

УДК 616.89-008.454:575.224:355/359(477)

К. В. Куц✉, Г. Ю. Крейніс, І. В. Перчук, К. Ю. Антипчук, З. Л. Василенко, В. І. Кравченко,
Н. В. Дроздова

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Іллєнка, 53, м. Київ, 04050, Україна

НЕЙРОПСИХІАТРИЧНІ ТА ПСИХОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ СТРЕСОВИХ РОЗЛАДІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З ЧОРНОБИЛЬСЬКОЮ КАТАСТРОФОЮ ТА РОСІЙСЬКО-УКРАЇНСЬКОЮ ВІЙНОЮ: ФОКУС НА ЕНДОКАНАБІНОЇДНУ СИСТЕМУ

Стаття присвячена нейропсихіатричним та психогенетичним аспектам посттравматичних стресових розладів (ПТСР) в контексті травматичних сценаріїв Чорнобильської катастрофи та російсько-української війни. Безпрецедентні виклики, пов'язані з надзвичайними ситуаціями техногенного, соціально-політичного та військового характеру, сприяють значному поширенню психічних розладів серед військового і цивільного населення України. У поєднанні зі значними труднощами в лікуванні та обмеженою ефективністю існуючих лікувальних стратегій існує серйозна клінічна прогалина в діагностиці та менеджменті ПТСР. Тому дослідження генетичних та епігенетичних маркерів даного розладу, створення і впровадження моделей запобігання ПТСР з подальшою розробкою індивідуалізованих терапевтичних та реабілітаційних стратегій, спрямованих на зменшення тривалості лікування, покращення його ефективності та адаптацію пацієнта в соціумі, залишається вкрай актуальною проблемою клінічних нейронаук. Особлива увага приділяється ендоканабіноїдній системі як потенційній мішені лікувального впливу при ПТСР, перспективним дослідницьким напрямкам і можливостям терапевтичного застосування канабіноїдів у клінічній практиці.

Ключові слова: Чорнобильська катастрофа; учасники ліквідації наслідків аварії на Чорнобильській АЕС (УЛНА); посттравматичний стресовий розлад (ПТСР); Сили Оборони України (СОУ); психогенетика, нейропсихіатрія, російсько-українська війна; ендоканабіноїди.

Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. 2025. Вип. 30. С. 32–68. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-32-68

✉ Куц Костянтин Володимирович, e-mail: kvk0906@gmail.com

K. V. Kuts✉, H. Yu. Kreinis, I. V. Perchuk, K. Yu. Antypchuk, Z. L. Vasylenko, V. I. Kravchenko, N. V. Drozdova

State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yuriia Illienka St., Kyiv, 04050, Ukraine

NEUROPSYCHIATRIC AND PSYCHOGENETIC ASPECTS OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDERS ASSOCIATED WITH THE CHORNOBYL DISASTER AND THE RUSSIAN-UKRAINIAN WAR: FOCUS ON THE ENDOCANABINOID SYSTEM

This review article is devoted to neuropsychiatric and psychogenetic aspects of post-traumatic stress disorder (PTSD) in the context of traumatic scenarios of the Chornobyl disaster and the Russian-Ukrainian war. Unprecedented challenges associated with man-made, socio-political, and military emergencies contribute to the significant spread of mental disorders among the military and civilian populations of Ukraine. Combined with significant difficulties in treatment and the limited effectiveness of existing treatment strategies, there is a serious clinical gap in the diagnosis and management of PTSD. Therefore, research into the genetic and epigenetic markers of this disorder, the creation and implementation of PTSD prevention models, followed by the development of individualized therapeutic and rehabilitation strategies aimed at reducing the duration of treatment, improving its effectiveness, and facilitating patient adaptation in society, remains an extremely relevant problem in clinical neuroscience. Particular attention is paid to the endocannabinoid system as a potential target for therapeutic intervention in PTSD, promising research directions, and the possibilities for the therapeutic use of cannabinoids in clinical practice.

Key words: Chornobyl disaster; participants in the liquidation of the consequences of the accident at the Chornobyl Nuclear Power Plant; Chornobyl clean-up workers; post-traumatic stress disorder (PTSD); Armed Forces of Ukraine (AFU); psychogenetics, neuropsychiatry; Russian-Ukrainian war; endocannabinoids.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2025;30:32-68. doi: 10.33145/2304-8336-2025-30-32-68

ВСТУП

Огляд посттравматичного стресового розладу (ПТСР), сучасні проблеми та виклики

Війни, радіаційні катастрофи та інші надзвичайні події природного і техногенного характеру є потужними стресорами, які сприяють розвитку психічних розладів, пов'язаних зі стресом, зокрема посттравматичного стресового розладу (ПТСР). У 2013 році Американська психіатрична асоціація переглянула діагностичні критерії ПТСР у п'ятому виданні «Діагностичного і статистичного посібника з психічних розладів» (DSM-5), згідно з яким ПТСР включено до нової категорії «Розлади, пов'язані з травмою та стресом» [1]. За визначенням, ПТСР характеризується як «відстрочена або затяжна реакція на стресогенну подію чи ситуацію винятково загрозливого або катастрофічного характеру, які можуть зумовити дистрес майже у будь-кого» [2]. ПТСР може розвинути в будь-якому віці після травмуючого досвіду [1–3]. Даний розлад характеризується низкою ключових симптомів, які значно впливають на якість життя

INTRODUCTION

Overview of post-traumatic stress disorder (PTSD), current problems and challenges

Wars, radiation disasters, and other natural and man-made emergencies are powerful stressors that contribute to the development of stress-related mental disorders, including post-traumatic stress disorder (PTSD). In 2013, the American Psychiatric Association (APA) revised the diagnostic criteria for PTSD in the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), according to which PTSD is included in the new category «Trauma and Stress-Related Disorders» [1]. By definition, PTSD is characterized as «a delayed or prolonged reaction to a stressful event or situation of an exceptionally threatening or catastrophic nature that would cause distress in almost anyone» [2]. PTSD can develop at any age after a traumatic experience [1–3]. This disorder is characterized by a number of key symptoms that significantly affect the quality of life of

✉ Kostiantyn V. Kuts, e-mail: kvk0906@gmail.com

пацієнтів. Серед основних ознак у дорослих виділяють нав'язливі спогади (флешбеки), травмуючі сновидіння та нічні кошмари, значні порушення сну, а також стійке прагнення уникати емоційних навантажень та тригерів, пов'язаних із травмою [1–3]. Крім того, часто спостерігається підвищений рівень тривожності та гіперзбудливість, що проявляється дратівливістю, спалахами агресії та труднощами з концентрацією уваги [1–3]. Додаткові клінічні прояви ПТСР можуть включати емоційну дисрегуляцію, неуважність, погіршення концентрації уваги, негативну самооцінку, поганий імпульсний контроль, а також дисоціативні симптоми, такі як деперсоналізація, дереалізація та дисоціативна амнезія [4]. Важливо зазначити, що ці прояви можуть зберігатись протягом тривалого часу, і стан часто потребує цілеспрямованого лікування, оскільки лише у невеликого відсотка людей (близько 12 %) симптоми зникають самостійно без терапевтичного втручання [1]. Травматичний стрес часто виникає серед населення, яке пережило війну, біженців, особливо жінок, працівників охорони здоров'я та корінного населення [5]. Біологічна і психосоціальна predisпозиція до ПТСР можуть впливати одна на одну та спричиняти значний поліморфізм клінічних проявів розладу. Такі погляди лежать в основі діатезно-стресорної моделі розвитку ПТСР [6]. Біопсихосоціальна модель та модель «діатез-стрес» припускають, що біологічні фактори не є єдиними причинами ПТСР, а існує взаємодія між біологічними (генетичні та нейрохімічні зміни, пошкодження органів), психологічними (стрес, психічні захворювання, поведінка та особистість) та соціальними факторами (оточення, соціально-економічний статус, переконання та культура), яка реалізується у проявах захворювання [7].

Аварія на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС), що сталася в Україні 26 квітня 1986 року, досі залишається найважчою ядерною аварією в історії людства. Її наслідки, особливо ті, що стосуються психічного здоров'я, все частіше проявляються як довгострокові негативні ефекти у когортах постраждалих внаслідок Чорнобильської катастрофи, зокрема учасників ліквідації наслідків аварії (УЛНА) на ЧАЕС [8]. ПТСР після радіаційної надзвичайної ситуації має власну специфіку, яка вирізняє його серед посттравматичних розладів, обумовлених іншими травматичними подіями. Він характеризується коморбідністю психопатології, нейрокогнітивного дефіциту і цереброваскулярної патології з підвищеним ризиком церебрального атеросклерозу та інсульту. Церебральною основою цього

patients. The main symptoms in adults include intrusive memories (flashbacks), traumatic dreams and nightmares, significant sleep disturbances, and a persistent desire to avoid emotional stress and triggers associated with the trauma [1–3]. In addition, elevated levels of anxiety and hyperarousal are often observed, manifested by irritability, outbursts of aggression, and difficulty concentrating [1–3]. Additional clinical manifestations of PTSD may include emotional dysregulation, inattention, impaired concentration, negative self-esteem, poor impulse control, and dissociative symptoms such as depersonalization, derealization, and dissociative amnesia [4]. It is important to note that these manifestations can persist for a long time, and the condition often requires targeted treatment, as only a small percentage of people (about 12 %) experience symptoms that disappear on their own without therapeutic intervention [1]. Traumatic stress often occurs among populations that have experienced war, refugees, especially women, healthcare workers, and indigenous people [5]. Biological and psychosocial predispositions to PTSD can influence each other and cause significant polymorphism in the clinical manifestations of the disorder. These views underlie the diathesis-stress model of PTSD development [6]. The biopsychosocial model and the diathesis-stress model suggest that biological factors are not the only causes of PTSD, but that there is an interaction between biological (genetic and neurochemical changes, organ damage), psychological (stress, mental illness, behavior, and personality), and social factors (environment, socioeconomic status, beliefs, and culture) that manifests itself in the symptoms of the disorder [7].

The accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant (ChNPP) in Ukraine on April 26, 1986, remains the most serious nuclear accident in human history. Its consequences, especially those related to mental health, are increasingly manifesting themselves as long-term negative effects in cohorts affected by the Chernobyl disaster, in particular participants in the liquidation of the consequences of the accident (clean-up workers) at the Chernobyl NPP [8]. PTSD following a radiation emergency has its own specific characteristics that distinguish it from post-traumatic disorders caused by other traumatic events. It is characterized by comorbidity of psychopathology, neurocognitive deficits, and cerebrovascular pathology with an increased risk of cerebral atherosclerosis and

ПТСР вважається аномальний зв'язок між пірамідальними клітинами неокортексу та гіпокампу, а також глибокими структурами мозку [9]. Типовими особливостями саме «радіаційного» ПТСР є феномени «flashforward» та антиципування стресу (проекція страху та небезпеки на майбутнє); соматоформні розлади (депресія, особистісна та реактивна тривожність); та нейрокогнітивний дефіцит (порушення пам'яті та уваги, аудиторно-вербальної пам'яті та навчання, проактивної та ретроактивної інтерференції, мозочкові та стовбурові неврологічні симптоми, інтелектуальні зміни тощо) [9]. У когортному дослідженні 295 УЛНА на ЧАЕС, які брали участь у ліквідації наслідків аварії у 1986–1990 роках, опитаних через 18 років після аварії (рівень участі 71 %), та 397 географічно підібраних представників контрольної групи, опитаних в рамках Всесвітнього опитування психічного здоров'я (WMS) в Україні через 16 років після аварії, була виявлена достовірно вища поширеність ПТСР в групі УЛНА (4,1 % та 1,0 % відповідно), причому вищі дози радіаційного опромінення в УЛНА були пов'язані з більшою тяжкістю поточних соматичних симптомів і симптомів ПТСР [10]. Встановлено, що ПТСР у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС характеризується більш вираженою психопатологією, ніж у ветеранів війни в Афганістані з ПТСР і закритою черепно-мозковою травмою (ЗЧМТ) [11].

Сучасна кризова соціально-політична ситуація і виклики сьогодення у світі й Україні зумовлюють зростання ризику радіаційних аварій, ядерного тероризму та застосування тактичної ядерної зброї [12], що потребує вдосконалення медико-психологічного реагування на надзвичайні ситуації техногенного і військового характеру. Дана проблема стала особливо актуальною у зв'язку зі збройною агресією російської федерації (рф) проти України, активними бойовими діями на значній частині території нашої держави, великою кількістю жертв серед комбатантів і цивільного населення. Держава-агресор рф, що є постійним членом Ради Безпеки ООН, систематично ігнорує та порушує всі загальновизнані принципи і норми міжнародного права, включаючи гуманітарне право, положення Женевських конвенцій тощо [13]. Війська рф систематично здійснюють масовані удари по цивільній інфраструктурі, зокрема з використанням заборонених касетних боеприпасів. Фіксуються численні випадки цілеспрямованих обстрілів місць проживання та вбивств цивільних осіб на прифронтових територіях військо-

stroke. The cerebral basis of this PTSD is considered to be an abnormal connection between the pyramidal cells of the neocortex and hippocampus, as well as deep brain structures [9]. Typical features of «radiation» PTSD are the phenomena of «flash-forward» and stress anticipation (projection of fear and danger onto the future); somatoform disorders (depression, personal and reactive anxiety); and neurocognitive deficits (impaired memory and attention, auditory-verbal memory and learning, proactive and retroactive interference, cerebellar and brainstem neurological symptoms, intellectual changes, etc.) [9]. In a cohort study of 295 Chornobyl emergency workers who participated in the cleanup of the accident in 1986–1990, interviewed 18 years after the accident (participation rate 71 %), and 397 geographically selected representatives of the control group, interviewed as part of the World Mental Health Survey (WMS) in Ukraine 16 years after the accident, a significantly higher prevalence of PTSD was found in the clean-up workers group (4.1 % and 1.0 %, respectively), with higher doses of radiation exposure in the clean-up workers being associated with greater severity of current somatic symptoms and PTSD symptoms [10]. It has been established that PTSD in Chornobyl accident victims is characterized by more pronounced psychopathology than in Afghan war veterans with PTSD and traumatic brain injury (TBI) [11].

The current socio-political crisis and challenges facing the world and Ukraine today are increasing the risk of radiation accidents, nuclear terrorism, and the use of tactical nuclear weapons [12], which requires improving medical and psychological response to man-made and military emergencies. This problem has become particularly relevant in connection with the armed aggression of the Russian Federation (RF) against Ukraine, active hostilities on a significant part of the territory of our state, and a large number of casualties among combatants and civilians. The aggressor state, the RF, which is a permanent member of the UN Security Council, systematically ignores and violates all universally recognized principles and norms of international law, including humanitarian law, the provisions of the Geneva Conventions, etc. [13]. Russian troops systematically carry out massive strikes on civilian infrastructure, including the use of prohibited cluster munitions. There have been numerous cases of targeted shelling of residential areas and killings of civilians in front-line territories by Russian military personnel. The

вослужбовцями рф. Окупаційна російська влада тероризує цивільне населення на окупованих територіях (у т. ч. використовує голод як метод терору), викрадає дітей [13]. Є вагомі підстави вважати, що повномасштабна війна рф проти України має геноцидальний характер [14]. Зазначені чинники неминуче спричиняють тяжку психологічну травматизацію як серед військових Сил Оборони України (СОУ), так і серед цивільних осіб, сприяють значному поширенню ПТСР серед населення України. Бракує установ, обладнання і кваліфікованого персоналу, які надають медичну та психологічну допомогу таким пацієнтам. Тривале лікування та реабілітація військовослужбовців з нейропсихіатричними розладами є складними завданнями через нестачу військового персоналу на лінії фронту (максимально дозволений термін перебування у спеціалізованому медичному закладі обмежений). Вищезазначене поєднання несприятливих факторів і обставин може сприяти погіршенню перебігу нейропсихіатричних розладів, зокрема ПТСР. В подальшому це може призвести до криміналізації суспільства, зростання зловживання психоактивними речовинами та посилення суїцидальної поведінки [15–17]. Профілактика ПТСР на різних етапах надання допомоги (первинна, вторинна та третинна профілактика тощо) може значно зменшити вплив захворювання на якість життя пацієнтів, а також його економічний і медичний тягар [7].

Таким чином, сьогодні створення та впровадження моделей запобігання ПТСР, а також вивчення нейропсихіатричних і психогенетичних особливостей даного розладу, з подальшою розробкою індивідуалізованих терапевтичних та реабілітаційних стратегій, спрямованих на зменшення тривалості лікування, покращення його ефективності та адаптацію пацієнта в соціумі, залишається вкрай актуальною проблемою клінічних нейронаук.

1. Сучасні підходи до лікування ПТСР та їхні обмеження

Сучасна терапія ПТСР зазвичай включає комбінацію психотерапевтичних підходів та/або медикаментозного лікування [2, 4]. Психотерапія, зокрема травмофокусуючі втручання, такі як когнітивно-поведінкова терапія з експозицією та десенсибілізація і репроцесинг рухом очей (Eye Movement Desensitization and Reprocessing, EMDR), є наріжним каменем лікування. Ці методи спрямовані на подолання причини розладу та «архівування» травматичних спогадів, допомагаючи пацієнтам впоратися з травматичним досвідом [2, 4].

Russian occupation authorities terrorize the civilian population in the occupied territories (including using starvation as a method of terror) and kidnap children [13]. There are trustworthy reasons to believe that Russia's full-scale war against Ukraine is genocidal in nature [14]. These factors inevitably cause severe psychological trauma among both the Ukrainian Armed Forces (UAF) servicemen and civilians, contributing to the significant spread of PTSD among the Ukrainian population. There is a lack of facilities, equipment, and qualified personnel to provide medical and psychological assistance to such patients. Long-term treatment and rehabilitation of military personnel with neuropsychiatric disorders are challenging tasks due to the shortage of military personnel on the front line (the maximum permitted stay in a specialized medical facility is limited). The aforementioned combination of unfavorable factors and circumstances can contribute to the worsening of neuropsychiatric disorders, in particular PTSD. In the future, this can lead to the criminalization of society, an increase in substance abuse and suicidal behavior [15–17]. Prevention of PTSD at various stages of care (primary, secondary, and tertiary prevention, etc.) can significantly reduce the impact of the disease on patients' quality of life, as well as its economic and medical burden [7].

