

УДК 616.36:611.16-018.1]:615.34:582.635.38]-019-092.9
DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-1-13>

Микола ШЕВЧУК

кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри патологічної анатомії та судової медицини,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
mukola.shev4yk@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7852-5980

Лілія ВОЛОС

доктор медичних наук, професор, професор кафедри патологічної анатомії та судової медицини,
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Liliya.volos@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1733-589X

**ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ
СИНУСОЇДНИХ ГЕМОКАПІЛЯРІВ ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ 2 І 4 ТИЖНІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВПЛИВУ 10%
ОЛІЇ КАНАБІДІОЛУ**

Актуальність теми дослідження. Канабідіол (КБД) – непсихоактивний фітоканабіноїд, який міститься в *Cannabis sativa*, популярність, використання і доступність якого зростає у всьому світі. КБД підтвердив терапевтичну ефективність при важких епілептичних захворюваннях у дітей, використовується також для лікування болю, тривоги, депресії тощо. Проте в літературі є дані щодо побічних ефектів і гепатотоксичності, пов'язаної із застосуванням КБД. Потрібні додаткові експериментальні і клінічні дослідження щодо встановлення характеру та виразності пошкоджень печінки, в тому числі судинного русла, особливостей гемодинаміки, зокрема на рівні мікроциркуляторного русла.

Мета роботи: визначити особливості морфологічної організації і морфометричні показники синусоїдних гемокapілярів печінки після 2 і 4 тижнів експериментального впливу 10% олії канабідіолу.

Методологія: Матеріалом для морфологічного дослідження була тканина печінки щурів контрольної і дослідної груп. Дослідна група розподілена на 2 серії (підгрупи) щурів з різними термінами впливу 10% олії канабідіолу. Щури першої серії (14 особин) отримували впродовж 2 тижнів 1 раз на добу щоденно перорально крапельно 10% олію канабідіолу в дозі 10 мг/кг/добу, щури другої серії (14 особин) впродовж 4 тижнів 1 раз на добу перорально крапельно отримували 10% олію канабідіолу в дозі 10 мг/кг/добу. Експерименти проводились у відповідності до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директиви Ради Європи 2010/63/ЕУ, Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорсткого поводження». Для об'єктивізації результатів дослідження застосовувався морфометричний метод визначення діаметрів синусоїдних гемокapілярів печінки щурів контрольної та дослідної груп обох серій за допомогою програмного забезпечення Aperio ImageScope v12.3.3 (Leica biosystems, Wetzlar, Німеччина). Проведено статистичні обрахунки. Різниця вважалася статистично значущою при мінімальному рівні значимості $p < 0,05$.

Наукова новизна: Мікроскопічна організація печінкової часточки збережена і не зазнавала гістопатологічних змін за умов експериментального впливу 10% олії КБД (10 мг/кг/добу) як дієтичної добавки впродовж двох і чотирьох тижнів.

Середні показники діаметру синусоїдів в обох серіях дослідної групи достовірно не відрізнялися від контрольної ($p > 0,05$) і не відрізнялися в динаміці ($p > 0,05$). Діагностовані одиничні дилатовані і повнокровні синусоїди у двох серіях дослідної групи, відповідно у 21,43 % і в 28,57 % не відрізнялися від контрольної групи (20%) ($p > 0,05$).

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

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

Mykola Shevchuk, Liliya Volos. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF SINUSOIDAL HEMOCAPILLARIES OF THE LIVER AFTER 2 AND 4 WEEKS OF EXPERIMENTAL EXPOSURE TO 10% CANNABIDIOL OIL

Introduction. Cannabidiol (CBD) is a non-psychoactive phytocannabinoid found in *Cannabis sativa*, the popularity, use and availability of which is growing worldwide. CBD has been shown to be therapeutically effective in treating severe epileptic diseases in children, and is also used to treat pain, anxiety, and depression, among other things. However, there is evidence in the literature of side effects and hepatotoxicity associated with the use of CBD. Additional experimental and clinical studies are needed to determine the nature and severity of liver damage, including vascular damage, and hemodynamic features, particularly at the level of the capillary network.

The purpose of the study: to determine the features of the morphological organization and morphometric parameters of sinusoidal hemocapillaries of the liver after 2 and 4 weeks of experimental exposure to 10% Cannabidiol oil.

