)

Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,01$) із відповідними показниками контрольної групи

Система відтоку крові з печінкових часточок включає, крім центральної вени, підчастоткову і збірну вени, які збирають кров з печінки і несуть у нижню порожнисту вену. Нами проведено визначення діаметрів підчастоткових вен у 1-й і 2-й серіях експерименту і порівняння середніх показників з контрольною групою. Так, середній показник діаметра підчастоткової вени у 1-й серії (2 тижні впливу КБД) становив $165,94 \pm 17,91$ мкм і достовірно не відрізнявся від контрольної групи ($p = 0,52$); середній показник діаметра підчастоткової вени у 2-й серії (6 тижнів впливу КБД) склав $167,42 \pm 18,49$ мкм і також достовірно не відрізнявся від контрольної групи ($p = 0,81$) (рис. 4). Порівняння показників у динаміці дозволило встановити, що застосування КБД не впливало на їх зміну, достовірність за критерієм Уїлкоксона ($p = 0,26$). Крім визначення діаметра підчастоткових вен, важливе значення має дослідження особливостей гемодинаміки за умови впливу КБД. При перегляді гістологічних препаратів ми звертали увагу на наявність повнокров'я. Нами встановлено, що в жодному з випадків у двох серіях експерименту не було виявлено ознак гіперемії.

Збірні вени характеризувалися значно більшим

Оригінальні дослідження

діаметром, ніж підчасточкові, а при діаметрі понад 300 мкм гістологічно визначалася м'язова оболонка у стінці вени. Так, у першій серії експерименту середній показник діаметра збірної вени становив $290,41 \pm 40,52$ мкм і достовірно не відрізнявся від контрольної групи ($p=0,23$). У 2-й серії експерименту середній показник діаметра збірної вени становив $296,59 \pm 42,76$ мкм і також достовірно не відрізнявся від контрольної групи ($p=0,60$) (рис. 5). Порівняння показників діаметра збірної вени у динаміці впродовж 2 і 6 тижнів експерименту дозволило встановити, що застосування КБД не впливало на їх зміну, достовірність за критерієм Уїлкоксона ($p=0,10$). Крім відсутності дилатації збірних вен, нами було встановлено і відсутність гіперемії у двох серіях експерименту.

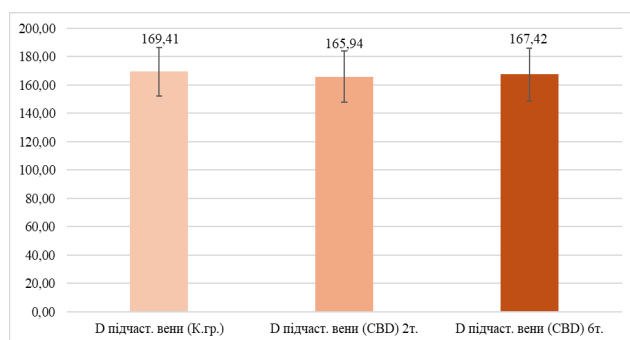


Рис. 4. Порівняння середніх показників діаметрів підчасточкової вени (мкм) після 2 і 6 тижнів експериментального впливу КБД із контрольною групою (К.гр.) ($M \pm SD$)

За даними морфологічного дослідження портальної (ворітної) вени гемодинамічних змін не встановлено. При порівнянні середніх показників діаметрів портальної вени з аналогічними показниками у контрольній групі виявлено, що після 2 тижнів експериментального впливу КБД показники діаметра достовірно не відрізнялися від контрольної групи, $p=0,82$; після 6 тижнів впливу КБД показники діаметра аналогічно достовірно не відрізнялися від контрольної групи, $p=0,32$ (рис. 5).

