

УДК 616.36-005:611.16-018]:615.322:582.635.38]-092.9
DOI <https://doi.org/10.32782/health-2025.2.9>

МІКРОСКОПІЧНА ОРГАНІЗАЦІЯ СИНУСОЇДНИХ КАПІЛЯРІВ ПЕЧІНКИ НАПРИКІНЦІ ШОСТОГО ТИЖНЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ВПЛИВУ ОЛІЇ КАНАБІДІОЛУ

Шевчук Микола Миколайович,
кандидат медичних наук, доцент,
доцент кафедри патологічної анатомії та судової медицини
Львівського національного медичного університету
імені Данила Галицького
ORCID: 0000-0001-7852-5980

Каннабідіол (КБД) є нетоксичною сполукою рослин *Cannabis sativa* і останніми роками здобув популярність для медичного застосування. КБД застосовується у лікуванні різних важких захворювань, зокрема епілепсії, ревматичних, неврологічних, нейроендокринних захворювань, лікування болю та ін. Незважаючи на корисний вплив КБД, є докази досліджень про те, що КБД може спричиняти потенційно негативні наслідки для здоров'я. Особливе занепокоєння викликає ризик гепатотоксичності, індукованої КБД. Мета – визначити якісні й кількісні морфологічні характеристики клітинного складу стінки синусоїдних капілярів печінки наприкінці шостого тижня експериментального впливу 10 % олії КБД. Дослідження проводили з використанням 20 статевозрілих білих нелінійних щурів-самців масою 180–230 г, віком 5–7 місяців на початок експерименту 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». Основна група становила 14 щурів, яким упродовж шести тижнів щоденно один раз на добу перорально крапельно вводили 10 % олію КБД (доза 10 мг/кг/добу). Контрольну групу становили шість статевозрілих білих щурів-самців. Матеріалом для дослідження слугувала тканина печінки. Проводили гістологічне, імуногістохімічне (CD31, CD68) дослідження і кількісний аналіз клітин стінки синусоїдних капілярів печінки на площі 0,01 мм² гістологічного препарату (100 мкм × 100 мкм). Статистичні розрахунки проведено в програмі Microsoft Office Excel. Достовірність різниці між показниками досліджуваної і контрольної груп перевіряли за критерієм Манна – Уїтні (U). Різниця вважалася статистично значущою за мінімального рівня значимості $p < 0,05$. У результаті проведеного гістологічного та імуногістохімічного дослідження синусоїдних капілярів печінки встановлено, що їхня структурна мікроскопічна організація не зазнавала патологічних змін за умов експериментального впливу впродовж шести тижнів 10 % олії КБД як дієтичної добавки до стандартного раціону з дозою 10 мг/кг/добу. Під час порівняльного аналізу середніх показників клітин стінки синусоїдних капілярів – ендотеліоцитів, клітин Купфера і перисинусоїдних клітин на площі гістологічного препарату 0,01 мм² у різних зонах печінкової часточки експериментальної серії і контрольної групи встановлено, що тенденція розподілу клітин зберігалася. Середній показник клітин Купфера достовірно перевищував відповідний показник у контрольній групі ($p < 0,05$), а середній показник ендотеліоцитів у синусоїдах проміжної зони часточки і біля центральної вени достовірно був менший від контрольної групи ($p < 0,05$), що вказує на помірну дилатацію синусоїдів у цих зонах часточки печінки. Під час порівняння середніх показників перисинусоїдних клітин експериментальної і контрольної груп різниця за критерієм Манна – Уїтні $p(U)$ у всіх зонах печінкової часточки не достовірна ($p > 0,05$). Таким чином, комплексне дослідження синусоїдних капілярів печінки після шести тижнів експериментального впливу КБД указує про безпечність застосування 10 % розчину олії КБД у дозі 10 мг/кг/добу.

Ключові слова: печінка, щури, олія КБД, синусоїди, ендотеліоцити, клітини Купфера, перисинусоїдні клітини, гістологія, імуногістохімія, кількісний аналіз, ефект.

Mykola Shevchuk. Microscopic organization of liver sinusoid capillaries at the end of 6 weeks of experimental exposure to cannabidiol oil

Cannabidiol (CBD) is a non-toxic compound of medical marijuana and has gained popularity for medical use in recent years. CBD is used in the treatment of a variety of serious diseases, including epilepsy, rheumatic, neurological, leukodystrophy diseases, pain management, etc. Despite the beneficial effects of CBD, there is evidence from research that CBD may cause potentially negative health effects. The risk of CBD-induced hepatotoxicity is of great importance. The goal is to determine the qualitative and quantitative morphological characteristics of the cellular composition of the wall of the liver sinusoidal capillaries at the end of the 6th week of experimental exposure to 10 % CBD oil. The study was conducted using 20 sexually mature white non-linear male rats weighing 180–230 g, aged 5–7 months at the beginning of the experiment in compliance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), Council of Europe Directive 2010/63/EU, and Law of Ukraine No. 3447-IV "On the Protection of Animals from Cruelty to Animals". The main group consisted of 14 rats, which were orally dripped with 10 % CBD oil (dose 10 mg/kg/day) once a day for six weeks. The control

group consisted of 6 sexually mature white male rats. Liver tissue was used as the material for the study. Histological, immunohistochemical (CD31, CD68) studies and quantitative analysis of cells of the wall of the sinusoidal capillaries of the liver were performed on an area of 0.01 mm² of the histological preparation (100 μm × 100 μm). Statistical calculations were performed in the Microsoft Office Excel program. The significance of the difference between the indicators of the study and control groups was checked using the Mann-Whitney (U) test. The difference was considered statistically significant at a minimum significance level of $p < 0.05$. As a result of the histological and immunohistochemical study of the sinusoidal capillaries of the liver, it was found that their structural microscopic organization did not undergo pathological changes under the conditions of experimental exposure for 6 weeks to 10 % CBD oil as a dietary supplement to the standard diet at a dose of 10 mg/kg/day. When comparing the average indicators of the cells of the sinusoidal capillary wall – endothelial cells, Kupffer cells and perisinusoidal cells on the area of the histological preparation of 0.01 mm² in different areas of the liver lobule of the experimental series and the control group, it was found that the trend of cell distribution was preserved. The average value of Kupffer cells significantly exceeded the corresponding value in the control group ($p < 0.05$), and the average value of endothelial cells in the sinusoids of the intermediate zone of the lobule and near the central vein was significantly lower than in the control group ($p < 0.05$), which indicates moderate dilatation of the sinusoids in these areas of the liver lobule. When comparing the average values of perisinusoidal cells of the experimental and control groups, the difference according to the Mann-Whitney $p(U)$ criterion in all areas of the liver lobule is not significant ($p > 0.05$). In summary, a comprehensive study of liver sinusoidal capillaries after 6 weeks of experimental CBD exposure demonstrates the safety of using a 10 % CBD oil solution at a dose of 10 mg/kg/day.

Key words: liver, rats, CBD oil, sinusoids, endothelial cells, Kupffer cells, perisinusoidal cells, histology, immunohistochemistry, quantitative analysis, effects.

Вступ. Канабідіол (КБД) – це нетоксична сполука, що екстрагується з рослин *Cannabis sativa* і здобула популярність для медичного застосування, починаючи від епілепсії і закінчуючи контролем болю та лікуванням залежності завдяки відмінному механізму дії від марихуани та профілю безпеки [1]. Хоча важливі доклінічні та пілотні дослідження на людях показали потенційну роль КБД у численних клінічних ситуаціях, ретельні клінічні дослідження проводилися лише щодо синдромів невиліковної епілепсії у дітей, для використання яких препарат КБД Epidiolex був схвалений Управлінням із контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США [2; 3].