Methodology: The material for morphological research was the liver tissue of rats of the control and experimental groups. The experimental group was divided into 2 series of rats with different terms of exposure to 10% cannabidiol oil. Rats of the first series (14 individuals) were given orally dripped 10% cannabidiol oil at a dose of 10 mg/kg/day once a day for 2 weeks, rats of the second series (14 individuals) were given orally dripped 10% cannabidiol oil at a dose of 10 mg/kg/day once a day for 4 weeks. The experiments were conducted in accordance with the provisions 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". To objectify the results of the study, a morphometric method was used to determine the diameters of sinusoidal hemocapillaries of the liver of rats of the control and experimental groups of both series using the Aperio ImageScope v12.3.3 software (Leica biosystems, Wetzlar, Germany). Statistical calculations were performed. The difference was considered statistically significant at a minimum significance level of $p < 0.05$.

Scientific novelty. The microscopic organization of the liver lobule was preserved and did not undergo histopathological changes under the conditions of experimental exposure to 10% CBD oil (10 mg/kg/day) as a dietary supplement for two and four weeks. The average diameter of the sinusoids in both series of the experimental group did not differ significantly from the control ($p > 0.05$) and did not differ in dynamics ($p > 0.05$). Diagnosed single dilated and hyperemic sinusoids in two series of the experimental group, respectively in 21.43% and 28.57% did not differ from the control group (20%) ($p > 0.05$).

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

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

Вступ. Канабідіол (КБД) – це непсихоактивний фітоканабіноїд, який міститься в *Cannabis sativa* [24]. КБД є безпечнішим порівняно з його аналогом Δ^9 -тетрагідроканабінолом (ТГК), що, ймовірно, сприяє його популярності [3, 26]. Використання та доступність КБД зростає у всьому світі [5, 26]. В Україні КБД є легальною речовиною, оскільки, як речовина, він виключений з переліку наркотичних та психотропних речовин згідно з Постановою КМУ від 06.05.2000 № 770 та Постановою КМУ від 07 квітня 2021 року № 324 [17].

Згідно з результатами американського комерційного опитування відомо, що більшість американців знають про КБД, 14–18% респондентів використовували або використовують продукти КБД [15]. Інші опитування показують, що понад 60% респондентів вживали продукт КБД [13]. Додаткові дані показують, що вживання КБД становило 26,1% серед американців та 16,2% серед канадців [14, 15, 27]. В одному перехресному дослідженні КБД 62% респондентів повідомили, що використовували КБД для лікування захворювання [6]. Поширені причини застосування КБД включають лікування болю, тривоги, депресії тощо [1].

Незважаючи на поширену думку про те, що КБД не пов'язаний з жодними серйозними побічними ефектами, з'являються нові докази токсичності, зокрема гепатотоксичності, пов'язаної з його вживанням [4, 12, 19]. Як наслідок, існує потреба в ретельному діагностичному обстеженні пацієнтів для виявлення, запобігання та лікування гепатотоксичності, пов'язаної з КБД, особливо в тих країнах, де КБД широко доступний.

У дослідженнях з використанням КБД для профілактики судом у дітей та дорослих з епілепсією відзначено випадки підвищення рівня печінкових ферментів, переважно трансаміназ (аланін-трансамінази та аспартатамінотрансферази) [2, 9-11, 23]. Ці дані частіше повідомлялися, коли особи отримували високі дози КБД (≥ 20 мг/кг/день) та одночасно приймали вальпроат або його похідні форми [12]. Таким чином, існує гіпотеза, що ризик підвищення печінкових ферментів пов'язаний із супутнім застосуванням гепатотоксичних протиепілептичних препаратів та

високих доз КБД. Новіші дослідження за участю здорових добровольців, які вживали високу дозу КБД, виявили, що 31% учасників також зазнали значного підвищення печінкових ферментів, що відповідає терапевтично-індукованому ураженню печінки [25]. Підвищені рівні холестатичних лейкоцитів, лужної фосфатази та гамма-глутамілтрансферази спостерігалися в дослідженні застосування КБД з метою полегшення симптомів хвороби Паркінсона, причому в одного пацієнта діагновані ознаки терапевтично-індукованого ураження печінки [18]. Проте ризик підвищення печінкових ферментів та індукованої печінкової недостатності не повністю залежить від дози. Були повідомлення про випадки індукованої печінкової недостатності у здорових добровольців, які приймали помірну дозу КБД (> 300 - 999 мг) [7], проте в осіб, які отримували дуже високі дози КБД (> 1500 мг), не було діагновано підвищення печінкових ферментів [21, 22]. Низькі дози КБД (< 300 мг) у дорослих не були пов'язані з гепатотоксичністю [16, 20]. Це важливо зазначити, оскільки переважна більшість людей вживають КБД у низьких дозах.

