

Микола ШЕВЧУК

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри патологічної анатомії та судової медицини, Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Міністерства охорони здоров'я України, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010 (mikola.shev4uk@gmail.com)
ORCID: 0000-0001-7852-5980

Лілія ВОЛОС

доктор медичних наук, професор, професор кафедри патологічної анатомії та судової медицини, Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Міністерства охорони здоров'я України, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010 (liliya.volos@gmail.com)
ORCID: 0000-0002-1733-589X
SCOPUS: 57202915722

Оксана КОВАЛЬСЬКА

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри соціальної медицини, економіки та організації охорони здоров'я, Державне некомерційне підприємство «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» Міністерства охорони здоров'я України, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010 (oksanakovalskamk@gmail.com)
ORCID: 0000-0001-5242-601X
SCOPUS: 57222476368

Бібліографічний опис статті: Шевчук М., Волос Л., Ковальська О. (2026). Динаміка морфологічних змін мікроциркуляторного русла печінки щурів під час експериментального застосування олії канабідіолу. *Фітотерапія. Часопис*, 1, 156–168, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2026-1-156>

ДИНАМІКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПІД ЧАС ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОЛІЇ КАНАБІДІОЛУ

Актуальність. В останні роки спостерігається зростання досліджень канабідіолу (КБД), який здобув популярність завдяки своїм потенційним терапевтичним перевагам. На відміну від тетрагідроканабінолу (ТГК) КБД не викликає ейфорії, що робить його привабливим для фармацевтичного застосування і як нутрицевтика та харчового інгредієнта.

Мета дослідження – порівняння та оцінювання динаміки морфологічних змін і морфометричних параметрів судин мікроциркуляторного русла печінки щурів на різних термінах експериментального застосування олії КБД.

Матеріал і методи. Експерименти проведено на 100 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях із початковою вагою 180–230 г з дотриманням етичних принципів. Основну групу становили 70 щурів (5 серій по 14 щурів), які отримували 10% олію КБД перорально один раз на добу в дозі 10 мг/кг впродовж 2, 4, 6, 8 і 10 тижнів. Контрольну групу становили 30 щурів (5 серій по 6 щурів), які отримували перорально крапельно один раз на добу розчинник-носії КБД – олію насіння конопель у дозі 0,1 мл/кг впродовж 2, 4, 6, 8 і 10 тижнів. Здійснили гістологічне, імуногістохімічне та морфометричне дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки в динаміці експерименту зі статистичною обробкою даних. За всіх порівнянь різниця вважалася статистично значущою за мінімального рівня значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження. У процесі комплексного порівняльного морфологічного, у тому числі імуногістохімічного, та морфометричного дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки щурів у динаміці експериментального застосування 10% олії КБД (доза 10 мг/кг/добу) впродовж 2–10 тижнів установлено, що гістологічна структура судинного компартменту печінкових часточок не порушена, дистрофічно-некротичних чи запальних змін не виявлено. Морфометричний аналіз продемонстрував достовірне збільшення в динаміці середніх показників діаметрів судин порталних трактів і синусоїдів печінки, $p(W) < 0,05$, а також достовірну гіперемію одиничних і множинних міжчасточкових вен, артерій і синусоїдів після довгострокового (впродовж 8–10 тижнів) застосування олії КБД, $p(McN) < 0,05$, що вказує на посилення притоку крові до печінкової часточки. Під час порівняння відносних показників частоти гіперемії центральних вен у динаміці впродовж 2–10 тижнів (%) достовірна різниця відсутня, $p(McN) > 0,05$. Таким чином, порушення відтоку з печінкових часточок і наявність венозної застою встановлено не було.

Висновок. Результати морфологічного і морфометричного аналізу судин мікроциркуляторного русла печінки після експериментального впливу КБД впродовж 2, 4, 6, 8 і 10 тижнів та порівняння отриманих показників у динаміці вказують на безпеку застосування 10% олії КБД у дозі 10 мг/кг/добу.

Ключові слова: канабідіол, КБД, щури, печінка, мікроциркуляторне русло, морфологія, морфометрія.

Mykola SHEVCHUK

Candidate of Medical Science, Associate Professor; Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University», Ministry of Health of Ukraine, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010 (mukola.shev4yk@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7852-5980

Liliya VOLOS

Doctor of Medical Science, Professor, Professor at the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University», Ministry of Health of Ukraine, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010 (liliya.volos@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-1733-589X

SCOPUS: 57202915722

Oksana KOVALSKA

Candidate of Medical Science, Associate Professor; Associate Professor at the Department of Social Medicine, Economics and Health Care Organization, State Non-Profit Enterprise «Danylo Halytsky Lviv National Medical University», Ministry of Health of Ukraine, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010 (oksanakovalskamk@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5242-601X

SCOPUS: 57222476368

To cite this article: Shevchuk M., Volos L., Kovalska O. (2026). Dynamika morfolohichnykh zmin mikrotsyrukuliatornoho rusla pechinky shchuriv pry eksperymentalnomu zastosuvanni olii kanabidiolu [Dynamics of morphological changes in the microcirculatory bed of the rat liver during experimental application of cannabidiol oil]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 1, 156–168, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2026-1-156>

DYNAMICS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE MICROCIRCULATORY BED OF THE RAT LIVER DURING EXPERIMENTAL APPLICATION OF CANNABIDIOL OIL

Actuality. In recent years, there has been a surge in research into cannabidiol (CBD), which has gained popularity due to its potential therapeutic benefits. Unlike tetrahydrocannabinol (THC), CBD does not induce euphoria, making it attractive for pharmaceutical use and as a nutraceutical and food ingredient.

The purpose of the study. Comparison and evaluation of the dynamics of morphological changes and morphometric parameters of the vessels of the liver microcirculation of rats at different periods of experimental application of cannabidiol oil.

Material and methods. The experiments were conducted on 100 white non-linear sexually mature male rats with an initial weight of 180-230 g, in compliance with ethical principles. The main group consisted of 70 rats (5 series of 14 rats), which received 10% CBD oil orally once a day at a dose of 10 mg/kg for 2, 4, 6, 8 and 10 weeks. The control group consisted of 30 rats (5 series of 6 rats), which received orally dripped once a day the CBD carrier solvent - hemp seed oil at a dose of 0.1 ml/kg for 2, 4, 6, 8 and 10 weeks. Histological, immunohistochemical and morphometric studies of the vessels of the liver microcirculatory bed in the dynamics of the experiment with statistical data processing were performed. In all comparisons, the difference was considered statistically significant at a minimum significance level of $p < 0.05$.

Research results. In the process of a comprehensive comparative morphological, including immunohistochemical and morphometric study of the vessels of the liver microcirculatory bed of rats in the dynamics of experimental use of 10% CBD oil (dose 10 mg/kg/day) for 2–10 weeks, it was established that the histological structure of the vascular compartment of the liver lobules was not disturbed, no dystrophic-necrotic or inflammatory changes were detected. Morphometric analysis demonstrated a significant increase in the dynamics of the average diameters of the vessels of the portal tracts and liver sinusoids, $p(W) < 0.05$, and a significant increase in hyperemia of single and multiple interlobular veins, arteries and sinusoids after long-term (for 8–10 weeks) use of CBD oil, $p(McN) < 0.05$, which indicates an increase in blood flow to the liver lobule. When comparing the relative rates of central vein hyperemia in dynamics for 2–10 weeks (%), there is no significant difference, $p(McN) > 0.05$. Thus, impaired outflow from the liver lobules and the presence of venous congestion were not established.

Conclusion. The results of morphological and morphometric analysis of the vessels of the liver microcirculatory bed after experimental exposure to CBD for 2, 4, 6, 8, and 10 weeks and comparison of indicators in dynamics indicate the safety of using 10% CBD oil at a dose of 10 mg/kg/day.

Key words: cannabidiol, CBD, rats, liver, microcirculatory system, morphology, morphometry.

Вступ. Актуальність. Коноплі звичайні, відомі як канабіс, або *Cannabis sativa* L., протягом тисячоліть використовуються у медичних та рекреаційних цілях. У коноплях *Cannabis sativa* L. міститься понад 550 хімічних сполук, із яких ідентифіковано

понад 100 фітоканабіноїдів, включаючи відомий психоактивний канабіноїд Δ^9 -тетрагідроканабінол (ТГК) та непсихоактивний канабідіол (КБД) (Rock et al., 2021). В останні роки спостерігається зростання досліджень КБД, який здобув популярність завдяки

своїм потенційним терапевтичним перевагам. На відміну від ТГК КБД не викликає ейфорії, що робить його привабливим для фармацевтичного застосування і як нутрицевтика та харчового інгредієнта (Martínez et al., 2020).