Правовий ландшафт КБД у багатьох країнах залишається складним через різні державні та федеральні закони, що надають доступ до медичних конопель та продуктів марихуани. Ринок КБД та конопляної олії залишається тривожним через різний рівень КБД та тетрагідроканабінолу в продуктах, а також через відсутність регулювання у виробництві та розповсюдженні. Хоча КБД та конопляна олія залишаються недоведеним терапевтичним варіантом, можливо, ці продукти можуть відігравати важливу роль у лікуванні різних важких захворювань, зокрема лікування болю, ревматичних захворювань, неврологічних, нейродистрофічних та залежності в контексті опіоїдної кризи [4; 5]. Однак переважну більшість цих ефектів було задокументовано або *in vitro*, або в клінічних випробуваннях із неоднозначними результатами [6]. Окрім, можливо, корисного впливу КБД, накопичення доказів доклінічних досліджень *in vivo* та масштабних клінічних випробувань свідчить про те, що КБД

може спричиняти потенційно негативні наслідки для здоров'я. Зокрема, численні звіти продемонстрували неврологічну, серцево-судинну та репродуктивну токсичність після тривалого вживання КБД [7–10]. Автори великого клінічного випробування, у якому КБД використовувався в режимі дозування 2,5–30 мг/кг/день для лікування 278 пацієнтів із синдромом Драве, повідомили про побічні ефекти у 93 % пацієнтів [11]. У іншому дослідженні було виявлено сильний генотоксичний потенціал КБД у концентраціях, які зазвичай виявляються у крові людини [12]. Особливе занепокоєння викликає ризик гепатотоксичності, індукованої КБД [13]. Дослідження на тваринах показали збільшення ваги печінки у макак-резусів та підвищення рівня печінкових ферментів у собак під час уведення КБД у дозах до 2 мг/кг маси тіла [14; 15]. У нещодавніх клінічних випробуваннях підвищення рівня печінкових ферментів спостерігалось у 5–20 % пацієнтів, які отримували КБД, а кількох пацієнтів було вилучено з дослідження через загрозу фульмінантної печінкової недостатності [16–18].

Таким чином, необхідні додаткові експериментальні дослідження з подальшого вивчення характеру та виразності можливих пошкоджень печінки залежно від дози, тривалості застосування КБД для встановлення рівня безпеки його впливу.

Мета та завдання. Визначити якісні й кількісні морфологічні характеристики клітинного складу стінки синусоїдних капілярів печінки наприкінці шостого тижня експериментального впливу 10 % олії КБД.

Методи дослідження. 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». Основну групу становили 14 щурів, яким упродовж шести тижнів щоденно один раз на добу перорально крапельно вводили 10 % олію КБД (доза – 10 мг/кг/добу). Контрольну групу становили шість статевозрілих білих щурів-самців. Упродовж 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 печінка. Гістологічні зрізи печінки товщиною 5 ± 1 мкм виготовляли за загальноприйнятою методикою і забарвлювали гематоксиліном-еозином. Окрім того, виготовляли напівтонкі зрізи товщиною 0,5–1 мкм з епоксидних блоків за загальноприйнятою методикою. Напівтонкі препарати (1 мкм) забарвлювали метиленовим синім.

Імуногістохімічні дослідження проводили на гістологічних зрізах із парафінових блоків, призначених для стандартного гістологічного дослідження. Для дослідження синусоїдних капілярів печінки використовували моноклональні антитіла для ендотелію CD31 (Клон JC70A, Thermo Fisher scientific), макрофагів CD68 (Клон KP1, DAKO). Імуногістохімічні дослідження проводили відповідно до протоколу виробника з необхідними контролюми. Візуалізацію імуногістохімічної реакції виконували за допомогою системи детекції DAKO EnVision+System із хромогеном діамінобензидином. Для загального дослідження гістологічних препаратів, кількісного аналізу, мікрофотографування використовували світлооптичний мікроскоп Leica DM 2500 (Leica Microsystems GmbH, Німеччина) із цифровою камерою Leica DFC450 C (Німеччина) та програмним забезпеченням Leica Application Suit Version 3.8.

Для кількісного аналізу нами проведено підрахунок основних клітин синусоїдної стінки в різних

відділах печінкових часточок на площі $0,01 \text{ мм}^2$ гістологічного препарату ($100 \text{ мкм} \times 100 \text{ мкм}$): біля центральної вени (3 зона), ближче до портальних трактів (1 зона) і в проміжній 3 зоні (між триадою і центральною веною). Статистичні розрахунки проведено в програмі Microsoft Office Excel. Достовірність різниці між середніми показниками досліджуваної і контрольної груп перевіряли за критерієм Манна – Уїтні (U). Різниця вважалася статистично значущою за мінімального рівня значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження. Під час макроскопічного дослідження, проведеного наприкінці шостого тижня експериментального впливу 10 % олії КБД, видимих змін печінки не виявлено. Тканина еластична, темного червоно-коричневого кольору, однорідної консистенції. Під час гістологічного дослідження встановлено, що паренхіма печінки лабораторних тварин зберігала свою фізіологічну будову, добре структурована, гістоархітектоніка не порушена, часточкова будова традиційна. Гепатоцити мали чіткі полігональні межі цитоплазми. Хроматин в ядрах гепатоцитів знаходився переважно в дифузному стані. Кількість нуклеол становила 2–3 в ядрі (рис. 1). У полях зору візуалізували двоядерні гепатоцити, темні гепатоцити невеликими групами розташовувалися біля портальних трактів. Як у контрольній, так і в експериментальній групі в триадах печінки міжчасточкова вена та артерія зливалися й утворювали систему мікроциркуляції печінкової часточки, так звані внутрішньочасточкові синусоїди, які радіально сходилися у напрямку до центральної вени. За морфологічною структурою синусоїди є фенестрованими капілярами, які не мають базальної мембрани і розташовуються по ходу від портальних трактів до центролобулярних вен.

В окремих полях зору синусоїдні капіляри за забарвлення гематоксиліном та еозином, а також у напівтонких зрізах за забарвлення метиленовим синім виглядали не лише помірно розширеними, а й з еритростазами у вигляді монетних стовпчиків (рис. 2, 3). Середній діаметр синусоїд становив $8,61 \pm 0,85$ мкм і незначно перевищував середній діаметр контрольної групи ($7,66 \pm 1,00$ мкм). В окремих дилатованих синусоїдах діаметр дорівнював 9,90 мкм, проте у центрочасточкових відділах синусоїди були незначно звуженими, діаметр був менший від середніх показників. Проведене нами морфометричне визначення діаметру синусоїдних гемокапілярів у різних зонах часточки важливе для кількісного аналізу клітин стінки синусоїдів.