Крім дози, важливе значення має спосіб введення КБД. Усі випадки індукованої печінкової недостатності були діагновані в осіб, які використовували пероральну олію КБД [19]. Проте в літературі відсутні дослідження гепатотоксичності, пов'язаної з КБД, з використанням інших шляхів введення. КБД, що приймається перорально, метаболізується безпосередньо печінкою, тоді як інгаляційний КБД абсорбується через дихальні шляхи, мінаючи метаболізм першого проходження в печінці [8].

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

Мета дослідження: визначити особливості морфологічної організації і морфометричні показники синусоїдних гемокапілярів печінки після 2 і 4 тижнів експериментального впливу 10% олії канабідіолу.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконані на 40 білих нелінійних щурах-самцях віком 5-7 місяців і масою 180-230 г на початок експерименту. Тварин для проведення дослідження ретельно відбирали, оглядали, зважували та проводили відповідне маркування. В експериментальному дослідженні було сформовано основну групу, яка була розподілена на 2 серії (підгрупи) щурів з різними термінами впливу 10% олії канабідіолу, виробником досліджуваного засобу є ліцензована «Aroma Extract Labs s.r.o.» (Praha, Czech Republic). Щурам першої серії (14 особин) впродовж 2 тижнів 1 раз на добу щоденно вводили перорально крапельно 10% олію канабідіолу в дозі 10 мг/кг/добу, щурам другої серії (14 особин) впродовж вже 4 тижнів ідентично 1 раз на добу перорально крапельно вводили 10% олію канабідіолу в дозі 10 мг/кг/добу. В контрольну групу ввійшли 12 статевозрілих білих щурів-самців, по 6 особин для порівняння двох серій експерименту.

Тварини дослідної і контрольної груп утримувались у стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького у відповідності до положень 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».

Впродовж експерименту щури утримувались у стандартних клітках, в приміщенні з кімнатним температурним режимом і припливною вентиляцією, при звичайному світловому режимі. Щоденно велися спостереження за загальним станом тварин, зовнішнім виглядом, поведінкою, поїданням корму. Щури були на стандартному раціоні і мали вільний доступ до води.

Наприкінці першої і другої серій експерименту після евтаназії проводили забір матеріалу для морфологічного дослідження. Матеріалом для морфологічного дослідження була печінка щурів контрольної та дослідної груп обох серій. Зі зразків тканини печінки виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 ± 1 мкм за загальноприйнятими методиками. Гістологічні препарати, забарвлені гематоксиліном та еозином, використовувалися для загальної оцінки морфологічної організації синусоїдних гемокапілярів печінки досліджуваних серій. Також виготовляли напівтонкі зрізи 1 мкм, які фарбували метиленовим синім і досліджували під

світловим мікроскопом за допомогою імерсії при збільшенні мікроскопа $\times 1000$. Для аналізу гістологічних препаратів використовували світлооптичний мікроскоп Leica DM 2500 (Leica Microsystems GmbH, Німеччина) з цифровою камерою Leica DFC450 C (Німеччина) та ліцензованим програмним забезпеченням Leica Application Suit Version 3.8.

Морфометричні параметри синусоїдних гемокапілярів печінки щурів контрольної та дослідної груп обох серій, зокрема їх діаметри визначалися за допомогою програмного забезпечення Aperio ImageScope v12.3.3 (Leica biosystems, Wetzlar, Німеччина). Середні показники діаметрів нами представлені у вигляді середнього арифметичного із середнім квадратичним відхиленням ($M \pm SD$). Достовірність різниці між середніми показниками досліджуваної і контрольної груп перевіряли за критерієм Манна-Уїтні (U). Отримані відсоткові показники представлено у вигляді часток та 95% довірчих інтервалів (% [95%ДІ]). Довірчі інтервали вираховували за критерієм-ф кутового перетворення Фішера. Достовірність різниці визначали методом критерію Пірсона (χ^2). Різниця вважалася статистично значущою при мінімальному рівні значимості $p < 0,05$. Для порівняння середніх показників діаметрів синусоїдів печінки 1 і 2 серій експерименту у динаміці після 2 і 4 тижнів застосування 10% олії КБД використовували Т-критерій Вілкоксона. Достовірність різниці між показниками визначали за критерієм Вілкоксона р (W). Критерій Мак-Немара р (McN) використовувався нами для порівняння відносних показників величин гемо-синусоїдних капілярів у динаміці після 2 і 4 тижнів застосування 10% олії КБД, визначали достовірність різниці. Різниця вважалася статистично значущою при мінімальному рівні значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами гістологічного дослідження, проведеного наприкінці другого (1 серія) і четвертого (2 серія) тижнів експериментального впливу 10% олії КБД, мікроскопічна організація печінки не порушена. Гістоархітектоніка печінкової часточки збережена, патологічних змін у вказані терміни експерименту не виявлено, тобто структурна організація печінки подібна до контролю.

