

М.М. Шевчук

ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького», КЗ Львівської Обласної Ради «Львівське обласне бюро судово-медичної експертизи»
Львів, Україна

Надійшла: 27.04.2025
Прийнята: 07.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.73-81>

УДК 616.36-005:611.16-018]:615.322:582.635.38]-092.9

ОСОБЛИВОСТІ ГІСТОЛОГІЧНОЇ СТРУКТУРИ І МОРФОМЕТРИЧНІ ПАРАМЕТРИ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ НА 42-у ДОБУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВПЛИВУ ОЛІЇ КАНАБІДІОЛУ

Shevchuk M.M.  Features of the histological structure and morphometric parameters of the rat liver microcirculatory vessels on day 42 of experimental exposure to cannabidiol oil.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Communal Institution of the Lviv Regional Council «Lviv Regional Bureau of Forensic Medical Examination», Lviv, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Cannabidiol (CBD) is the main non-psychoactive phytocannabinoid compound found in the hemp plant *Cannabis sativa*, and exhibits neuroprotective, anti-inflammatory, antipain, antibacterial, analgesic and antiepileptic properties. In addition to the existing positive effects of CBD, scientific literature presents the results of experimental studies and clinical trials that demonstrate neurological, cardiovascular, reproductive toxicity after long-term use of CBD. Studies of hepatotoxicity are also very important. Further studies are needed to determine the effect of CBD on the structure and function of the liver, to establish the nature and severity of possible liver damage, in particular the microcirculation bed, and the features of hemodynamics to determine the safety of cannabidiol use. **Objective:** to study the features of the histological structure and morphometric parameters of the vessels of the liver microcirculatory vessels of rats on the 42nd day of experimental exposure to 10% cannabidiol oil. **Methods.** Experimental studies were conducted on 20 sexually mature white nonlinear male rats weighing 180-230 g, aged 5-7 months at the beginning of the experiment. The experimental group consisted of 14 rats, which were administered 10% CBD oil (dose 10 mg/kg/day) orally once daily for six weeks. The control group consisted of 6 sexually mature white male rats. The animals were kept, cared for, fed, labeled, experimented and euthanized in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), Council Directive 2010/63/EU, and Law of Ukraine No. 3447-IV “On the Protection of Animals from Cruelty”, ethical requirements according to the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 231 dated 01. 11. 2000 (Protocol No. 7 dated August 29, 2022). The material for the study was liver tissue. We conducted histological, immunohistochemical, morphometric studies of the vessels of the liver microcirculatory bed. For the study of endothelium, immunohistochemical examination was performed using monoclonal antibodies to CD31 (Clone JC70A, Thermo Fisher scientific) with appropriate control and visualization using a detection system with diaminobenzidine chromogen. For quantitative analysis, we performed a morphometric study of the liver microcirculatory bed using Aperio ImageScope v12.3.3 software (Leica biosystems, Wetzlar, Germany). Statistical calculations were performed. The significance of the difference between the parameters of the study and control groups was checked by the Mann-Whitney $p(U)$ test and Pearson $p(\chi^2)$ test. The difference was considered statistically significant at a minimum significance level of $p < 0.05$. **Results.** As a result of histological and immunohistochemical examination of the vessels of the liver microcirculatory bed, it was found that their structural microscopic organization had no pathological changes under experimental exposure to 10% CBD oil at a dose of 10 mg/kg/day for 6 weeks as a dietary supplement to the standard diet. Morphometric analysis of the vessels of the liver microcirculatory bed on day 42 of experimental exposure to CBD oil showed no statistically significant changes in the mean diameters of the interlobular artery, portal, collecting and sublobular veins compared to the control group ($p > 0.05$). **Conclusion.** The results of a comprehensive study of the liver's microcirculatory system after 6 weeks of experimental exposure to CBD indicate the safety of using 10% CBD oil at a dose of 10 mg/kg/day.

Key words: Cannabidiol, CBD, rats, liver, microcirculation, histology, immunohistochemistry, morphometry.

Shevchuk MM. [Features of the histological structure and morphometric parameters of the rat liver microcirculatory vessels on day 42 of experimental exposure to cannabidiol oil]. *Morphologia*. 2025;19(2):73-81. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.2.73-81>

 Shevchuk M.M. 0000-0001-7852-5980

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Вступ

Канабідіол (КБД) – це основна фітоканабіноїдна непсихоактивна сполука, що міститься в рослині конопель *Cannabis sativa*, яка походить з Центральної Азії і має багате минуле різноманітного застосування впродовж усієї історії людства [1]. Використання канабісу охоплює широкий спектр діяльності людини, від його історичного значення у виробництві текстилю та паперу до його сучасного застосування в медицині та рекреації [2, 3].

Взаємодія між фітоканабіноїдами та ендоканабіноїдною системою у людей та тварин є ключовим аспектом їхньої фармакологічної дії. Ендоканабіноїдна система – складна сигнальна система, яка вперше була відкрита в 1990-х роках Рафаелем Мешуламом разом з дослідниками, що вивчали вплив тетрагідроканабінолу (ТГК), основної психоактивної сполуки канабісу, на головний мозок та ідентифікували ендоканабіноїди. Ендоканабіноїдну систему складають власні канабіноїди організму, які називаються ендоканабіноїдами, і клітинні рецептори CB1 та CB2, унікальні для канабіноїдів [4]. Рецептори CB1 та CB2 є більш поширеними, ніж будь-який інший тип рецепторів в організмі, і відіграють життєво важливу роль у фізіології організму. Вони присутні на клітинних мембранах в тканинах мозку, травної, серцево-судинної, репродуктивної, імунної та інших систем. Усі біологічні ефекти, як терапевтичні, так і психоактивні, є результатом активації канабіноїдами цих рецепторів в органах і системах, що також пояснює, чому їхній вплив настільки відрізняється у людей. Завдяки взаємодії з канабіноїдними рецепторами CB1 та CB2, фітоканабіноїди впливають на ключові фізіологічні процеси та підвищують свій потенціал як терапевтичних засобів [5, 6].