Під час мікроскопічного дослідження стінка синусоїдів дуже тоненька, звертали увагу на струк-

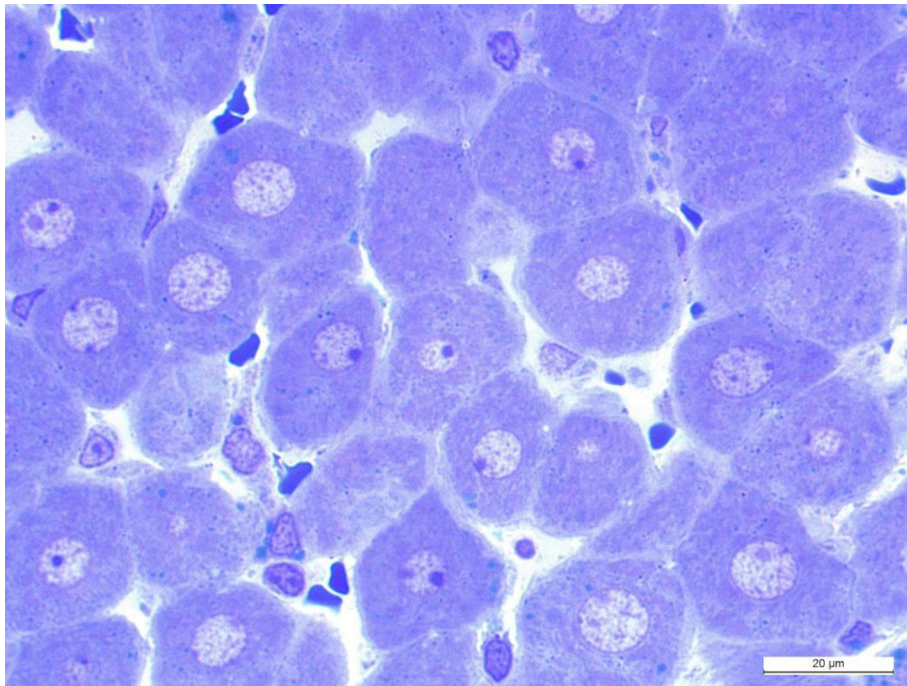


Рис. 1. Гістологічна будова печінки наприкінці шостого тижня застосування олії канабідіолу в експерименті. Збереження структури і форми гепатоцитів. Напівтонкий зріз (1мкм), забарвлення метиленовим синім, $\times 1000$ (імерсія)

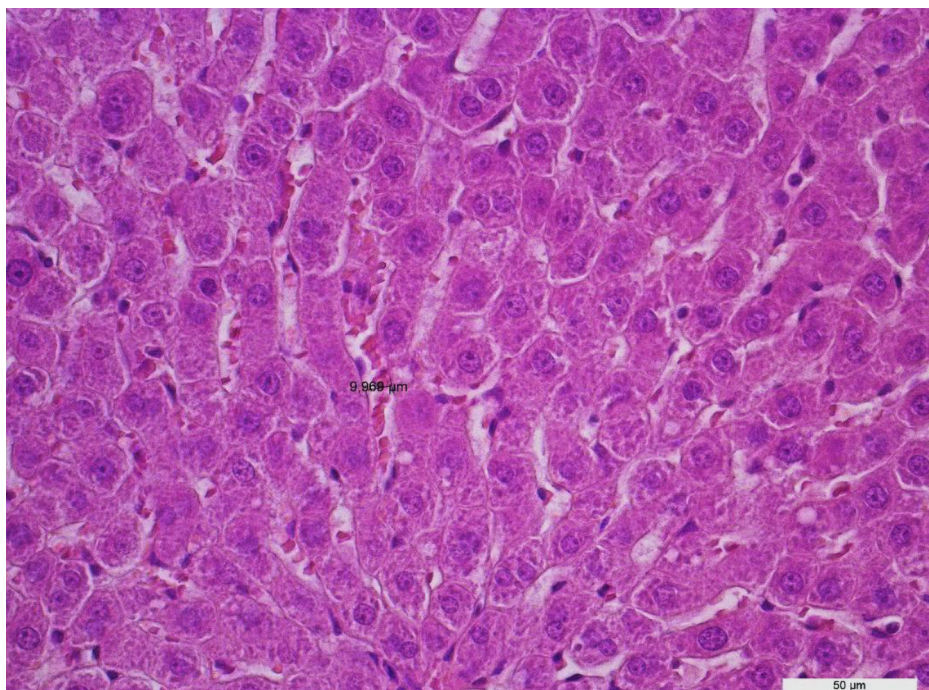


Рис. 2. Мікроскопічна організація внутрішньочасточкових синусоїдів наприкінці шостого тижня експериментального впливу олії канабідіолу. Помірна дилатація окремих синусоїдних капілярів, наявні еритростази. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$

турну організацію стінки синусоїдних капілярів, на клітинний склад синусоїдів, зокрема на ендотеліальні клітини, клітини Купфера, навколосинусоїдні клітини, лімфоцити, оскільки ці клітини відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу печінки, забезпечують захист печінки від дії різних

патогенів, ксенобіотиків та нутрієнтів. Відомо, що фенестровані ендотеліальні клітини відокремлені від гепатоцитів переривчастою базальною мембраною і субендотеліальним простором Діссе [19].

Під час детального гістологічного дослідження ендотеліальних клітин звертали увагу

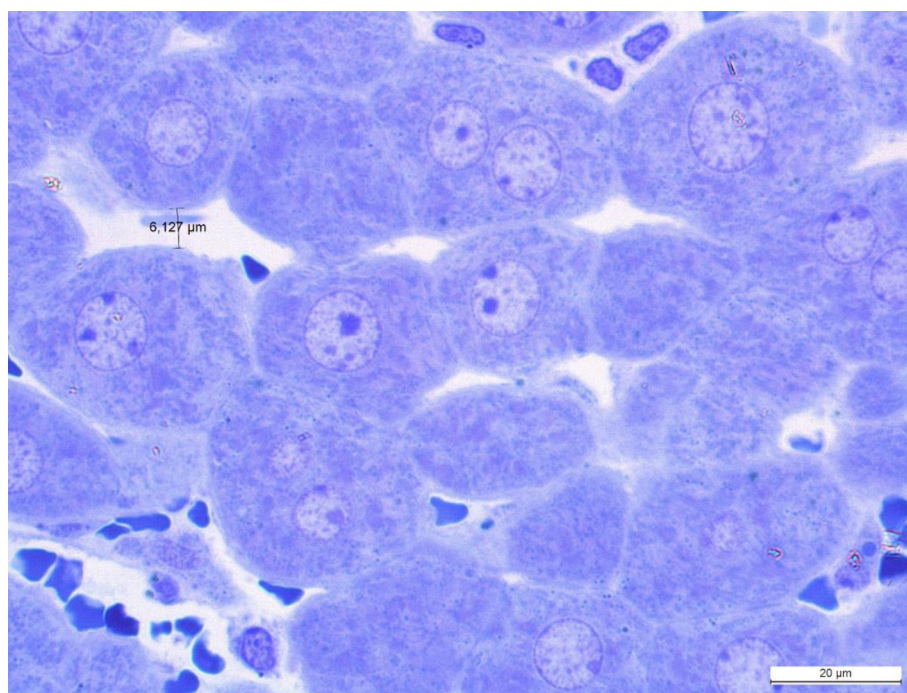


Рис. 3. Мікроскопічна організація внутрішньочасточкових синусоїдів наприкінці шостого тижня експериментального впливу олії канабідіолу. Дилатація окремих синусоїдних капілярів, наявні еритростази. Напівтонкий препарат (1 мкм), забарвлення метиленовим синім, $\times 1000$ (імерсія)