Thus, today, the creation and implementation of PTSD prevention models, as well as the study of the neuropsychiatric and psychogenetic characteristics of this disorder, followed by the development of individualized therapeutic and rehabilitation strategies aimed at reducing the duration of treatment, improving its effectiveness, and facilitating the patient's adaptation to society, remain an extremely relevant issue in clinical neuroscience.

1. Current approaches to PTSD treatment and their limitations

Modern PTSD therapy usually involves a combination of psychotherapeutic approaches and/or medication [2, 4]. Psychotherapy, in particular trauma-focused interventions such as cognitive-behavioral therapy with exposure and desensitization and eye movement desensitization and reprocessing (EMDR), is the cornerstone of treatment. These methods aim to overcome the cause of the disorder and «archive» traumatic memories, helping patients to reprocess traumatic experiences [2, 4].

Фармакотерапія, що затверджена протоколами, переважно представлена антидепресантами. До них належать селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (CІ33С), зокрема пароксетин та сертралін, а також інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (CІ33СН), як-от венлафаксин [18]. Ці препарати є рецептурними, їхня ефективність (без психотерапії) оцінюється приблизно у 60 %, проте повного одужання досягає менше третини пацієнтів [19]. Оскільки лише невелика частка населення, що зазнала травми, страждає на ПТСР, схильність до цього захворювання все ж існує. Однією з перспективних галузей, що може допомогти в досягненні цієї мети, є генетика та епігенетика. Нові відкриття в цій галузі можуть значно допомогти не тільки у виявленні схильних до захворювання осіб, але й у діагностиці та пошуку нових шляхів індивідуалізованого фармакологічного лікування [7].

Незважаючи на наявні методи, існують значні обмеження у стандартних підходах до лікування ПТСР. Терапія CІ33С може потребувати до шести тижнів для досягнення ефекту щодо зменшення гіперзбудливості, тривожності та депресивних симптомів [20]. Крім того, CІ33С асоціюються з низкою побічних ефектів, включаючи порушення сну, сонливість, сексуальну дисфункцію, збільшення маси тіла та симптоми відміни, що обмежує їхню довгострокову ефективність і прихильність пацієнтів до лікування [20]. Травмофокусовані терапії, хоча й визнані ефективними, стикаються з високим рівнем відмови від лікування та відсіву, що становить близько 25 % [21]. Це свідчить про значну незадоволену потребу в лікуванні, оскільки багато пацієнтів не реагують на існуючі методи або не можуть їх переносити [22]. Існують альтернативні доказові методи лікування ПТСР, зокрема з використанням транскраніальної магнітної стимуляції (ТМС), проте через високу вартість такого обладнання, цей метод ще не набув широкого використання в Україні. Ефективні втручання, спрямовані на зменшення ПТСР та його наслідків, мають першорядне значення і є, без перебільшення, вагомою науковою проблемою світового значення [23].

Висока поширеність ПТСР коливається від 10 % до 20 % для жінок та від 6 % до 8 % для чоловіків протягом життя [4]. Актуальні дослідження вказують на високу загальну поширеність ПТСР в Україні, яка становить від 12 до > 20 % залежно від методології та тривалості проведення випробувань, проте офіційні дані станом за 2024 рік були відсутні [24]. Поширеність ПТСР серед військовослужбовців, яким було діагностовано ПТСР під час проведення антитеро-

Pharmacotherapy approved by protocols is mainly represented by antidepressants. These include selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), such as paroxetine and sertraline, as well as serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), such as venlafaxine [18]. These drugs are prescription only, their effectiveness (without psychotherapy) is estimated at approximately 60 %, but less than a third of patients achieve full recovery [19]. Since only a small proportion of the population that has experienced trauma suffers from PTSD, there is still a predisposition to this disease. One promising area that may help achieve this goal is genetics and epigenetics. New discoveries in this field can greatly assist not only in identifying individuals susceptible to the disease, but also in diagnosis and the search for new ways of individualized pharmacological treatment [7].

Despite the available methods, there are significant limitations to standard approaches to PTSD treatment. SSRIs may take up to six weeks to achieve a therapeutic effect in reducing hyperarousal, anxiety, and depressive symptoms [20]. In addition, they are associated with a number of side effects, including sleep disturbances, drowsiness, sexual dysfunction, weight gain, and withdrawal symptoms, limiting their long-term effectiveness and patient adherence to treatment [20]. Trauma-focused therapies, although recognized as effective, face high rates of treatment refusal and dropout, which is around 25 % [21]. This indicates a significant unmet need for treatment, as many patients do not respond to existing methods or cannot tolerate them [22]. There are alternative evidence-based treatments for PTSD, including transcranial magnetic stimulation (TMS), but due to the high cost of the equipment, this method has not yet been widely used in Ukraine. Effective interventions aimed at reducing PTSD and its consequences are of paramount importance and, without exaggeration, are a substantial scientific problem of global significance [23].

The prevalence of PTSD ranges from 10 % to 20 % for women and from 6 % to 8 % for men over the course of their lives [4]. Current studies indicate a high overall prevalence of PTSD in Ukraine, ranging from 12 % to >20 % depending on the methodology and duration of the studies, but no official data were available for 2024 [24]. The prevalence of PTSD among military personnel diagnosed with PTSD during the anti-terrorist operation (ATO)

ристичної операції, складала 27,7 % [25]. Станом на 2024 рік, за даними Департаменту охорони здоров'я Міністерства оборони України, поширеність ПТСР серед військовослужбовців СОУ становить 29 % [26, 27]. Наголошується на важливості надання психологічної підтримки та допомоги військовослужбовцям на всіх етапах служби, особливо тим військовим, які повертаються з полону, а також членам їхніх родин. Департаментом охорони здоров'я Міністерства оборони України було виділено чотири основні етапи психологічної допомоги військовим [27]:

1. Самодопомога або допомога за принципом «рівний – рівному».
2. Кризові інтервенції.
3. Психологічні пункти розвитку на безпечній відстані від лінії фронту.
4. Довготривала психологічна допомога.

Проте на кожному з вищезазначених етапів можливе виникнення проблем організаційного та логістичного характеру, пов'язаних із дефіцитом часу, людських і матеріальних ресурсів в умовах воєнного стану. У поєднанні зі значними труднощами в лікуванні та обмеженою ефективністю існуючих лікувальних стратегій, в умовах значного кадрового дефіциту в закладах системи охорони здоров'я різних рівнів, виникла серйозна клінічна прогалина в діагностиці та менеджменті ПТСР як серед військового контингенту, так і серед постраждалого цивільного населення України. Ця прогалина не є лише статистичною, вона відображає реальні страждання пацієнтів, які потребують полегшення. Медична спільнота активно шукає нові, більш ефективні та безпечні терапевтичні підходи з кращою переносимістю для пацієнта. Ендоканнабіноїдна система (ЕКС), з її широким впливом на фізіологічні процеси, що порушуються при ПТСР, стає логічною та перспективною мішенню для розробки таких інноваційних методів лікування. Це пояснює зростаючий інтерес до каннабіноїдів, не як заміни, а як потенційного доповнення або альтернативи для пацієнтів, які демонструють резистентність до стандартної терапії.

2. Короткий огляд психогенетичних аспектів ПТСР

Наразі ПТСР залишається клінічним діагнозом, який залежить від відповідності наявної психіатричної симптоматики та її перебігу певним діагностичним критеріям, без урахування патофізіології та нейробиологічних змін, що лежать в основі захворювання. Проте значна увага приділяється вивченню біомаркерів ПТСР (структурних, нейроендокринних, психофізіологічних, генетичних та епіге-

was 27.7 % [25]. As of 2024, according to the Department of Health of the Ministry of Defense of Ukraine, the prevalence of PTSD among military personnel of the Armed Forces of Ukraine is 29 % [26, 27]. The importance of providing psychological support and assistance to military personnel at all stages of service is emphasized, especially to those returning from captivity, as well as to their family members. The Department of Health of the Ministry of Defense of Ukraine has identified four main stages of psychological assistance to military personnel [27]:

1. Self-help or peer-to-peer assistance.
2. Crisis interventions.
3. Psychological development centers at a safe distance from the front line.
4. Long-term psychological assistance.

However, at each of the above-mentioned stages, organizational and logistical problems may arise due to a lack of time, human and material resources in a state of martial law. Combined with significant difficulties in treatment and the limited effectiveness of existing treatment strategies, a serious clinical gap has emerged in the diagnosis and management of PTSD among both military personnel and the affected civilian population of Ukraine, due to a significant shortage of staff in healthcare facilities at various levels. This gap is not just statistical; it reflects the real suffering of patients seeking relief. The medical community is actively searching for new, more effective, and safer therapeutic approaches with better patient tolerability. The endocannabinoid system (ECS), with its broad influence on the physiological processes disrupted by PTSD, is a logical and promising target for the development of such innovative treatments. This explains the growing interest in cannabinoids, not as a replacement, but as a potential supplement or alternative for patients showing resistance to standard therapy.

2. A brief overview of the psychogenetic aspects of PTSD

Currently, PTSD remains a clinical diagnosis that depends on the fitting of existing psychiatric symptoms and their course to certain diagnostic criteria, without taking into account the pathophysiology and neurobiological changes underlying the disease. However, considerable attention is being paid to the study of PTSD biomarkers (structural, neuroen-

нетичних тощо), які в подальшому могли б мати діагностичне значення та впроваджуватись у клінічну практику. Сьогодні проводяться широкі дослідження нейробиологічних змін, що лежать в основі ПТСР і пов'язаних з ним фенотипів, що виявили порушення роботи нейронних мереж, дисрегуляцію нейромедіаторів та дисфункцію осі гіпоталамус—гіпофіз—надниркові залози (НРА-вісь), асоційованих з генетичними варіантами [7]. Гетерогенність етіології ПТСР і широке розмаїття його фенотипових проявів призвели до виявлення понад 900 біомаркерів ПТСР [28], тому нейробиологія ПТСР досі залишається складним та недостатньо вивченим питанням у сучасних нейронауках. Проте дослідження останніх років виявили ряд нейробиологічних дисфункцій, які можуть лежати в основі патогенезу даного розладу. Ці порушення включають зміни роботи мозкових ланцюгів через нерегульоване вивільнення нейромедіаторів, а саме норадреналіну та серотоніну серед багатьох інших (наприклад, дофаміну, ГАМК та NPY), дисфункцію осі ГГН і порушення активності ендогенних канабіноїдів та опіоїдів [7]. Нейронні мережі, які відіграють значну роль у розвитку та клінічному перебігу ПТСР, залучають такі структури головного мозку, як: мигдалеподібне тіло, передня поясна кора та острівцевий головний мозок (виявлення дисфункціональної загрози); лобно-тім'яні області (дорзолатеральна префронтальна кора, вентролатеральна префронтальна кора і медіальна префронтальна кора — емоційна регуляція); медіальна префронтальна кора та гіпокамп (контекстна обробка загрози) [29].

Психогенетика посттравматичного стресового розладу (ПТСР) — це напрям дослідження, що вивчає генетичні фактори, які впливають на сприйнятливість до розвитку ПТСР після травматичної події [30]. Молекулярні аспекти видаються вирішальними при пошуку нових ефективних методів скринінгу / діагностики та нових потенційних терапевтичних варіантів [31]. В останні роки було проведено низку масштабних когортних епігеномних (Epigenome-Wide Association Study, EWAS) і геномних асоціативних досліджень (Genome-Wide Association Study, GWAS) на людях, що призвело до виявлення потенційних (епі)генетичних маркерів-кандидатів [32–35]. Встановлено, що хоча ПТСР є психогенним станом, важливу роль у його формуванні відіграють індивідуальні біологічні схильності, зокрема генетичні варіанти. Виявлені численні релевантні гени та їх поліморфізми, що найчастіше асоціюються з ПТСР,

doctrine, psychophysiological, genetic, epigenetic, etc.), which could subsequently have diagnostic significance and might be implemented in clinical practice. Today, extensive research is being conducted on the neurobiological changes underlying PTSD and related phenotypes, which have revealed disturbances in neural networks, dysregulation of neurotransmitters, and dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis associated with specific genetic variants [7]. The heterogeneity of the etiology of PTSD and the wide variety of its phenotypic manifestations have led to the discovery of more than 900 biomarkers of PTSD [28], so the neurobiology of PTSD remains a complex and understudied issue in modern neuroscience. Nevertheless, recent studies have identified some neurobiological dysfunctions that may underlie the pathogenesis of this disorder. These disorders include changes in the functioning of brain circuits due to the unregulated release of neurotransmitters, namely norepinephrine and serotonin among many others (e.g., dopamine, GABA, and NPY), dysfunction of the HPA axis, and disturbances in the activity of endogenous cannabinoids and opioids [7]. Neural networks that play a significant role in the development and clinical course of PTSD involve brain structures such as: the amygdala, anterior cingulate cortex, and insula (detection of dysfunctional threat); the frontal-parietal regions (dorsolateral prefrontal cortex, ventrolateral prefrontal cortex, and medial prefrontal cortex) (emotional regulation); the medial prefrontal cortex and hippocampus (contextual threat processing) [29].

The psychogenetics of PTSD is a field of research that studies the genetic factors that influence susceptibility to developing PTSD after a traumatic event [30]. Molecular aspects appear to be crucial in the search for new effective screening/diagnostic methods and new potential therapeutic options [31]. In recent years, a number of large-scale cohort epigenome-wide association studies (EWAS) and genome-wide association studies (GWAS) have been conducted in humans, leading to the identification of potential (epi)genetic candidate markers [32–35]. It has been established that although PTSD is a psychogenic condition, individual biological predispositions, in particular genetic variants, play an important role in its development. Numerous relevant genes and their polymorphisms most commonly associated with PTSD have been identified,

пов'язані з роботою різних нейробиологічних систем, зокрема [36–39]:

1) *Гени, пов'язані з системою стресової відповіді (HPA-вісь):* NR3C1 (глюкокортикоїдний рецептор), FKBP5 (регулятор глюкокортикоїдного рецептора), CRHR1/CRHR2 (кортикотропін-рилізінг-гормон-рецептори);

2) *Гени моноамінової системи (серотонін, дофамін, норадреналін):* SLC6A4 (транспортер серотоніну, 5-HTTLPR), COMT (катехол-О-метилтрансфераза), DRD2 / DRD4 (рецептори дофаміну D2 і D4);

3) *Гени, пов'язані з нейропластичністю та пам'яттю:* BDNF (нейротрофічний фактор мозку), поліморфізм rs6265 (Val66Met);

4) *Інші потенційно релевантні гени:* ADCYAP1R1 (рецептор пептиду PACAP1), RORA (ретиноїд-орфанний рецептор α) тощо.

ПТСР характеризується ендокринними змінами, відмінними від інших психічних розладів. Ці відмінності особливо очевидні в осі HPA (гіпоталамус–гіпофіз–надниркові залози) [31]. Чотири однонуклеотидних поліморфізми (SNP) гена FKBP5 взаємодіяли з тяжкістю жорстокого поводження з дітьми як предиктор розвитку симптомів ПТСР у дорослих [40]. Поліморфізм гена GR (NR3C1) BCL1 пов'язують з підвищеною чутливістю до глюкокортикоїдів. Він асоціювався з реактивністю осі HPA в цілому [41] та при ПТСР [42]. У дослідженні Yehuda та ін. (2014) оцінювали вичерпний перелік біомаркерів, пов'язаних із глюкокортикоїдами, включаючи генні поліморфізми, такі як кортизол у слині, сечі та плазмі, дегідроепіандростерон (ДГЕА), співвідношення ДГЕА/кортизол, рівні нейропептиду Y (NPY) у плазмі з метою прогнозування результатів відповіді на лікування. Результати показали, що наявність поліморфізму BCL1 гена глюкокортикоїдного рецептора NR3C1 була предиктором відповіді на лікування, разом із вищим рівнем екскреції кортизолу з сечею або кортизолу в слині перед сном [43]. Lee A. та ін. (2024) вивчали зв'язки між відповіддю на лікування, впливом травм у ранньому житті, поліморфізмами ДНК і метилюванням генів транспортера серотоніну (SLC6A4) та FK506-зв'язуючого білка 5 (FKBP5) у ветеранів з ПТСР, які проходили курс лікування на основі медитативних технік. Було показано, що генотип 5HTTLPR LALA з високою експресією був пов'язаний з більшим покращенням симптомів у учасників, які зазнали травми в ранньому житті ($p = 0,015$), а зміна метилювання ДНК до та після лікування в групі з дев'яти CpG-сайтів FKBP5 була пов'язана з кращою відповіддю на лікування

which are related to the functioning of various neurobiological systems, namely [36–39]:

1) *Genes associated with the stress response system (HPA axis):* NR3C1 (glucocorticoid receptor), FKBP5 (glucocorticoid receptor regulator), CRHR1 / CRHR2 (corticotropin-releasing hormone receptors);

2) *Genes of the monoamine system (serotonin, dopamine, norepinephrine):* SLC6A4 (serotonin transporter, 5-HTTLPR), COMT (catechol-O-methyltransferase), DRD2 / DRD4 (dopamine D2 and D4 receptors);

3) *Genes associated with neuroplasticity and memory:* BDNF (brain-derived neurotrophic factor), rs6265 polymorphism (Val66Met);

4) *Other potentially relevant genes:* ADCYAP1R1 (PACAP1 peptide receptor), RORA (retinoid orphan receptor α), etc.