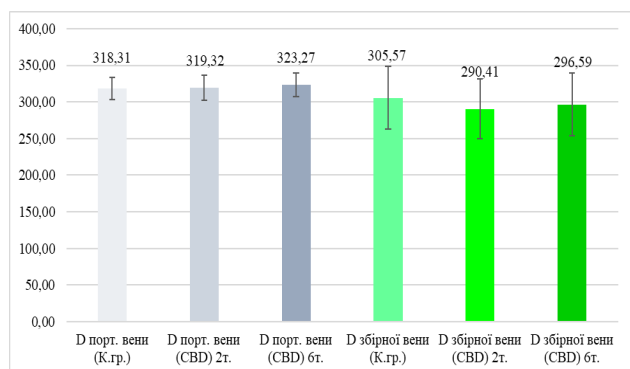


Рис. 5. Порівняння середніх показників діаметрів портальної та збірної вен (мкм) після 2 і 6 тижнів експериментального впливу КБД із контрольною групою (К.гр.) ($M \pm SD$)

Таким чином, на підставі проведеного морфологічного дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки за умови експериментального впливу КБД упродовж 2 і 6 тижнів встановлено, що гістологічна структура судинного компартменту не зазнавала змін. Порівняльний морфометричний аналіз судин мікроциркуляторного русла печінки вказує на відсутність достовірної різниці середніх показників зовнішніх діаметрів міжчасточкової артерії після 6-тижневого впливу КБД з контрольною групою ($p>0,05$). Не встановлено достовірної різниці середніх показників діаметрів підчасточкової і збірної вен після впливу КБД впродовж 2 і 6 тижнів ($p>0,05$), як і розладів гемодинаміки, що є важливим для системи відтоку крові печінки. Аналогічно не встановлено достовірної різниці середнього показника діаметра ворітної вени з контрольною групою у два терміни експерименту ($p>0,05$), як і не зафіксовано гемодинамічних змін. Встановлено, що незначна гіперемія діагностувалася в одиничних центральних венах як після 2, так і після 6 тижнів експериментального впливу КБД, проте відносні показники достовірно не відрізнялися від контрольної групи в обидвох серіях експерименту ($p>0,05$).

Дилатація синусоїдів не свідчила про утруднений відтік крові з печінкової часточки. Одиничні дилатовані і гіперемовані синусоїди свідчать про ефект вазодилатації КБД і підвищення кровотоку після застосування канабіноїду. Порівняння впливу КБД у динаміці на відносні показники дилатованих і повнокровних синусоїдів, за критерієм Мак-Немара, продемонструвало відсутність достовірності між серіями експерименту, (p (McN)=0,50). Отже, порівняльний морфометричний аналіз судин мікроциркуляторного русла печінки наприкінці 2-го і 6-го тижнів експерименту вказує про безпеку застосування 10% олії КБД.

КБД – відомий канабіноїд з терапевтичним потенціалом серед численних неспсихоактивних сполук. Це підтверджують результати доклінічних досліджень, які вказують на наявність нейропротекторних, кардіопротекторних, антиоксидантних, анксиолітичних та протизапальних властивостей [23-25]. Крім того, КБД застосовується для лікування різних захворювань печінки, включаючи алкогольну хворобу печінки, фіброз печінки, гепатоцелюлярну карциному, хімічне ураження печінки, вірусну інфекцію, аутоімунний гепатит та ішемічно-реперфузійне ураження печінки [26]. Окрім позитивного впливу, в літературі презентуються результати доклінічних досліджень *in vivo* і масштабних клінічних випробувань, які свідчать про те, що КБД може спричинити потенційно негативні наслідки для здоров'я. Зокрема, численні результати досліджень продемонстрували репродуктивну, неврологічну, серцево-судинну токсичність після вживання КБД [27-29]. Автори великого клінічного випробування, в якому КБД використовувався для лікування 278 пацієнтів із синдромом Драве з дозою