КБД проявляє нейропротекторні, протизапальні, антитромботичні, антибактеріальні, знеболювальні та протиепілептичні властивості, що останнім часом привертає все більше уваги [7]. КБД використовується для терапії резистентних до лікування судом у дітей з тяжкою епілепсією Леннокса-Гасто [8]. Рандомізоване контрольоване дослідження показало, що КБД також знижував частоту нападів у дітей та молодих людей із синдромом Драве, іншою формою розвитку епілептичної енцефалопатії [9].

КБД є перспективною альтернативою для пацієнтів, які покладаються на більш небезпечні анальгетики на основі опіоїдів для лікування болю [7]. КБД полегшує загальний дискомфорт, пов'язаний з хронічним болем і запаленням, блокуючи активацію цитокінів та хемокінів, які є основними білками, відповідальними за запальну реакцію в організмі [10, 11]. КБД продемонстрував ефективність у лікуванні таких станів і захворювань, як артрит, ендометріоз, розсіяний склероз і фіброміалгія [12]. Крім того, КБД проявляє нейропротекторну дію, запобігаючи пошкодженню

нейронів, спричиненому хронічними захворюваннями [13]. Діючи як вазодилататор, КБД може полегшити біль, пов'язаний зі стенозом та запаленням артерій і вен, недостатнім кровообігом [14]. КБД часто обирають замість ТГК, найпоширенішого інгредієнта канабісу, через відсутність психоактивних ефектів, таких як галюцинації [15].

Крім наявного позитивного впливу КБД, у науковій літературі представлено результати експериментальних досліджень і клінічних випробувань, які свідчать, що КБД може спричинити побічні ефекти і потенційно негативні наслідки для здоров'я. Зокрема, численні звіти продемонстрували неврологічну, серцево-судинну та репродуктивну токсичність після тривалого вживання КБД [16-19].

Найпоширенішими побічними ефектами при застосуванні КБД дозою 20 мг для лікування дитячої епілепсії Леннокса-Гасто та синдрому Драве були сонливість, зниження апетиту та діарея [8]. Серйозні побічні ефекти та припинення участі в дослідженні через підвищення концентрації печінкових амінотрансфераз більше ніж утричі від верхньої межі норми частіше спостерігалися в групі, яка приймала 20 мг КБД, та серед пацієнтів, які одночасно отримували вальпроат [9]. Фармаконагляд за печінковими ферментами може знадобитися навіть при низьких дозах КБД, оскільки в одному недавно проведеному дослідженні підвищені печінкові ферменти спостерігалися у чотирьох з 59 учасників після багаторазового перорального прийому 300 мг КБД [20]. Однак, у новішому дослідженні одноразова доза 30 мг КБД не вплинула на ферменти печінки [21], тому можна вважати, що нижчі дози можуть викликати менше занепокоєння. 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.

Метою роботи було встановити особливості гістологічної структури і морфометричні параметри судин мікроциркуляторного русла печінки щурів на 42-у добу експериментального впливу 10% олії канабідіолу.

Матеріали та методи

Дослідження проводили з використанням 20 статевозрілих білих нелінійних щурів-самців масою 180-230 г, віком 5–7 місяців на початок експерименту. Під час експериментального дослідження тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Утримання, догляд, годування, маркування, експеримент 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», етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01. 11. 2000 року (протокол №7 від 29 серпня 2022 року) [22, 23].

Основна група складала 14 щурів, яким впродовж шести тижнів щоденно один раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу). Контрольну групу склали 6 статевозрілих білих щурів-самців. Впродовж проведення експерименту щоденно спостерігали за загальним станом щурів, поведінкою, поїданням корму. Усі щури мали стандартний раціон, призначений для лабораторних тварин, і вільний доступ до води. Наприкінці експерименту проводили забір матеріалу для патогістологічного дослідження. Матеріалом для дослідження слугувала тканина печінки. Шматочки тканини печінки фіксували в 10%-му нейтральному формаліні і заливали в парафінові блоки за стандартною методикою [24]. Депарафіновані зрізи товщиною 5 ± 1 мкм фарбували гематоксилін-еозином, після чого вивчали загальну морфологічну картину печінки. Крім того, виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 0,5-1 мкм з епоксидних блоків за загальноприйнятою методикою [25]. Напівтонкі препарати (1мкм) забарвлювали метиленовим синім – основним фуксином. Імуногістохімічні дослідження проводили на гістологічних зрізах з парафінових блоків, призначених для стандартного гістологічного дослідження. Для дослідження ендотелію судин мікроциркуляторного русла печінки проводили імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл до CD31 (Клон JC70A, Thermo Fisher scientific) з відповідним контролем і візуалізацією за допомогою системи детекції з хромогеном діамінобензидином [26, 27]. Для загального дослідження гістологічних препаратів, морфометричного дослідження, мікрофотографування використовували світлооптичний мікроскоп Leica DM 2500 (Leica Microsystems GmbH, Німеччина) з цифровою камерою Leica DFC450 C (Німеччина) та програмним забезпеченням Leica Application Suit Version 3.8. Для кількісного аналізу нами проведено морфометричне дослідження мікроциркуляторного русла печінкових часточок за допомогою програмного забезпечення Aperio ImageScope v12.3.3 (Leica biosystems, Wetzlar, Німеччина). Статистичні розрахунки проведені в програмі Microsoft Office Excel. Достовірність різниці між показниками досліджуваної і контрольної груп перевіряли за критерієм Манна-Уїтні $p(U)$ і критерієм Пірсона $p(\chi^2)$. Різниця вважалася статистично значущою при мінімальному рівні значимості $p<0,05$ [28].