PTSD is characterized by endocrine changes that differ from other mental disorders. These differences are particularly evident in the HPA axis [31]. Four single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the FKBP5 gene interacted with the severity of child maltreatment as a predictor of PTSD symptom development in adults [40]. The BCL1 polymorphism of the GR (NR3C1) gene is associated with increased sensitivity to glucocorticoids. It was associated with HPA axis reactivity in general [41] and in PTSD [42]. In a study by Yehuda et al. (2014), a comprehensive list of biomarkers associated with glucocorticoids was evaluated, including gene polymorphisms such as cortisol in saliva, urine, and plasma, dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA/cortisol ratio, and plasma neuropeptide Y (NPY) levels to predict treatment response. The results showed that the presence of the BCL1 polymorphism of the glucocorticoid receptor gene NR3C1 was a predictor of treatment response, along with higher levels of urinary cortisol excretion or salivary cortisol before bedtime [43]. Lee A. et al. (2024) studied the associations between treatment response, early life trauma, DNA polymorphisms, methylation of the serotonin transporter (SLC6A4) and FK506-binding protein 5 (FKBP5) in veterans with PTSD who underwent treatment based on meditative techniques. It was shown that the 5HTTLPR LALA genotype with high expression was associated with greater symptom improvement in participants who had experienced early life trauma ($p = 0.015$), and changes in DNA methylation before and after treatment in a group of nine FKBP5 CpG sites were associated with a better

(ВШ = 2,8, 95 % ДІ 1,1–7,1, $p = 0,027$) [44]. Низькі рівні мікро-РНК FKBP5 були асоційовані з більшою вираженістю симптоматики ПТСР [45]. Yehuda R. та ін. (2009) досліджували зміни експресії генів у 35 учасників, які пережили теракт 11 вересня в Нью-Йорку. Було виявлено, що у пацієнтів з ПТСР рівень FKBP5 був знижений порівняно з контрольною групою [46].

Дофамін є нейромедіатором, який бере участь у регуляції рухової активності, функцій лімбічної системи, уваги та пізнання, виконавчих функцій і підкріплення винагороди [47]. Вивчався імовірний зв'язок ПТСР з варіантами певних генів дофамінових рецепторів (наприклад, DRD2) [48] та дофамінової β -гидроксилази [49]. Алель 9R локусу гена транспортера дофаміну SLC6A3 був ідентифікований як алель підвищеного ризику розвитку ПТСР [50], а епігенетичний стан промоторної області SLC6A3 був визначений як потенційний фактор ризику або біомаркер ПТСР [51].

Сигналізація серотоніну (5-HT) в мигдалеподібному тілі пов'язана з регуляцією страху та реакцією на загрозу [7]. У зв'язку з цим значний інтерес становить вивчення поліморфізму гена транспортера серотоніну *SLC6A4* за поліморфізмами 5-HTTLPR та rs25531. Наше дослідження генотипів гена транспортера серотоніну SLC6A4 за поліморфізмами 5-HTTLPR та rs25531 в УЛНА на ЧАЕС показало, що носії генотипів L_A/S , L_A/L_G , L_G/L_G , L_G/S , S/S гена *SLC6A4* мають вищу частоту депресивних розладів, особливо тяжких, і тенденцію до більшої частоти та вираженості когнітивних і стресових розладів. Дебют депресивних розладів у носіїв проміжних та низькофункціональних генотипів відбувається значно раніше (Log-Rank Test = 4,43, $p = 0,035$) порівняно з носіями високофункціонального генотипу L_A/L_A [52]. Поліморфізм LL в промоторі гена транспортера серотоніну 5-HTTLPR був пов'язаний з кращою відповіддю на фармакотерапію сертраліном в дозі 100 мг/добу, а також з нижчою частотою побічних ефектів у пацієнтів з ПТСР, ніж інші генотипи (SS та SL) [53].

Поліморфізм BDNF Val66Met імовірно може збільшувати ризик ПТСР, оскільки призводить до зниження експресії BDNF, який запобігає обумовленому зникненню страху [54]. Pitts B.L. та ін. (2019) виявили підвищену частоту алеля Met у американських ветеранів, в яких розвивається ПТСР, порівняно з контрольною групою [55]. Показано, що нижчі рівні сироваткового BDNF асоціювались із кращою редукцією симптоматики ПТСР у

response to treatment (HR = 2.8, 95 % CI 1.1–7.1, $p = 0.027$) [44]. Low levels of FKBP5 microRNA were associated with more severe PTSD symptoms [45]. Yehuda R. et al. (2009) investigated changes in gene expression in 35 survivors in the September 11 terrorist attack in New York. It was found that patients with PTSD had lower levels of FKBP5 compared to the control group [46].

Dopamine is a neurotransmitter involved in the regulation of motor activity, limbic system functions, attention and cognition, executive functions, and reward reinforcement [47]. A possible association between PTSD and variants of certain dopamine receptor genes (e.g., DRD2) [48] and dopamine β -hydroxylase [49] has been investigated. The 9R allele of the dopamine transporter gene locus SLC6A3 has been identified as an allele associated with increased risk for PTSD [50], and the epigenetic state of the SLC6A3 promoter region has been identified as a potential risk factor or biomarker for PTSD [51].

Serotonin (5-HT) signaling in the amygdala is associated with fear regulation and threat response [7]. In this regard, the study of the polymorphism of the serotonin transporter gene *SLC6A4* for the 5-HTTLPR and rs25531 polymorphisms is of considerable interest. Our study of the genotypes of the serotonin transporter gene SLC6A4 for the 5-HTTLPR and rs25531 polymorphisms in the Chernobyl clean-up workers showed that carriers of the L_A/S , L_A/L_G , L_G/L_G , L_G/S , S/S of the *SLC6A4* gene have a higher frequency of depressive disorders, especially severe ones, and a tendency toward a higher frequency and severity of cognitive and stress disorders. The onset of depressive disorders in carriers of intermediate and low-functioning genotypes occurs significantly earlier (Log-Rank Test = 4.43, $p = 0.035$) compared to carriers of the high-functioning genotype L_A/L_A [52]. The LL polymorphism in the promoter of the serotonin transporter gene 5-HTTLPR was associated with a better response to pharmacotherapy with sertraline at a dose of 100 mg/day, as well as with a lower frequency of side effects in patients with PTSD than other genotypes (SS and SL) [53].

The BDNF Val66Met polymorphism may increase the risk of PTSD because it leads to a decrease in BDNF expression, which prevents the conditioned extinction of fear [54]. Pitts B.L. et al. (2019) found an increased frequency of the Met allele in American veterans who develop PTSD compared to the control group [55]. Lower serum BDNF levels have been shown to be associated with

пацієнтів з хронічним ПТСР, які приймали есциталопрам [56].

Таким чином, встановлено, що серед проаналізованих біомаркерів схильності до ПТСР найбільше значення мають специфічні генні поліморфізми (наприклад, FKBP5, COMT, CHRNA5, CRHR1, 5-HTTLPR, ADCY8 та DRD2) та їх взаємодія з середовищем, зміни в осі НРА, адренергічна гіперактивність і порушення активності окремих анатомічних структур (включаючи мигдалеподібне тіло, префронтальну кору, мозолисте тіло, передню поясну звивину та гіпокамп) [31]. Незважаючи на численні відкриття, сучасне розуміння нейрохімічних систем, залучених до патогенезу ПТСР, все ще обмежене та потребує додаткових досліджень [7]. Після збору достатньої кількості даних, підходи машинного навчання можуть допомогти об'єднати біомаркери в надійні, валідні та економічно ефективні інтегровані панелі, які можуть значно покращити прогнозування, діагностику та моніторинг захворювання [7].

3. Ендоканабіноїдна система (ЕКС): структура та фізіологічна роль

Ендоканабіноїдна система (ЕКС) є складною біологічною системою, відкритою на початку 1990-х років, яка відіграє центральну роль у підтримці гомеостазу — балансу між основними системами організму [57]. Вона присутня в центральній і периферичній нервових системах, імунних клітинах, органах травлення, шкірі та інших частинах тіла [58].

3.1. Основні компоненти ЕКС

ЕКС складається з трьох основних компонентів: канабіноїдних рецепторів, ендоканабіноїдів і метаболічних ферментів [57].

➤ Канабіноїдні рецептори. Це білки клітинної мембрани, які є мішенями для ендоканабіноїдів та екзогенних канабіноїдів. Ідентифіковано два основних типи:

➤ CB1-рецептори (CNR1): переважно розташовані в головному мозку та центральній нервовій системі (ЦНС), зокрема в гіпокампі, мигдалеподібному тілі, базальних гангліях, а також у периферичних органах і тканинах. Вони відповідають за психоактивну дію канабісу, впливаючи на настрій, пам'ять, апетит, відчуття болю, а також регулюють нейрогормональну функцію та мотивацію.

➤ CB2-рецептори (CNR2): знаходяться переважно в імунній системі, органах і тканинах, а також у периферичній нервовій системі. Їхнім першочерговим

better reduction of PTSD symptoms in patients with chronic PTSD who took escitalopram [56].

Thus, it has been established that among the analyzed biomarkers of susceptibility to PTSD, specific gene polymorphisms (e.g., FKBP5, COMT, CHRNA5, CRHR1, 5-HTTLPR, ADCY8, and DRD2) and their interaction with the environment, changes in the HPA axis, adrenergic hyperactivity, and disturbances in the activity of individual anatomical structures (including the amygdala, prefrontal cortex, corpus callosum, anterior cingulate gyrus, and hippocampus) are of utmost importance [31]. Despite numerous discoveries, the current understanding of the neurochemical systems involved in the pathogenesis PTSD is still limited and requires further research [7]. Once sufficient data has been collected, machine learning approaches may help to combine biomarkers into reliable, valid, and cost-effective integrated panels that can significantly improve disease prediction, diagnosis, and monitoring [7].

3. Endocannabinoid system (ECS): structure and physiological role

The endocannabinoid system (ECS) is a complex biological system discovered in the early 1990s that plays a central role in maintaining homeostasis—the balance between the body's major systems [57]. It is present in the central and peripheral nervous systems, immune cells, digestive organs, skin, and other parts of the body [58].

3.1. Main components of the ECS

The ECS consists of three main components: cannabinoid receptors, endocannabinoids, and metabolic enzymes [57].

➤ Cannabinoid receptors. These are cell membrane proteins that are targets for endocannabinoids and exogenous cannabinoids. Two main types have been identified:

➤ CB1 receptors (CNR1). These are mainly located in the brain and central nervous system (CNS), particularly in the hippocampus, amygdala, basal ganglia, and peripheral organs and tissues. They are responsible for the psychoactive effects of cannabis, affecting mood, memory, appetite, and pain perception, as well as regulating neurohormonal function and motivation.

➤ CB2 receptors (CNR2). These are found mainly in the immune system, organs, and tissues, as well as in the peripheral nervous system. Their pri-

завданням є регуляція імунної відповіді та запальних процесів.

► **Ендоканабіноїди.** Це природні ліпідні нейротрансмітери, які виробляються організмом «за потреби» у відповідь на активність клітин і активують канабіноїдні рецептори [59]:

► **Анандамід (AEA):** також відомий як N-арахідоноїлетаноламін, названий на честь санскритського слова «ananda», що означає «блаженство», завдяки його ролі в модулюванні настрою та реакції на стрес [60]. Виробляється природним чином в організмі, виділяється під час сну та розслаблення, діє центрально та периферично [58]. Має сильну спорідненість з CB1-рецепторами [58].

► **2-Арахідоноїлгліцерол:** його концентрація в мозку ссавців на два-три порядки більша, ніж AEA [60]. Діє як повний агоніст обох CB-рецепторів [60]. Відіграє ключову роль у регуляції реакцій страху [61].

► **Метаболічні ферменти.** Ці ферменти відповідають за розщеплення ендоканабіноїдів після виконання їхньої функції, забезпечуючи їх швидкий метаболізм і регуляцію сигналізації [62]:

► **Амідаза жирних кислот (FAAH):** відповідає за розщеплення анандаміду [60].

► **Моноацилгліцеролліпаза (MAGL):** відповідає за розщеплення 2-AG [60].

3.2. Роль ЕКС у регуляції настрою, пам'яті, сну, стресових реакцій та гомеостазу

ЕКС відіграє критичну роль у підтримці гомеостазу — балансу між основними системами організму [62]. Її функції охоплюють широкий спектр фізіологічних процесів, включаючи регуляцію настрою, апетиту, відчуття болю, сну, імунної відповіді, пам'яті, терморегуляції, метаболічних функцій, соціальної поведінки та нейрогенезу [62]. Доклінічні дані свідчать про те, що порушення ЕКС можуть сприяти розвитку психопатології, пов'язаної зі стресом [63]. Система є принципово важливою для синаптичних процесів, які визначають навчання та емоційні відповіді, особливо ті, що належать до потенційно травматичного досвіду [64]. Ендоканабіноїди допомагають організму виживати у швидко мінливому та ворожому середовищі, регулюючи адаптивну пам'ять і сповільнюючи симпатичну активність, що сприяє гальмуванню надмірних реакцій [65].

ЕКС працює як «внутрішній регулятор», який активується лише тоді, коли організму щось потрібно для відновлення рівноваги [57]. Ця здатність до синтезу «за потреби» підкреслює її роль у тонкій модуляції фізіологічних процесів, а не на постійну

primary function is to regulate the immune response and inflammatory processes.

► **Endocannabinoids.** These are natural lipid neurotransmitters produced by the body «on demand» in response to cell activity and activate cannabinoid receptors [59]:

► **Anandamide (AEA):** Also known as N-arachidonoylethanolamine, named after the Sanskrit word «ananda,» meaning «bliss,» due to its role in modulating mood and stress response [60]. It is produced naturally in the body, released during sleep and relaxation, and acts centrally and peripherally [58]. It has a strong affinity for CB1 receptors [58].

► **2-Arachidonoylglycerol (2-AG):** Its concentration in the mammalian brain is two to three orders of magnitude greater than that of AEA [60]. It acts as a full agonist of both CB receptors [60]. It plays a key role in the regulation of fear responses [61].

► **Metabolic enzymes.** These enzymes are responsible for breaking down endocannabinoids after they have performed their function, ensuring their rapid metabolism and regulation of signaling [62].

► **Fatty acid amide hydrolase (FAAH):** Responsible for the breakdown of anandamide [60].

► **Monoacylglycerol lipase (MAGL):** Responsible for breaking down 2-AG [60].

3.2. The role of the ECS in regulating mood, memory, sleep, stress responses, and homeostasis

The ECS plays a critical role in maintaining homeostasis—the balance between the body's major systems [62]. Its functions cover a wide range of physiological processes, including the regulation of mood, appetite, pain perception, sleep, immune response, memory, thermoregulation, metabolic functions, social behavior, and neurogenesis [62]. Preclinical data suggest that ECS dysfunction may contribute to the development of stress-related psychopathology [63]. The system is essential for synaptic processes that determine learning and emotional responses, especially those related to potentially traumatic experiences [64]. Endocannabinoids help the body survive in rapidly changing and hostile environments by regulating adaptive memory and slowing sympathetic activity, which helps inhibit excessive responses [65].

The ECS functions as an «internal regulator» that is activated only when the body needs something to restore balance [57]. This ability to synthesize «on demand» emphasizes its role in the subtle modulation of physiological processes rather than constant activation. This mechanism is crucial to understand-

активацію. Такий механізм є критично важливим для розуміння її потенціалу в лікуванні ПТСР, де порушується саме адаптивна реакція на стрес. Якщо ЕКС допомагає «виживати у ворожому середовищі» [59], то її дисфункція може пояснити, чому люди з ПТСР не можуть адекватно адаптуватися до небезпечних чи стресових стимулів, що призводить до хронічної гіперзбудливості та порушення згасання страху.

Розташування CB1-рецепторів переважно в центральній нервовій системі [66] та їхня роль у настрої, пам'яті та страху [57] пояснює, чому їхня дисрегуляція безпосередньо пов'язана з психологічними симптомами ПТСР. Натомість, CB2-рецептори, зосереджені в імунній системі та периферичних органах [67], вказують на потенційну роль ЕКС у запальних процесах, що можуть супроводжувати хронічний стрес та ПТСР [59, 60, 63, 65]. Це дозволяє припустити, що терапевтичні підходи, які селективно впливають на CB1 або CB2, можуть мати різні профілі ефективності та побічних ефектів, націлюючись на різні аспекти патофізіології ПТСР.

Для кращого розуміння ключових компонентів ЕКС та їхніх функцій, що є фундаментом для подальшого обговорення її дисфункції при ПТСР та механізмів дії канабіноїдів, наведено Таблицю 1 [57–67].

ing its potential in the treatment of PTSD, where the adaptive response to stress is impaired. If the ECS helps «survive in a hostile environment» [59], then its dysfunction may explain why people with PTSD cannot adequately adapt to dangerous or stressful stimuli, leading to chronic hyperarousal and impaired fear extinction.

The location of CB1 receptors predominantly in the central nervous system [66] and their role in mood, memory, and fear [57] explains why their dysregulation is directly related to the psychological symptoms of PTSD. In contrast, CB2 receptors, which are concentrated in the immune system and peripheral organs [67], point to a potential role for the ECS in inflammatory processes that may accompany chronic stress and PTSD [59, 60, 63, 65]. This suggests that therapeutic approaches that selectively target CB1 or CB2 may have different efficacy and side effect profiles, targeting different aspects of the pathophysiology of PTSD.

Table 1 provides a better understanding of the key components of the ECS and their functions, which is the basis for further discussion of its dysfunction in PTSD and the mechanisms of action of cannabinoids [57–67].