Клінічно було доведено, що КБД знижує частоту нападів при епілепсії, особливо при таких станах, як синдром Драве та синдром Леннокса – Гасто (Devinsky et al., 2017; Szaflarski et al., 2018). Поточні дослідження продовжують вивчати ефективність КБД у лікуванні хронічного болю та запалення (Cásedas, 2024). КБД проявляє антиоксидантні, кардіопротекторні, анксиолітичні антипсихотичні та нейропротекторні властивості (Castillo-Arellano et al., 2023; Britch et al., 2021; Wang et al., 2023). Є дані, які свідчать про потенційне використання КБД при шизофренії, соціальній фобії, посттравматичному стресі, депресії, біполярному розладі, розладах сну та хворобах Альцгеймера і Паркінсона (Crippa et al., 2018). Окрім того, КБД демонструє потенційний терапевтичний вплив при різних захворюваннях печінки на моделях *in vivo* та *in vitro* (Tajik et al., 2022; Zhang et al., 2023).

Оскільки КБД діє на підтипи цитохрому P450, він може спричинити ефекти взаємодії з іншими препаратами, що призводить до підвищення концентрації цих медикаментів (Bardhi et al., 2022), що, своєю чергою, може призвести до побічних реакцій на ці препарати. За даними E. Chesney та ін. (2020), КБД перешкоджає метаболізму в печінці у пацієнтів, які приймають вальпроєву кислоту, що є протиепілептичним препаратом із гепатотоксичністю, причому ризик гепатотоксичності за одночасного застосування КБД зростає (Chesney et al., 2020).

Досі бракує досліджень щодо безпеки тривалого застосування КБД у лікуванні епілепсії, і слід звертати увагу на потенційний ризик гепатотоксичності, спричинений КБД. Вплив КБД на печінку зазвичай відбувається протягом перших кількох місяців лікування залежно від дози КБД та початкового рівня трансаміназ у пацієнтів (Greenwich Biosciences, 2018). Оскільки КБД стає усе більш популярним на споживчому ринку, потрібно краще розуміти ризики безпеки, пов'язані з КБД. КБД має багато лікарських форм, таких як олія, сублінгвальні таблетки, капсули, сублінгвальні спреї, назальні спреї та креми, КБД міститься у харчових і дієтичних добавках та косметичці (Schlag et al., 2021).

Велике значення мають дозування КБД і довгострокова безпека. Однак дослідження переважно зосереджувалися на короткостроковому та середньостроковому застосуванні, тоді як КБД зазвичай

використовується для довгострокового лікування. Опубліковані експериментальні дослідження вказують на те, що пероральне використання низьких доз ізолятів КБД або багатих на КБД препаратів (дозування від 1 до 2 мг/кг КБД кожні 12 годин) може бути безпечним для собак у довгостроковій перспективі для лікування остеоартриту (R C Coelho et al., 2021). S. Mcgrath та ін. (2018) вказали, що використання 20 мг/кг/день ізоляту КБД протягом шести тижнів було також безпечним для собак, проте потрібні додаткові дослідження, що оцінюють різні довгострокові дози (Mcgrath et al., 2018).

Оскільки печінка відіграє вирішальну роль у підтримці гомеостазу всього організму шляхом метаболізму ендогенних та екзогенних речовин, потрібні подальші експериментальні дослідження структурної організації печінки, зокрема мікроциркуляторного русла, гемодинаміки за умови короткотривалого і довготривалого застосування КБД.

Мета дослідження – порівняння та оцінювання динаміки морфологічних змін і морфометричних параметрів мікроциркуляторного русла печінки щурів на різних термінах експериментального застосування олії канабідіолу.

Матеріали та методи дослідження. Експерименти були проведені на 100 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях із початковою вагою 180–230 г після етичного схвалення комісією з питань біоетики у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (протокол № 7 від 29.08.2022) відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Strasbourg, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорсткого поводження» (Directive 2010/63/EU). Основну групу становили 70 щурів (5 серій по 14 щурів), які отримували як натуральну харчову добавку 10% олію КБД перорально один раз на добу в дозі 10 мг/кг впродовж 2, 4, 6, 8 і 10 тижнів. Виробником досліджуваного продукту є ліцензована компанія «Agoma Extract Labs s.r.o.» (Прага, Чеська Республіка). Алометричне масштабування еквівалентних доз КБД для щурів було визначено згідно з рекомендацією Wojcikowski K., Gobe G. (2014), яка, своєю чергою, базується на Галузевих рекомендаціях управління санітарного нагляду за якістю та безпекою продуктів США (FDA) щодо оцінки максимальної безпечної початкової дози у початкових клінічних випробуваннях для терапії у дорослих добровольців (Wojcikowski et al., 2014), і за допомогою калькулятора Javascript, який оцінює міжвидове

масштабування дозування за допомогою експоненціальної алометрії (Allometric Scaling, 2012). Доза для щура середньою вагою 0,20 кг становить 2 мг, і з використанням експоненти 0,75 розрахункова доза для людини вагою 70 кг становитиме 161,8 мг. Хоча співвідношення дози до ваги для щура становить 10 мг/кг, значення для людини становить лише близько 2,3 мг/кг, що є 10 разів менше від максимальної рекомендованої підтримуючої дози КБД в Epidiolex для людини, яка становить 20 мг/кг. Таким чином, для експериментального дослідження застосовували 10% олію КБД у дозі 10 мг/кг. Для введення розрахованого нами об'єму 10% розчину олії КБД (0,1 мл/кг) використовувався лабораторний одноканальний піпетковий дозатор 100 мкл MicroPette. Контрольну групу становили 30 щурів (5 серій по 6 щурів), які отримували перорально крапельно один раз на добу розчинник-носії КБД – олію насіння конопель у дозі 0,1 мл/кг впродовж 2, 4, 6, 8 і 10 тижнів. Під час експериментального дослідження спостерігали за загальним станом щурів, поведінкою, поїданням корму. Наприкінці кожної серії експерименту після евтаназії проводили забір матеріалу для морфологічного дослідження. Матеріалом для дослідження слугувала печінка. Приготування парафінових блоків і гістологічних зрізів виконували за стандартною методикою (Suvarna et al., 2019). Депарафіновані гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм забарвлювали гематоксиліном-еозинном для вивчення загальної гістологічної структури печінки, судин мікроциркуляторного русла. Для детального вивчення синусоїдів, з епоксидних блоків виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 0,5–1 мкм, забарвлювали метиленовим синім та метиленовим синім-основним фуксином і досліджували під світловим мікроскопом за збільшення $\times 1000$ (імерсія).

Окрім загальногістологічного вивчення, проводили імуногістохімічне дослідження ендотелію судин із використанням моноклональних антитіл до CD31 (Клон JC70A, Thermo Fisher scientific) із відповідним контролем і візуалізацією за допомогою системи детекції з хромогеном діамінобензидином (Magaki et al., 2019; Nguyen, 2022). Морфометричне дослідження діаметру судин мікроциркуляторного русла з визначенням показників проводили за допомогою програмного забезпечення Aperio ImageScore 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 (Німеч-

чина) та програмним забезпеченням Leica Application Suit Version 3.8.

Обробка даних проводилася прикладними статистичними методами, які використовуються в медицині за допомогою програми R Commander (version 2.7-2, GNU General Public License) на базі операційної системи Windows. Середні показники діаметрів судин мікроциркуляторного русла печінки представлені нами у вигляді середнього арифметичного із середнім квадратичним відхиленням ($M\pm SD$). Достовірність різниці між середніми показниками непов'язаних груп (досліджуваної і контрольної) перевіряли за критерієм Манна – Уїтні (U), пов'язаних груп (у динаміці експериментального застосування 10% олії КБД) – за T-критерієм Вілкоксона (W). Отримані відсоткові показники величин судин мікроциркуляторного русла представлено у вигляді часток та 95% довірчих інтервалів (% [95%ДІ]), вирахованих за критерієм ф-кутового перетворення Фішера (F). Достовірність різниці між відносними показниками непов'язаних груп визначали за критерієм Пірсона (χ^2), пов'язаних груп – за критерієм Мак-Немара (McN). Різниця вважалася статистично значущою за мінімального рівня значимості $p < 0,05$ (Грузева та ін., 2020).

Результати дослідження та їх обговорення.

У всіх серіях експерименту під час спостереження за станом щурів нами не було зафіксовано випадків загибелі експериментальних тварин. Загальний стан щурів задовільний у серіях дослідної та контрольної груп. Щури зовнішньо виглядали чистими, шерсть була гладка, коротка і блискуча по всій поверхні, шкіра не ушкоджена. Вага тварин дослідної групи у кожній серії достовірно не відрізнялася від ваги щурів у групі контролю, тобто приріст ваги відповідав віковій фізіологічній нормі ($p > 0,05$).