2,5–30 мг/кг/день, повідомили про виникнення побічних ефектів у 93% пацієнтів [30]. Результати іншого дослідження продемонстрували сильний генотоксичний потенціал КБД у концентраціях, які зазвичай виявляються у крові людини [31]. Крім того, КБД може мати високий потенціал взаємодії з іншими медикаментозними препаратами, оскільки модулює численні ферменти цитохрому P450, відповідальні за метаболізм ксенобіотиків [32]. Особливе занепокоєння викликає ризик гепатотоксичності, індукованої КБД [33]. За даними авторів, дослідження на тваринах показали збільшення ваги печінки у макак-резусів та підвищення рівня печінкових ферментів у собак при застосуванні КБД у дозах до 2 мг/кг маси тіла [8,34]. У відносно нещодавніх клінічних випробуваннях підвищений рівень печінкових ферментів спостерігався у 5–20% пацієнтів, які отримували КБД, а кілька пацієнтів були вилучені з клінічного випробування через загрозу фульмінантної печінкової недостатності [12]. Отже, хоча канабіноїди мають важливий терапевтичний потенціал, потрібні подальші дослідження їх впливу на організм, щоб

визначити загальну ефективність та оцінити вплив на морфофункціональний стан печінки.

Висновки

Проведене макро- і мікроскопічне дослідження печінки шурів з морфометричною оцінкою судин мікроциркуляторного русла за умови експериментального впливу 10% розчину олії КБД в якості дієтичної добавки впродовж 2 і 6 тижнів дозволило встановити, що суттєвих відмінностей у структурній організації печінки обидвох серій дослідної групи не виявлено, мікроскопічна структура компонентів судинного компартмента не відрізнялась від контрольної групи.

Порівняльний морфометричний аналіз судин мікроциркуляторного русла печінки наприкінці 2-го і 6-го тижнів експерименту вказує про безпеку застосування 10% олії КБД в дозі 10 мг/кг/добу.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні подальші патогістологічні дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки за умови експериментального впливу КБД упродовж різних часових проміжків.

References

1. 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 Oct;45(11):1799-806. DOI: 10.1038/s41386-020-0667-2.
2. Urits I, Charipova K, Gress K, Li N, Berger AA, Cornett EM, et al. Adverse Effects of Recreational and Medical Cannabis. *Psychopharmacol Bull*. 2021 Jan 12;51(1):94-109.
3. Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology*. 2022;107(3-4):131-49. DOI: 10.1159/000521683.
4. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Jan;238(1):9-28. DOI: 10.1007/s00213-020-05712-8.
5. Casanova C, Ramier C, Fortin D, Carrieri P, Mancini J, Barré T. Cannabidiol use and perceptions in France: a national survey. *BMC Public Health*. 2022 Aug 29;22(1):1628. DOI: 10.1186/s12889-022-14057-0.
6. Goodman S, Wadsworth E, Schauer G, Hammond D. Use and Perceptions of Cannabidiol Products in Canada and in the United States. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022 Jun;7(3):355-364. DOI: 10.1089/can.2020.0093.
7. Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. *J Cannabis Res*. 2021 Feb 18;3(1):5. DOI: 10.1186/s42238-021-00061-5.
8. Rosenkrantz H, Fleischman RW, Grant RJ. Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1981 Mar 30;58(1):118-31. DOI: 10.1016/0041-008x(81)90122-8.
9. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*. 2016 Mar;15(3):270-8. DOI: 10.1016/s1474-4422(15)00379-8.
10. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018 Apr 3;90(14):e1204-e1211. DOI: 10.1212/wnl.0000000000005254.
11. 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 May 25;376(21):2011-2020. DOI: 10.1056/nejmoa1611618.
12. 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 May 17;378(20):1888-897. DOI: 10.1056/nejmoa1714631.
13. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Mar 17;391(10125):1085-96. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)30136-3.
14. Szaflarski JP, Bebin EM, Comi AM, Patel AD, Joshi C, Checketts D, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018 Aug;59(8):1540-548. DOI: 10.1111/epi.14477.
15. US Food and Drug Administration (FDA) FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy. FDA News Release, June 25, 2018. Available from: <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm611046.htm>
16. Greenwich Biosciences. Epidiolex, full prescribing information. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/2103651bl.pdf
17. European Union. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. Official Journal of the European Union, L276/33, 2010. Available from: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>
18. Verkhovna Rada of Ukraine. On the Protection of Animals from Brutal Treatment. Law of Ukraine dated 2006 Feb 21 No. 3447-IV. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>