Таблиця 1

Ключові компоненти ендоканабіноїдної системи та їх функції

Table 1

Key components of the endocannabinoid system and their functions

Компонент ЕКС ECS component	Розташування Location	Основні функції Main functions
Канабіноїдні рецептори / Cannabinoid receptors		
CB1-рецептори	Переважно мозок, ЦНС, також периферійні органи	Настрій, пам'ять, апетит, біль, психоактивні ефекти ТГК, нейрогормональна функція
CB1 receptors	Mainly brain, CNS, also peripheral organs	Mood, memory, appetite, pain, psychoactive effects of THC, neurohormonal function
CB2-рецептори	Імунна система, периферійні органи, тканини	Імунна відповідь, запальні процеси
CB2 receptors	Immune system, peripheral organs, tissues	Immune response, inflammatory processes
Ендоканабіноїди / Endocannabinoids		
Анандамід (AEA)	Природний нейромедіатор, «молекула блаженства», виділяється при сні/розслабленні, агоніст CB1	Модуляція настрою, відповідь на стрес, регуляція болю, апетиту, сну
Anandamide (AEA)	Natural neurotransmitter, «bliss molecule», released during sleep/relaxation, CB1 agonist	Modulation of mood, stress response, pain regulation, appetite, sleep
2-Арахідоноілгліцерол (2-AG)	Найбільш поширений ендоканабіноїд в мозку, повний агоніст CB1/CB2	Регуляція реакцій страху, модуляція тривоги та стресу
2-Arachidonoylglycerol (2-AG)	The most common endocannabinoid in the brain, full agonist of CB1/CB2	Regulation of fear responses, modulation of anxiety and stress
Метаболічні ферменти / Metabolic enzymes		
FAAH (Амідаза жирних кислот) FAAH (fatty acid amidase)		Розщеплює анандамід Breaks down anandamide
MAGL (Моноацилгліцеролліпаза) MAGL (Monoacylglycerol lipase)		Розщеплює 2-AG Breaks down 2-AG

4. Дисфункція ендоканнабіноїдної системи у патофізіології ПТСР

Дисфункція ендоканнабіноїдної системи (ЕКС) розглядається як один з ключових елементів у патофізіології посттравматичного стресового розладу (ПТСР) [68]. Цей стан може бути однією з багатьох загадкових умов, що виникають через порушення нормального функціонування ЕКС.

4.1. Зміни у рівнях ендоканнабіноїдів та активності рецепторів при ПТСР

Дослідження послідовно демонструють, що у людей з ПТСР спостерігаються характерні зміни у рівнях ендоканнабіноїдів та активності їхніх рецепторів. Зокрема, виявлено зниження сироваткових рівнів анандаміду (AEA) порівняно з особами, які не мали ознак ПТСР після травмуючих подій [68]. Аналогічно, у пацієнтів з ПТСР після впливу травми спостерігається зниження циркулюючих рівнів 2-арахідонілгліцерину (2-АГ) [69].

Цікавим є те, що зниження рівня 2-АГ як у мишей, так і у людей, корелює з перебільшеними або надмірно узагальненими реакціями страху на незагрозливі стимули [61]. Це вказує на важливу роль 2-АГ як природного «фільтра страху», який допомагає мозку розрізняти реальні загрози від нешкідливих сигналів. Коли рівень 2-АГ знижений, ця здатність порушується, що призводить до неадекватних реакцій на безпечні стимули. Крім того, у пацієнтів з ПТСР спостерігається збільшення доступності CB1-рецепторів у мозку [70]. Вища доступність CB1R в мигдалеподібному тілі — ключовій області мозку, що відповідає за обробку страху, — пов'язана зі зниженою реактивністю мигдалеподібного тіла на м'який біль та більшою вираженістю симптомів емоційного оніміння [70].

4.2. Вплив дисфункції ЕКС на процеси згасання страху, консолідацію травматичних спогадів та емоційну дисрегуляцію

ЕКС відіграє критично важливу роль у регуляції емоційної поведінки та є фундаментальною для синаптичних процесів, які визначають навчання та емоційні відповіді, особливо ті, що стосуються потенційно травматичного досвіду [71]. При ПТСР спостерігається характерне порушення здатності поступово зменшувати емоційну реакцію на травмогенні стимули, відоме як згасання страху [3]. Це означає, що пацієнти з ПТСР не можуть ефективно «відвчитися» від страху перед стимулами, які більше не становлять загрози.

Порушене CB1-сигналізування, що виникає через дефіцит ендоканнабіноїдів (низькі рівні анандаміду), безпосередньо призводить до порушення згасання

4. Dysfunction of the endocannabinoid system in the pathophysiology of PTSD

Dysfunction of the endocannabinoid system (ECS) is considered one of the key elements in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder (PTSD) [68]. This condition may be one of many mysterious prerequisites that arise due to disruption of the normal functioning of the ECS.

4.1. Changes in endocannabinoid levels and receptor activity in PTSD

Studies have consistently shown that people with PTSD have typical changes in endocannabinoid levels and receptor activity. In particular, a decrease in serum anandamide (AEA) levels has been found compared to individuals who did not show signs of PTSD after traumatic events [68]. Similarly, patients with PTSD after trauma show a decrease in circulating levels of 2-arachidonoylglycerol (2-AG) [69].

Interestingly, decreased 2-AG levels in both mice and humans correlate with exaggerated or overly generalized fear responses to non-threatening stimuli [61]. This indicates the important role of 2-AG as a natural «fear filter» that helps the brain distinguish real threats from harmless signals. When 2-AG levels are reduced, this ability is impaired, leading to inappropriate responses to safe stimuli. In addition, patients with PTSD show increased availability of CB1 receptors in the brain [70]. Higher CB1R availability in the amygdala, a key brain region responsible for fear processing, is associated with reduced amygdala reactivity to mild pain and more severe symptoms of emotional numbness [70].

4.2. The impact of ECS dysfunction on fear extinction, traumatic memory consolidation, and emotional dysregulation

The ECS plays a critical role in regulating emotional behavior and is fundamental to synaptic processes that determine learning and emotional responses, especially those related to potentially traumatic experiences [71]. In PTSD, there is a characteristic impairment in the ability to gradually reduce the emotional response to traumatic stimuli, known as fear extinction [3]. This means that patients with PTSD cannot effectively «unlearn» their fear of stimuli that no longer pose a threat.

Impaired CB1 signaling, resulting from a deficiency of endocannabinoids (low levels of anandamide), directly leads to impaired fear extinction,

страху, посиленої консолідації авersiveвних спогадів та хронічної тривоги — все це є ключовими ознаками ПТСР [68]. Зниження рівнів анандаміду, зокрема, сприяє збереженню авersiveвних емоційних спогадів, що призводить до повторного переживання травми [69]. Хронічний стрес також знижує зв'язування та експресію CB1-рецепторів у гіпокампі, ділянці мозку, що відіграє ключову роль у консолідації пам'яті [68]. Це має важливі наслідки для лікування ПТСР, оскільки порушення формування та відтворення пам'яті є центральним аспектом розладу.

Дисфункція ЕКС також може значно сприяти емоційній дисрегуляції, яка є поширеним і виснажливим симптомом ПТСР [4].

Постійні дані про зниження рівнів анандаміду та 2-АГ [59] та зміни в CB1-рецепторах [70] у пацієнтів з ПТСР не є випадковими спостереженнями. Вони підтримують гіпотезу про «клінічний дефіцит ендоканнабіноїдів» (КДЕ) [68]. Ця гіпотеза постулює, що недостатня активність ЕКС є фундаментальним фактором у патогенезі низки станів, включаючи ПТСР. Якщо організм не виробляє достатньо власних каннабіноїдів для підтримки гомеостазу і модуляції стресу, це призводить до порушення ключових процесів, таких як згасання страху та обробка травматичних спогадів. Це надає сильне раціональне обґрунтування для терапевтичного втручання, спрямованого на посилення ендоканнабіноїдної сигналізації.

Зниження рівня 2-АГ, що корелює з підвищеною узагальненістю страху [61], є прямим прикладом причинно-наслідкового зв'язку між біохімічною дисфункцією ЕКС та характерними поведінковими проявами ПТСР. Це не просто «симптоми», а наслідок порушення природних механізмів мозку, які відповідають за розрізнення реальних загроз від нешкідливих стимулів. Аналогічно, підвищена активність ферменту FAAH, що розщеплює анандамід [68], призводить до його зниження, що у свою чергу погіршує згасання травматичних спогадів. Це демонструє, як молекулярні зміни можуть безпосередньо призводити до клінічних симптомів, підкреслюючи потенціал таргетування цих механізмів для терапії.

5. Терапевтичний потенціал каннабіноїдів у лікуванні ПТСР

З огляду на ключову роль ендоканнабіноїдної системи в регуляції стресу, емоцій та пам'яті, зростає інтерес до терапевтичного потенціалу екзогенних каннабіноїдів, таких як каннабідіол (КБД) та тетрагідрокааннабінол (ТГК), а також синтетичних аналогів, у лікуванні ПТСР.

enhanced consolidation of aversive memories, and chronic anxiety—all key features of PTSD [68]. Decreased anandamide levels, in particular, contribute to the retention of aversive emotional memories, leading to re-experiencing of trauma [69]. Chronic stress also reduces CB1 receptor binding and its expression in the hippocampus, a brain region that plays a key role in memory consolidation [68]. This has important implications for the treatment of PTSD, as impaired memory formation and retrieval are central aspects of the disorder.

ECS dysfunction may also contribute significantly to emotional dysregulation, which is a common and debilitating symptom of PTSD [4].

Consistent data on reduced levels of anandamide and 2-AG [59] and alterations in CB1 receptors [70] in PTSD patients are not coincidental observations. They support the hypothesis of «clinical endocannabinoid deficiency» (CED) [68]. This hypothesis posits that insufficient ECS activity is a fundamental factor in the pathogenesis of a number of conditions, including PTSD. If the body does not produce enough of its own cannabinoids to maintain homeostasis and modulate stress, this leads to disruption of key processes such as fear extinction and traumatic memory processing. This provides a strong rationale for therapeutic interventions aimed at enhancing endocannabinoid signaling.

Decreased 2-AG levels, which correlate with increased fear generalization [61], are a direct example of the causal link between biochemical ECS dysfunction and characteristic behavioral manifestations of PTSD. These are not just «symptoms,» but the result of a disruption in the brain's natural mechanisms responsible for distinguishing real threats from harmless stimuli. Similarly, increased activity of the enzyme FAAH, which breaks down anandamide [68], leads to its depletion, which in turn impairs the fading of traumatic memories. This demonstrates how molecular changes can directly lead to clinical symptoms, highlighting the potential for targeting these mechanisms for therapy.

5. Therapeutic potential of cannabinoids in the treatment of PTSD

Given the key role of endocannabinoid system in regulating stress, emotions, and memory, there is growing interest in therapeutic potential of exogenous cannabinoids, such as cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC), as well as synthetic analogues, in the treatment of PTSD.

5.1. Канабідіол (КБД): Механізми дії, клінічні дані щодо ефективності та профіль безпеки

Механізм дії. Канабідіол (КБД) є непсихоактивним компонентом рослини канабіс, що відрізняє його від ТГК [57, 58]. Його механізми дії складні та не до кінця зрозумілі, оскільки КБД може впливати на понад 65 молекулярних мішеней в організмі [72]. КБД модулює діяльність ЕКС, не будучи прямим агоністом CB1 чи CB2 рецепторів, але може діяти як негативний алостеричний модулятор цих рецепторів [22]. Важливим механізмом є його здатність посилювати рівень власних канабіноїдів організму шляхом інгібування ферментів, відповідальних за їх розпад, таких як FAAH [68]. Крім того, КБД активує рецептори TRPV1, які беруть участь у регуляції болю, запалення та температурної чутливості, а також стимулює серотонінові рецептори 5-HT1A, що сприяє зменшенню тривожності, покращенню настрою та регуляції сну [73].

Ефективність. Дослідження показують, що КБД має потенціал у підтримці людей з ПТСР. Він може знижувати інтенсивність флешбеків, нічних кошмарів та надмірного збудження [57, 59, 63–65, 68–72]. У клінічних спостереженнях пацієнти відзначали зменшення тривожності, покращення сну, полегшення соціалізації, припинення нав'язливого прокручування спогадів, посилення згасання травмуючих спогадів, покращення ясності мислення та загальну стабілізацію настрою [57, 59, 63–65, 68–72]. Пілотне ретроспективне дослідження 11 дорослих пацієнтів з ПТСР показало зниження тяжкості симптомів ПТСР на 28 % після 8 тижнів прийому перорального КБД, причому 91 % пацієнтів відчули покращення [74]. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження продемонструвало, що одноразова доза КБД (300 мг) зменшувала тривожність та когнітивні порушення, спричинені пригадуванням травматичної події, у пацієнтів з ПТСР, якщо травма не мала сексуального характеру [75]. Дослідження на мишах також підтвердили, що КБД зменшує симптоми, схожі на ПТСР, і порушує пам'ять про травматичний страх, незалежно від часу введення (до, під час або після повторного впливу) [76].

Профіль безпеки та побічні ефекти. КБД загалом добре переноситься та має низьку токсичність [21]. Побічні ефекти, як правило, легкі та дозозалежні, і можуть включати: зниження апетиту, діарею, сонливість, втому, порушення сну, а також підвищення печінкових трансаміназ (АЛТ і АСТ) при високих дозах (10–20 мг/кг/день) [22, 59, 64, 72]. Важливо, що КБД не викликає звикання або зміни свідомості [74].

5.1. Cannabidiol (CBD): Mechanisms of action, clinical data on efficacy and safety profile

Mechanism of action. Cannabidiol (CBD) is a non-psychoactive component of the cannabis plant, which distinguishes it from THC [57, 58]. Its mechanisms of action are complex and not fully understood, as CBD can affect more than 65 molecular targets in the body [72]. CBD modulates ECS activity without being a direct agonist of CB1 or CB2 receptors, but may act as a negative allosteric modulator of these receptors [22]. An important mechanism is its ability to increase the body's own cannabinoid levels by inhibiting the enzymes responsible for their breakdown, such as FAAH [68]. In addition, CBD activates TRPV1 receptors, which are involved in the regulation of pain, inflammation, and temperature sensitivity, and stimulates 5-HT1A serotonin receptors, which helps reduce anxiety, improve mood, and regulate sleep [73].

Effectiveness. Studies show that CBD has potential in supporting people with PTSD. It can reduce the intensity of flashbacks, nightmares, and excessive arousal [57, 59, 63–65, 68–72]. In clinical observations, patients reported reduced anxiety, improved sleep, easier socialization, cessation of intrusive replaying of memories, increased fading of traumatic memories, improved clarity of thinking, and overall mood stabilization [57, 59, 63–65, 68–72]. A pilot retrospective study of 11 adult patients with PTSD showed a 28 % reduction in PTSD symptom severity after 8 weeks of oral CBD administration, with 91 % of patients experiencing improvement [74]. A randomized placebo-controlled study demonstrated that a single dose of CBD (300 mg) reduced anxiety and cognitive impairment caused by recall of a traumatic event in patients with PTSD, provided the trauma was not sexual in nature [75]. Studies in mice have also confirmed that CBD reduces PTSD-like symptoms and disrupts traumatic fear memory, regardless of the timing of administration (before, during, or after re-exposure) [76].

Safety profile and side effects. CBD is generally well tolerated and has low toxicity [21]. Side effects are usually mild and dose-dependent and may include: decreased appetite, diarrhea, drowsiness, fatigue, sleep disturbances, and elevated liver transaminases (ALT and AST) at high doses (10–20 mg/kg/day) [22, 59, 64, 72]. Importantly, CBD does not cause addiction or alter consciousness [74].

5.2. Тетрагідроканабінол (ТГК) та синтетичні аналоги (Набілон): механізми дії, огляд клінічних досліджень, ефективність, побічні ефекти та ризики

Механізм дії. ТГК є основним психоактивним компонентом канабісу [77]. Він безпосередньо активує СВ1-рецептори в мозку, змінюючи роботу нейро-медіаторів, таких як дофамін, серотонін і глутамат, що викликає відчуття ейфорії та покращення настрою [77]. Також ТГК може зменшувати реактивність мигдалеподібного тіла на загрозові стимули, що є важливим для регуляції страху [78].

Ефективність. Деякі дослідження показують, що ТГК може сприяти засинанню, особливо у людей з безсонням [79]. У дослідженні 150 жителів Колорадо з ПТСР, учасники, які вживали канабіс (включаючи ТГК), у 2,57 разів частіше переставали відповідати критеріям ПТСР за DSM-5 порівняно з тими, хто не вживав канабіс [80]. Систематичний огляд також вказує, що медичні канабіноїди, включаючи ТГК, можуть покращувати загальні симптоми ПТСР і специфічні проблеми, такі як розлади сну та гіперзбудження [81]. Набілон, синтетичний аналог ТГК, показав позитивні результати у лікуванні симптомів, пов'язаних з ПТСР, зокрема, більшість учасників дослідження (72 %) повідомили про повне припинення або зменшення тяжкості рецидивних нічних кошмарів [82]. Також відзначалося покращення часу сну [83].

Побічні ефекти та ризики. ТГК може викликати ейфорію, тимчасове зниження тривожності (або її загострення при високих дозах), а також зміни у сприйнятті реальності, пам'яті та увазі [80]. Тривале вживання марихуани має негативні ефекти на короткотривалу, а потім і на довготривалу пам'ять, знижуючи когнітивні здібності [77]. Синтетичні канабіноїди, такі як Spice та K2, є вкрай токсичними, небезпечними та не використовуються в медичній практиці через сильніше зв'язування з рецепторами і недостатню кількість ферментів для їхнього метаболізму [84]. Загальні побічні ефекти ТГК та канабіноїдів можуть включати: запаморочення, сухість у роті, нудоту / блювання, втому, сонливість, втрату рівноваги, галюцинації, тривожність, кашель, знижену координацію, ейфорію, дезорієнтацію та сплутаність свідомості [84]. Хронічне вживання канабісу пов'язане з ризиком розвитку психозу (особливо у генетично вразливих осіб), депресії, суїцидальної поведінки, а також залежності з клінічно значущим синдромом відміни [85]. Довгострокова ефективність фармакологічного канабісу залишається під питанням, оскільки в деяких дослідженнях з часом

5.2. Tetrahydrocannabinol (THC) and synthetic analogues (Nabilone): Mechanisms of action, review of clinical studies, efficacy, side effects, and risks

Mechanism of action. THC is the main psychoactive component of cannabis [77]. It directly activates CB1 receptors in the brain, altering the action of neurotransmitters such as dopamine, serotonin, and glutamate, causing feelings of euphoria and improved mood [77]. THC may also reduce the amygdala's reactivity to threatening stimuli, which is important for regulating fear [78].