В обох серіях дослідної групи і в контрольній групі міжчасточкові вени і міжчасточкові артерії в триадах печінки зливаючись, формували внутрішньочасточкові синусоїди, які між собою утворювали лабіринтоподібні структури і радіарно напрямлялися до центральної вени. Синусоїди характеризувалися наявністю тоненької стінки з фенестрами і відсутністю базальної мембрани. Стінка синусоїдів сформована ендотеліоцитами і клітинами Купфера. При мікроскопічному дослідженні гістологічних препаратів і напівтонких

зрізів ендотеліоцити синусоїдів виглядали витягнутими з овальним гіперхромним ядром. Окремі ендотеліоцити виступали у просвіт капіляра. Клітини Купфера більші за ендотеліоцити, неправильної зірчастої форми, чітко візуалізувалися в стінці синусоїдів, розташовувалися між ендотеліальними клітинами. Синусоїдні капіляри при забарвленні гематоксиліном та еозином, а також в напівтонких зрізах при забарвленні метиленовим синім виглядали вузькими, проте одиничні гемокапіляри були помірно дилатованими (рис. 1, рис. 2).

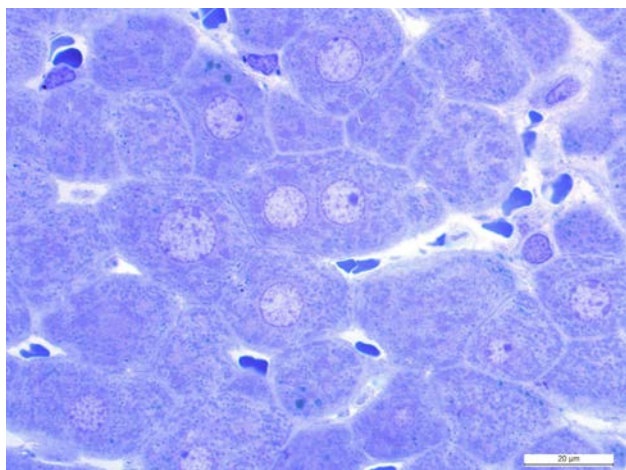


Рис. 1. Гістологічна структура печінки після двох тижнів впливу 10% олії КБД. Синусоїдні гемокапіляри формують лабіринтоподібну структуру, деякі з них незначно дилатовані. Напівтонкий зріз, забарвлення метиленовим синім. $\times 1000$ (імерсія)

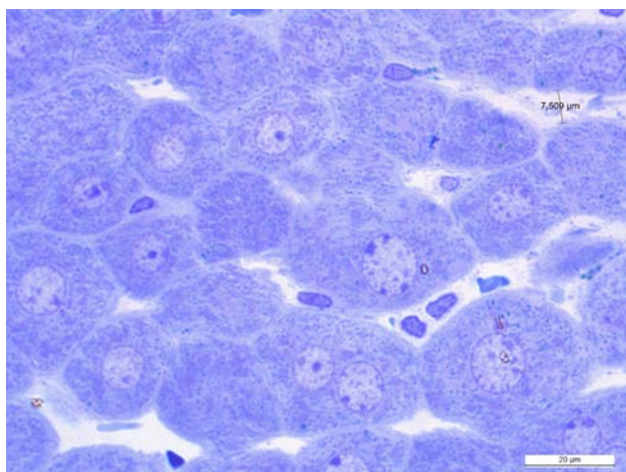


Рис. 2. Гістологічна структура печінки після чотирьох тижнів впливу 10% олії КБД. Синусоїдні гемокапіляри печінкової часточки формують між собою анастомози у всіх напрямках, одиничні з них незначно дилатовані. Напівтонкий зріз, забарвлення метиленовим синім. $\times 1000$ (імерсія)

Нами було проведене морфометричне дослідження діаметру синусоїдів печінкових часточок після двох і чотирьох тижнів експерименту і здійснене порівняння середніх показників діаметра обох серій дослідної групи з контрольною групою. Також нами проведене порівняння середніх показників діаметра синусоїдів у динаміці експериментального застосування олії КБД, тобто між серіями.