на їхні форму, морфологічні особливості ядер і цитоплазми. Як у контрольній, так і в експериментальній групі ендотеліоцити виглядали витягнутими вздовж стінки синусоїда, мали плескату форму, окремі клітини виступали в просвіт капіляра. Цитоплазма ендотеліоцитів виглядала просвітленою, ядра не зміненої також плескатої форми, гіперхромні. Для детального дослідження ендотеліоцитів синусоїдів печінки і кількісного їх аналізу нами проведено імуногістохімічне типування із застосуванням CD31-маркера. CD31 вважається найбільш чутливим і специфічним ендотеліальним маркером у парафінових зрізах, ендотеліальні клітини експресують даний маркер, а моноклональні антитіла до CD31 використовуються для верифікації ендотеліоцитів. Необхідно звернути увагу на особливості експресії ендотеліального маркера CD31 у судинах печінки. У печінці щурів після шеститижневого експериментального впливу КБД, як і в печінці щурів контрольної групи, ендотеліальні клітини міжчасточкових артерій, міжчасточкових, центральних, підчасточкових і збірних вен експресували маркер CD31 із високою інтенсивністю коричневого забарвлення цитоплазми. Проте в синусоїдних капілярах печінки маркер CD31 проявляв зональність, у проміжній зоні спостерігалася позитивна реакція з різною інтенсивністю – від помірної до слабкої, а місцями була повна відсутність реак-

ції. Центральна зона часточки (біля центральної вени) і зона біля триад, навпаки, характеризувалися позитивною інтенсивною імуногістохімічною реакцією, цитоплазма ендотеліальних клітин рівномірно експресувала CD31, контури клітин були рівними і чіткими (рис. 4). Ідентичну імуногістохімічну реакцію ми виявляли в попередніх наших дослідженнях за двотижневого впливу олії канабідіолу [20].

Окрім ендотеліоцитів, однією з важливих популяцій є клітини Купфера, які знаходяться у синусоїдному просвіті й утворюють частину вистилки між ендотеліальними клітинами. Клітини Купфера як резидентні макрофаги вважаються ключовими клітинними компонентами внутрішньопечінкової вродженої імунної системи. Вони відрізняються від вільних макрофагів, що належать до системи мононуклеарних фагоцитів печінки. За даними літератури, клітини Купфера і вільні мононуклеарні фагоцити є різними за походженням та участю у запальному процесі. Резидентні макрофаги набувають тканинспецифічні характеристики і підтримують свою чисельність за рахунок проліферації *in situ* без будь-якої участі моноцитів. Ці два різновиди макрофагів функціонально унікальні і виконують різні імунологічні ролі. Клітини Купфера належать до тканинних макрофагів із тривалим життєвим циклом, активуються і виступають у ролі

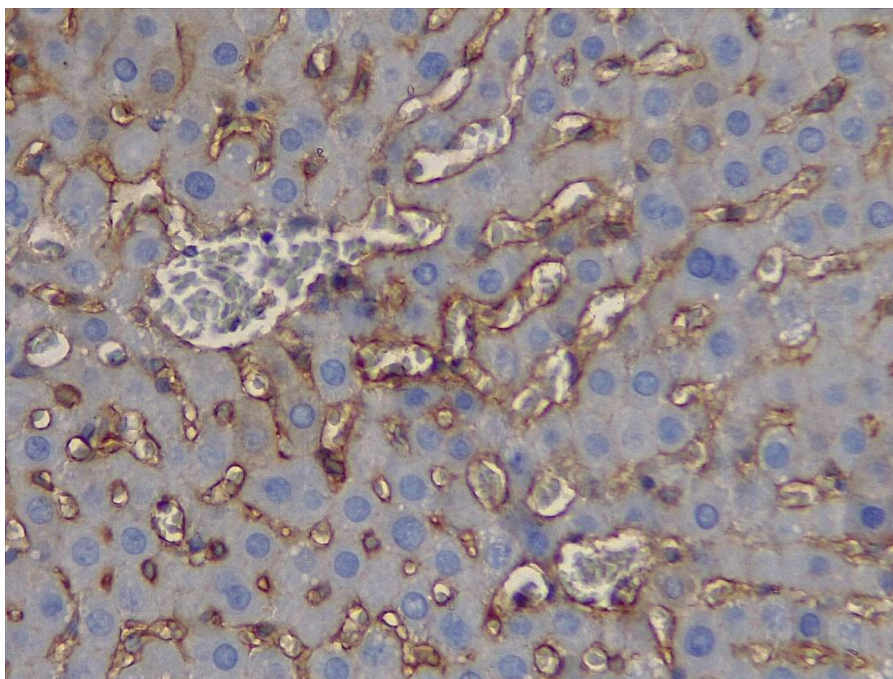


Рис. 4. CD31-позитивні ендотеліоцити зафарбовано в коричневий колір. Окремі синусоїди розширені та містять агрегати еритроцитів. Центральна вена помірно повнокровна, ендотелій збережений. У проміжній зоні часточки позитивна реакція до CD31 із різною інтенсивністю – від помірної до слабкої. ІГХ типування ендотелію за допомогою маркера CD31, $\times 400$

антигенпрезентуючих клітин та регуляторів ранньої імунної відповіді. Макрофаги кістково-мозкового походження (запальні або інфільтруючі) є основними продуцентами прозапальних цитокінів, відіграють головну роль у хронічному запаленні і фіброзі печінки [21]. Клітини Купфера відіграють ключову роль в ініціації проліферації гепатоцитів та встановленні зв'язків між різними типами клітин під час регенерації печінки [22]. Важливим є вивчення клітин Купфера в клінічних та експериментальних дослідженнях при різних ураженнях печінки.

Наприкінці шостого тижня експериментального впливу олії канабідіолу клітини Купфера на гістологічних зрізах виглядали значно більшими, ніж ендотеліоцити, зірчастого вигляду, за забарвлення гематоксиліном та еозином базofilні. В окремих полях зору в прилеглих до центральної вени дилатованих синусоїдах визначалася гіперплазія клітин Купфера, а в проміжних зонах печінкової часточки – їх гіпертрофія і гіперплазія. ІГХ-типування за допомогою маркера CD68 дало можливість візуалізувати клітини Купфера в різних зонах печінкової часточки (рис. 5), провести кількісне дослідження і порівняльний аналіз із контрольною групою.

Кількісну характеристику ендотеліальних клітин, клітин Купфера, перисинусоїдних клітин

у різних зонах печінкової часточки в експериментальній групі після шести тижнів впливу КБД і в контрольній групі представлено на рис. 6–8. Середні показники клітин CD31, CD68 і перисинусоїдних клітин представлено на площі гістологічного препарату $0,01 \text{ мм}^2$ ($100 \text{ мкм} \times 100 \text{ мкм}$).

Під час порівняння середніх показників ендотеліальних клітин у різних зонах печінкових часточок на площі $0,01 \text{ мм}^2$ після шести тижнів експериментального впливу КБД нами було встановлено достовірну різницю ($p < 0,05$). Так, середня кількість ендотеліоцитів була найбільшою на площі $0,01 \text{ мм}^2$ у синусоїдах, які розташовані біля центральної вени, і становила $12,49 \pm 0,71$. Найменший середній показник зафіксований у синусоїдах біля триад ($5,01 \pm 0,36$), у проміжній зоні середня кількість ендотеліоцитів становила $5,52 \pm 0,38$, хоча незначно, але достовірно перевищувала середній показник біля триад ($p < 0,05$). Окрім того, середній показник ендотеліоцитів синусоїдів біля центральної вени у 2,49 рази перевищував середній показник біля триад і в 2,26 рази – середній показник в проміжній зоні. Причому щільність розподілу ендотеліоцитів у проміжній зоні перевищувала в 1,1 рази щільність розподілу біля триад. Такі відмітні середні показники клітин CD31 у синусоїдах на площі $0,01 \text{ мм}^2$ у різних зонах печінкової часточки