Оригінальні дослідження

19. Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD. Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques. 8th Ed. Elsevier; 2018. 558p.
20. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. Methods Mol Biol. 2019;1897:289-98. DOI: 10.1007/978-1-4939-8935-5_25.
21. Nguyen T. Immunohistochemistry: A Technical Guide to Current Practices. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. 272 p.
22. Bland M. An Introduction to Medical Statistics. 4th ed. Oxford University Press; 2015. 447 p. Available from: <https://faculty.ksu.edu.sa/sites/default/files/An-Introduction-to-Medical-Statistics-Martin-Bland.pdf>
23. Castillo-Arellano J, Canseco-Alba A, Cutler SJ, León F. The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. Molecules. 2023 Apr 6;28(7):3271. DOI: 10.3390/molecules28073271.
24. Wang X, Zhang H, Liu Y, Xu Y, Yang B, Li H, et al. An overview on synthetic and biological activities of cannabidiol (CBD) and its derivatives. Bioorg Chem. 2023 Nov;140:106810. DOI: 10.1016/j.bioorg.2023.106810.
25. Chen S, Kim JK. The Role of Cannabidiol in Liver Disease: A Systemic Review. Int J Mol Sci. 2024 Feb 17;25(4):2370. DOI: 10.3390/ijms25042370.
26. Carvalho RK, Santos ML, Souza MR, Rocha TL, Guimarães FS, Anselmo-Franci JA, et al. Chronic exposure to cannabidiol induces reproductive toxicity in male Swiss mice. J Appl Toxicol. 2018 Sep;38(9):1215-223. DOI: 10.1002/jat.3631.
27. Schönhofen P, de Medeiros LM, Bristot IJ, Lopes FM, De Bastiani MA, Kapczynski F, et al. Cannabidiol Exposure During Neuronal Differentiation Sensitizes Cells Against Redox-Active Neurotoxins. Mol Neurobiol. 2015 Aug;52(1):26-37. DOI: 10.1007/s12035-014-8843-1.
28. Jadoon KA, Tan GD, O'Sullivan SE. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. JCI Insight. 2017 Jun 15;2(12):e93760. DOI: 10.1172/jci.insight.93760.
29. Devinsky O, Nabhout R, Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. Epilepsia. 2019 Feb;60(2):294-302. DOI: 10.1111/epi.14628.
30. Russo C, Ferk F, Mišić M, Ropek N, Nersesyan A, Mejri D, et al. Low doses of widely consumed cannabinoids (cannabidiol and cannabidivarin) cause DNA damage and chromosomal aberrations in human-derived cells. Arch Toxicol. 2019 Jan;93(1):179-88. DOI: 10.1007/s00204-018-2322-9.
31. Yamaori S, Ebisawa J, Okushima Y, Yamamoto I, Watanabe K. Potent inhibition of human cytochrome P450 3A isoforms by cannabidiol: role of phenolic hydroxyl groups in the resorcinol moiety. Life Sci. 2011 Apr 11;88(15-16):730-6. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.02.017.
32. Marx TK, Reddeman R, Clewell AE, Endres JR, Béres E, Vértési A, et al. An Assessment of the Genotoxicity and Subchronic Toxicity of a Supercritical Fluid Extract of the Aerial Parts of Hemp. J Toxicol. 2018 Jun 7;2018:8143582. DOI: 10.1155/2018/8143582.
33. Gamble LJ, Boesch JM, Frye CW, Schwark WS, Mann S, Wolfe L, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. Front Vet Sci. 2018 Jul 23;5:165. DOI: 10.3389/fvets.2018.00165.

Відомості про авторів

Шевчук М.М. – доцент кафедри патологічної анатомії та судової медицини Державного некомерційного підприємства «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», канд мед. наук, доцент; начальник Державної спеціалізованої установи «Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи», м. Львів, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7852-5980>

Information about the authors

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

Дата першого надходження рукопису до видання: 20.08.2025.

Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 02.09.2025.

Дата публікації: 30.09.2025.

© Шевчук М.М., 2025