Дослідження поведінкових реакцій щурів дослідної групи у тесті «Відкрите поле» дало змогу встановити, що такі показники, як рухова активність (горизонтальна і вертикальна), дослідницька активність та емоційна реактивність тварин (грумінг, кількість уринацій і дефекацій), достовірно не відрізнялися від показників тварин контрольної групи ($p > 0,05$), тобто 10% олія КБД у дозі 10 мг/кг не впливала на стан центральної нервової системи.

Під час патологоанатомічного зовнішнього і внутрішнього дослідження щурів усіх експериментальних груп не виявлено ознак наявності патологічних процесів. Шерсть гладка, коротка, блискуча, шкірні покриви чисті, без ознак розчісування, макроскопічних морфологічних ознак ушкодження внутрішніх органів, зокрема печінки, не спостерігалось.

Під час аналізу мікроскопічного дослідження гістологічних препаратів печінки щурів було встановлено збереження часточкової і трабекулярної архітекtonіки в усіх серіях експерименту, дистрофічно-некротичних змін гепатоцитів не спостерігалось. У вершинах часточок розташовувалися триади печінки, навколо яких візуалізувалася слабо розвинута міжчасточкова пухка сполучна тканина, представлена тоненькими колагеновими волокнами з нечітким контуруванням печінкових часточок. Нами було детально проаналізовано морфологічну структуру судин мікроциркуляторного русла печінки, зокрема триад, синусоїдів, центральних, підчасточкових і збірних вен, у всіх серіях експерименту. Також було визначено середні показники діаметрів судин мікроциркуляторного русла і проведено порівняння їх упродовж 2–10 тижнів дослідження. Аналогічно було визначено відносні показники величин мікроциркуляторного русла і проведено порівняння їх динаміки впродовж усього експерименту.

Мікроскопічно стінка судин мікроциркуляторного русла вистелена ендотеліоцитами продовгуватої форми з гіперхромним ядром, які формують безперервний ендотеліальний моношар. У синусоїдах ендотеліальний моношар пронизаний фенестрами і порами. Окремі ендотеліоцити виступали в просвіт синусоїдних капілярів, що можна було добре візуалізувати під час імуногістохімічного типування за допомогою маркера CD31. У всіх серіях експерименту гістологічна будова судин мікроциркуляторного русла печінки була зі збереженим ендотелієм і не зазнавала морфологічних змін.

Порівняння динаміки зміни середніх показників діаметрів міжчасточкової вени показало, що за короткострокового застосування олії КБД (упродовж 4-х тижнів) середній показник діаметра достовірно не відрізнявся від показника контрольної групи і від показника після двох тижнів експерименту ($p > 0,05$). Проте після 6, 8 і 10 тижнів середній показник діаметра достовірно збільшувався за показник після 2-х тижнів експерименту відповідно на 10,79%, 12,19% і 12,35% ($p < 0,05$) (рис. 1). Також нами було встановлено достовірну різницю за критерієм Вілкоксона ($p < 0,05$) під час порівняння середніх показників діаметра навколочасточкової вени в динаміці впродовж 6, 8 і 10 тижнів із відповідним показником на 2-й тиждень. Установлено збільшення середніх показників діаметру навколочасточкової вени в динаміці на 10,49%, 11,28% і 11,29% відповідно (рис. 1). Середній показник діаметра навколочасточкової вени у серіях експерименту 6, 8 і 10 тижнів достовірно перевищував середній показник діаметра в контрольній групі ($p < 0,05$).

Порівняння динаміки змін середніх показників діаметрів міжчасточкової артерії виявило достовірне збільшення внутрішнього діаметру після 4, 6, 8 і 10 тижнів експерименту, відповідно на 10,82%, 11,02%, 10,56% і 11,43% ($p < 0,05$) (рис. 2). Збільшення середніх показників діаметрів міжчасточкової вени, навколочасточкової вен і міжчасточкової артерії у динаміці вказує на покращання притоку крові до печінкової часточки за умови довгострокового впливу олії КБД.

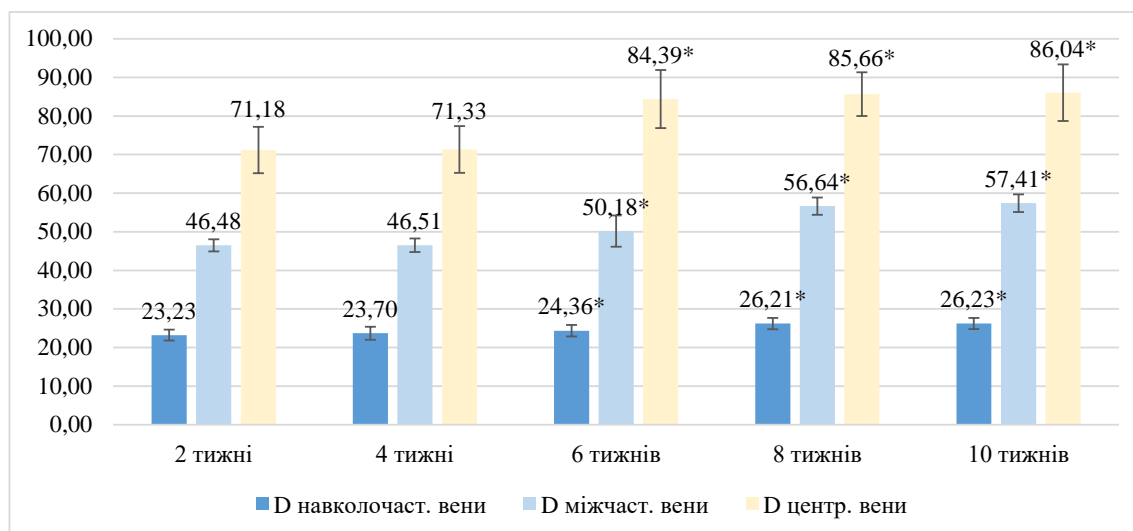


Рис. 1. Порівняння динаміки змін середніх показників діаметрів навколочасточкової, міжчасточкової, центральної вен (мкм) у групі КБД упродовж 2–10 тижнів (M±SD)

Примітка: * – достовірна різниця ($p < 0,05$) з відповідними показниками на 2-й тиждень

Порівняння відносних показників величин судин мікроциркуляторного русла у динаміці, зокрема порівняння відносних показників наявності повнокров'я, показало достовірне збільшення одиничних і множинних повнокровних міжчасточкових вен і артерій після довгострокового застосування олії КБД, $p < 0,05$. Так, після шести тижнів експерименту відсоток одиничних повнокровних міжчасточкових вен становив 35,71% і перевищував у 5 разів із відповідними показниками на другий тиждень. Після восьми тижнів експерименту наявність одиничних повнокровних міжчасточкових вен становила 78,57%, що перевищувало вже в 11 разів порівняно з показником на другий тиждень і у 2,2 рази порівняно з показником на шостий тиждень. Проте після восьми тижнів експерименту діагностувалися множинні повнокровні міжчасточкові вени, частота яких становила 21,43%, а після десяти тижнів частота множинних повнокровних міжчасточкових вен була вдвічі більша, ніж після восьми тижнів експерименту, і становила 42,86% ($p < 0,05$) (рис. 3). Така ж тенденція спостерігалася в динаміці змін відносних показників частоти наявності повнокров'я міжчасточкових артерій ($p < 0,05$) (рис. 4).

Таким чином, у триадах печінки звертало на себе увагу помірне повнокров'я одиничних і множинних міжчасточкових вен і артерій, що можна було пояснити посиленням притоку крові в триадах за умов експериментального впливу олії КБД.

У всіх серіях експерименту стінка синусоїдів тоненька і фенестрована, базальна мембрана відсутня. Стінка сформована плескатими ендотеліоцитами витягнутої форми з овальним гіперхромним ядром і клітинами Купфера, великими за розміром, неправильної зірчастої форми. Близьче до триад діаметри синусоїдів були більшими, ніж у проміжній і перицентральної зонах. Синусоїди під час забарвлення гематоксиліном, еозином та метиленовим синім виглядали як світлі простори між печінковими балками і простягалися від триад печінкових часточок до центральної вени.