У першій серії експерименту морфометричні показники діаметру синусоїдів варіювали від 5,15 мкм до 9,15 мкм. Візуалізувалися одиничні дилатовані синусоїди, особливо біля порталних трактів, проте більшість синусоїдів були вузькими. Середній діаметр синусоїдних капілярів після двох тижнів впливу олії КБД дорівнював $7,76 \pm 0,96$ мкм і достовірно не відрізнявся від контрольної групи $7,66 \pm 1,00$ мкм ($p > 0,05$).

У другій серії експерименту мінімальний діаметр синусоїдів становив 5,95 мкм, максимальне значення дорівнювало 9,17 мкм. В центрочасточкових відділах синусоїди були дещо вузькими, ніж біля порталних трактів, діаметр був менший від середніх показників. Середній діаметр синусоїдних капілярів після чотирьох тижнів експерименту становив $7,69 \pm 0,88$ мкм і також достовірно не відрізнявся від контрольної групи $7,66 \pm 1,00$ мкм ($p > 0,05$).

Порівняння середніх показників діаметра синусоїдів обох серій дослідної групи з контрольною групою представлено на рис. 3.

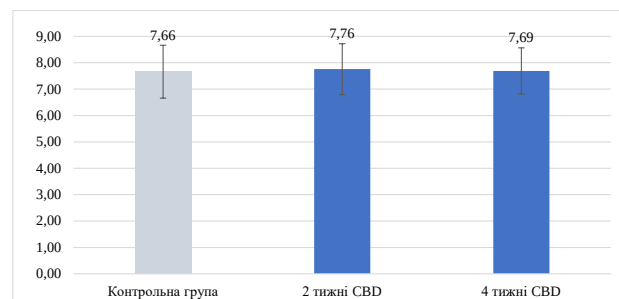


Рис. 3. Порівняння середніх показників діаметрів синусоїдів (мкм) контрольної групи з групою КБД (CBD) після двох і чотирьох тижнів експерименту ($M \pm SD$)

Достовірність різниці між середніми показниками діаметру синусоїдів двох серій досліджуваної і контрольної груп перевіряли за критерієм Манна-Уїтні (U). При порівняльному аналізі першої серії експерименту з контрольною групою встановлено $p(U) = 0,52$, тобто $p > 0,05$, середні показники діаметру синусоїдів не відрізнялися від контрольної групи. При порівняльному аналізі другої серії експерименту з контрольною групою встановлено $p(U) = 0,59$, тобто середні показники діаметру синусоїдів також не відрізнялися від контрольної групи, як і в першій серії ($p > 0,05$).

Порівняння середніх показників діаметра синусоїдів у динаміці експериментального застосування олії КБД за критерієм Уїлкоксона (W), тобто першу серію з другою, дозволило визначити $p(W)=0,62$ і встановити, що середні показники діаметру синусоїдів в обох серіях не відрізнялися між собою ($p>0,05$).

У двох серіях дослідної групи при гістологічному дослідженні нами були діагностовані одиничні дилатовані і повнокровні синусоїди. У першій серії експерименту такі синусоїди виявлялися у 3 з 14 випадків, тобто у 21,43 %, 95%ДІ [4,74-45,78], відсутність дилатованих і повнокровних синусоїдів спостерігалася в 11 випадках даної серії – 78,57%, 95%ДІ [54,22-95,26]. У другій серії експерименту діагностовані одиничні дилатовані і повнокровні синусоїди були в 4 з 14 випадків, тобто у 28,57 %, 95%ДІ [8,85-54,04]. Відсутність дилатованих і повнокровних синусоїдів спостерігалася у 10 випадках – 71,43%, 95%ДІ [45,96-91,15]. Множинні дилатовані і повнокровні синусоїди були відсутні в обох серіях експерименту. Достовірність різниці за критерієм Пірсона (χ^2) відповідала значенню 0,92 в першій серії і 0,56 в другій серії, тобто наявність одиничних дилатованих і повнокровних синусоїдів в обох серіях не відрізнялася від контрольної групи ($p>0,05$) (рис. 4).