Результати дослідження

При макроскопічному дослідженні суттєвих відмінностей тканини печінки у щурів основної та

контрольної груп не виявлено. Печінка тварин червоно-коричневого кольору, з гострими краями, гладкою, блискучою поверхнею та гомогенною на зрізі, зовні покрита сполучнотканинною капсулою. При морфологічному дослідженні печінки тварин основної та контрольної групи на 42-у добу експерименту із застосуванням світлової мікроскопії структурних відмінностей не виявлено. Тканина печінки помірного кровонаповнення, у просвіті судин відсутні явища еритроцитарної агрегації та складжу, а також їх гемолізу. Часточкова структура, а також балкова будова печінкової паренхіми чітко виражена.

Гепатоцити полігональної форми з чіткими ядрами та контурами. Межі клітин добре помітні при фарбуванні гематоксилін-еозином. Визначаються синусоїдний та біліарний полюси. В перинуклеарній ділянці і біля синусоїдного полюса видно невеликі скупчення дрібнозернистого базофільного матеріалу, що відповідає розташуванню зернистої ендоплазматичної сітки. Ядра переважно розташовані в центрах клітин, містять одне або кілька ядерців. Більшість ядер правильної округлої форми. Хроматин в ядрах гепатоцитів знаходився в основному в дифузному стані. В полях зору візуалізувалися двоядерні гепатоцити (рис. 1).

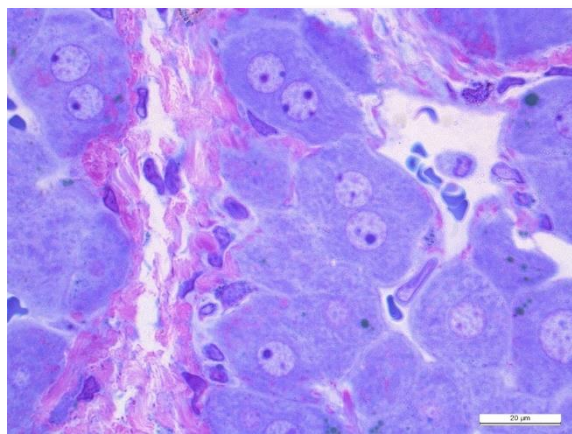


Рис. 1. Гістологічна будова печінки на 42 добу експериментального застосування олії канабідіолу. Збереження структури і форми гепатоцитів, наявність двоядерних гепатоцитів з одним або двома добре помітними ядерцями. Напівтонкий препарат (1мкм), забарвлення метиленовим синім – основним фуксином, $\times 1000$ (імерсія).

Як і в контрольній групі, гістологічно діагностували темні гепатоцити, які збиралися невеликими групами і розташовувалися біля порталних трактів (рис. 2). У тріадах печінкової часточки добре візуалізувалися міжчасточкові артерії, міжчасточкові вени, жовчні і лімфатичні протоки. Міжчасточкові артерії належать до артерій м'язового типу, наявна внутрішня еластична мембрана і шар гладком'язових клітин (рис. 2). При співставленні з даними контрольної групи морфологія і морфометричні параметри діаметрів міжчасточкових

артерій у більшості випадків основної групи достовірно не відрізнялися від контрольної групи ($p>0,05$). Середній зовнішній діаметр міжчасточкових артерій печінки склав $27,55\pm 1,82$ мкм, внутрішній – $18,33\pm 1,57$ мкм. У портальних трактах розташовувались жовчні протоки, які були вистелені кубічним епітелієм, що лежав на базальній мембрані. Навколо жовчних проток візуалізувався тонкий шар сполучної тканини (рис. 2, 3).

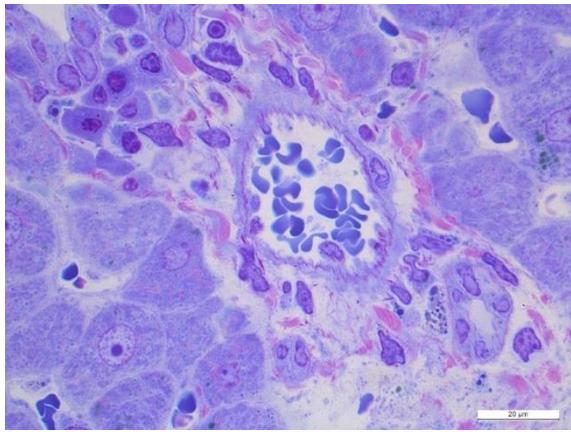


Рис. 2. Частина триади печінки. Наявність невеликих груп темних гепатоцитів у портальному тракті. Структура міжчасточкової артерії не порушена. Наявність внутрішньої еластичної мембрани, гладком'язових клітин, у просвіті еритроцити. Напівтонкий зріз, забарвлення метиленовим синім – основним фуксином, $\times 1000$ (імерсія).