Effectiveness. Some studies show that THC may promote sleep, especially in people with insomnia [79]. In a study of 150 Colorado residents with PTSD, participants who used cannabis (including THC) were 2.57 times more likely to no longer meet the DSM-5 criteria for PTSD compared to those who did not use cannabis [80]. A systematic review also indicates that medical cannabinoids, including THC, may improve general PTSD symptoms and specific problems such as sleep disorders and hyperarousal [81]. Nabilone, a synthetic analogue of THC, has shown positive results in treating PTSD-related symptoms; in particular, the majority of study participants (72 %) reported a complete cessation or reduction in the severity of recurrent nightmares [82]. Improvements in sleep duration were also noted [83].

Side effects and risks. THC can cause euphoria, temporary reduction in anxiety (or its exacerbation at high doses), as well as changes in perception of reality, memory, and attention [80]. Long-term marijuana use has negative effects on short-term and then long-term memory, reducing cognitive abilities [77]. Synthetic cannabinoids, such as Spice and K2, are extremely toxic, dangerous, and not used in medical practice due to their stronger binding to receptors and insufficient enzymes for their metabolism [84]. Common side effects of THC and cannabinoids may include: dizziness, dry mouth, nausea/vomiting, fatigue, drowsiness, loss of balance, hallucinations, anxiety, coughing, impaired coordination, euphoria, disorientation, and confusion [84]. Chronic cannabis use is associated with a risk of developing psychosis (especially in genetically vulnerable individuals), depression, suicidal behavior, and dependence with clinically significant withdrawal syndrome [85]. The long-term efficacy of pharmacological cannabis remains questionable, as some studies have observed delayed negative effects over time,

спостерігалися відстрочені негативні наслідки, такі як депресивні епізоди, зловживання алкоголем, посилення інтрузій та випадки втрати самоконтролю [80].

Клінічні дослідження. Багато наявних досліджень ТГК є кореляційними та обсерваційними, з помітною нестачею великих рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) [86]. Хоча деякі РКД набілону показали обнадійливі результати щодо нічних кошмарів [82], необхідні додаткові контрольовані дослідження для підтвердження цих висновків [82]. Дослідження набілону (синтетичного аналога ТГК) у ветеранів з ПТСР (NCT03251326) наразі знаходиться в стадії «активне, не набирає» [87].

5.3. Інгібітори ферменту FAAH: Механізми дії та перспективи як ад'ювантної терапії для посилення згасання страху

Механізм дії. Інгібітори ферменту FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) є класом сполук, які підвищують рівень ендоканабіноїду анандаміду, оскільки FAAH відповідає за його розщеплення [88]. Підвищення рівня анандаміду може посилити відчуття благополуччя та модуляцію настрою, що є теоретично привабливим для лікування ПТСР [89].

Перспективи та результати досліджень. Доклінічні та клінічні дані свідчать, що інгібітори FAAH можуть мати анксиолітичні властивості та покращувати пам'ять про згасання страху [90]. Дослідження на щурах показали, що інгібітори FAAH зменшують тривожність, спричинену стресом [91]. Однак нещодавнє клінічне дослідження (NCT040382500) з інгібітором FAAH JNJ-42165279 у пацієнтів з ПТСР (N = 100) показало, що хоча інгібітор підвищував рівень АЕА, він не мав значного впливу на симптоми ПТСР або вторинні показники (депресія, тривога, якість сну) у поєднанні з інтернет-КБТ [92]. Це свідчить, що інгібування FAAH, можливо, не є релевантною ад'ювантною терапією для посилення КБТ при ПТСР.

Важливо чітко розрізняти канабідіол (КБД), тетрагідроканабінол (ТГК) та інгібітори FAAH. КБД, будучи непсихоактивним та модулюючим ЕКС, має інший профіль безпеки та механізм дії порівняно з ТГК, який є психоактивним агоністом CB1 [71, 84]. Інгібітори FAAH, у свою чергу, працюють за рахунок підвищення ендогенних канабіноїдів [92]. Це не просто різні речовини, а різні терапевтичні стратегії, що впливають на ЕКС різними шляхами. Розуміння цих відмінностей є ключовим для оцінки їхнього терапевтичного потенціалу і уникнення узагальнень щодо «канабісу» як єдиного лікувального засобу.

such as depressive episodes, alcohol abuse, increased intrusive thoughts, and loss of self-control [80].

Clinical studies. Many of the available studies on THC are correlational and observational, with a notable lack of large randomized controlled trials (RCTs) [86]. Although some RCTs of nabilone have shown promising results for nightmares [82], additional controlled studies are needed to confirm these findings [82]. A study of nabilone (a synthetic analog of THC) in veterans with PTSD (NCT03251326) is currently active but not recruiting [87].

5.3. FAAH inhibitors: Mechanisms of action and prospects as adjuvant therapy to enhance fear extinction

Mechanism of action. FAAH (Fatty Acid Amide Hydrolase) inhibitors are a class of compounds that increase levels of the endocannabinoid anandamide, as FAAH is responsible for its breakdown [88]. Increasing anandamide levels may enhance feelings of well-being and mood modulation, which is theoretically attractive for the treatment of PTSD [89].

Prospects and research results. Preclinical and clinical data suggest that FAAH inhibitors may have anxiolytic properties and improve fear extinction memory [90]. Studies in rats have shown that FAAH inhibitors reduce stress-induced anxiety [91]. However, a recent clinical trial (NCT040382500) with the FAAH inhibitor JNJ-42165279 in patients with PTSD (N = 100) showed that although the inhibitor increased AEA levels, it had no significant effect on PTSD symptoms or secondary outcomes (depression, anxiety, sleep quality) when combined with internet-based CBT [92]. This suggests that FAAH inhibition may not be a relevant adjuvant therapy to enhance CBT for PTSD.

It is important to clearly distinguish between cannabidiol (CBD), tetrahydrocannabinol (THC), and FAAH inhibitors. CBD, being non-psychoactive and modulating the ECS, has a different safety profile and mechanism of action compared to THC, which is a psychoactive CB1 agonist [71, 84]. FAAH inhibitors, in turn, work by increasing endogenous cannabinoids [92]. These are not just different substances, but different therapeutic strategies that affect the ECS in different ways. Understanding these differences is key to assessing their therapeutic potential and avoiding generalizations about «cannabis» as a single therapeutic agent.

Доклінічні дані переконливо свідчать про потенціал інгібіторів FAAH у посиленні згасання страху та зменшенні тривожності, що робить їх привабливою мішенню для ПТСР [93]. Однак нещодавні клінічні випробування показали відсутність значного ефекту на симптоми ПТСР, незважаючи на підвищення рівня анандаміду [92]. Цей парадокс вимагає подальшого дослідження. Можливі причини включають: недостатню дозу, відмінності у моделях захворювання (тварини проти людей), коморбідні стани, або те, що підвищення лише анандаміду може бути недостатнім для комплексного лікування ПТСР, яке включає безліч симптомів, що не повністю опосередковані лише цим шляхом. Це підкреслює складність трансляції доклінічних результатів у клінічну практику.

6. Порівняльна ефективність та безпека канабіноїдів проти стандартних методів лікування ПТСР

Оцінка терапевтичного потенціалу канабіноїдів вимагає порівняння їхньої ефективності та профілю безпеки зі стандартними, вже затвердженими методами лікування ПТСР.

6.1. Порівняння з психотерапією та затвердженими фармакологічними препаратами (CІЗЗС)

Психотерапія. Травмофокусуючі психотерапії, такі як пролонгована експозиційна терапія, вважаються першою лінією лікування ПТСР і послідовно демонструють свою ефективність [2, 4, 19, 29, 36]. Ці підходи спрямовані на подолання причини розладу та «архівування» травматичних спогадів, що є фундаментальним для одужання [19, 20].

CІЗЗС. Сертралін та пароксетин є препаратами першої лінії, схваленими FDA для лікування ПТСР [2]. Вони показали ефективність у короткострокових випробуваннях (6–12 тижнів) і здатні зменшувати частоту рецидивів при тривалому застосуванні [20]. Однак, їхня ефективність не завжди повна: показники відгуку рідко перевищують 60 %, а повна ремісія досягається менш ніж у 30 % пацієнтів [18, 19]. Крім того, CІЗЗС мають низку побічних ефектів, що обмежують їхнє використання, включаючи порушення сну, сонливість, сексуальну дисфункцію, збільшення маси тіла та симптоми відміни [20].

Канабіноїди. На відміну від CІЗЗС, канабідіол (КБД) має незначні побічні ефекти [21]. Дослідження на мишах показали, що КБД (10 мг/кг) ефективно полегшував симптоми, схожі на ПТСР, та порушував пам'ять про травматичний страх, незалежно від часу введення (до, під час або після повторного впливу) [76]. Натомість, сертралін (15 мг/кг) був

Preclinical data strongly suggest the potential of FAAH inhibitors to enhance fear extinction and reduce anxiety, making them an attractive target for PTSD [93]. However, recent clinical trials have shown no significant effect on PTSD symptoms despite increased anandamide levels [92]. This paradox requires further investigation. Possible reasons include: insufficient dosage, differences in disease models (animals vs. humans), comorbid conditions, or that an increase in anandamide alone may be insufficient for the complex treatment of PTSD, which involves multiple symptoms that are not entirely mediated by this pathway alone. This highlights the complexity of translating preclinical findings into clinical practice.

6. Comparative efficacy and safety of cannabinoids versus standard treatments for PTSD

Assessing the therapeutic potential of cannabinoids requires comparing their efficacy and safety profile with standard, already approved treatments for PTSD.

6.1. Comparison with psychotherapy and approved pharmacological agents (SSRIs)

Psychotherapy. Trauma-focused psychotherapies, such as prolonged exposure therapy, are considered the first line of treatment for PTSD and have consistently demonstrated their effectiveness [2, 4, 19, 29, 36]. These approaches aim to address the cause of the disorder and «archive» traumatic memories, which is fundamental to recovery [19, 20].

SSRIs. Sertraline and paroxetine are first-line drugs approved by the FDA for the treatment of PTSD [2]. They have been shown to be effective in short-term trials (6–12 weeks) and are capable of reducing the frequency of relapses with long-term use [20]. However, their effectiveness is not always complete: response rates rarely exceed 60 %, and complete remission is achieved in less than 30 % of patients [18, 19]. In addition, SSRIs have a number of side effects that limit their use, including sleep disturbances, drowsiness, sexual dysfunction, weight gain, and withdrawal symptoms [20].

Cannabinoids. Unlike SSRIs, cannabidiol (CBD) has few side effects [21]. Studies in mice have shown that CBD (10 mg/kg) effectively alleviated PTSD-like symptoms and disrupted traumatic fear memory, regardless of the timing of administration (before, during, or after re-exposure) [76]. In contrast, sertraline (15 mg/kg) was only effective when

ефективним лише при введенні безпосередньо перед поведінковим тестом [76]. КБД також продемонстрував здатність зменшувати консолідацію, відтворення та реконсолідацію пам'яті про травматичний страх, тоді як сертралін впливав лише на відтворення [76]. Це вказує на потенційно ширший спектр дії КБД на процеси пам'яті, пов'язані з травмою.

6.2. Роль канабіноїдів як допоміжної терапії

Важливо підкреслити, що канабіноїди не позиціонуються як заміна існуючим, доведеним методам лікування ПТСР (психотерапія, СІЗЗС), а скоріше як потенційні ад'ювантні засоби [74, 79, 81, 84]. Це розуміння ґрунтується на обмеженості поточних доказів щодо самостійної ефективності канабіноїдів порівняно із «золотим стандартом» рандомізованих контрольованих досліджень для СІЗЗС [20] та психотерапії. Однак, з огляду на значний відсоток пацієнтів, які не реагують на стандартне лікування або мають непереносимі побічні ефекти [18, 19], канабіноїди можуть заповнити цю прогалину, покращуючи якість життя та зменшуючи симптоми, які погано контролюються іншими засобами (наприклад, нічні кошмари, тривожність) [79].

Дослідження показують, що вживання канабісу під час терапії ПТСР може не перешкоджати лікуванню, а травмофокусуючі методи залишаються ефективними навіть для тих, хто вживає канабіс [94]. Це є важливим висновком для клінічної практики, оскільки раніше існували побоювання, що вживання канабісу може знижувати прихильність до терапії або погіршувати її результати.

Канабіноїдні медичні продукти (КМП) можуть відігравати роль у задоволенні незадоволених потреб у лікуванні, особливо у пацієнтів з коморбідною депресією, де КМП показали більшу ефективність у зменшенні симптоматики ПТСР [22]. Це є значним досягненням, оскільки коморбідна депресія часто знижує ефективність травмофокусуючої психотерапії. Якщо канабіноїди можуть одночасно впливати на симптоми депресії та ПТСР, це вказує на їхній потенціал як «трансдіагностичних» засобів, що можуть бути ефективними для перехресних симптомів, які є спільними для обох розладів [22]. Це відкриває шлях для персоналізованої медицини, де лікування обирається з урахуванням усього спектру симптомів пацієнта, а не лише основного діагнозу.

Для наочного порівняння основних терапевтичних підходів до лікування ПТСР, включаючи їхні механізми, статус, ефективність, побічні ефекти та рівень доказовості, наведено Таблицю 2 [4, 7, 22, 57,

administered immediately before the behavioral test [76]. CBD also demonstrated the ability to reduce the consolidation, retrieval, and reconsolidation of traumatic fear memories, whereas sertraline only affected retrieval [76]. This indicates a potentially broader spectrum of action of CBD on trauma-related memory processes.

6.2. Role of cannabinoids as adjunctive therapy

It is important to emphasize that cannabinoids are not positioned as a replacement for existing, proven treatments for PTSD (psychotherapy, SSRIs), but rather as potential adjuvants [74, 79, 81, 84]. This understanding is based on the limited current evidence regarding the standalone efficacy of cannabinoids compared to the «gold standard» of randomized controlled trials for SSRIs [20] and psychotherapy. However, given the significant percentage of patients who do not respond to standard treatment or have intolerable side effects [18, 19], cannabinoids may fill this gap by improving quality of life and reducing symptoms that are poorly controlled by other means (e.g., nightmares, anxiety) [79].

Studies show that cannabis use during PTSD therapy may not interfere with treatment, and trauma-focused techniques remain effective even for those who use cannabis [94]. This is an important finding for clinical practice, as there have been concerns that cannabis use may reduce adherence to therapy or worsen outcomes.

Cannabinoid medical products (CMPs) may play a role in meeting unmet treatment needs, particularly in patients with comorbid depression, where CMPs have shown greater effectiveness in reducing PTSD symptoms [22]. This is a significant achievement, as comorbid depression often reduces the effectiveness of trauma-focused psychotherapy. If cannabinoids can simultaneously affect symptoms of depression and PTSD, this indicates their potential as «transdiagnostic» agents that may be effective for cross-symptoms common to both disorders [22]. This paves the way for personalized medicine, where treatment is chosen based on the patient's full range of symptoms, not just the primary diagnosis.

For a visual comparison of the main therapeutic approaches to PTSD treatment, including their mechanisms, status, efficacy, side effects, and level of evidence, see Table 2 [4, 7, 22, 57, 59, 62, 64,

Таблиця 2
Порівняння терапевтичних підходів до лікування ПТСР
Table 2
Comparison of therapeutic approaches to treating PTSD

Терапевтичний підхід Therapeutic approach	Основний механізм Basic mechanism	Затвердження / Статус Approval / Status	Заявлена ефективність Declared effectiveness	Основні побічні ефекти/ризики Main side effects/risks	Рівень доказовості Level of evidence
Психотерапія (травмофокусована)	Переробка та «архівування» травматичних спогадів, згасання страху	Перша лінія лікування	Висока, подолання причин розладу	Високий рівень відмови від лікування (25 %), відсів	Високий (багато РҚД)
Psycho therapy (trauma-focused)	Processing and «archiving» traumatic memories, fading fear	First line treatment	High, overcoming causes of disorder	High level of refusal from treatment (25 %), dropout	High (many RCD)
СИЗС (сертралін / сароксетин)	Модуляція зворотного захоплення серотоніну	FDA схвалено, перша лінія фармакотерапії	Відлук <60 %, повна ремісія <30 %; зменшення гіпербудження, тривожності, депресії (до 6 тижнів)	Порушення сну, сонливість, сексуальна дисфункція, збільшення ваги, симптоми відміни	Високий (багато РҚД)
SSRI (sertraline / paxil)	Modulation of serotonin uptake	FDA approved, first line pharmacotherapy	Feedback <60 %, complete remission <30 %; reduction hyperactivity, anxiety, depression (up to 6 weeks)	Sleep disturbances, drowsiness, sexual dysfunction, weight gain, withdrawal symptoms	High (multiple RCD)
Канабідіол (КБД)	Модуляція ЕКС (непряма), інгібування FAAH, активація TRPV1/5-HT1A	Досліджується, допоміжна терапія	Зменшення флешбеків, нічних кошмарів, тривожності; покращення сну, настрою; посилення згасання страху	Легкі, дозозалежні: сонливість, діарея, зниження апетиту; низька токсичність, непсихоактивний	Помірний (пілотні РҚД, обсерваційні)
Cannabidiol (CBD)	ECS modulation (indirect), FAAH inhibition, TRPV1/5-HT1A activation	Under investigation, adjunct therapy	Reduction of flashbacks, nightmares, anxiety; improved sleep, mood; intensification of fear fading	Mild, dose-dependent: drowsiness, diarrhea, decreased appetite; low toxicity, non-psychoactive	Moderate (pilot RCTs, observational)
Тетрагідроканабінол (ТТК) / набілон	Пряма активація CB1-рецепторів	Досліджується, допоміжна терапія (набілон)	Зменшення симптомів ПТСР (змішані дані), покращення сну, зменшення нічних кошмарів (набілон)	Психоактивність, порушення пам'яті, ризик психозу, залежності; сухість у роті, запаморочення, нудота	Низький (обсерваційні, кореляційні, обмежені РҚД)
Tetrahydrocannabinol (THC)/nabilone	Direct activation of CB1 receptors	Under investigation, adjunct therapy (nabilone)	Reduction of PTSD (mixed data), improved sleep, reduction of nightmares (nabilone)	Psychoactivity, memory impairment, risk of psychosis, addiction; dry mouth, dizziness, nausea	Low (observational, correlational, limited RCT)

59, 62, 64, 67, 71, 72, 74, 79–84, 92, 94, 95, 97–99]. Зведені клінічні докази щодо можливостей застосування медичного канабісу при нейропсихіатричних станах, пов’язаних з військовою службою, продемонстровані в Таблиці 3 [4, 7, 22, 57, 59, 62, 64, 67, 71, 72, 74, 79–84, 92, 94, 95, 97–99].