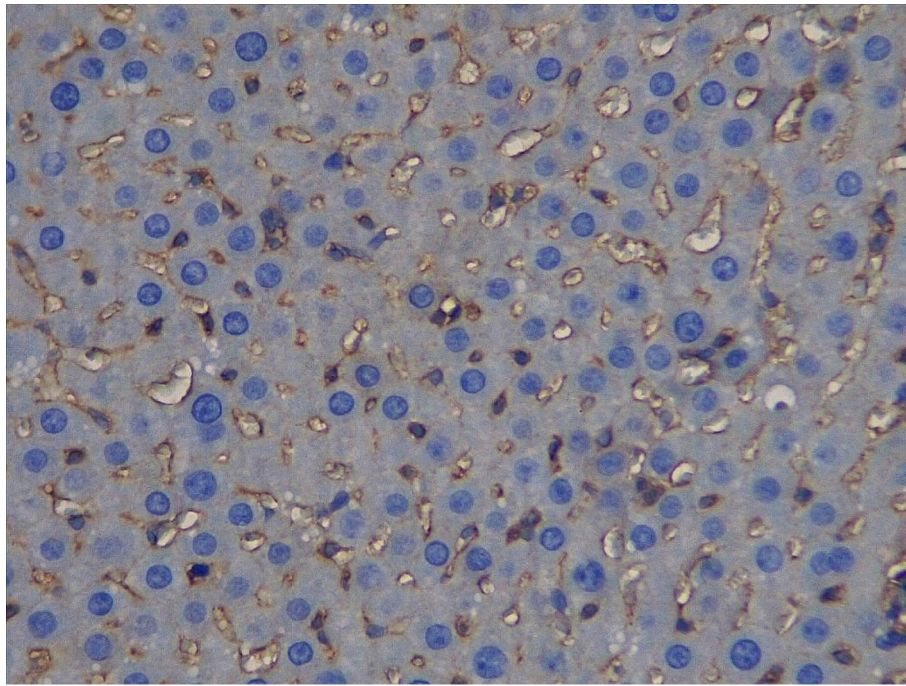


Рис. 5. Гіпертрофія і гіперплазія клітин Купфера в проміжних зонах печінкової часточки. ІГХ-типування клітин Купфера за допомогою маркера CD68, $\times 400$

можна пояснити різним середнім діаметром синусоїдів у печінковій часточці.

Біля триад середній діаметр синусоїдних гемокапілярів був найбільший і достовірно відрізнявся від середніх показників діаметра біля центральної вени і в проміжній зоні, у результаті щільність розподілу ендотеліоцитів на площі $0,01 \text{ мм}^2$ була найменшою у зоні печінкової часточки біля триад.

Під час порівняння середніх показників клітин CD31 (на площі $0,01 \text{ мм}^2$) після шести тиж-

нів експериментального впливу КБД із контрольною групою було встановлено, що тенденція розподілу ендотеліоцитів у різних зонах часточки зберігалася. Так, у синусоїдах, розташованих біля триад, середня кількість ендотеліоцитів у контрольній ($5,22 \pm 0,17$) та експериментальній ($5,01 \pm 0,36$) групах достовірно не відрізнялася ($p > 0,05$), хоча в експериментальній групі середній показник ендотеліоцитів на площі $0,01 \text{ мм}^2$ був незначно менший, що пояснюється дилата-

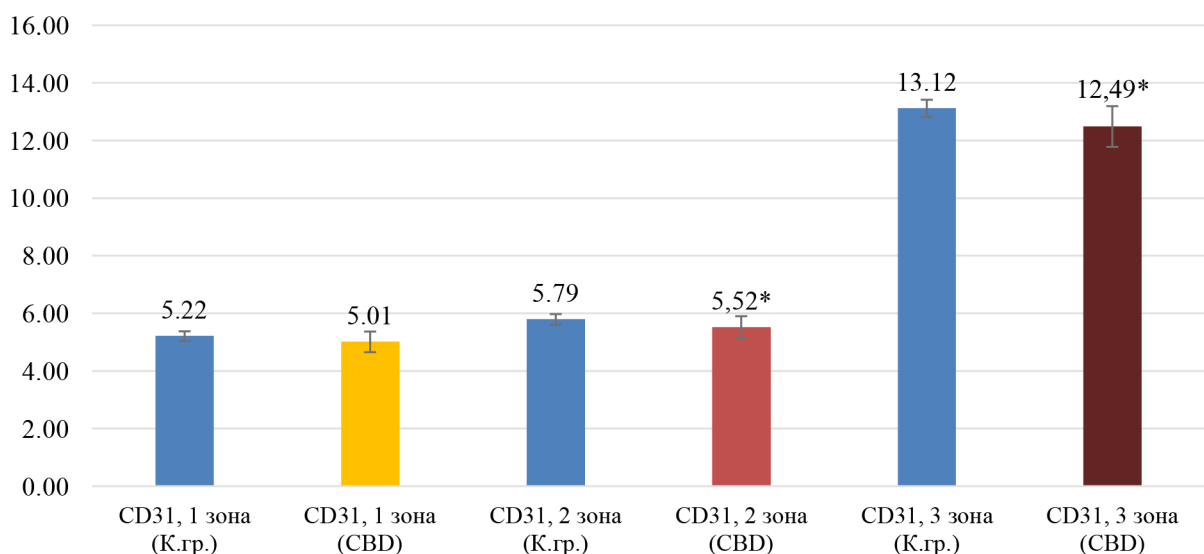


Рис. 6. Порівняння середніх показників клітин CD31 (на площі $0,01 \text{ мм}^2$) після шести тижнів експериментального впливу CBD (КБД) із контрольною групою (К.гр.) ($M \pm SD$)

Примітка: * – достовірна різниця ($p < 0,05$) із контрольною групою

цією і збільшенням середнього діаметра синусоїдів біля триад. Установлено достовірну різницю ($p < 0,05$) із контрольною групою в проміжній зоні часточки і біля центральної вени. Щільність розподілу ендотеліоцитів у проміжній зоні на площі $0,01 \text{ мм}^2$ становила $5,52 \pm 0,38$ і достовірно була меншою за контрольну групу ($5,79 \pm 0,18$), ($p < 0,05$). Середній показник ендотеліоцитів у синусоїдах біля центральної вени ($12,49 \pm 0,71$) також достовірно був менший, аніж у контрольній групі ($13,12 \pm 0,3$), ($p < 0,05$). Порівняння середніх показників клітин CD31 на площі $0,01 \text{ мм}^2$ у різних зонах часточки після шести тижнів експериментального впливу КБД із контрольною групою вказує на достовірну дилатацію синусоїдів.

Гіпертрофію і гіперплазію клітин Купфера ми діагностували в синусоїдних капілярах у всіх зонах печінкової часточки в гістологічних препаратах і напівтонких зрізах. Але оскільки клітини Купфера є резидентними макрофагами і вони активуються за різних стресорних чинників, під дією токсинів та ін., важливими завданнями стали кількісна діагностика клітин Купфера після шести тижнів експериментального впливу КБД і порівняльний аналіз із контрольною групою. В експериментальній групі середній показник клітин Купфера на площі $0,01 \text{ мм}^2$ був найвищим у синусоїдах біля триади печінкової часточки і становив $4,66 \pm 0,57$. У проміжній зоні і навколо центральної вени середній показник клітин Купфера становив відповідно $3,56 \pm 0,66$ і $1,72 \pm 0,48$, що було в 1,31 і 2,71 рази менше, ніж у синусоїдах біля триади.

Під час порівняння з контрольною групою середній показник клітин Купфера був вищим у всіх зонах часточки і достовірно відрізнявся між зонами ($p < 0,05$). Так, середній показник клітин Купфера у синусоїдах біля триади печінкової часточки достовірно перевищував показник контрольної групи ($3,88 \pm 0,1$) в 1,2 рази, у проміжній зоні – в 1,23 рази ($2,9 \pm 0,16$), навколо центральної вени – в 1,62 рази ($1,06 \pm 0,12$). Вищі середні показники клітин CD68 на площі $0,01 \text{ мм}^2$ після шести тижнів експериментального впливу КБД і достовірну різницю з контрольною групою можна пояснити реакцією клітин Купфера на КБД і важливою їхньою роллю в імунній регуляції.