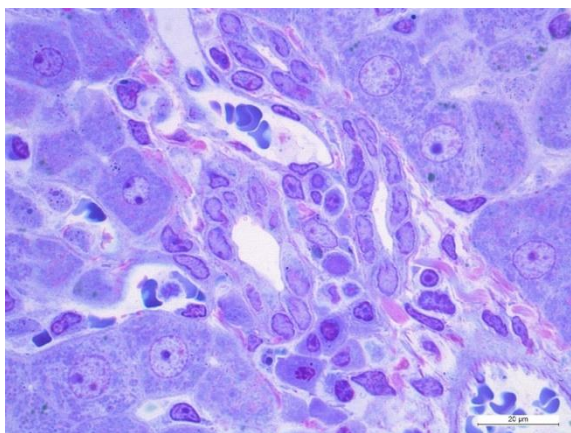


Рис. 3. Частина триади печінки, міжчасточкова вена, на базальній мембрані ендотеліоцити витягнутої форми з овальним гіперхромним ядром. Напівтонкий зріз, забарвлення метиленовим синім – основним фуксином, $\times 1000$ (імерсія).

У 6 (42,86[19,06-68,57] %) з 14 спостережень в гістологічних препаратах одиничні міжчасточкові артерії були повнокровні, достовірність за критерієм Пірсона $p(\chi^2)=0,01$, що можна пояснити посиленням притоку крові в триаді печінки. Гілки портальної вени мали діаметр від 289,12 мкм до 347,23 мкм і розгалужувались на кілька порядків, утворюючи міжчасточкові, а гілки міжчасточкових вен поділялися на навколочасточ-

кові, що мали округлу форму і були меншими. Середній діаметр портальної вени дорівнював $323,27\pm 16,15$ мкм. Діаметр міжчасточкових вен коливався від 45,13 мкм до 57,47 мкм, а вже їх навколочасточкові гілки мали діаметри від 22,31 мкм до 26,83 мкм. Середній діаметр міжчасточкових вен дорівнював $50,18\pm 4,05$ мкм, а середній діаметр навколочасточкових – $24,36\pm 1,49$ мкм. У 5 (35,71[13,66-61,6] %) з 14 спостережень діагностувалися одиничні повнокровні міжчасточкові вени, проте не встановлено достовірної різниці з контрольною групою ($p=0,07$).

Система відтоку крові з печінкової часточки включає центральну і підчасточкову вени. Гістологічних змін у стінці центральних вен відзначено не було. Ендотеліоцити витягнутої овальної форми, ядра гіперхромні, плескаті, не відрізнялися від контрольної групи. Адвентиційна оболонка центральної вени містить тоненькі пучки колагенових волокон, переривчаста, формує співустья з синусоїдами. Діаметр центральної вени, за результатами проведених нами морфометричних досліджень, продемонстрував показники від 73,14 мкм до 96,32 мкм, середній діаметр склав $84,39\pm 7,53$ мкм. У 4 з 14 випадків (28,57%) в одиничних полях зору центральні вени були помірно повнокровні з агрегацією еритроцитів у просвіті (рис. 4, рис. 5).

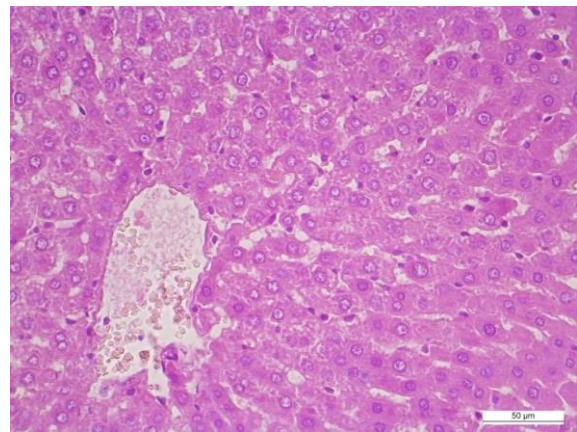


Рис. 4. Центролобулярна зона печінкової часточки. Центральна вена помірно повнокровна з агрегацією еритроцитів у просвіті, дилатація частини синусоїдів. Цитоплазма одиничних гепатоцитів містить дрібні вакуолі, простежуються ознаки гідропічної дистрофії. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$.

Систему мікроциркуляції печінкової часточки складали синусоїди, які радіально направлялися до центральної вени. Діаметр синусоїдів коливався від 7,34 мкм до 9,90 мкм, середній діаметр дорівнював $8,61\pm 0,85$ мкм. У 5 (35,71 [13,66-61,6] %) з 14 спостережень в гістологічних препаратах окремі синусоїди були незначно дилатовані і повнокровні, проте з контрольною групою не встановлено достовірної різниці, $p(\chi^2)=0,31$. За гістологічною структурою у синусоїдах відсутня

базальна мембрана, стінка яких вистелена ендотеліоцитами з фенестрами і клітинами Купфера. Нами була звернена увага на одиничні гепатоцити, цитоплазма яких містить дрібні вакуолі, простежуються ознаки гідропічної дистрофії на відміну від контрольної групи (рис. 4).

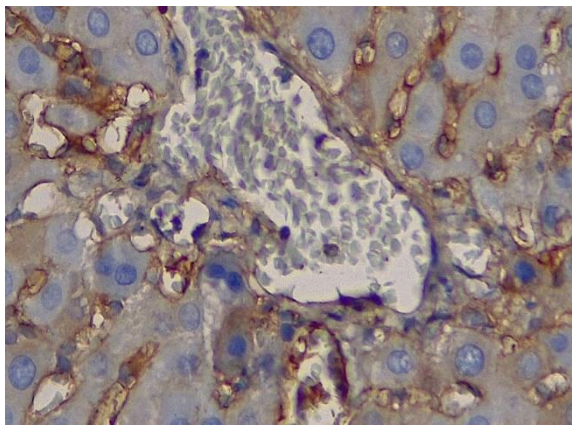


Рис. 5. CD31-позитивні ендотеліоцити центральної вени і синусоїдів зафарбовані в коричневий колір. Центральна вена повнокровна зі збереженим ендотелієм. ІГХ типування ендотелію за допомогою маркера CD31, $\times 600$.