67, 71, 72, 74, 79–84, 92, 94, 95, 97–99]. The summary of clinical evidence on the potential use of medical cannabis for neuropsychiatric conditions associated with military service is shown in Table 3 [4, 7, 22, 57, 59, 62, 64, 67, 71, 72, 74, 79–84, 92, 94, 95, 97–99].

Таблиця 3
Зведення клінічних доказів щодо медичного канабісу при станах, пов’язаних з військовою службою
Table 3
Summary of clinical evidence on medical cannabis for conditions related to military service

Стан Condition	Ключові канабіноїди (ТТК, КБД, збалансований) Key cannabinoids (THC, CBD, balanced)	Основні терапевтичні ефекти Main therapeutic effects	Сила доказів (сильна, помірна, нові) Strength of evidence (strong, moderate, new)	Відповідні положення Relevant provisions
Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) Post-traumatic stress disorder (PTSD)	ТТК, КБД, збалансований THC, CBD, balanced	Зменшення тривог, гіперзбудження, покращення сну, регуляція страху Reduction of anxiety, hyperarousal, improved sleep, regulation of fear	Помірна, зростаюча Moderate, increasing	Визнано Recognized
Хронічний біль (нейропатичний, опорно-руховий) Chronic pain (neuropathic, musculoskeletal)	ТТК, КБД, збалансований THC, CBD, balanced	Зменшення болю, протизапальна дія, зменшення потреби в опіоїдах Pain reduction, anti-inflammatory effect, reduced need for opioids	Сильна (для деяких форм), помірна Severe (for some forms), moderate	Дозволено Законом України від 21.12.2023 № 3528-IX; визнано МОЗ Allowed by the Law of Ukraine dated 21.12.2023 No. 3528-IX; recognized by the Ministry of Health
Тривога та депресія Anxiety and depression	КБД, збалансований CBD, balanced	Анкіолітичні, антидепресивні ефекти Anxiolytic, antidepressant effects	Помірна Moderate	Часто супутні ПТСР Often associated with PTSD
Розлади сну Sleep disorders	ТТК, КБД, збалансований THC, CBD, balanced	Покращення тривалості та якості Improvement in duration and quality	Помірна Moderate	Часто супутні ПТСР та болю Often associated with PTSD and pain
Черепно-мозкова травма (ЧМТ) Traumatic brain injury (TBI)	КБД, ТТК CBD, THC	Нейропро-текторні властивості, управління симптомами (головний біль, розлади сну) Neuroprotective properties, symptom management (headache, sleep disorders)	Нові New	Потенційний напрямок дослідження Potential research direction
Онкологічні захворювання (симптоми) Oncological diseases (symptoms)	ТТК, КБД THC, CBD	Зменшення нудоти, стимуляція апетиту, полегшення Reduction of nausea, appetite stimulation, relief	Сильна (для деяких симптомів) Strong (for some symptoms)	Дозволено Законом України від 21.12.2023 № 3528-IX Allowed by the Law of Ukraine dated 21.12.2023 No. 3528-IX
Епілепсія Epilepsy	КБД CBD	Протисудомна дія Anticonvulsant effect	Сильна (для деяких форм) Strong (for some forms)	– « – – « –
Розсіяний склероз Multiple sclerosis	ТТК, КБД THC, CBD	Зменшення спастичності та болю Reduction of spasticity and pain	Сильна Strong	– « – – « –



7. Виклики та майбутні напрямки досліджень ендоканабіноїдної терапії ПТСР

Незважаючи на обнадійливі попередні дані та зростаючий інтерес до ендоканабіноїдної терапії ПТСР, її подальший розвиток стикається зі значними викликами, які вимагають вирішення для повного інтегрування цих підходів у клінічну практику.

7.1. Регуляторні бар'єри та обмеження у проведенні клінічних випробувань

Одним з найсуттєвіших перешкод є федеральний статус канабісу. У США канабіс залишається контрольованою речовиною Списку I, що означає високий потенціал зловживання, відсутність прийнятого медичного використання та відсутність прийнятої безпеки під медичним наглядом [96]. Цей статус створює значні перешкоди для проведення високоякісних клінічних досліджень.

Існує також проблема «єдиного джерела» для дослідницького канабісу. У США Національний інститут зловживання наркотиками (NIDA) є єдиним джерелом дослідницької марихуани з 1968 року [96]. Це обмежує доступ дослідників до різноманітних продуктів, доступних у штатах, де канабіс легалізований, і не дозволяє вивчати реальні продукти, які споживають пацієнти. Суперечливі федеральні та державні норми ще більше ускладнюють дослідження через неможливість доступу до легальних у штаті продуктів, відсутність стандартизації та контролю якості канабісу та продуктів з нього, а також відсутність національного нагляду [96]. Складність самої рослини канабіс, яка містить понад 100 канабіноїдів та інші компоненти, також ускладнює розробку сліпих, контрольованих досліджень [96].

Загальні обмеження наявних досліджень включають їхній обсерваційний характер, малі розміри вибірки та відсутність адекватних контрольних груп, що обмежує можливість робити остаточні висновки щодо ефективності та безпеки [97].

Статус канабісу як речовини Списку I [96] не є просто бюрократичною перешкодою; це фундаментальне гальмо для проведення високоякісних клінічних досліджень. Обмеження доступу до різноманітних продуктів [96], відсутність стандартизації та складнощі з отриманням фінансування [96] безпосередньо призводять до дефіциту рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які є «золотим стандартом» доказової медицини [97]. Ця ситуація створює замкнене коло: без достатніх доказів неможливо змінити регуляторний статус, а без зміни статусу важко отримати достатні докази. Це має ширші наслідки

7. Challenges and future directions for endocannabinoid therapy for PTSD

Despite promising preliminary data and growing interest in endocannabinoid therapy for PTSD, its further development faces significant challenges that need to be addressed in order to fully integrate these approaches into clinical practice.

7.1. Regulatory barriers and restrictions on clinical trials

One of the most significant barriers is the federal status of cannabis. In the US, cannabis remains a Schedule I controlled substance, which means it has a high potential for abuse, no accepted medical use, and no accepted safety under medical supervision [96]. This status creates significant barriers to conducting high-quality clinical research.

There is also the issue of a «single source» for research cannabis. In the US, the National Institute on Drug Abuse (NIDA) has been the sole source of research marijuana since 1968 [96]. This limits researchers' access to the variety of products available in states where cannabis is legal and prevents them from studying the actual products that patients consume. Conflicting federal and state regulations further complicate research due to the inability to access state-legal products, the lack of standardization and quality control of cannabis and cannabis products, and the lack of national oversight [96]. The complexity of the cannabis plant itself, which contains over 100 cannabinoids and other components, also complicates the design of blinded, controlled studies [96].

Common limitations of existing studies include their observational nature, small sample sizes, and lack of adequate control groups, which limits the ability to draw definitive conclusions about efficacy and safety [97].

Cannabis' status as a Schedule I substance [95] is not simply a bureaucratic obstacle; it is a fundamental barrier to conducting high-quality clinical research. Restrictions on access to a variety of products [96], lack of standardization, and difficulties in obtaining funding [96] directly lead to a shortage of randomized controlled trials (RCTs), which are the «gold standard» of evidence-based medicine [97]. This situation creates a vicious circle: without sufficient evidence, it is impossible to change the regulatory status, and without a change in status, it is difficult to obtain sufficient evidence.

для громадського здоров'я, оскільки пацієнти можуть звертатися до нерегульованих джерел, а клініцисти не мають чітких рекомендацій, що може призвести до неоптимального лікування та потенційних ризиків.

7.2. Необхідність рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень та довгострокових даних

Для підтвердження ефективності та безпеки каннабіноїдів у лікуванні ПТСР є критично важливою наявність великих, подвійних сліпих, плацебо-контрольованих РКД [21]. Наразі докази РКД щодо лікарських засобів на основі канабісу є недостатніми для широкого застосування [2, 84].

Існує нагальна потреба у довгострокових даних щодо ефективності та безпеки каннабіноїдної терапії, оскільки деякі дослідження вказують на можливі відстрочені негативні наслідки при тривалому вживанні, такі як посилення симптомів або розвиток інших проблем [85]. Майбутні дослідження повинні не лише оцінювати зменшення симптомів ПТСР, а й досліджувати ширший спектр клінічно важливих результатів, таких як якість життя, соціальне функціонування та повернення до роботи [21]. Крім того, необхідно ретельно враховувати коморбідні стани, зокрема розлад вживання канабісу (РВК), оскільки його наявність може ускладнювати лікування та впливати на загальні результати терапії [59].

7.3. Перспективи розробки нових сполук та підходів персоналізованої медицини

Майбутні напрямки досліджень зосереджені на розробці більш цільових і безпечних підходів до модуляції ЕКС.

► *Таргетування 2-АГ.* Дослідження показують, що 2-АГ є ключовим регулятором узагальнення страху, і його дефіцит може бути ендотипом, пов'язаним із травмою. Це робить 2-АГ потенційною мішенню для нових терапій тривожних розладів та ПТСР [61]. Майбутні дослідження продовжать вивчати сигналізацію каннабіноїдів у різних підтипах нейронів та механізми, що опосередковують узагальнення страху, з метою розробки більш точних терапевтичних стратегій [61].

► *Селективні агоністи CB2-рецепторів.* Доклінічні дослідження показали, що селективна активація не психоактивного CB2-рецептора може зменшувати нейропатологію при різних нейропсихіатричних та нейродегенеративних захворюваннях [97]. Це може бути перспективним напрямком для розробки терапій, які забезпечують терапевтичний ефект без психоактивних властивостей ТГК.

This has broader implications for public health, as patients may turn to unregulated sources and clinicians lack clear recommendations, which can lead to suboptimal treatment and potential risks.

7.2. Need for randomized placebo-controlled trials and long-term data

Large, double-blind, placebo-controlled randomized controlled trials (RCTs) are critical to confirm the efficacy and safety of cannabinoids in the treatment of PTSD [21]. Currently, RCT evidence for cannabis-based medicines is insufficient for widespread use [2, 84].

There is an urgent need for long-term data on the efficacy and safety of cannabinoid therapy, as some studies suggest possible delayed adverse effects with prolonged use, such as worsening symptoms or the development of other problems [85]. Future studies should not only assess the reduction of PTSD symptoms, but also investigate a broader range of clinically important outcomes, such as quality of life, social functioning, and return to work [21]. In addition, comorbid conditions, particularly cannabis use disorder (CUD), should be carefully considered, as its presence may complicate treatment and affect overall treatment outcomes [59].

7.3. Prospects for the development of new compounds and personalized medicine approaches

Future research directions focus on developing more targeted and safer approaches to modulating the ECS.

► *Targeting 2-AG.* Research shows that 2-AG is a key regulator of fear generalization, and its deficiency may be an endophenotype associated with trauma. This makes 2-AG a potential target for new therapies for anxiety disorders and PTSD [61]. Future studies will continue to explore cannabinoid signaling in different subtypes of neurons and the mechanisms mediating fear generalization, with the goal of developing more precise therapeutic strategies [61].

► *Selective CB2 receptor agonists.* Preclinical studies have shown that selective activation of the non-psychoactive CB2 receptor can reduce neuropathology in various neuropsychiatric and neurodegenerative diseases [98]. This may be a promising avenue for developing therapies that provide therapeutic effects without the psychoactive properties of THC.

► *Інгібітори FAAH*. Незважаючи на змішані клінічні результати, доклінічні дані все ще підтримують гіпотезу, що інгібітори FAAH можуть бути корисними для управління ПТСР, підвищуючи рівень ендogenous анандаміду [93]. Це підкреслює потребу в подальших, більш ретельних дослідженнях для з'ясування їхньої ролі.

► *Персоналізована медицина*. Враховуючи, що люди мають різні вроджені рівні ендоканнабіноїдів та чутливість, які впливають на реакцію на стрес та травму [68], підхід «персоналізованої медицини» може стати ключовим для оптимізації канабіноїдної терапії [98]. Це передбачає ретельне зважування потенційних переваг і несприятливих наслідків для кожної окремої людини, адаптуючи лікування до її унікального біологічного та клінічного профілю.

Змішані результати досліджень цільного канабісу [99] та його потенційні ризики [85] вказують на необхідність переходу від простого використання «медичної марихуани» до більш цільових підходів. Майбутні напрямки досліджень [61] зосереджені на розумінні конкретних механізмів ЕКС (наприклад, роль 2-АГ у згасанні страху, селективна активація CB2) та розробці нових сполук або модифікації існуючих (наприклад, FAAH інгібіторів), які можуть забезпечити терапевтичний ефект з меншими побічними явищами. Це відображає зрілість у підході до фармакотерапії, де замість «одного розміру для всіх» шукають точніші, персоналізовані рішення, що враховують індивідуальні біологічні особливості пацієнта та специфіку його симптомів ПТСР.

ОБГОВОРЕННЯ ТА ВИСНОВКИ

Сьогодні пошук різноманітних (біохімічних, нейрофізіологічних, нейровізуалізаційних, генетичних та епігенетичних тощо) біомаркерів психічних розладів є актуальним та важливим науковим завданням. Українська держава впродовж останніх десятиліть стикається з безпрецедентними викликами, пов'язаними з необхідністю реагування на численні надзвичайні ситуації техногенного, соціально-політичного та військового характеру. Прикладами таких ситуацій є Чорнобильська катастрофа з наявністю численних контингентів постраждалих (УЛНА, евакуйовані та мешканці радіоактивно забруднених територій тощо), і тривала військова агресія з боку російської федерації, яка триває вже понад 10 років з трансформацією від непрямой гібридної війни (proxy war) до повномасштабного військового вторгнення. Вищезазначене неминуче викликає ексцес нервово-психічних розладів в українській популяції, зокрема ПТСР.

► *FAAH inhibitors*. Despite mixed clinical results, preclinical data still support the hypothesis that FAAH inhibitors may be useful for managing PTSD by increasing endogenous anandamide levels [93]. This highlights the need for further, more rigorous studies to clarify their role.

► *Personalized medicine*. Given that individuals have different innate endocannabinoid levels and sensitivities that influence their response to stress and trauma [68], a «personalized medicine» approach may be key to optimizing cannabinoid therapy [98]. This involves carefully weighing the potential benefits and adverse effects for each individual, tailoring treatment to their unique biological and clinical profile.

Mixed results from studies of whole cannabis [99] and its potential risks [85] point to the need to move from the simple use of «medical marijuana» to more targeted approaches. Future research directions [61] focus on understanding specific ECS mechanisms (e. g., the role of 2-AG in fear extinction, selective activation of CB2) and developing new compounds or modifying existing ones (e. g., FAAH inhibitors) that may provide therapeutic effects with fewer side effects. This reflects a mature approach to pharmacotherapy, where instead of a «one size fits all» approach, more precise, personalized solutions are sought that take into account the individual biological characteristics of the patient and the specifics of their PTSD symptoms.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Today, the search for various (biochemical, neurophysiological, neuroimaging, genetic and epigenetic, etc.) biomarkers of mental disorders is an urgent and important scientific task. Over the past decades, the Ukrainian state has been facing unprecedented challenges related to the need to respond to numerous man-made, socio-political and military emergencies. Examples of such situations are the Chernobyl disaster with numerous contingents of victims (liquidators, evacuees and residents of radiation-contaminated areas, etc.), and the ongoing military aggression by the Russian Federation, which has been going on for more than 10 years with the transformation from an indirect hybrid war (proxy war) to a full-scale military invasion. All the above inevitably causes an excess of neuropsychiatric disorders in the Ukrainian population, including PTSD.

Багато в чому «український контекст» даної ситуації є унікальним з огляду на значну тривалість та синергічність дії психотравмуючих факторів. Це потребує критичного та обережного підходу до екстраполяції результатів наукових досліджень з вивчення механізмів та біомаркерів психічних розладів (зокрема, ПТСР), проведених в західних країнах (США, Велика Британія тощо) на українську популяцію. Наприклад, основний пул сучасної доказової бази з вивчення ПТСР серед військових формувалася з досліджень американських комбатантів, які брали участь у військових операціях у В'єтнамі, Іраку (Gulf War, Operation Iraqi Freedom) та Афганістані (Operation Enduring Freedom, Resolute Support Mission). Більшість з них знаходилися під впливом стресогенних чинників відносно недовго (тижні, місяці), на відміну від українських військових, багато з яких беруть участь у бойових діях та зазнають дії комплексу несприятливих стресових та екологічних факторів впродовж багатьох років. Що стосується цивільного населення, то відмінність між травматичними сценаріями у країнах Заходу та в Україні є очевидною. Вивчення ПТСР у західних країнах було переважно сконцентровано на особах, які зазнавали типових психологічних травм мирного часу: міжособистісної травми, впливу стихійних лих чи техногенних аварій, були свідками терористичних актів тощо. Тоді як цивільне населення України впродовж тривалого часу масово піддається впливу саме стресових факторів, пов'язаних з війною (war-related stressors): перебування в зоні бойових дій (безпосереднє спостереження обстрілів, вибухів, руйнувань, поранень та загибелі інших людей), окупація (перебування в умовах постійної небезпеки та загрози фізичного та психологічного насильства з боку російської окупаційної влади та військових, втрата свободи та відчуття контролю над власним життям), втрата житла або майна (наслідки руйнувань, вимушене переміщення, статус біженця або внутрішньо переміщеної особи), загроза загибелі або втрати майна внаслідок тривалих ракетно-дронових обстрілів великих міст України.