Порівняльний аналіз ендотеліоцитів і клітин Купфера в синусоїдах печінкової часточки дав змогу встановити, що в зоні триади середній показник CD31 клітин ($5,01 \pm 0,36$) незначно перевищував середній показник клітин Купфера ($4,66 \pm 0,57$), оскільки активність, гіперплазія клітин Купфера зростали. Проте в синусоїдах біля центральної вени середній показник клітин Купфера ($1,72 \pm 0,48$) хоча і перевищував відповідний показник контрольної групи ($1,06 \pm 0,12$), але був у 7,3 рази меншим від середнього показника ендотеліоцитів ($12,49 \pm 0,71$), що пояснюється більшою щільністю ендотеліоцитів. Співвідношення числа ендотеліоцитів та печінкових макрофагів у різних зонах печінкової часточки достовірно відрізнялися від експериментальної групи.

Кількісний аналіз перисинусоїдних клітин у всіх зонах печінкової часточки дав змогу визначити середні показники клітин на площі $0,01 \text{ мм}^2$

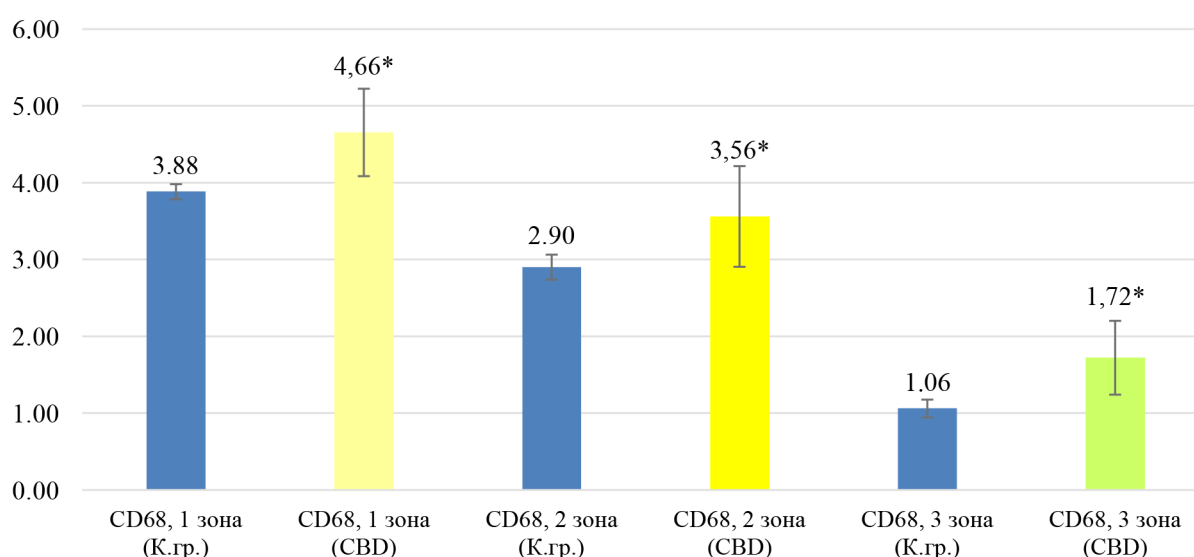


Рис. 7. Порівняння середніх показників клітин CD68 (на площі $0,01 \text{ мм}^2$) після шести тижнів експериментального впливу CBD (КБД) із контрольною групою (К.гр.) ($M \pm SD$)

Примітка: * – достовірна різниця ($p < 0,05$) з контрольною групою

і порівняти з показниками клітин Купфера та ендотеліоцитів. У всіх зонах печінкової часточки перисинусоїдних клітин було найменше порівняно з ендотеліоцитами та клітинами Купфера ($p < 0,001$). Так, середній показник перисинусоїдних клітин був найбільший біля триад печінкової часточки ($1,9 \pm 0,55$), у проміжній зоні середній показник становив $1,53 \pm 0,35$, а біля центральної вени був найменшим ($0,65 \pm 0,33$). Порівняно з контрольною групою різниця за критерієм Манна – Уїтні $p(U)$ не достовірна ($p > 0,05$).

У результаті проведеного морфологічного дослідження, зокрема імуногістохімічного, з кількісним аналізом клітин стінки синусоїдних капілярів печінки встановлено, що структурна мікроскопічна організація синусоїдів печінки загалом не зазнавала гістологічних змін за умов експериментального впливу 10 % олії КБД із дозою 10 мг/кг/добу як дієтичної добавки до стандартного раціону впродовж шести тижнів. Середній діаметр синусоїдів становив $8,61 \pm 0,85$ мкм і незначно перевищував середній діаметр контрольної групи ($7,66 \pm 1,00$ мкм). За мікроскопії синусоїди в часточках утворювали анастомози і лабіринти, були дещо дилатовані, проте окремі з них виглядали не лише помірно розширеними, а й з еритростазами у вигляді монетних стовпчиків. В окремих дилатованих синусоїдах діаметр дорівнював 9,90 мкм. Під час порівняльного аналізу середніх показників клітин стінки синусоїдних капілярів – ендотеліоцитів, клітин Купфера і перисинусоїдних клітин на площі гістологічного препарату $0,01 \text{ мм}^2$ у різних зонах печінкової часточки експериментальної серії і контрольної групи встановлено, що тенденція розподілу клітин зберігалася.

Під час порівняння середніх показників клітин CD31 на площі $0,01 \text{ мм}^2$ у проміжній зоні часточки і біля центральної вени встановлено, що середній показник ендотеліоцитів достовірно був менший від контрольної групи ($p < 0,05$), що вказує на помірну дилатацію синусоїдів у цих зонах часточки.

У результаті проведеного гістологічного та імуногістохімічного дослідження у синусоїдних капілярах у всіх зонах печінкової часточки діагностовано гіпертрофію і гіперплазію клітин Купфера. Порівняльний кількісний аналіз клітин Купфера з контрольною групою встановив достовірну різницю у всіх зонах печінкової часточки ($p < 0,05$). Так, визначено найвищі середні показники клітин Купфера біля триади печінки ($4,66 \pm 0,57$), у проміжній зоні і навколо центральної вени середній показник клітин Купфера відповідно становив $3,56 \pm 0,66$ і $1,72 \pm 0,48$ і достовірно відповідно в 1,23 рази і в 1,62 рази перевищував відповідний показник контрольної групи ($p < 0,05$).

Кількісний аналіз дав змогу встановити, що в усіх зонах печінкової часточки перисинусоїдних клітин було найменше порівняно з ендотеліоцитами та клітинами Купфера ($p < 0,001$). Окрім того, середній показник перисинусоїдних клітин у різних зонах часточки достовірно відрізнявся ($p < 0,05$): найбільшу щільність розподілу встановлено біля триад печінкової часточки ($1,9 \pm 0,55$), у проміжній зоні середній показник становив $1,53 \pm 0,35$, а біля центральної вени був найменшим ($0,65 \pm 0,33$). Під час порівняння середніх показників перисинусоїдних клітин експериментальної і контрольної груп різниця за критерієм Манна – Уїтні $p(U)$ у всіх зонах печінкової часточки не достовірна ($p > 0,05$).