Показники діаметра синусоїдів є усередненими, оскільки просвіт синусоїдів нерівномірний у різних відділах печінкової часточки як у контрольній, так і в дослідній групах. Так, після двох і чотирьох тижнів експерименту середній показник діаметру синусоїдів достовірно не відрізнявся від контрольної групи за критерієм Манна – Уїтні ($p > 0,05$) у динаміці експериментального застосування 10% олії КБД Т-критерій Вілкоксона (W) $p = 0,62$. Проте після 6, 8 і 10 тижнів експерименту середні показники непов'язаних груп (досліджуваної і контрольної) достовірно відрізнялися ($p < 0,05$). У динаміці експериментального застосування 10% олії КБД середній показник діаметра синусоїдів після шести тижнів в 1,11 раза перевищував відповідний показник після двох тижнів експерименту ($p = 0,04$); після восьми тижнів середній показник діаметра синусоїдів перевищував в 1,25 раза ($p = 0,001$); після десяти тижнів експерименту – в 1,26 раза ($p = 0,001$). В окремих

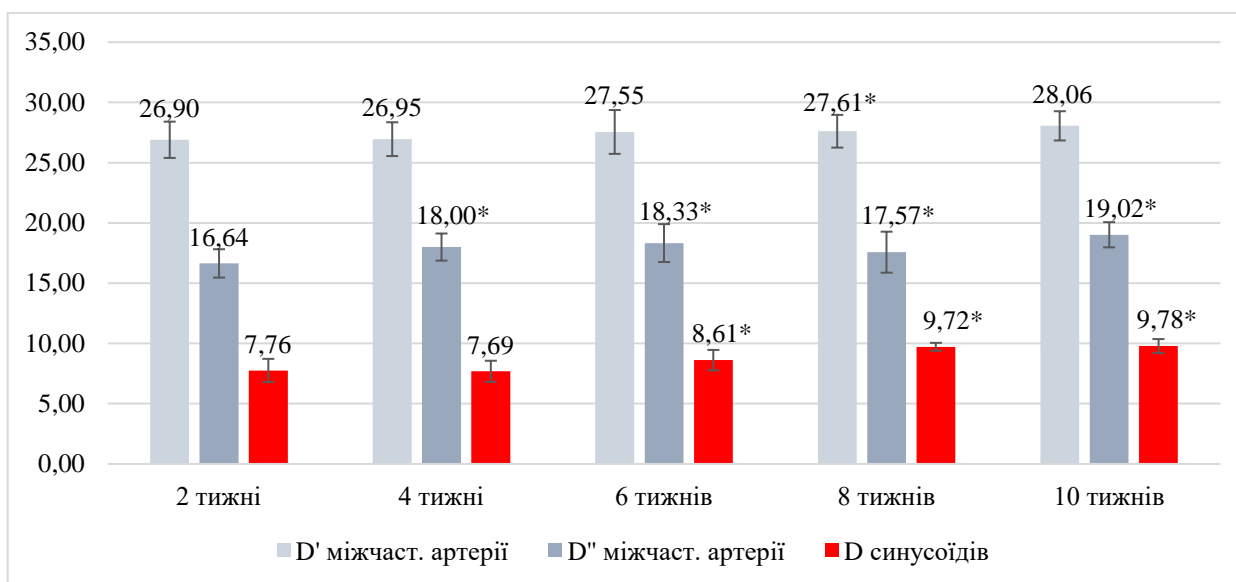


Рис. 2. Порівняння динаміки змін середніх показників діаметрів міжчасточкової артерії та синусоїдів (мкм) у групі КБД упродовж 2–10 тижнів (M±SD)

Примітка: * – достовірна різниця ($p < 0,05$) з відповідними показниками на 2-й тиждень

полях зору різних експериментальних серій у проміжній і перицентральної зонах синусоїди були дилатованими, але це не свідчило про утруднений відтік крові по центральній вені.

Дослідження наявності повнокровних одиничних синусоїдів під час експериментального застосування 10% олії КБД показало відсутність достовірної різниці між відносними показниками після 2, 4 і 6 тижнів із

контрольною групою і в динаміці ($p > 0,05$); множинних повнокровних синусоїдів у цих серіях не спостерігалось. Проте після 8 і 10 тижнів експерименту встановлена достовірна різниця з відповідними показниками на другий тиждень експерименту. Так, встановлена достовірність частоти наявності одиничних повнокровних синусоїдів після восьми тижнів ($p = 0,01$) і множинних повнокровних синусоїдів ($p = 0,04$). Після

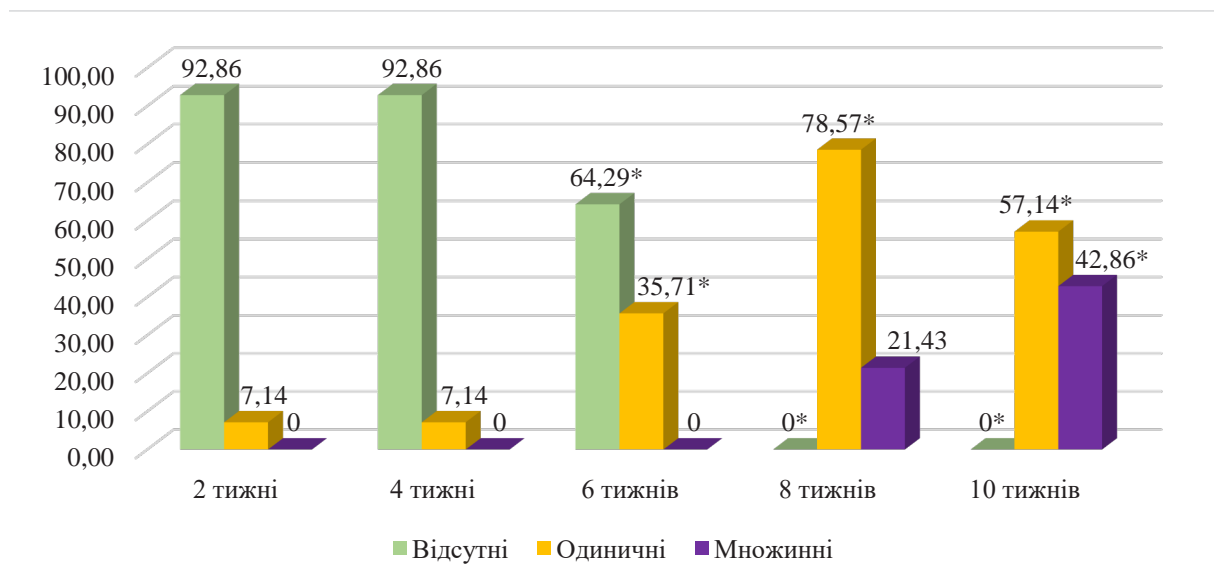


Рис. 3. Порівняння динаміки змін показників частоти наявності міжчасточкових повнокровних вен у групі КБД упродовж 2–10 тижнів (%)

Примітка: * – достовірна різниця ($p < 0,05$) з відповідними показниками на 2-й тиждень

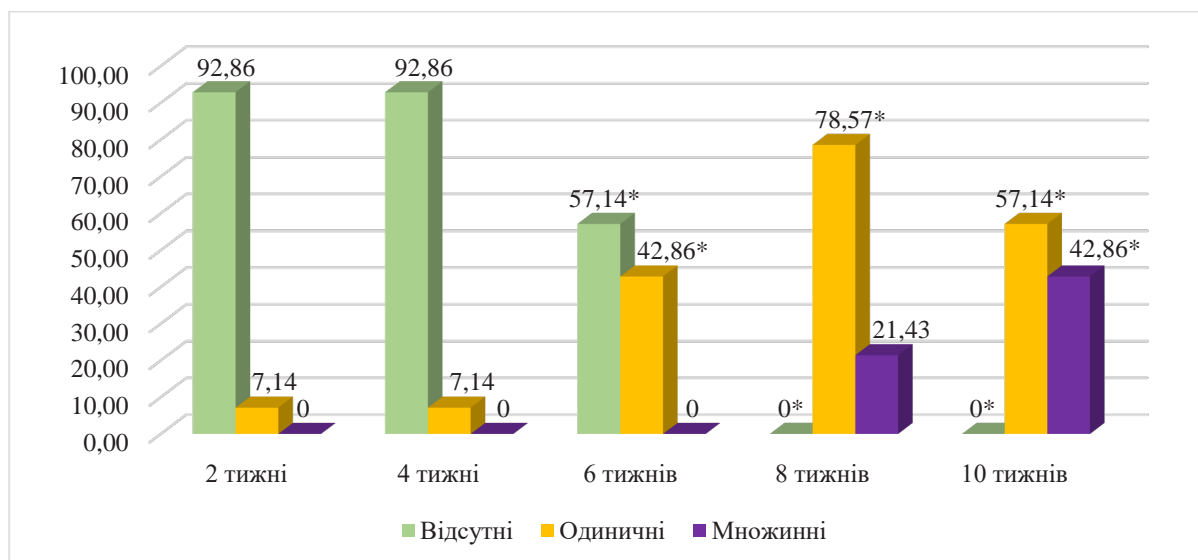


Рис. 4. Порівняння динаміки змін показників частоти наявності міжчасточкових повнокровних артерій у групі КБД впродовж 2–10 тижнів (%)

Примітка: * – достовірна різниця ($p < 0,05$) з відповідними показниками на 2-й тиждень

десяти тижнів експерименту показник частоти наявності множинних повнокровних синусоїдів був найвищим і достовірно переважав відповідний показник у серії після восьми тижнів ($p=0,003$) (рис. 5).