У підчасточкових і збірних печінкових венах гістологічних змін не діагностовано, також нами не виявлено дилатації з гіперемією підчасточкових і збірних печінкових вен, що би вказувало на збільшений індекс васкуляризації і порушення відтоку крові. У збірних венах з діаметром понад

300 мкм відзначалася м'язова оболонка. З'єднань із синусоїдами такі вени не мали (рис. 6).

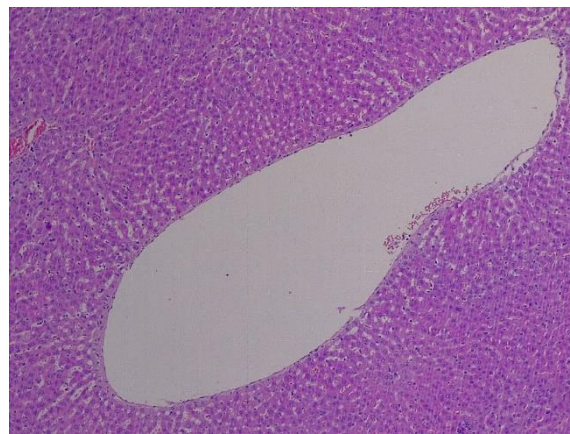


Рис. 6. Збірна вена зі збереженим ендотелієм і наявною м'язовою оболонкою. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 100$.

Нами було проведене порівняння середніх показників діаметрів ($M \pm SD$, мкм) портальної, міжчасточкової, навколочасточкової, центральної, підчасточкової і збірної вен, і також міжчасточкової артерії і синусоїдів на 42 добу експериментального впливу олії КБД з контрольною групою.

Достовірної різниці середніх показників діаметрів портальної вени основної і контрольної груп нами не встановлено ($p > 0,05$). Також нами не встановлено достовірної різниці середніх показників діаметрів підчасточкової і збірної вен ($p > 0,05$) (рис. 7).

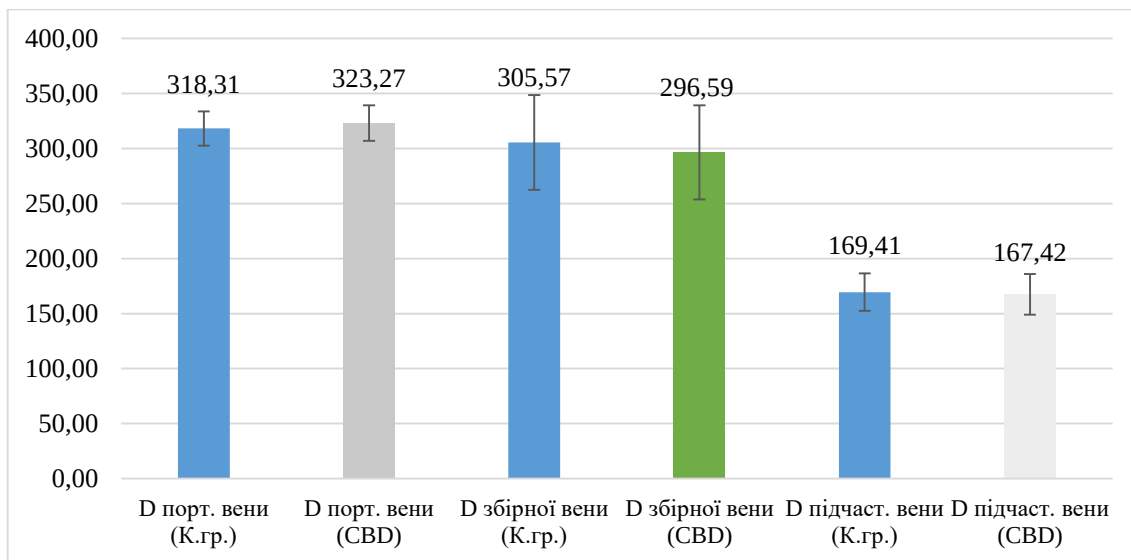


Рис. 7. Порівняння середніх показників діаметрів портальної, збірної і підчасточкової вен (мм) на 42 добу експериментального впливу CBD (КБД) з контрольною групою (К.гр.) ($M \pm SD$).

Достовірна різниця ($p < 0,05$) з контрольною групою нами була встановлена при порівнянні середніх показників діаметрів міжчасточкової і центральної вен. Проте достовірної різниці середніх

показників діаметрів навколочасточкової вени класичної печінкової часточки з контрольною групою нами не встановлено ($p > 0,05$) (рис. 8).