Таким чином, необхідність впровадження масових скринінгових програм на наявність нейропсихіатричних розладів і перспективність проведення сучасних доказових досліджень на найвищому методологічному рівні з пошуку біомаркерів психічних розладів, розробки новітніх методів їх лікування та реабілітації в українських когортах військових та цивільних осіб є безумовною. З урахуванням того факту, що впливу травмуючого стресу в Україні щод-

In many respects, the «Ukrainian context» of this situation is unique, given the considerable duration and synergistic effect of psychotraumatic factors. This requires a critical and cautious approach to extrapolating the results of research on the mechanisms and biomarkers of mental disorders (including PTSD) conducted in Western countries (the United States, the United Kingdom, etc.) to the Ukrainian population. For example, the main pool of modern evidence on PTSD among the military was formed from studies of American combatants who participated in military operations in Vietnam, Iraq (Gulf War, Operation Iraqi Freedom) and Afghanistan (Operation Enduring Freedom, Resolute Support Mission). Most of them were exposed to stressors for a relatively short time (weeks, months), unlike the Ukrainian military, many of whom have been involved in combat operations and exposed to a range of adverse stress and environmental factors for many years. As for the civilian population, the difference between traumatic scenarios in Western countries and in Ukraine is obvious. The study of PTSD in Western countries has mainly focused on individuals who have been exposed to typical peacetime traumas: interpersonal trauma, exposure to natural and man-made accidents, witnessing terrorist acts, etc. At the same time, the civilian population of Ukraine has been massively exposed to war-related stressors for a long time: staying in the war zone (direct observation of shelling, explosions, destruction, injuries and deaths of other people), occupation (being in constant danger and threat of physical and psychological violence by the Russian occupation authorities and military), loss of freedom and sense of control over one's life, loss of housing or property (consequences of destruction, forced displacement, refugee or internally displaced person status), threat of death or loss of property as a result of prolonged missile and drone attacks on major cities of Ukraine.

Thus, the need to introduce mass screening programmes for neuropsychiatric disorders and the prospects for conducting modern evidence-based research at the highest methodological level to find biomarkers of mental disorders, develop new methods of their treatment and rehabilitation in Ukrainian cohorts of military and civilians are undeniable. Given the fact that millions of people in Ukraine are exposed to traumatic stress every

ня зазнають мільйони людей, цілком можливою є швидке досягнення високої статистичної потужності поперечних (cross-sectional) досліджень, а також формування когорт для подальшого довготривалого спостереження та моніторингу, що є запорукою надійної доказової бази. Їхні результати сприятимуть покращенню наших знань про механізми та патоморфоз психічних розладів (зокрема ПТСР), нададуть змогу розробити ефективніші методи їх профілактики та лікування.

Важливим і перспективним науковим напрямком є дослідження нейробиологічних систем людини, залучених до патогенезу ПТСР, оскільки з'ясування ролі їхніх дисфункцій у виникненні та перебігу ПТСР може сприяти виявленню нових терапевтичних мішеней та розробці лікувальних методів, які на них спрямовані. Ендоканабіноїдна система відіграє критичну роль у регуляції стресу, емоцій та пам'яті, і її дисфункція є ключовим елементом патофізіології ПТСР. Зміни в рівнях ендоканабіноїдів, таких як анандамід та 2-арахідонілгліцерин, а також в активності рецепторів CB1, асоціюються з порушенням згасання страху, консолідацією травматичних спогадів та емоційною дисрегуляцією, що підкреслює концепцію клінічного дефіциту ендоканабіноїдів як важливого чинника у розвитку ПТСР.

Канабіноїди, зокрема канабідіол (КБД) та тетрагідроканабінол (ТГК) з його синтетичними аналогами (набілон), демонструють терапевтичний потенціал у полегшенні симптомів ПТСР, таких як флешбеки, нічні кошмари, тривожність та порушення сну. КБД, будучи непсихоактивним, має сприятливий профіль безпеки та демонструє багатообіцяючі результати, зокрема у посиленні згасання страху та стабілізації настрою. ТГК може бути ефективним у зменшенні деяких симптомів, проте пов'язаний зі значними психоактивними ефектами та ризиками, включаючи порушення пам'яті та потенційну залежність. Інгібітори ферменту FAAH, що підвищують рівень ендogenous анандаміду, є перспективним напрямком, хоча останні клінічні випробування виявили змішані результати, що потребує подальшого з'ясування їхньої ролі.

Важливо зазначити, що канабіноїди не є заміною існуючим, доведеним методам лікування ПТСР (психотерапії та СИЗС), але можуть слугувати цінною допоміжною терапією. Вони особливо перспективні для пацієнтів, які не реагують на стандартні підходи або мають коморбідні стани, такі як депресія, де канабіноїдні медичні продукти можуть забезпечити додаткове полегшення симптомів.

day, it is quite possible to quickly achieve high statistical power of cross-sectional studies, as well as the formation of cohorts for further long-term follow-up and monitoring, which is the key to a reliable evidence base. Their results will contribute to improving our knowledge of the mechanisms and pathomorphosis of mental disorders (including PTSD) and will allow us to develop more effective methods of prevention and treatment.

An important and promising area of research is the study of human neurobiological systems involved in the pathogenesis of PTSD, as clarifying the role of their dysfunctions in its onset and course may help identify new therapeutic targets and develop therapeutic methods that target them. The endocannabinoid system plays a critical role in the regulation of stress, emotions, and memory, and its dysfunction is a key element in the pathophysiology of post-traumatic stress disorder (PTSD). Alterations in the levels of endocannabinoids such as anandamide and 2-arachidonylglycerol, as well as CB1 receptor activity, are associated with impaired fear extinction, consolidation of traumatic memories, and emotional dysregulation, which underscores the concept of clinical endocannabinoid deficiency as an important factor in the development of PTSD.

Cannabinoids, in particular cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (THC) with its synthetic analogues (nabilone), show therapeutic potential in alleviating PTSD symptoms such as flashbacks, nightmares, anxiety and sleep disturbances. CBD, being non-psychoactive, has a favorable safety profile and shows promising results, particularly in enhancing fear extinction and mood stabilization. THC may be effective in reducing some symptoms, but is associated with significant psychoactive effects and risks, including memory impairment and potential dependence. FAAH enzyme inhibitors, which increase endogenous anandamide levels, are a promising avenue, although recent clinical trials have shown mixed results, requiring further elucidation of their role.

It is important to note that cannabinoids are not a substitute for existing, proven treatments for PTSD (psychotherapy and SSRIs), but can serve as a valuable adjunctive therapy. They are particularly promising for patients who do not respond to standard approaches or have comorbid conditions such as depression, where cannabinoid medical products can provide additional symptom relief.

Незважаючи на зростаючий інтерес та обладдйливі попередні дані, дослідження ендоканабіноїдної терапії ПТСР стикаються зі значними викликами, включаючи регуляторні бар'єри, які гальмують проведення високоякісних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, а також потребу у довгострокових даних щодо ефективності та безпеки. Майбутні напрямки досліджень включають розробку нових, більш цільових сполук, що модулюють ЕКС (наприклад, через таргетування 2-АГ або селективну активацію CB2-рецепторів), та застосування підходів персоналізованої медицини для оптимізації лікування з урахуванням індивідуальних біологічних особливостей пацієнта. Продовження ретельних, науково обґрунтованих досліджень є критично важливим для повного розуміння потенціалу та обмежень ендоканабіноїдів у лікуванні ПТСР, що дозволить інтегрувати їх у клінічну практику на основі доказової медицини.

Фінансування

Робота виконана в структурі фундаментальної науково-дослідної роботи Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України», шифр 662 «Дослідити порушення нервової системи, психіки та поведінки у опромієних і неопромієних осіб при різних психотравмуючих умовах» на замовлення Національної академії медичних наук України.

Інформація про конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). 2013. URL: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги. Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації : Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1265 від 19 липня 2024 року. Київ, 2024. 80 с. URL: [1265_19072024_ykpm_d_ptsr_dod.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/1265_19072024_ykpm_d_ptsr_dod.pdf)
3. The neural circuits and molecular mechanisms underlying fear dysregulation in posttraumatic stress disorder / J. Iqbal, G. D. Huang, Y. X. Xue et al. *Front. Neurosci.* 2023. Vol. 17. P. 1281401. DOI: 10.3389/fnins.2023.1281401.
4. Treatment of posttraumatic stress disorder: A state-of-the-art review / L. Burbach, S. Bremault-Phillips, M. J. Nijdam et al. *Curr. Neuropharmacol.* 2024. Vol. 22, no. 4. P. 557-635. DOI: 10.2174/1570159X21666230428091433.

Despite the growing interest and encouraging preliminary data, research into endocannabinoid therapy for PTSD faces significant challenges, including regulatory barriers that inhibit the conduct of high-quality randomised placebo-controlled trials, as well as the need for long-term efficacy and safety data. Future areas of research include the development of new, more targeted compounds that modulate ECS (e.g., through 2-AG targeting or selective CB2 receptor activation) and the use of personalised medicine approaches to optimise treatment based on individual patient biology. Continued rigorous, evidence-based research is critical to fully understand the potential and limitations of endocannabinoids in the treatment of PTSD, which will allow for their integration into evidence-based clinical practice.

Funding

The work was carried out as part of the fundamental research work of the State Institution «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology, and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», code 662 «To investigate disorders of the nervous system, psyche, and behavior in irradiated and non-irradiated individuals under various psychotraumatic conditions» commissioned by the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.
2. Ministry of Health of Ukraine. [Unified clinical protocol «Acute stress reaction. Post-traumatic stress disorder. Adaptation disorder.» Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1265 dated July 19, 2024]. 2024. [cited 2025 Aug 08]. 80 p. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/07/1265_19072024_ykpm_d_ptsr_dod.pdf.
3. Iqbal J, Huang GD, Xue YX, Yang M, Jia XJ. The neural circuits and molecular mechanisms underlying fear dysregulation in posttraumatic stress disorder. *Front Neurosci.* 2023;17:1281401. doi: 10.3389/fnins.2023.1281401.
4. Burbach L, Bremault-Phillips S, Nijdam MJ, McFarlane A, Vermetten E. Treatment of posttraumatic stress disorder: a state-of-the-art review. *Curr Neuropharmacol.* 2024;22(4):557-635. doi: 10.2174/1570159X21666230428091433.

5. Vallejo-Martin M., Sanchez Sancha A., Canto J. M. Refugee women with a history of trauma: gender vulnerability in relation to post-traumatic stress disorder. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. Vol. 18, no. 9. P. 4806. DOI: 10.3390/ijerph18094806.
6. McKeever V. M., Huff M. E. A diathesis-stress model of posttraumatic stress disorder: ecological, biological, and residual stress pathways. *Rev. Gen. Psychol.* 2003. Vol. 7, no. 3. P. 237-250. DOI: <https://doi.org/10.1037/1089-2680.7.3.237>.
7. To predict, prevent, and manage post-traumatic stress disorder (PTSD): A review of pathophysiology, treatment, and biomarkers / G. I. Al Jowf, Z. T. Ahmed, R. A. Reijnders et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, no. 6. P. 5238. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24065238>
8. Loganovsky K., Marazziti D. Mental health and neuropsychiatric aftermath 35 years after the Chernobyl catastrophe: Current state and future perspectives. *Clin. Neuropsychiatry*. 2021. Vol. 18, no. 2. P. 101-106. DOI: 10.36131/cnfliorteditore20210204.
9. Loganovsky K. N., Zdanevich N. A. Cerebral basis of posttraumatic stress disorder following the Chernobyl disaster. *CNS Spectr.* 2013. Vol. 18, no. 2. P. 95-102. DOI: 10.1017/S109285291200096X.
10. The mental health of clean-up workers 18 years after the Chernobyl accident / K. Loganovsky, J. M. Havenaar, N. L. Tintle et al. *Psychol. Med.* 2008. Vol. 38, no. 4. P. 481-488. DOI: 10.1017/S0033291707002371.
11. Логановський К. М., Зданевич Н. А. «Пострадіаційний» посттравматичний стресовий розлад. *Проблеми радіаційної медицини та радіобіології*. 2011. Вип. 16. С. 138-149.
12. Охорона психічного здоров'я при радіаційних аваріях на ядерних реакторах та застосуванні «брудної бомби» і тактичної ядерної зброї: методичні рекомендації / К. М. Логановський та ін.; Міністерство охорони здоров'я України, Національна академія медичних наук України, Український центр науково-медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи. Київ, 2014. 27 с.
13. Мартинюк О. В., Безносюк А. І., Ципцюра В. В. Щодо правового захисту цивільного населення під час збройного конфлікту у світлі імплементації норм міжнародного гуманітарного права. *Науковий вісник УЖНУ. Серія ПРАВО*. Випуск 88: ч. 4. 2025. С. 102-108. DOI: <https://doi.org/10.24144/2307-3322.2025.88.4.15>.
14. Андрушко А. Проблемні питання кваліфікації геноциду в контексті російсько-української війни. Законодавчі аспекти протидії особливо небезпечним злочинам в Україні. Матеріали міжнародного науково-практичного круглого столу 14-15 березня 2024 року, м. Київ. Київ: Алерта, 2024. С. 13-19.
15. Berger O., McNiel D. E., Binder R. L. PTSD as a criminal defense: A review of case law. *J Am. Acad. Psychiatry Law*. 2012. Vol. 40, no. 4. P. 509-521.
16. Dell'Aquila A., Berle D. Predictors of alcohol and substance use among people with post-traumatic stress disorder (PTSD): findings from the NESARC-III study. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2023. Vol. 58, no. 10. P. 1509-1522. DOI: 10.1007/s00127-023-02472-6.
17. Suicide and other causes of death among Chernobyl cleanup workers from Estonia, 1986–2020: An update / K. Rahu, M. Rahu, H. Zeeb et al.
5. Vallejo-Martin M., Sanchez Sancha A., Canto JM. Refugee women with a history of trauma: gender vulnerability in relation to post-traumatic stress disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4806. doi: 10.3390/ijerph18094806.
6. McKeever VM, Huff ME. A diathesis-stress model of posttraumatic stress disorder: ecological, biological, and residual stress pathways. *Rev Gen Psychol*. 2003;7(3):237-250. doi: 10.1037/1089-2680.7.3.237.
7. Al Jowf GI, Ahmed ZT, Reijnders RA, de Nijs L, Eijssen LMT. To predict, prevent, and manage post-traumatic stress disorder (PTSD): a review of pathophysiology, treatment, and biomarkers. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5238. doi: 10.3390/ijms24065238.
8. Loganovsky K, Marazziti D. Mental health and neuropsychiatric aftermath 35 years after the Chernobyl catastrophe: current state and future perspectives. *Clin Neuropsychiatry*. 2021; 18(2):101-106. doi: 10.36131/cnfliorteditore20210204.
9. Loganovsky KN, Zdanevich NA. Cerebral basis of posttraumatic stress disorder following the Chernobyl disaster. *CNS Spectr*. 2013;18(2):95-102. doi:10.1017/S109285291200096X.
10. Loganovsky K, Havenaar JM, Tintle NL, Guey LT, Kotov R, Bromet EJ. The mental health of clean-up workers 18 years after the Chernobyl accident. *Psychol Med*. 2008;38(4):481-488. doi: 10.1017/S0033291707002371.
11. Loganovsky KM, Zdanevych NA. [«Post-radiation» post-traumatic stress disorder]. *Probl Radiac Med Radiobiol*. 2011; (16):138-149. Ukrainian.
12. Loganovsky KM, et al. [Mental health protection in radiation accidents at nuclear reactors and the use of dirty bombs and tactical nuclear weapons: methodological recommendations]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2014. 27 p. Ukrainian.
13. Martyniuk OV, Beznosyuk AI, Tsyrcyura W. [On the legal protection of civilians during armed conflict in light of the implementation of international humanitarian law]. *Naukovyi visnyk UZhNU. Seriya Pravo*. 2025;88(4):102-108. Ukrainian. doi: 10.24144/2307-3322.2025.88.4.15.
14. Andrushko A. [Problematic issues of qualifying genocide in the context of the Russian-Ukrainian war]. In: Legislative aspects of combating particularly dangerous crimes in Ukraine. Materials from an international scientific and practical round table. 2024 Mar 14-15; Kyiv. Kyiv: Alerta; 2024. p. 13-19. Ukrainian.
15. Berger O, McNiel DE, Binder RL. PTSD as a criminal defense: a review of case law. *J Am Acad Psychiatry Law*. 2012;40(4): 509-521.
16. Dell'Aquila A, Berle D. Predictors of alcohol and substance use among people with post-traumatic stress disorder (PTSD): findings from the NESARC-III study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2023;58(10):1509-1522. doi: 10.1007/s00127-023-02472-6.
17. Rahu K, Rahu M, Zeeb H, Auvinen A, Bromet E, Boice JD Jr. Suicide and other causes of death among Chernobyl cleanup