Порівняльну мікроскопічну характеристику синусоїдів печінки у групі КБД упродовж 2–10 тижнів експерименту представлено на рис. 6.

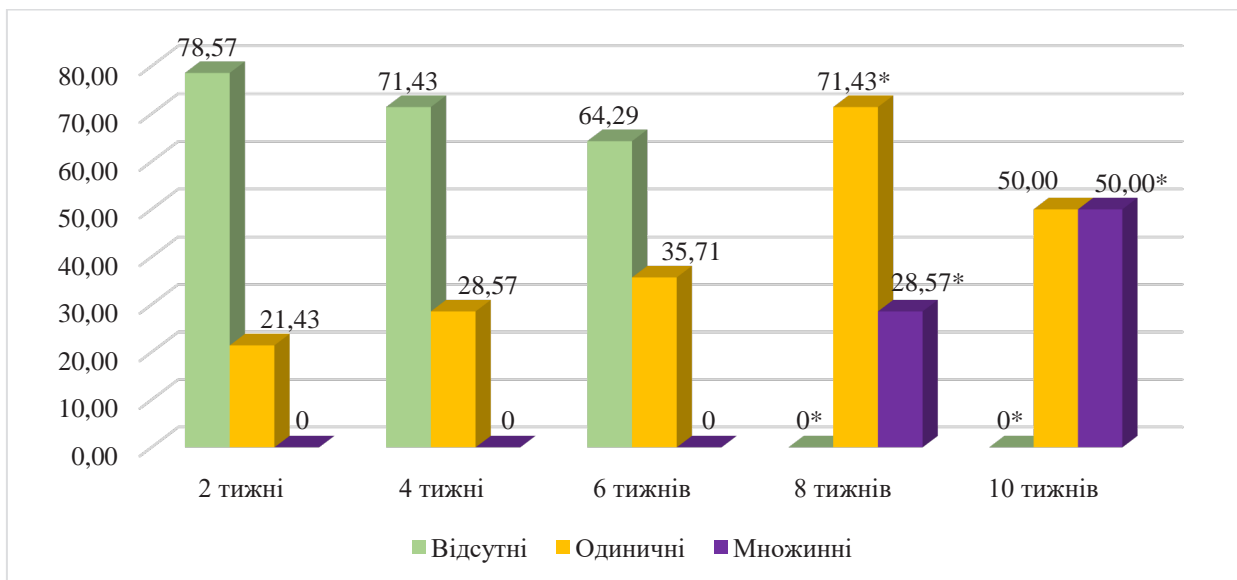


Рис. 5. Порівняння динаміки змін показників частоти наявності дилатованих і повнокровних синусоїдів у групі КБД упродовж 2–10 тижнів (%)

Примітка: * – достовірна різниця ($p<0,05$) з відповідними показниками на 2-й тиждень

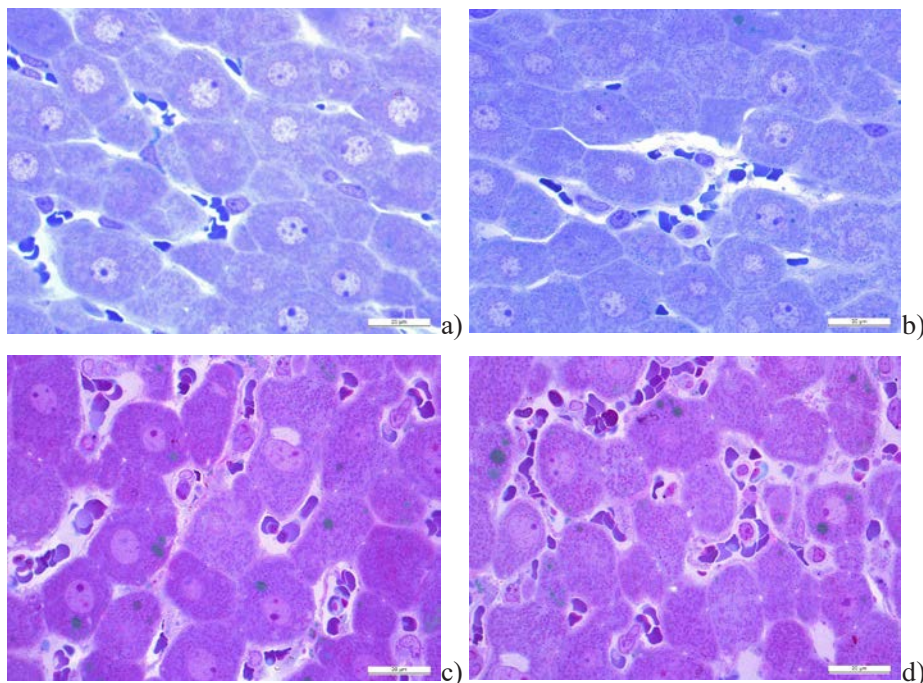


Рис. 6. Порівняльна морфологічна характеристика синусоїдів печінки у групі КБД: одиничні синусоїди помірно дилатовані, повнокровні після 2-х тижнів (а) і 4-х тижнів (б) експерименту; наявність множинних дилатованих і повнокровних синусоїдів після 8-ми тижнів (с) і 10-ти тижнів (d) експерименту. Напівтонкий препарат (1 мкм), забарвлення метиленовим синім (а, б), метиленовим синім – основним фуксином (с, d), $\times 1000$ (імерсія)

Центральні вени є початковою ланкою венозної дренажної системи печінки. Під час мікроскопії центральних вен у всіх серіях експерименту гістологічних змін не відзначено. Ендотеліоцити за морфологією звичайні, ядра овальні, гіперхромні без альтеративних змін. Адвентиція переривалася в умісті впадіння синусоїдів, оболонка сформована з тоненьких пучків колагенових волокон. Середні показники діаметрів центральної вени після другого і четвертого тижнів експерименту достовірно не відрізнялися від контрольної групи, критерій Манна – Уїтні ($p > 0,05$) у динаміці експериментального застосування 10% олії КБД Т-критерій Вілкоксона (W) $p = 0,59$. Проте у серіях експерименту після 6, 8 і 10 тижнів середні показники діаметрів центральної вени достовірно перевищували показник контрольної групи ($p < 0,0001$), а достовірність за критерієм Вілкоксона у динаміці порівняно з відповідними показниками на другий тиждень становила після шести тижнів ($p = 0,002$), після восьми і десяти тижнів ($p = 0,001$) (рис. 1).

У кожній серії експерименту звертали увагу на морфологічні ознаки наявності повнокров'я центральних вен. Під час мікроскопії гістологічних препаратів гіперемію діагностовано не було (рис. 7). Під час порівняння з контрольною групою достовірність за критерієм Пірсона в усіх серіях експерименту становила ($p > 0,05$), тобто не було різниці між контрольною групою і дослідною. Порівняння динаміки змін показників частоти наявності повнокровних центральних вен у групі КБД упродовж 2–10 тижнів (%) встановило недостовірну різницю за крите-

рієм Мак-Немара ($p > 0,05$), таким чином, порушення відтоку з печінкових часточок і наявність венозного застою встановлено не було (рис. 8).

Окрім центральної вени, нами визначено середні показники діаметрів підчасточкової і збірної вен, які належать до системи венозного відтоку в печінці, й встановлено, що дані показники достовірно не відрізнялися від контрольної групи ($p > 0,05$). Під час порівняння динаміки змін середніх показників діаметрів підчасточкової і збірної вен у групі КБД упродовж 2–10 тижнів встановлено достовірну різницю тільки після 8 і 10 тижнів експерименту, відповідно $p = 0,02$ і $p = 0,01$ для підчасточкової вени, для збірної вени – $p = 0,04$ і $p = 0,03$; морфологічних ознак гіперемії виявлено не було (рис. 9).

Під час порівняння середніх показників діаметра порталльної вени з контрольною групою було встановлено достовірно різницю тільки у серіях експерименту 8 і 10 тижнів застосування 10% олії КБД ($p = 0,01$). Порівняння динаміки змін середніх показників діаметрів порталльної вени впродовж 2–10 тижнів дало змогу встановити достовірність у всіх серіях із відповідними показниками на другий тиждень ($p < 0,05$), проте гіперемії у порталній вені ми не діагностували (рис. 9).

Таким чином, комплексне порівняльне морфологічне, у тому числі імуногістохімічне, та морфометричне дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки шурів після експериментального застосування 10% олії КБД (доза 10 мг/кг/добу) упродовж 2–10 тижнів дало змогу встановити збереження структурної організації судинного компартменту печінкової часточки.