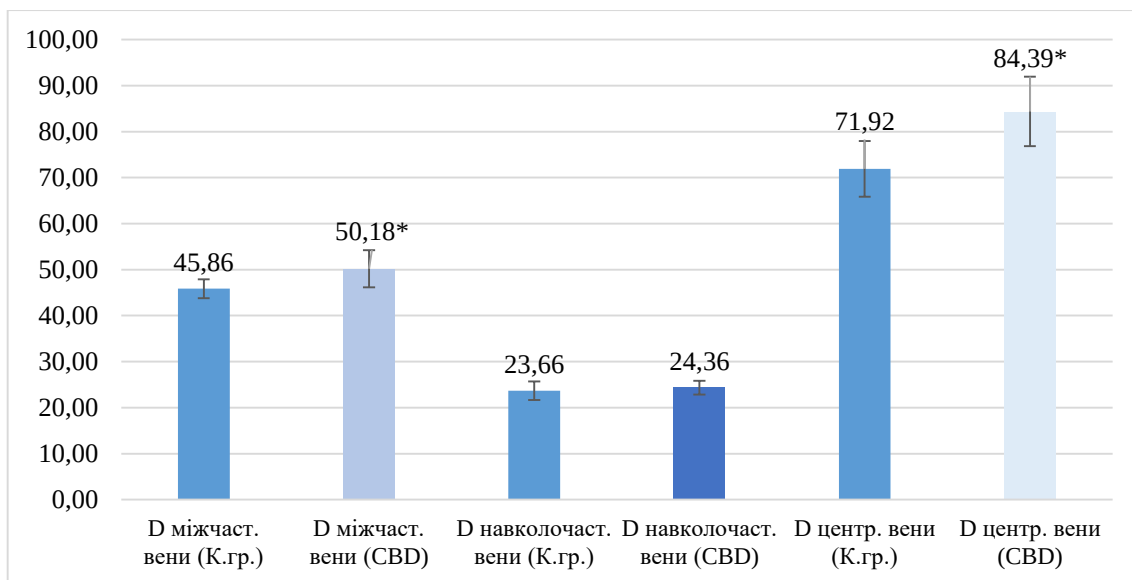


Рис. 8. Порівняння середніх показників діаметрів міжчасточкової, навколочасточкової і центральної вен (мм) на 42 добу експериментального впливу CBD (КБД) з контрольною групою (К.гр.) ($M \pm SD$).
Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) з контрольною групою.

При співставленні з даними контрольної групи середні показники зовнішнього і внутрішнього діаметрів міжчасточкових артерій на 42 добу експериментального впливу КБД достовірно

не відрізнялися ($p > 0,05$). Достовірна різниця ($p = 0,04$) з контрольною групою була тільки встановлена при порівнянні середніх показників діаметра синусоїдів (рис. 9).

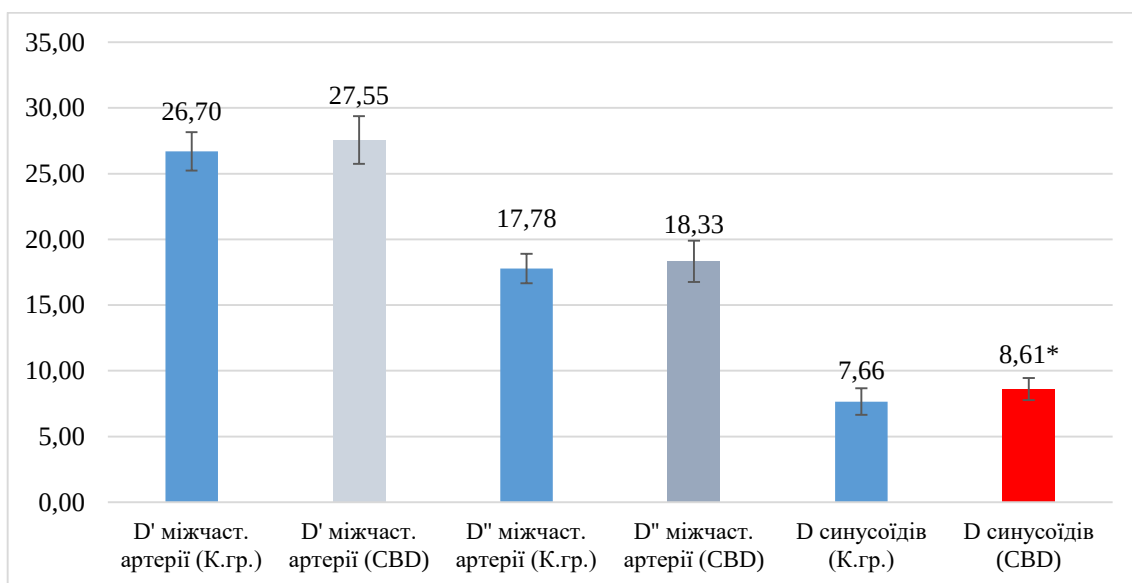


Рис. 9. Порівняння середніх показників діаметрів міжчасточкової артерії та синусоїдів (мм) на 42 добу експериментального впливу CBD (КБД) з контрольною групою (К.гр.) ($M \pm SD$).
Примітка: * - достовірна різниця ($p < 0,05$) з контрольною групою.

Таким чином, на підставі проведеного гістологічного, в тому числі імуногістохімічного дослідження встановлено, що структурна організація судинного компартменту печінкової часточки за умов експериментального впливу 10% олії КБД (10 мг/кг/добу) впродовж 6 тижнів як дієтичної добавки не зазнавала морфологічних змін. Часточково-балкова архітектура печінки була збережена і не відрізнялась від контрольної групи.

Морфометричний аналіз судин мікроциркуляторного русла печінки на 42 добу експериментального впливу олії КБД продемонстрував відсутність статистично значущих змін середніх показників діаметрів міжчасточкової артерії, портальної, збірної і підчасточкової вен порівняно з контрольною групою, що вказує про безпечність впливу 10% розчину олії КБД. Середні показники діаметрів міжчасточкової, центральної вен і синусоїдів були незначно достовірно вищі порівняно з

контрольною групою.

Обговорення

За даними багатьох проведених досліджень КБД характеризується потенційними терапевтичними властивостями при різних фізичних та нервово-психічних станах завдяки його протизапальній, знеболюючій, нейропротекторній, протисудомній та ансіолітичній дії [29]. У багатьох країнах світу КБД легально використовується для лікування тривоги, депресії, розладів сну, болю і, в більш широкому сенсі, для підвищення якості життя та благополуччя [30, 31]. Результати двох рандомізованих клінічних досліджень, що оцінювали безпеку перорального КБД, за участю здорових добровольців вказують про такі побічні ефекти, як зниження апетиту, діарея, сонливість, седативний ефект, запаморочення, головний біль, нудота, блювота, дискомфорт у животі та висип. Крім того, було зафіксовано підвищення рівня трансаміназ, судоми, млявості та інфекції верхніх дихальних шляхів [32, 33].