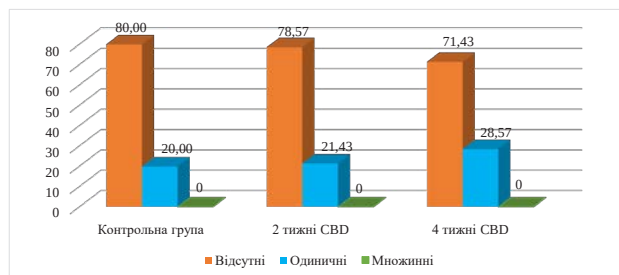


Рис. 4. Порівняння частоти динаміки змін показників наявності дилатованих і повнокровних синусоїдів у контрольній групі та у групі КБД (CBD) впродовж 2 і 4 тижнів (%)

Порівняння частоти динаміки змін показників наявності дилатованих і повнокровних синусоїдів у контрольній групі та у групі КБД впродовж 2 і 4 тижнів експерименту показало, що достовірність за критерієм Мак-Немара $p(McN)=0,58$, тобто динаміка змін наявності одиничних дилатованих і повнокровних синусоїдів в обох серіях не відрізнялася між собою ($p>0,05$).

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

Порівняльна характеристика морфометричних показників синусоїдних гемокапілярів печінки після двох і чотирьох тижнів експерименту продемонструвала, що середні показники діаметру синусоїдів в обох серіях не відрізнялися від контрольної групи ($p>0,05$). Порівняння середніх показників діаметра синусоїдів у динаміці експериментального застосування олії КБД дозволило встановити, що параметри в обох серіях не відрізнялися між собою ($p>0,05$). Діагностовані одиничні дилатовані і повнокровні синусоїди у двох серіях дослідної групи, відповідно у 21,43 % і в 28,57 % не відрізнялися від контрольної групи (20%) ($p>0,05$).

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

Перспективи подальших досліджень. Необхідні подальші дослідження тривалого в часі впливу КБД для аналізу динаміки середніх показників діаметра синусоїдних капілярів впродовж експерименту, особливостей морфологічної організації, можливого несприятливого впливу на печінку і прогнозування оптимального застосування КБД для людини.

Література:

1. Шевчук М. М., Волос Л. І. Терапевтичний потенціал канабідіолу: найважливіші здобутки на шляху до нової ери. *Медична наука України*. 2023. 19(2), 132–141. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2023.17>
2. Ben-Menachem E., Gunning B., Arenas Cabrera C. M., VanLandingham K., Crockett J., Critchley D., et al. A phase II randomized trial to explore the potential for pharmacokinetic drug-drug interactions with stiripentol or valproate when combined with cannabidiol in patients with epilepsy. *CNS Drugs*. 2020. 34(6), 661–72. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00726-4>
3. Bhamra S. K., Desai A., Imani-Berendjestanki P., Horgan M. The emerging role of cannabidiol (CBD) products; a survey exploring the public's use and perceptions of CBD. *Phytother Res*. 2021. 35(10), 5734–40. <https://doi.org/10.1002/ptr.7232>
4. 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 Oct. 45(11), 1799–1806. doi: 10.1038/s41386-020-0667-2.
5. Ciura K., Jarzyńska K., Greber K. E., Sawicki W., Jagiello K., Wielgomas B., Kierkiewicz M. Is the potential for bioaccumulation of cannabinoids underestimated? Insights from biomimetic chromatography in cannabinoid exposure evaluation. *Food Chem Toxicol*. 2025 Mar; 197, 115252. doi: 10.1016/j.fct.2025.115252.
6. Corroon J., Phillips J. A. A Cross-Sectional Study of Cannabidiol Users. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2018 Jul 1. 3(1), 152–161. doi: 10.1089/can.2018.0006.