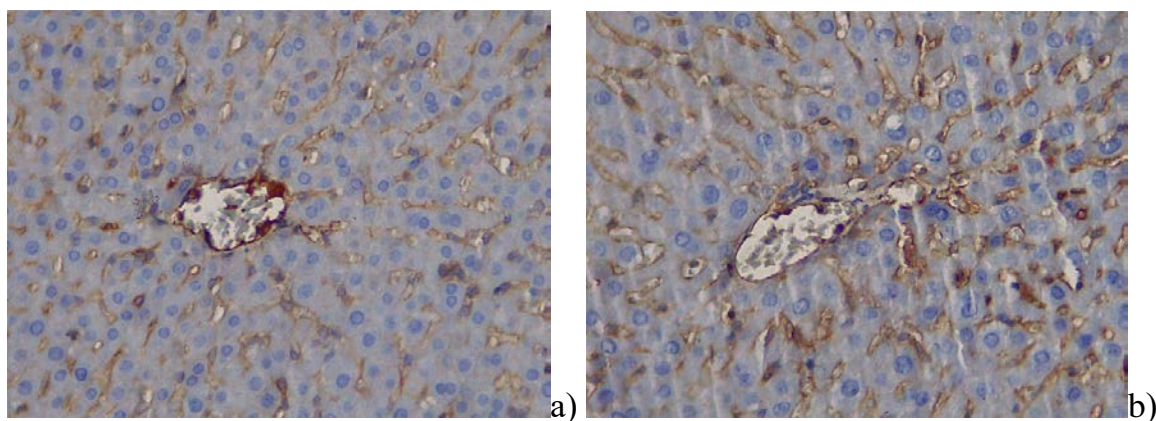


Рис. 7. Центральна зона часточки печінки у групі КБД. Репрезентативні результати імуногістохімічного дослідження ендотелію з CD31 (Клон JC70A, Thermo Fisher scientific) після 4-х тижнів (а) і після 8-ми тижнів (б) експерименту. Одиначні синусоїди дилатовані, центральна вена без ознак повнокров'я (а) $\times 400$; дилатація і гіперемія синусоїдів, дилатація центральної вени без ознак наявності повнокров'я (б) $\times 400$

Порівняльна характеристика середніх показників діаметрів судин мікроциркуляторного русла печінки щурів після короткострокового (2-й і 4-й тижні) експериментального застосування 10% олії КБД продемонструвала відсутність достовірної різниці з контрольною групою за критерієм Манна – Уїтні ($p > 0,05$) і відсутність достовірної різниці у динаміці (упродовж 4-х тижнів) експериментального

застосування 10% олії КБД за критерієм Вілкоксона ($p > 0,05$). Порівняння динаміки змін відносних показників, наявності повнокров'я судин мікроциркуляторного русла печінки щурів після короткострокового (4 тижні) експериментального застосування 10% олії КБД показало відсутність достовірної різниці за критерієм Мак-Немара ($p > 0,05$) з відповідними показниками на другий тиждень дослідження.

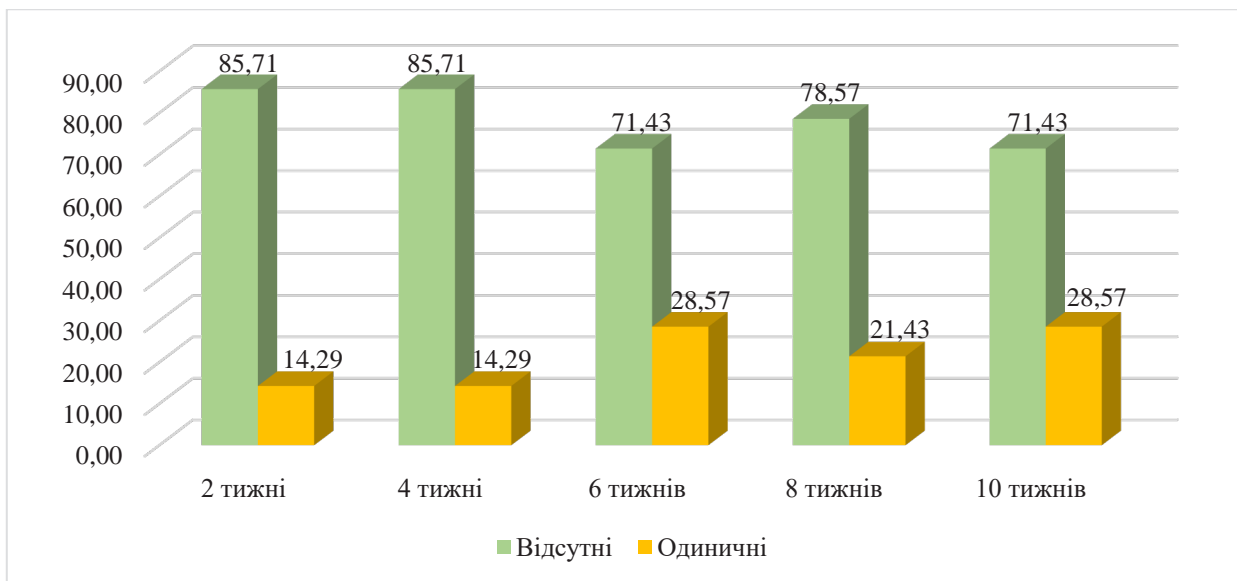


Рис. 8. Порівняння динаміки змін показників частоти наявності повнокровних центральних вен у групі КБД упродовж 2–10 тижнів (%)

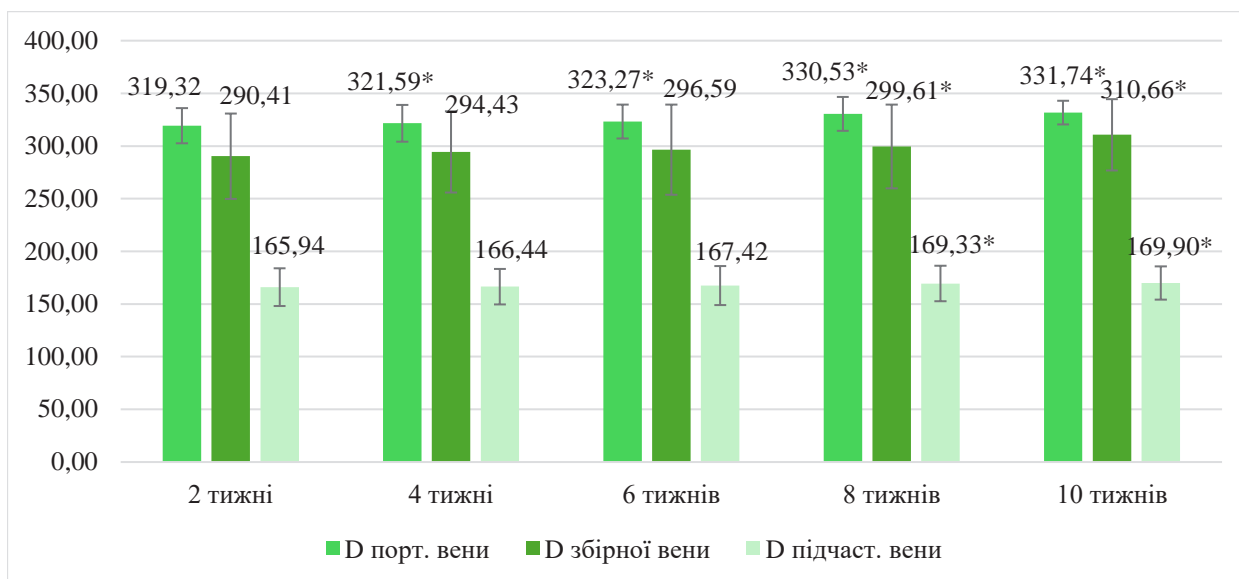


Рис. 9. Порівняння динаміки змін середніх показників діаметрів портальної, збірної, підчасточкової вен (мкм) у групі КБД упродовж 2–10 тижнів ($M \pm SD$)

Примітка: * – достовірна різниця ($p < 0,05$) з відповідними показниками на 2-й тиждень

За довгострокового (6, 8, 10 тижнів) експериментального застосування 10% олії КБД встановлено достовірну різницю середніх показників діаметрів міжчасточкової, центральної вени і синусоїдів печінки з контрольною групою за критерієм Манна – Уїтні ($p < 0,05$), окрім середніх показників діаметрів збірної і підчасточкової вен після 10 тижнів експерименту ($p > 0,05$). Порівняння у динаміці показало, що у серіях експерименту 8 і 10 тижнів середній показник діаметра судин мікроциркуляторного русла печінки достовірно відрізнявся від показника після двох тижнів експерименту ($p < 0,05$).