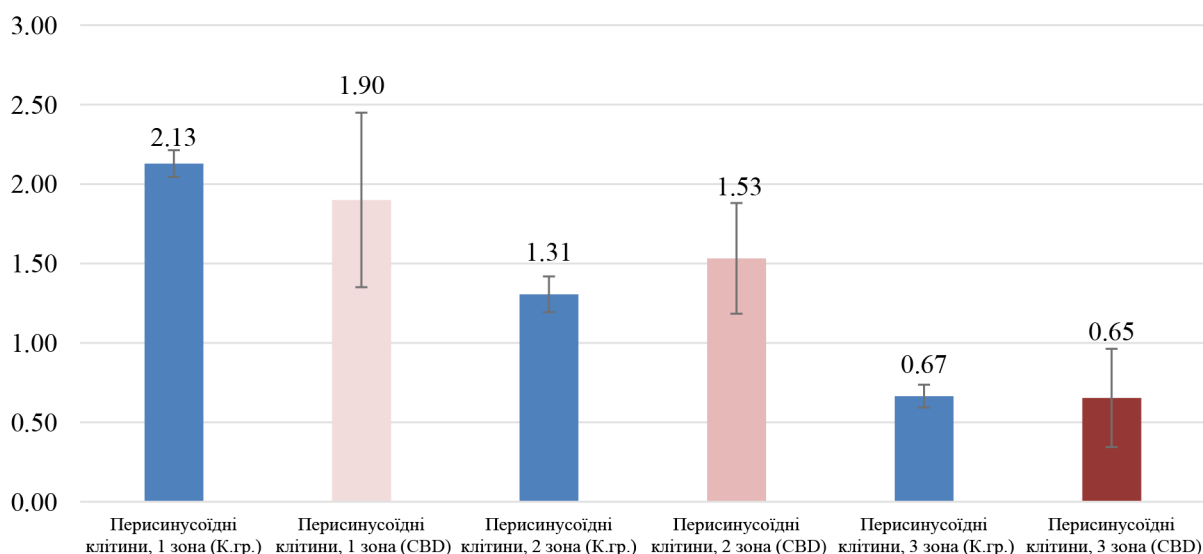


Рис. 8. Порівняння середніх показників перисинусоїдних клітин (на площі $0,01 \text{ мм}^2$) після шести тижнів експериментального впливу CBD (КБД) із контрольною групою (К. гр.) ($M \pm SD$)

Таким чином, проведене експериментальне гістологічне та імуногістохімічне дослідження і порівняльний аналіз клітинного складу стінки синусоїдних капілярів печінки дають змогу стверджувати про безпечність впливу 10 % олії КБД у дозі 10 мг/кг/добу впродовж шести тижнів як дієтичної добавки.

Висновки.

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

2. Під час порівняльного аналізу середніх показників клітин стінки синусоїдних капілярів – ендотеліоцитів, клітин Купфера і перисинусоїдних клітин на площі гістологічного препарату 0,01 мм² у різних зонах печінкової часточки експериментальної серії і контрольної групи встановлено, що тенденція розподілу клітин зберігалася.

3. Під час порівняння середніх показників ендотеліоцитів на площі 0,01 мм² у синусоїдах проміжної зони часточки і біля центральної вени

встановлено, що середній показник ендотеліоцитів достовірно був менший від контрольної групи ($p < 0,05$), що вказує на помірну дилатацію синусоїдів у цих зонах часточки печінки.

4. У результаті проведеного гістологічного та імуногістохімічного дослідження в синусоїдних капілярах у всіх зонах печінкової часточки діагностовано гіпертрофію і гіперплазію клітин Купфера. Порівняльний кількісний аналіз клітин Купфера з контрольною групою встановив достовірну різницю у всіх зонах печінкової часточки ($p < 0,05$). Середній показник клітин Купфера достовірно перевищував відповідний показник у контрольній групі ($p < 0,05$).

5. Кількісний аналіз установив, що в усіх зонах печінкової часточки перисинусоїдних клітин було найменше порівняно з ендотеліоцитами та клітинами Купфера ($p < 0,001$). Під час порівняння середніх показників перисинусоїдних клітин експериментальної і контрольної груп різниця за критерієм Манна – Уїтні $p(U)$ у всіх зонах печінкової часточки не достовірна ($p > 0,05$).

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

ЛІТЕРАТУРА

1. VanDolah H. J., Bauer B. A., Mauck K. F. Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. Mayo Clin Proc. 2019. № 94(9). P. 1840–1851. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.003>
2. Koo C. M., Kim S. H., Lee J. S., Park B. J., Lee H. K., Kim H. D., Kang H. C. Cannabidiol for Treating Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome in Korea. J Korean Med Sci. 2020. № 35(50). e427. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e427>
3. O'Connell B. K., Gloss D., Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: a review. Epilepsy Behav. 2017. № 70(Pt B). P. 341–348. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.012>
4. Crippa J. A., Guimaraes F. S., Campos A. C., Zuardi A. W. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. Front. Immunol. 2018. № 9. P. 2009. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02009>
5. Шевчук М. М., Волос Л. І. Терапевтичний потенціал канабідіолу: найважливіші здобутки на шляху до нової ери. *Медична наука України*. 2023. № 19(2). P. 132–141. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2023.17>
6. Olah A., Toth B. I., Borbiri I., Sugawara K., Szollosi A. G., Czifra G., Pal B., Ambrus L., Kloepper J., Camera E. Cannabidiol exerts sebostatic and anti-inflammatory effects on human sebocytes. J. Clin. Investig. 2014. № 124. P. 3713–3724. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI64628>
7. Carvalho R. K., Santos M. L., Souza M. R., Rocha T. L., Guimaraes F. S., Anselmo-Franci J. A., Mazaro-Costa R. Chronic exposure to cannabidiol induces reproductive toxicity in male Swiss mice. J. Appl. Toxicol. 2018. № 38. P. 1215–1223. DOI: <https://doi.org/10.1002/jat.3631>
8. Carvalho R. K., Souza M. R., Santos M. L., Guimaraes F. S., Pobbé R. L. H., Andersen M. L., Mazaro-Costa R. Chronic cannabidiol exposure promotes functional impairment in sexual behavior and fertility of male mice. Reprod Toxicol. 2018. № 81. P. 34–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.06.013>
9. Jadoon K. A., Tan G. D., O'Sullivan S. E. A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. JCI Insight. 2017. № 2. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93760>
10. Mato S., Victoria Sanchez-Gomez M., Matute C. Cannabidiol induces intracellular calcium elevation and cytotoxicity in oligodendrocytes. Glia. 2010. № 58. P. 1739–1747. DOI: <https://doi.org/10.1002/glia.21044>
11. Devinsky O., Nabbout R., Miller I., Laux L., Zolnowska M., Wright S., Roberts C. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. Epilepsia. 2019. № 60(2). P. 294–302. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.14628>
12. Russo C., Ferk F., Mišák M., Ropek N., Nersesyan A., Mejri D., Holzmänn K., Lavorgna M., Isidori M., Knasmüller S. Low doses of widely consumed cannabinoids (cannabidiol and cannabidivarin) cause DNA damage and

chromosomal aberrations in human-derived cells. *Arch Toxicol.* 2019. № 93(1). P. 179–188. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2322-9>

13. Marx T. K., Reddeman R., Clewell A. E., Endres J. R., Beres E., Vertesi A., Glavits R., Hirka G., Szakonyine I. P. An Assessment of the Genotoxicity and Subchronic Toxicity of a Supercritical Fluid Extract of the Aerial Parts of Hemp. *J. Toxicol.* 2018. № 2018. P. 8143582. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/8143582>