7. Crippa JAS., Zuardi A. W., Guimarães F. S., et al. 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. Aug 2; 4(8), e2120603. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20603.
8. Devinsky O., Kraft K., Rusch L., Fein M., Leone-Bay A. Improved Bioavailability with Dry Powder Cannabidiol Inhalation: A Phase 1 Clinical Study. *J Pharm Sci*. 2021 Dec. 110(12), 3946-3952. doi: 10.1016/j.xphs.2021.08.012
9. Devinsky O., Cross J. H., Laux L., Marsh E., Miller I., Nabbout R., et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017. 376(21), 2011–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>
10. Devinsky O., Patel A. D., Cross J. H., Villanueva V., Wirrell E. C., Privitera M., et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the lennox-gastaut syndrome. *N Engl J Med*. 2018. 378(20), 1888–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>
11. Devinsky O., Patel A. D., Thiele E. A., Wong M. H., Appleton R., Harden C. L., et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018. 90(14), e1204–11. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005254>
12. Dos Santos R. G., Guimarães F. S., Crippa JAS., Hallak JEC., Rossi G. N., Rocha J. M., Zuardi A. W. Serious adverse effects of cannabidiol (CBD): a review of randomized controlled trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Jun. 16(6), 517–526. doi: 10.1080/17425255.2020.1754793
13. Forbes Health [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 7]. CBD statistics, data and use (2024). Available from: <https://www.forbes.com/health/cbd/cbd-statistics>
14. Goodman S., Wadsworth E., Leos-Toro C., Hammond D. International Cannabis Policy Study team. Prevalence and forms of cannabis use in legal vs. illegal recreational cannabis markets. *Int J Drug Policy*. 2020 Feb. 76, 102658. doi: 10.1016/j.drugpo.2019.102658.
15. 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.
16. Hosseini A., McLachlan A. J., Lickliter J. D. A phase I trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of cannabidiol administered as single-dose oil solution and single and multiple doses of a sublingual wafer in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Apr. 87(4), 2070–2077. doi: 10.1111/bcp.14617.
17. https://www.navs.edu.ua/files/zakon_ukr/2021/nov1_120421.pdf
18. Leehey M. A., Liu Y., Hart F., Epstein C., Cook M., Sillau S., et al. Safety and tolerability of cannabidiol in Parkinson disease: an open label, dose-escalation study. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020. 5(4), 326–36. <https://doi.org/10.1089/can.2019.0068>
19. Lo L. A., Christiansen A., Eadie L., Strickland J. C., Kim D. D., Boivin M., Barr A. M., MacCallum C. A. Cannabidiol-associated hepatotoxicity: A systematic review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2023 Jun. 293(6), 724–752. <https://doi.org/10.1111/joim.13627>
20. Lopez H. L., Cesareo K. R., Raub B., Kedia A. W., Sandrock J. E., Kersick C. M., Ziegenfuss T. N. Effects of Hemp Extract on Markers of Wellness, Stress Resilience, Recovery and Clinical Biomarkers of Safety in Overweight, But Otherwise Healthy Subjects. *J Diet Suppl*. 2020. 17(5), 561–586. doi: 10.1080/19390211.2020.1765941.
21. Morrison G., Crockett J., Blakey G., Sommerville K. A Phase 1, Open-Label, Pharmacokinetic Trial to Investigate Possible Drug-Drug Interactions Between Clobazam, Stiripentol, or Valproate and Cannabidiol in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019 Nov. 8(8), 1009–1031. doi: 10.1002/cpdd.665.
22. Taylor L., Crockett J., Tayo B., Checketts D., Sommerville K. Abrupt withdrawal of cannabidiol (CBD): A randomized trial. *Epilepsy Behav*. 2020 Mar;104(Pt A):106938. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.106938.
23. Thiele E. A., Marsh E. D., French J. A., Mazurkiewicz-Beldzinska M., Benbadis S. R., 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. 391(10125), 1085–96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3)
24. Vlad R. A., Hancu G., Ciurba A., Antonoaea P., Rédei E. M., Todoran N., Silasi O., Muntean D. L. Cannabidiol - therapeutic and legal aspects. *Pharmazie*. 2020 Oct 1. 75(10), 463-69. <https://doi.org/10.1691/ph.2020.0076>
25. Watkins P. B., Church R. J., 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>
26. Williamson E. M., Liu X., Izzo A. A. Trends in use, pharmacology, and clinical applications of emerging herbal nutraceuticals. *Br J Pharmacol*. 2020. 177(6), 1227–40. <https://doi.org/10.1111/bph.14943>
27. Wilson-Poe A. R., Smith T., Elliott M. R., Kruger D. J., Boehnke K. F. Past-Year Use Prevalence of Cannabidiol, Cannabigerol, Cannabinol, and Δ8-Tetrahydrocannabinol Among US Adults. *JAMA Netw Open*. 2023 Dec 1. 6(12), e2347373. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.47373.