Порівняння динаміки повнокров'я центральних вен печінкової часточки щурів після довгострокового (6, 8, 10 тижнів) експериментального застосування 10% олії КБД показало, відсутність достовірної різниці з відповідними показниками на другий тиждень ($p > 0,05$), проте порівняння динаміки повнокров'я синусоїдів, міжчасточкових вен і артерій показало достовірну різницю між відносними показниками після восьми і десяти тижнів впливу КБД із відповідними показниками на другий тиждень ($p < 0,05$), що можна розглядати як компенсаторно-приспосувальний процес.

Таким чином, результати морфологічного і морфометричного аналізу судин мікроциркуляторного русла печінки після експериментального впливу КБД упродовж 2–10 тижнів і порівняння показників у динаміці вказують на безпечність застосування 10% олії КБД у дозі 10 мг/кг/добу.

Заслужують на увагу результати L.E. Ewing зі співавт. (2019), які досліджували гепатотоксичність КБД на мишачій моделі. Застосовувані дози були алометрично масштабованими еквівалентними дозами для мишей стосовно максимальної рекомендованої підтримуючої дози КБД 20 мг/кг для людини в препараті Epidiolex, який призначається для лікування епілепсії. Восьмитижневим мишам одноразово через зонд вводили КБД у дозах 246 мг/кг, 738 мг/кг або 2460 мг/кг (група з гострою токсичністю). Іншій дослідній групі вводили добові дози 61,5 мг/кг, 184,5 мг/кг або 615 мг/кг впродовж 10 днів (група з підгострою токсичністю). У групі з гострою токсичністю найвищі показники рівнів АЛТ, АСТ і загального білірубину в плазмі спостерігалися у серії експерименту з дозою 2460 мг/кг. Також у цій серії встановлено значне збільшення співвідношення маси печінки до маси тіла. У групі тварин, у якій розвинулася підгостра токсичність за дози 615 мг/кг, у 75% мишей розвинувся агональний стан у проміжку між третьою і четвертою добою. За дози 615 мг/кг КБД підвищилися рівні АЛТ, АСТ, загальний білірубін співвідношення маси печінки до маси тіла. Вивчення масивів експресії генів гепатотоксичності продемон-

струвало, що КБД диференційовано регулює понад 50 генів, багато з яких пов'язані з реакціями на оксидативний стрес, шляхами метаболізму ліпідів та ферментами, що беруть участь у метаболізмі лікарських препаратів. Таким чином, висновки авторів вказують, що КБД демонструє чіткі ознаки гепатотоксичності, можливо, холестатичного характеру. Участь численних шляхів, пов'язаних із метаболізмом ліпідів та ксенобіотиків, викликає серйозні занепокоєння щодо потенційної лікарської взаємодії, а також безпеки КБД (Ewing et al., 2019).

Corsato Alvarenga та ін. (2024) оцінювали довгострокову переносимість КБД здоровими собаками. У результаті проведених досліджень автори дійшли висновку, що хронічне введення КБД здоровим собакам у дозі 5 мг/кг переносилося краще, ніж 10 мг/кг, але обидві дози спричинили підвищення активності лужної фосфатази. Автори наголошують, що отримані дані не вказують на пошкодження печінки, проте рекомендується контролювати функцію печінки у собак, які хронічно отримують КБД (Corsato Alvarenga et al., 2024).

Висновки. У процесі комплексного порівняльного морфологічного, у тому числі імуногістохімічного, та морфометричного дослідження судин мікроциркуляторного русла печінки щурів у динаміці експериментального застосування 10% олії КБД (доза 10 мг/кг/добу) впродовж 2–10 тижнів встановлено, що гістологічна структура судинного компартменту печінкових часточок не порушена, дистрофічно-некротичних чи запальних змін не виявлено.

Морфометричний аналіз продемонстрував достовірне збільшення у динаміці середніх показників діаметрів судин портальних трактів і синусоїдів печінки, $p(W) < 0,05$, а також достовірну гіперемію одиничних і множинних міжчасточкових вен, артерій і синусоїдів після довгострокового (впродовж 8–10 тижнів) застосування олії КБД, $p(McN) < 0,05$, що вказує на посилення притоку крові до печінкової часточки.

Під час порівняння відносних показників частоти гіперемії центральних вен у динаміці впродовж 2–10 тижнів (%) достовірна різниця відсутня, $p(McN) > 0,05$. Таким чином, порушення відтоку з печінкових часточок і наявність венозного застою встановлено не було.

Результати морфологічного і морфометричного аналізу судин мікроциркуляторного русла печінки після експериментального впливу КБД упродовж 2, 4, 6, 8 і 10 тижнів та порівняння отриманих показників в динаміці вказують на безпеку застосування 10% олії КБД у дозі 10 мг/кг/добу як дієтичної добавки до стандартного раціону.

ЛІТЕРАТУРА

- Allometric Scaling. May 13, 2012. <http://clymer.altervista.org/minor/allometry.html>
- Bardhi K., Coates S., Watson C. J. W., Lazarus P. Cannabinoids and drug metabolizing enzymes: potential for drug-drug interactions and implications for drug safety and efficacy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022. Vol. 15, № 12. P. 1443–1460. DOI: 10.1080/17512433.2022.2148655.
- Біостатистика : підручник / Т. С. Грузева та ін. ; за заг. ред. Т. С. Грузевої. Вінниця : Нова Книга, 2020. 384 с. ISBN 978-966-382-857-2.
- Britch S. C., Babalonis S., Walsh S. L. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021. Vol. 238, № 1. P. 9–28. DOI: 10.1007/s00213-020-05712-8
- Cásedas G., Yarza-Sancho Md., López V. Cannabidiol (CBD): A Systematic Review of Clinical and Preclinical Evidence in the Treatment of Pain. *Pharmaceuticals*. 2024. Vol. 17, № 11. P. 1438. DOI: 10.3390/ph17111438
- Castillo-Arellano J., Canseco-Alba A., Cutler S. J., León F. The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Molecules*. 2023. Vol. 28, № 7. P. 3271. DOI: 10.3390/molecules28073271
- Chesney E., Oliver D., Green A., Sovi S., Wilson J., Englund A., Freeman T. P., McGuire P. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020. Vol. 45, № 11. P. 1799–1806. DOI: 10.1038/s41386-020-0667-2
- Corsato Alvarenga I., Wilson K. M., McGrath S. Tolerability of long-term cannabidiol supplementation to healthy adult dogs. *J Vet Intern Med*. 2024. Vol. 38, № 1. P. 326–335. DOI: 10.1111/jvim.16949
- Crippa J. A., Guimarães F. S., Campos A. C., Zuardi A. W. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 2009. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02009
- Devinsky O., Cross J. H., Laux L., Marsh E., Miller I., Nabbout R., Scheffer I. E., Thiele E. A., Wright S. Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376, № 21. P. 2011–2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1611618
- 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. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>
- European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. Strasbourg, 18.III.1986. <https://rm.coe.int/168007a67b>
- Ewing L. E., Skinner C. M., Quick C. M., Kennon-McGill S., McGill M. R., Walker L. A., ElSohly M. A., Gurley B. J., Koturbash I. Hepatotoxicity of a Cannabidiol-Rich Cannabis Extract in the Mouse Model. *Molecules*. 2019. Vol. 24, № 9. P. 1694. DOI: 10.3390/molecules24091694
- Greenwich Biosciences. Epidiolex [Package Insert]; Greenwich Biosciences: Carlsbad, CA, USA, 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf
- Magaki S., Hojat S. A., Wei B., So A., Yong W. H. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol*. 2019. Vol. 1897. P. 289–98. DOI: 10.1007/978-1-4939-8935-5_25
- Martínez V., Iriondo De-Hond A., Borrelli F., Capasso R., Del Castillo M.D., Abalo R. Cannabidiol and Other Non-Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, № 9. P. 3067. DOI: 10.3390/ijms21093067.
- Mcgrath S., Bartner L. R., Rao S., Kogan L. R., Hellyer, P. Report of adverse effects associated with the administration of cannabidiol in healthy dogs. *Journal of the American Holistic Veterinary Medical Association*. 2018. Vol. 52. P. 34–39. <https://holistic-tails.com/wp-content/uploads/2020/05/AHVMA-2018-V52-CannabisAdverseEffects.pdf>
- Nguyen T. Immunohistochemistry: A Technical Guide to Current Practices. Cambridge: Cambridge University Press; 2022. 272 p.
- R C Coelho M. P., de O P Leme F., A Moreira F., E M T Branco S., M Melo M., G de Melo E. Current review of hemp-based medicines in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2021. Vol. 44, № 6. P. 870–882. DOI: 10.1111/jvp.13016
- Rock E. M., Parker L. A. Constituents of Cannabis Sativa. *Adv Exp Med Biol*. 2021. Vol. 1264. P. 1–13. DOI: 10.1007/978-3-030-57369-0_1
- Schlag A. K., O'Sullivan S. E., Zafar R. R., Nutt D. J. Current controversies in medical cannabis: Recent developments in human clinical applications and potential therapeutics. *Neuropharmacology*. 2021. Vol. 191. P. 108586. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108586
- Suvarna S. K., Layton C., Bancroft G. D. (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>
- Szafarski J. P., Bebin E. M., Comi A. M., Patel A. D., Joshi C., Checketts D., Beal J. C., Laux L. C., De Boer L. M., Wong M. H., Lopez M., Devinsky O., Lyons P. D., Zentil P. P., Wechsler R. CBD EAP study group. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*. 2018. Vol. 59, № 8. P. 1540–1548. DOI: 10.1111/epi.14477
- Tajik T., Baghaei K., Moghadam V. E., Farrokhi N., Salami S. A. Extracellular vesicles of cannabis with high CBD content induce anticancer signaling in human hepatocellular carcinoma. *Biomed Pharmacother*. 2022. Vol. 152. P. 113209. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113209
- Wang X., Zhang H., Liu Y., Xu Y., Yang B., Li H., Chen L. An overview on synthetic and biological activities of cannabidiol (CBD) and its derivatives. *Bioorg Chem*. 2023. Vol. 140. P. 106810. DOI: 10.1016/j.bioorg.2023.106810
- Wojcikowski K., Gobe G. Animal studies on medicinal herbs: Predictability, dose conversion and potential value. *Phytother. Res*. 2014. Vol. 28. P. 22–27. DOI: 10.1002/ptr.4966
- Zhang J., Lin C., Jin S., Wang H., Wang Y., Du X., Hutchinson M. R., Zhao H., Fang L., Wang X. The pharmacology and therapeutic role of cannabidiol in diabetes. *Exploration (Beijing)*. 2023. Vol. 3, № 5. P. 20230047. DOI: 10.1002/EXP.20230047