У літературі також представлено результати клінічного дослідження 16 здорових дорослих, які були залучені протягом близько 3,5 тижнів для вивчення впливу повторних доз КБД (1 500 мг/добу) на активність цитохрому P450 (CYP) 1A2. У 7 (44%) учасників спостерігалися пікові значення сироваткової аланінамінотрансферази (АЛТ), що перевищували верхню межу норми. У 5 (31%) учасників цей показник перевищував верхню межу норми у 5 разів, що відповідає міжнародним консенсусним критеріям медикаментозного ураження печінки. Не було виявлено кореляції між підвищенням рівня трансаміназ та вихідними характеристиками, генотипом CYP2C19 або концентрацією КБД у плазмі крові. Всі підвищення АЛТ вище верхнього показника норми почалися протягом 2-4 тижнів після початку вживання КБД. Серед 6 учасників з підвищеним рівнем АЛТ, які були виключені з протоколу, деякі

мали симптоми, схожі на гепатит або гіперчутливість. Автори дійшли висновку, що у здорових дорослих, які вживають КБД, може спостерігатися підвищення рівня АЛТ у сироватці крові, що відповідає медикаментозному ураженню печінки. З огляду на продемонстровану міжіндивідуальну варіабельність сприйнятливості, клініцисти повинні бути уважними до цього потенційного ефекту від вживання КБД, який стає все більш доступним для споживачів у різних формах та дозах, що відпускаються без рецепта [34].

Висновки

У результаті проведеного гістологічного та імуногістохімічного дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки встановлено, що їх структурна мікроскопічна організація не зазнавала патологічних змін за умов експериментального впливу впродовж 6 тижнів 10% олії КБД як дієтичної добавки до стандартного раціону з дозою 10 мг/кг/добу.

Морфометричний аналіз судин мікроциркуляторного русла печінки на 42 добу експериментального впливу олії КБД продемонстрував відсутність статистично значущих змін середніх показників діаметрів міжчасточкової артерії, порталної, збірної і підчасточкової вен порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$), що вказує про безпечність впливу 10% розчину олії КБД.

Перспективи подальших досліджень

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

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Crocq MA. History of Cannabis and the Endocannabinoid System. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2020;22:223-38. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.3/mcrocq>
2. Bonini SA, Premoli M, Tambaro S, Kumar A, Maccarinelli G, Memo M, Mastinu A. Cannabis sativa: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *J Ethnopharmacol*. 2018;227:300-15. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
3. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462008000300015>
4. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1992;258(5090):1946-9. <https://doi.org/10.1126/science.1470919>
5. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. *Prog Chem Org Nat Prod*. 2017;103:103-31. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_4
6. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Tagliatella-Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Nat Prod Rep*. 2016;33(12):1357-92. <https://doi.org/10.1039/c6np00074f>
7. Sullim Lee, Yunjeong Lee, Yunseo Kim, Hyunji Kim, Haerim Rhyu, Kyoungmi Yoon, Chang-

- Dae Lee & Sanghyun Lee. Beneficial effects of cannabidiol from Cannabis. *Appl Biol Chem*. 2024;67:32. <https://doi.org/10.1186/s13765-024-00867-w>
8. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, Greenwood SM, Roberts C, Checketts D, VanLandingham K.E. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N. Eng. J. Med.* 2018;378:1888–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>
9. Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N. Eng. J. Med.* 2017;377:699–700. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>
10. Nichols JM, Kaplan BLF. Immune Responses Regulated by Cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2020;5(1):12–31. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0073>
11. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and Anti-Inflammatory Properties of Cannabidiol. *Antioxidants (Basel)*. 2019;9(1):21. <https://doi.org/10.3390/antiox9010021>
12. De Gregorio D, McLaughlin RJ, Posa L, Ochoa-Sanchez R, Enns J, Lopez-Canul M, Aboud M, Maione S, Comai S, Gobbi G. Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain.* 2019;160(1):136–50. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001386>
13. Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, García C, Pertwee R, Mechoulam R, Martínez-Orgado J. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(2):323–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04341.x>
14. Mechoulam R, Hanus L. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects. *Chem Phys Lipids.* 2002;121(1-2):35–43. [https://doi.org/10.1016/s0009-3084\(02\)00144-5](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(02)00144-5)
15. Burstein S. Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg Med Chem.* 2015;23(7):1377–85. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.059>
16. Carvalho RK, Santos ML, Souza MR, Rocha TL, Guimaraes FS, Anselmo-Franci JA, Mazaro-Costa R. Chronic exposure to cannabidiol induces reproductive toxicity in male Swiss mice. *J. Appl. Toxicol.* 2018;38:1215–23. <https://doi.org/10.1002/jat.3631>
17. Carvalho RK, Souza MR, Santos ML, Guimaraes FS, Pobbe RLH, Andersen ML, Mazaro-Costa R. Chronic cannabidiol exposure promotes functional impairment in sexual behavior and fertility of male mice. *Reprod Toxicol.* 2018;81:34–40. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.06.013>
18. 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;2(12):e93760. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93760>
19. Mato S, Victoria Sanchez-Gomez M, Matute C. Cannabidiol induces intracellular calcium elevation and cytotoxicity in oligodendrocytes. *Glia.* 2010;58:1739–47. doi: <https://doi.org/10.1002/glia.21044>
20. Crippa JAS, Zuardi AW, Guimarães FS, Campos AC, de Lima Osório F, et al. Burnout and Distress Prevention with Cannabidiol in Front-line Health Care Workers Dealing With COVID-19 (BONSAI) Trial Investigators. Efficacy and Safety of Cannabidiol Plus Standard Care vs Standard Care Alone for the Treatment of Emotional Exhaustion and Burnout Among Frontline Health Care Workers During the COVID-19 Pandemic: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2120603. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20603>
21. Abbotts KSS, Ewell TR, Butterklee HM, Bomar MC, Akagi N, Dooley GP, Bell C. Cannabidiol and Cannabidiol Metabolites: Pharmacokinetics, Interaction with Food, and Influence on Liver Function. *Nutrients.* 2022;14(10):2152. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14102152>
22. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasburg: Council of Europe. 1986; 123:52.
23. 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. *Off J Eur Union.* 2010;53(L276):33–79.
24. Suvana SK, Layton C, Bancroft GD. (Eds.). *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*, 8th Edition. Elsevier; 2019. 558 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6>
25. Hayat MA. Principles and techniques of electron microscopy: Biological applications [4th ed.]. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. 543 p.
26. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol.* 2019;1897:289–98. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8935-5_25
27. Nguyen T. *Immunohistochemistry: A Technical Guide to Current Practices*. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. 272 p.
28. Hruziova TS, Lekhan VM, Ohniev VA, Hailienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI, et al. [Biostatistics]. Vinnytsia: New Book; 2020. 384 p. Ukrainian. ISBN 978-966-382-857-2.
29. 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. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02009>
30. 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. <https://doi.org/10.1186/s42238-019-0012-y>