14. Rosenkrantz H., Fleischman R. W., Grant R. J. Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1981. № 58(1). P. 118–131. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(81\)90122-8](https://doi.org/10.1016/0041-008X(81)90122-8)

15. Gamble L. J., Boesch J. M., Frye C. W., Schwark W. S., Mann S., Wolfe L., Brown H., Berthelsen E. S., Wakshlag J. J. Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Front. Vet. Sci.* 2018. № 5. P. 165. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>

16. Devinsky O., Cross J. H., Wright S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N. Eng. J. Med.* 2017. № 377. P. 699–700. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>

17. Thiele E. A., Marsh E. D., French J. A., Mazurkiewicz-Beldzinska M., Benbadis S. R., Joshi C., Lyons P. D., Taylor A., Roberts C., Sommerville K. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018. № 391. P. 1085–1096. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3)

18. Devinsky O., Patel A. D., Cross J. H., Villanueva V., Wirrell E. C., Privitera M., Greenwood S. M., Roberts C., Checketts D., VanLandingham K. E. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N. Eng. J. Med.* 2018. № 378. P. 1888–1897. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>

19. Jenne C. N., Kubes P. Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol.* 2013. № 14(10). P. 996–1006. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.2691>

20. Шевчук М. М., Волос Л. І. Мікроскопічна організація та кількісна оцінка клітин синусоїдних капілярів печінки на 14-ту добу експериментального впливу олії канабідіолу. *Перспективи та інновації науки.* 2025. № 4(50). С. 2635–2651. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-4\(50\)-](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-4(50)-)

21. Wen J. H., Li D. Y., Liang S., Yang C., Tang J. X., Liu H. F. Macrophage autophagy in macrophage polarization, chronic inflammation and organ fibrosis. *Front Immunol.* 2022. № 13. P. 946832. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.946832>

22. Zhao Y., Zhao S., Liu S., Ye W., Chen W. D. Kupffer cells, the limelight in the liver regeneration. *Int Immunopharmacol.* 2025. № 146. P. 113808. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113808>

REFERENCES

1. VanDolah, H. J., Bauer, B. A., Mauck, K. F. (2019). Clinicians' Guide to Cannabidiol and Hemp Oils. *Mayo Clin Proc*, 94(9), 1840–1851. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.003>

2. Koo, C. M., Kim, S. H., Lee, J. S., Park, B. J., Lee, H. K., Kim, H. D., Kang, H. C. (2020). Cannabidiol for Treating Lennox-Gastaut Syndrome and Dravet Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci*, 2020, 35(50), e427. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e427>

3. O'Connell, B. K., Gloss, D., Devinsky, O. (2017). Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: a review. *Epilepsy Behav.* 70(Pt B), 341–348. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.11.012>

4. Crippa, J. A., Guimaraes, 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: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02009>

5. Shevchuk, M. M., Volos, L. I. (2023). Therapeutic potential of cannabidiol: the most important achievements on the way to a new era. *Medical science of Ukraine*, 19(2), 132–141. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2023.17> [In Ukrainian].

6. Olah, A., Toth, B. I., Borbiri, I., Sugawara, K., Szollosi, A. G., Czifra, G., Pal, B., Ambrus, L., Kloepper, J., Camera E. (2014). Cannabidiol exerts seostatic and anti-inflammatory effects on human sebocytes. *J. Clin. Investig.* 124, 3713–3724. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI64628>

7. Carvalho, R. K., Santos, M. L., Souza, M. R., Rocha, T. L., Guimaraes, F. S., Anselmo-Franci, J. A., Mazaro-Costa, R. (2018). Chronic exposure to cannabidiol induces reproductive toxicity in male Swiss mice. *J. Appl. Toxicol.* 38, 1215–1223. DOI: <https://doi.org/10.1002/jat.3631>

8. Carvalho, R. K., Souza, M. R., Santos, M. L., Guimaraes, F. S., Pobbe, R. L. H., Andersen, M. L., Mazaro-Costa R. (2018). Chronic cannabidiol exposure promotes functional impairment in sexual behavior and fertility of male mice. *Reprod Toxicol.* 81, 34–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.06.013>

9. Jadoon, K. A., Tan, G. D., O'Sullivan, S. E. (2017). A single dose of cannabidiol reduces blood pressure in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight*, 2. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.93760>

10. Mato, S., Victoria Sanchez-Gomez, M., Matute, C. (2010). Cannabidiol induces intracellular calcium elevation and cytotoxicity in oligodendrocytes. *Glia*, 58, 1739–1747. DOI: <https://doi.org/10.1002/glia.21044>

11. Devinsky, O., Nabbut R., Miller I, Laux L, Zolnowska M, Wright S, Roberts C. (2019). Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*, 60(2), 294–302. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.14628>

12. Russo, C., Ferk, F., Mišik, M., Ropek, N., Nersesyan, A., Mejri, D., Holzmänn, K., Lavorgna, M., Isidori, M., Knasmüller, S. (2019). Low doses of widely consumed cannabinoids (cannabidiol and cannabidivarin) cause DNA damage and chromosomal aberrations in human-derived cells. *Arch Toxicol.* 93(1), 179–188. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2322-9>

13. Marx, T. K., Reddeman, R., Clewell, A. E., Endres, J. R., Beres, E., Vertesi, A., Glavits, R., Hirka, G., Szakonyine, I. P. (2018). An Assessment of the Genotoxicity and Subchronic Toxicity of a Supercritical Fluid Extract of the Aerial Parts of Hemp. *J. Toxicol*, 2018, 8143582. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/8143582>
14. Rosenkrantz, H., Fleischman, R. W., Grant, R. J. (1981). Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 58, 118–131. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(81\)90122-8](https://doi.org/10.1016/0041-008X(81)90122-8)
15. Gamble, L. J., Boesch, J. M., Frye, C. W., Schwark, W. S., Mann, S., Wolfe, L., Brown, H., Berthelsen, E. S., Wakshlag, J. J. (2018). Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs. *Front. Vet. Sci*, 5, 165. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00165>
16. Devinsky, O., Cross, J. H., Wright, S. (2017). Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N. Eng. J. Med*, 377, 699–700. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>
17. Thiele, E. A., Marsh, E. D., French, J. A., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Benbadis, S. R., Joshi, C., Lyons, P. D., Taylor, A., Roberts, C., Sommerville, K. (2018). Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 391, 1085–1096. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3)
18. Devinsky, O., Patel, A. D., Cross, J. H., Villanueva, V., Wirrell, E. C., Privitera, M., Greenwood, S. M., Roberts, C., Checketts, D., VanLandingham, K. E. (2018). Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N. Eng. J. Med*, 378, 1888–1897. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>
19. Jenne, C. N., Kubes P. (2013). Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol*, 14(10), 996–1006. <https://doi.org/10.1038/ni.2691>
20. Shevchuk, M. M., Volos, L. I. (2025). Microscopic organization and quantitative assessment of sinusoidal lining cells in the liver on the 14th day of experimental exposure to Cannabidiol oil. *Prospects and innovations of science*, 4(50), 2635–2651. DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-4\(50\)-](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2025-4(50)-) [In Ukrainian].
21. Wen, J. H., Li, D. Y., Liang, S., Yang, C., Tang, J. X., Liu, H. F. (2022). Macrophage autophagy in macrophage polarization, chronic inflammation and organ fibrosis. *Front Immunol*, 13, 946832. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.946832>
22. Zhao, Y., Zhao, S., Liu, S., Ye, W., Chen, W. D. (2025). Kupffer cells, the limelight in the liver regeneration. *Int Immunopharmacol*, 146, 113808. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113808>