REFERENCES

- Allometric Scaling. May 13 (2012). <http://clymer.altervista.org/minor/allometry.html>
- Bardhi, K., Coates, S., Watson, C. J. W., Lazarus P. (2022). Cannabinoids and drug metabolizing enzymes: potential for drug-drug interactions and implications for drug safety and efficacy. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 15(12), 1443–1460. DOI: 10.1080/17512433.2022.2148655
- Hruzivka, T. S., Lekhan, V. M., Ohniev, V. A., Haliienko, L. I., Kriachkova, L. V., Palamar, B. I. [Biostatistics]. Vinnytsia: New Book; 2020. 384 p. ISBN 978-966-382-857-2 [in Ukrainian].
- Britch, S. C., Babalonis, S., Walsh, S. L. (2021). Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl)*, 238(1), 9–28. DOI: 10.1007/s00213-020-05712-8

- Cásedas, G., Yarza-Sancho, Md., López, V. (2024). Cannabidiol (CBD): A Systematic Review of Clinical and Preclinical Evidence in the Treatment of Pain. *Pharmaceuticals*, 17(11), 1438. DOI: 10.3390/ph17111438
- Castillo-Arellano, J., Canseco-Alba, A., Cutler, S. J., León, F. (2023). The Polypharmacological Effects of Cannabidiol. *Molecules*, 28(7), 3271. DOI: 10.3390/molecules28073271
- Chesney, E., Oliver, D., Green, A., Sovi, S., Wilson, J., Englund, A., Freeman, T. P., McGuire, P. (2020). Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*, 45(11), 1799–1806. DOI: 10.1038/s41386-020-0667-2
- Corsato Alvarenga, I., Wilson, K. M., McGrath, S. (2024). Tolerability of long-term cannabidiol supplementation to healthy adult dogs. *J Vet Intern Med*, 38(1), 326–335. DOI: 10.1111/jvim.16949
- Crippa, J. A., Guimarães, F. S., Campos, A. C., Zuardi, A. W. (2018). Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front Immunol*, 9, 2009. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02009
- Devinsky, O., Cross, J. H., Laux, L., Marsh, E., Miller, I., Nabbout, R., Scheffer, I. E., Thiele, E. A., Wright, S. (2017). Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*, 376(21), 2011–2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1611618
- 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. (2010). *Off J Eur Union*, 53(L276), 33–79. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>
- European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. Strasbourg, 18.III.1986. <https://rm.coe.int/168007a67b>
- Ewing, L. E., Skinner, C. M., Quick, C. M., Kennon-McGill, S., McGill, M. R., Walker, L. A., ElSohly, M. A., Gurley, B. J., Koturbash, I. (2019). Hepatotoxicity of a Cannabidiol-Rich Cannabis Extract in the Mouse Model. *Molecules*, 24(9), 1694. DOI: 10.3390/molecules24091694
- Greenwich Biosciences. Epidiolex [Package Insert]; Greenwich Biosciences: Carlsbad, CA, USA (2018). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf
- Magaki, S., Hojat, S. A., Wei, B., So, A., Yong, W. H. (2019). An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol*, 1897, 289–98. DOI: 10.1007/978-1-4939-8935-5_25
- Martínez, V., Iriondo De-Hond, A., Borrelli, F., Capasso, R., Del Castillo, M. D., Abalo, R. (2020). Cannabidiol and Other Non-Psychoactive Cannabinoids for Prevention and Treatment of Gastrointestinal Disorders: Useful Nutraceuticals? *Int J Mol Sci*, 21(9), 3067. DOI: 10.3390/ijms21093067
- Mcgrath, S., Bartner, L. R., Rao, S., Kogan, L. R., Hellyer, P. (2018). Report of adverse effects associated with the administration of cannabidiol in healthy dogs. *Journal of the American Holistic Veterinary Medical Association*, 52, 34–39. <https://holistic-tails.com/wp-content/uploads/2020/05/AHVMA-2018-V52-CannabisAdverseEffects.pdf>
- Nguyen T. (2022). Immunohistochemistry: A Technical Guide to Current Practices. Cambridge: Cambridge University Press; 272 p.
- R C Coelho, M. P., de O P Leme, F., A Moreira, F., E M T Branco, S., M Melo, M., G de Melo, E. (2021). Current review of hemp-based medicines in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*, 44(6), 870–882. DOI: 10.1111/jvp.13016
- Rock, E. M., Parker, L. A. (2021). Constituents of Cannabis Sativa. *Adv Exp Med Biol*, 1264, 1–13. DOI: 10.1007/978-3-030-57369-0_1
- Schlag, A. K., O'Sullivan, S. E., Zafar, R. R., Nutt, D. J. (2021). Current controversies in medical cannabis: Recent developments in human clinical applications and potential therapeutics. *Neuropharmacology*, 191, 108586. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108586
- Suvarna, S. K., Layton, C., Bancroft, G. D. (Eds.). (2019). Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques, 8th Edition. Elsevier, 558 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6>
- Szaflarski, J. P., Bebin, E. M., Comi, A. M., Patel, A. D., Joshi, C., Checketts, D., Beal, J. C., Laux, L. C., De Boer, L. M., Wong, M. H., Lopez, M., Devinsky, O., Lyons, P. D., Zentil, P. P., Wechsler, R. (2018). CBD EAP study group. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: Expanded access program results. *Epilepsia*, 59(8), 1540–1548. DOI: 10.1111/epi.14477
- Tajik, T., Baghaei, K., Moghadam, V. E., Farrokhi, N., Salami, S.A. (2022). Extracellular vesicles of cannabis with high CBD content induce anticancer signaling in human hepatocellular carcinoma. *Biomed Pharmacother*, 152, 113209. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113209
- Wang, X., Zhang, H., Liu, Y., Xu, Y., Yang, B., Li, H., Chen, L. (2023). An overview on synthetic and biological activities of cannabidiol (CBD) and its derivatives. *Bioorg Chem*, 140, 106810. DOI: 10.1016/j.bioorg.2023.106810
- Wojcikowski, K., Gobe, G. (2014). Animal studies on medicinal herbs: Predictability, dose conversion and potential value. *Phytother. Res*, 28, 22–27. DOI: 10.1002/ptr.4966
- Zhang, J., Lin, C., Jin, S., Wang, H., Wang, Y., Du, X., Hutchinson, M. R., Zhao, H., Fang, L., Wang, X. (2023). The pharmacology and therapeutic role of cannabidiol in diabetes. *Exploration (Beijing)*, 3(5), 20230047. DOI: 10.1002/EXP.20230047

Дата першого надходження статті до видання: 11.09.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 19.02.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 30.04.2026

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Шевчук М.М. – концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу, обробка матеріалу, написання статті, остаточне затвердження статті;

Волос Л.І. – аналіз та інтерпретація даних, редагування статті, остаточне затвердження статті;

Ковальська О.Р. – аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, редагування статті.

Електронна адреса для листування з авторами: liliya.volos@gmail.com