31. Wieckiewicz G, Stokłosa I, Stokłosa M, Górczyca P, Pudło R. Cannabidiol (CBD) in the Self-Treatment of Depression-Exploratory Study and a New Phenomenon of Concern for Psychiatrists. *Front. Psychiatry*. 2022;13:837946. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.837946>

32. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, Freeman T, McGuire P. Adverse effects of cannabidiol: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45:1799–806. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0667-2>

33. Dos Santos RG, Guimarães FS, Crippa JAS, Hallak JE, Rossi GN, Rocha JM, Zuardi AW. Serious adverse effects of cannabidiol (CBD): A review of randomized controlled trials. *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020;16:517–26. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1754793>

34. Watkins PB, Church RJ, Li J, Knappertz V. Cannabidiol and Abnormal Liver Chemistries in Healthy Adults: Results of a Phase I Clinical Trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(5):1224–31. <https://doi.org/10.1002/cpt.2071>

Шевчук М.М. Особливості гістологічної структури і морфометричні параметри мікроциркуляторного русла печінки щурів на 42-у добу експериментального впливу олії канабідіолу.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Канабідіол (КБД) – це основна фітоканабіноїдна непсихоактивна сполука, що міститься в рослині конопель *Cannabis sativa*, і проявляє нейропротекторні, протизапальні, антитромботичні, антибактеріальні, знеболювальні та протиепілептичні властивості. Крім наявного позитивного впливу КБД, у науковій літературі представлено результати експериментальних досліджень і клінічних випробовувань, які свідчать про неврологічну, серцево-судинну, репродуктивну токсичність і гепатотоксичність після тривалого вживання КБД. 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.** Встановити особливості гістологічної структури і морфометричні параметри судин мікроциркуляторного русла печінки щурів на 42-у добу експериментального впливу 10% олії канабідіолу. **Методи.** Експериментальні дослідження проведені на 20 статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях масою 180–230 г, віком 5–7 місяців на початок експерименту. Основна група складала 14 щурів, яким впродовж шести тижнів щоденно один раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію КБД (доза 10 мг/кг/добу). Контрольну групу склали 6 статевозрілих білих щурів-самців. Утримання, догляд, годування, маркування, експеримент 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», етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01. 11. 2000 року (протокол №7 від 29 серпня 2022 року). Матеріалом для дослідження була тканина печінки. Нами проведені гістологічні, імуногістохімічні, морфометричні дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки. Для дослідження ендотелію проводили імуногістохімічне дослідження з використанням моноклональних антитіл до CD31 (Клон JC70A, Thermo Fisher scientific) з відповідним контролем і візуалізацією за допомогою системи детекції з хромогеном діамінобензидином. Для кількісного аналізу нами проведено морфометричне дослідження мікроциркуляторного русла печінки за допомогою програмного забезпечення Aperio ImageScope v12.3.3 (Leica biosystems, Wetzlar, Німеччина). Проведені статистичні розрахунки. Достовірність різниці між показниками досліджуваної і контрольної груп перевіряли за критерієм Манна-Уїтні $p(U)$ і критерієм Пірсона $p(\chi^2)$. Різниця вважалася статистично значущою при мінімальному рівні значимості $p < 0,05$. **Результати.** У результаті проведеного гістологічного та імуногістохімічного дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки встановлено, що їх структурна мікроскопічна організація не зазнавала патологічних змін за умов експериментального впливу впродовж 6 тижнів 10% олії КБД як дієтичної добавки до стандартного раціону з дозою 10 мг/кг/добу. Морфометричний аналіз судин мікроциркуляторного русла печінки на 42 добу експериментального впливу олії КБД продемонстрував відсутність статистично значущих змін середніх показників діаметрів міжчасточкової артерії, порталної, збірної і підчасточкової вен порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$). **Підсумок.** Комплексне дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки після 6 тижнів експериментального впливу КБД вказує про безпечність застосування 10% олії КБД в дозі 10 мг/кг/добу.

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