- al. *Eur. J. Epidemiol.* 2023. Vol. 38, no. 2. P. 225-232. DOI: 10.1007/s10654-022-00957-3. PMC9905157.
18. Посттравматичний стресовий розлад – що необхідно знати [Інтернет]. URL: <https://gmka.org/uk/articles/ptsr-vse-shho-neobhidno-znati-prychyny-symptomy-ta-likuvannya/>
19. Що треба знати про посттравматичний стресовий розлад [Інтернет]. URL: <https://moz.gov.ua/uk/scho-treba-znati-pro-posttravmatichnij-stresovij-rozlad>.
20. SSRIs versus non-SSRIs in post-traumatic stress disorder: An update with recommendations / G. M. Asnis, S. R. Kohn, M. Henderson, Brown N. L. *Drugs.* 2004. Vol. 64, no. 4. P. 383-404. DOI: 10.2165/00003495-200464040-00004.
21. Use of cannabidiol (CBD) oil in the treatment of PTSD: Study design and rationale for a placebo-controlled randomized clinical trial / M. J. Telch, C. M. Fischer, Zaizar E. D. et al. *Contemp. Clin. Trials.* 2022. Vol. 122. P. 106933. DOI: 10.1016/j.cct.2022.106933.
22. Medicinal cannabis for treating post-traumatic stress disorder and comorbid depression: real-world evidence / Lynskey M. T., Athanasiou-Fragkouli A., Thurgur H. et al. *BJPsych. Open.* 2024. Vol. 10, no. 2. P. e62. DOI: 10.1192/bjo.2024.13.
23. Cao-Noya J. A., Canovas C., Benuto L. T. The use of biomarkers as measures of PTSD treatment efficacy and predictors of treatment outcomes: A systematic review. *Clin. Psychol. Rev.* 2025. Vol. 118. P. 102579. DOI: 10.1016/j.cpr.2025.102579.
24. Полякова Д. С. Поширення психічної травматизації та ПТСР [Інтернет]. URL: www.umj.com.ua/uk/novyna-256070-poshirennya-psihichnoyi-travmatizatsiyi-ta-ptsr.
25. Посттравматичний стресовий розлад під час повномасштабної війни у військовослужбовців / В. Чорна, О. Серебреннікова, В. Коломієць та ін. *Молодий вчений.* 2023. № 12 (124). С. 28-39. DOI: <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2023-12-124-28>.
26. ПТСР становить 29 % невралгічних захворювань, пов'язаних зі стресом, серед військових - Міноборони. [Інтернет]. URL: <https://www.radiosvoboda.org/a/news-mou-viyskovi-ptsr/33053999.html>.
27. Міноборони працює над створенням системи психологічної підтримки для військовослужбовців [Інтернет]. URL: <https://mod.gov.ua/news/minoboroni-praczuuye-nad-stvorennnyam-sistemi-psihologichnoyi-pidtrimki-dlya-vijskovosluzhbovcziv>.
28. PTSD Biomarker Database: deep dive metadatabase for PTSD biomarkers, visualizations and analysis tools / D. Domingo-Fernandez, A. Provost, A. T. Kodamullil et al. *Database (Oxford).* 2019. Vol. 2019, P. baz081. DOI: 10.1093/database/baz081.
29. Shalev A., Liberzon I., Marmar C. Post-traumatic stress disorder. *N. Engl. J. Med.* 2017. Vol. 376, no. 25. P. 2459-2469. DOI: 10.1056/NEJMra1612499.
30. The impact of trauma and how to intervene: A narrative review of psychotraumatology over the past 15 years / M. Olf, I. Hein, A. B. Amstadter et al. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2025. Vol. 16, no. 1. P. 2458406. DOI: 10.1080/20008066.2025.2458406.
- workers from Estonia, 1986-2020: an update. *Eur J Epidemiol.* 2023;38(2):225-232. doi: 10.1007/s10654-022-00957-3.
18. [Post-traumatic stress disorder – what you need to know] [Internet]. [cited 2025 Jul 22]. Ukrainian. Available from: <https://gmka.org/uk/articles/ptsr-vse-shho-neobhidno-znati-prychyny-symptomy-ta-likuvannya/>
19. [What you need to know about post-traumatic stress disorder] [Internet]. [cited 2025 Jul 22]. Ukrainian. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/scho-treba-znati-pro-posttravmatichnij-stresovij-rozlad>.
20. Asnis GM, Kohn SR, Henderson M, Brown NL. SSRIs versus non-SSRIs in post-traumatic stress disorder: an update with recommendations. *Drugs.* 2004;64(4):383-404. doi: 10.2165/00003495-200464040-00004.
21. Telch MJ, Fischer CM, Zaizar ED, Rubin M, Papini S. Use of cannabidiol (CBD) oil in the treatment of PTSD: study design and rationale for a placebo-controlled randomized clinical trial. *Contemp Clin Trials.* 2022;122:106933. doi: 10.1016/j.cct.2022.106933.
22. Lynskey MT, Athanasiou-Fragkouli A, Thurgur H, Schlag AK, Nutt DJ. Medicinal cannabis for treating post-traumatic stress disorder and comorbid depression: real-world evidence. *BJPsych Open.* 2024;10(2):e62. doi: 10.1192/bjo.2024.13.
23. Cao-Noya JA, Canovas C, Benuto LT. The use of biomarkers as measures of PTSD treatment efficacy and predictors of treatment outcomes: a systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2025;118:102579. doi: 10.1016/j.cpr.2025.102579.
24. Poliakova DS. [The spread of psychological trauma and PTSD]. [Internet]. [cited 2025 Jul 22]. Ukrainian. Available from: <http://www.umj.com.ua/uk/novyna-256070-poshirennya-psihichnoyi-travmatizatsiyi-ta-ptsr>.
25. Chorna V, Serebrennikova O, Kolomiiets V, Hozak S, Yelizarova O, Rybinskyi M, et al. [Posttraumatic stress disorder during full-scale war in military personnel]. *Young Scientist.* 2023;12(124):28-39. Ukrainian. doi: 10.32839/2304-5809/2023-12-124-28.
26. [PTSD accounts for 29 % of stress-related neurological disorders among military personnel, according to the Ministry of Defense] [Internet]. Available from: <https://www.radiosvoboda.org/a/news-mou-viyskovi-ptsr/33053999.html> [Accessed 2025 Jul 22]. Ukrainian.
27. Ministry of Defense of Ukraine. [The Ministry of Defense is working on creating a psychological support system for military personnel] [Internet]. [cited 2025 Jul 22]. Ukrainian. Available from: <https://mod.gov.ua/news/minoboroni-praczuuye-nad-stvorennnyam-sistemi-psihologichnoyi-pidtrimki-dlya-vijskovosluzhbovcziv>.
28. Domingo-Fernandez D, Provost A, Kodamullil AT, Marin-Llao J, Lasseter H, Diaz K, et al. PTSD Biomarker Database: deep dive metadatabase for PTSD biomarkers, visualizations and analysis tools. *Database (Oxford).* 2019;2019:baz081. doi: 10.1093/database/baz081.
29. Shalev A, Liberzon I, Marmar C. Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2459-2469. doi: 10.1056/NEJMra1612499.
30. Olf M, Hein I, Amstadter AB, Armour C, Skogbrott Birkeland M, et al. The impact of trauma and how to intervene: a narrative review of psychotraumatology over the past 15 years. *Eur J Psychotraumatol.* 2025;16(1):2458406. doi: 10.1080/20008066.2025.2458406.

31. Brzozowska A., Grabowski J. Hyperarousal, dissociation, emotion dysregulation and re-experiencing-towards understanding molecular aspects of PTSD symptoms. *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol. 26, no. 11. P. 5216. DOI: 10.3390/ijms26115216.
32. Genomewide DNA methylation analysis in combat veterans reveals a novel locus for PTSD / D. Mehta, D. Bruenig, T. Carrillo-Roa et al. *Acta Psychiatr. Scand.* 2017. Vol. 136, no. 5. P. 493-505. DOI: 10.1111/acps.12778.
33. Longitudinal analyses of the DNA methylome in deployed military servicemen identify susceptibility loci for post-traumatic stress disorder / B. P. F. Rutten, E. Vermetten, C. H. Vinkers et al. *Mol. Psychiatry.* 2018. Vol. 23, no. 5. P. 1145-1156. DOI: 10.1038/mp.2017.120.
34. Longitudinal epigenome-wide association studies of three male military cohorts reveal multiple CpG sites associated with post-traumatic stress disorder / C. Snijders, A. X. Maihofer, A. Ratanatharathorn et al. *Clin. Epigenetics.* 2020. Vol. 12, no. 1. P. 11. DOI: 10.1186/s13148-019-0798-7.
35. Traumatic Stress Brain Study Group. An epigenome-wide association study of posttraumatic stress disorder in US veterans implicates several new DNA methylation loci / M. W. Logue, M. W. Miller, E. J. Wolf et al. *Clin. Epigenetics.* 2020. Vol. 12, no. 1. P. 46. DOI: 10.1186/s13148-020-0820-0.
36. Post-traumatic stress disorder / R. Yehuda, C. W. Hoge, A. C. McFarlane et al. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015. Vol. 1. P. 15057. DOI: 10.1038/nrdp.2015.57.
37. Banerjee S. B., Morrison F. G., Ressler K. J. Genetic approaches for the study of PTSD: Advances and challenges. *Neurosci. Lett.* 2017. Vol. 649. P. 139-146. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.02.058.
38. Genetic alterations in war-related post-traumatic stress disorder: A systematic review / A. H. Rajabi, S. Zafarabadi, K. Jazi et al. *Bull. Emerg. Trauma.* 2025. Vol. 13, no. 1. P. 1-19. DOI: 10.30476/beat.2025.105114.1560.
39. Gene expression and epigenetic changes in post-traumatic stress disorder, depression, and anxiety in first responders: A systematic review / R. Alahmad, L. M. Hinchey, M. Shaikh et al. *J. Psychiatr. Res.* 2025. Vol. 182. P. 438-451. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2025.01.032.
40. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults / E. B. Binder, R. G. Bradley, W. Liu et al. *JAMA.* 2008. Vol. 299, no. 11. P. 1291-1305. DOI: 10.1001/jama.299.11.1291.
41. Derijk R. H., de Kloet E. R. Corticosteroid receptor polymorphisms: determinants of vulnerability and resilience. *Eur. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 583, no. 2-3. P. 303-311. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.11.072.
42. Glucocorticoid receptor polymorphisms and post-traumatic stress disorder / Bachmann A. W., T. L. Sedgley, R. V. Jackson et al. *Psychoneuroendocrinology.* 2005. Vol. 30, no. 3. P. 297-306. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2004.08.006.
43. Glucocorticoid-related predictors and correlates of post-traumatic stress disorder treatment response in combat veterans / R. Yehuda, C. W. Hoge, A. C. McFarlane et al. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015. Vol. 1. P. 15057. DOI: 10.1038/nrdp.2015.57.
31. Brzozowska A., Grabowski J. Hyperarousal, dissociation, emotion dysregulation and re-experiencing-towards understanding molecular aspects of PTSD symptoms. *Int J Mol Sci.* 2025;26(11):5216. doi: 10.3390/ijms26115216.
32. Mehta D, Bruenig D, Carrillo-Roa T, Lawford B, Harvey W, Morris CP, et al. Genomewide DNA methylation analysis in combat veterans reveals a novel locus for PTSD. *Acta Psychiatr Scand.* 2017; 136(5):493-505. doi: 10.1111/acps.12778.
33. Rutten BPF, Vermetten E, Vinkers CH, Ursini G, Daskalakis NP, Pishva E, et al. Longitudinal analyses of the DNA methylome in deployed military servicemen identify susceptibility loci for post-traumatic stress disorder. *Mol Psychiatry.* 2018;23(5):1145-1156. doi: 10.1038/mp.2017.120.
34. Snijders C, Maihofer AX, Ratanatharathorn A, Baker DG, Boks MP, Geuze E, et al. Longitudinal epigenome-wide association studies of three male military cohorts reveal multiple CpG sites associated with post-traumatic stress disorder. *Clin Epigenetics.* 2020;12(1): 11. doi: 10.1186/s13148-019-0798-7.
35. Logue MW, Miller MW, Wolf EJ, Huber BR, Morrison FG, Zhou Z, et al. An epigenome-wide association study of posttraumatic stress disorder in US veterans implicates several new DNA methylation loci. *Clin Epigenetics.* 2020;12(1):46. doi: 10.1186/s13148-020-0820-0.
36. Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, et al. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15057. doi: 10.1038/nrdp.2015.57.
37. Banerjee SB, Morrison FG, Ressler KJ. Genetic approaches for the study of PTSD: advances and challenges. *Neurosci Lett.* 2017;649: 39-146. doi: 10.1016/j.neulet.2017.02.058.
38. Rajabi AH, Zafarabadi S, Jazi K, Moghbel Baerz M, Bahrami O, Azarinoush G, et al. Genetic alterations in war-related post-traumatic stress disorder: a systematic review. *Bull Emerg Trauma.* 2025;13(1):1-19. doi: 10.30476/beat.2025.105114.1560.
39. Alahmad R, Hinchey LM, Shaikh M, Amirsadri A, Javanbakht A. Gene expression and epigenetic changes in post-traumatic stress disorder, depression, and anxiety in first responders: a systematic review. *J Psychiatr Res.* 2025;182:438-451. doi: 10.1016/j.jpsychires.2025.01.032.
40. Binder EB, Bradley RG, Liu W, Epstein MP, Deveau TC, Mercer KB, et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA.* 2008;299(11):1291-1305. doi: 10.1001/jama.299.11.1291.
41. Derijk RH, de Kloet ER. Corticosteroid receptor polymorphisms: determinants of vulnerability and resilience. *Eur J Pharmacol.* 2008; 583(2-3):303-311. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.11.072.
42. Bachmann AW, Sedgley TL, Jackson RV, Gibson JN, Young RM, Torpy DJ. Glucocorticoid receptor polymorphisms and post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2005;30(3):297-306. doi: 10.1016/j.psyneuen.2004.08.006.
43. Yehuda R, Pratchett LC, Elmes MW, Lehrner A, Daskalakis NP, Koch E, et al. Glucocorticoid-related predictors and correlates of post-trau-

- huda, L. C. Pratchett, M. W. Elmes et al. *Interface Focus*. 2014. Vol. 4, no. 5. P. 20140048. DOI: 10.1098/rsfs.2014.0048.
44. Serotonin transporter (SLC6A4) and FKBP5-binding protein 5 (FKBP5) genotype and methylation relationships with response to meditation in veterans with PTSD / A. Lee, P. Thuras, J. Baller et al. *Mol. Neurobiol.* 2024. Vol. 61, no. 11. P. 9608-9622. DOI: 10.1007/s12035-024-04096-6.
 45. Glucocorticoid sensitivity of leukocytes predicts PTSD, depressive and fatigue symptoms after military deployment: A prospective study / M. van Zuiden, C. J. Heijnen, M. Maas et al. *Psychoneuroendocrinology*. 2012. Vol. 37, no. 11. P. 1822-1836. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.018.
 46. Gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks / R. Yehuda, G. Cai, J. A. Golier et al. *Biol. Psychiatry*. 2009. Vol. 66, no. 7. P. 708-711. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.02.034.
 47. Mishra A., Singh S., Shukla S. Physiological and functional basis of dopamine receptors and their role in neurogenesis: possible implication for Parkinson's disease. *J. Exp. Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 1179069518779829. DOI: 10.1177/1179069518779829.
 48. Harmful drinking in military veterans with post-traumatic stress disorder: Association with the D2 dopamine receptor A1 allele / R. M. Young, B. R. Lawford, E. P. Noble et al. *Alcohol. Alcohol.* 2002. Vol. 37, no. 5. P. 451-456. DOI: 10.1093/alcalc/37.5.451.
 49. The catecholamine biosynthetic enzyme dopamine β -hydroxylase (DBH): first genome-wide search positions trait-determining variants acting additively in the proximal promoter / M. Mustapic, A. X. Maihofer, M. Mahata et al. *Hum. Mol. Genet.* 2014. Vol. 23, no. 23. P. 6375-6384. DOI: 10.1093/hmg/ddu332.
 50. Molecular variation at the SLC6A3 locus predicts lifetime risk of PTSD in the Detroit Neighborhood Health Study / S. C. Chang, K. C. Koenen, S. Galea et al. *PLoS One*. 2012. Vol. 7, no. 6. P. e39184. DOI: 10.1371/journal.pone.0039184.
 51. Stevens J. S., Jovanovic T. Role of social cognition in post-traumatic stress disorder: A review and meta-analysis. *Genes Brain Behav.* 2019. Vol. 18, no. 1. P. e12518. DOI: 10.1111/gbb.12518.
 52. Neuropsychobiological mechanisms of affective and cognitive disorders in the Chernobyl clean-up workers taking into account the specific gene polymorphisms / K. N. Loganovsky, M. O. Bomko, I. V. Abramenko et al. *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2018. Vol. 23. P. 373-409. DOI: 10.33145/2304-8336-2018-23-373-409. PMID: 30582858.
 53. Association between serotonin transporter gene promoter-region polymorphism and 4- and 12-week treatment response to sertraline in posttraumatic stress disorder / D. Mushtaq, A. Ali, M. A. Margoob et al. *J. Affect. Disord.* 2012. Vol. 136, no. 3. P. 955-962. DOI: 10.1016/j.jad.2011.08.033.
 54. The BDNF Val66Met variant affects gene expression through miR-146b / P. K. Hsu, B. Xu, J. Mukai et al. *Neurobiol. Dis.* 2015. Vol. 77. P. 228-237.
 55. BDNF Val66Met polymorphism and posttraumatic stress symptoms in U.S. military veterans: Protective effect of physical exercise / matic stress disorder treatment response in combat veterans. *Interface Focus*. 2014;4(5):20140048. doi: 10.1098/rsfs.2014.0048.
 44. Lee A, Thuras P, Baller J, Jiao C, Guo B, Erbes CR, et al. Serotonin transporter (SLC6A4) and FKBP5 genotype and methylation relationships with response to meditation in veterans with PTSD. *Mol Neurobiol.* 2024;61(11):9608-9622. doi: 10.1007/s12035-024-04096-6.
 45. van Zuiden M, Heijnen CJ, Maas M, Amarouchi K, Vermetten E, Geuze E, Kavelaars A. Glucocorticoid sensitivity of leukocytes predicts PTSD, depressive and fatigue symptoms after military deployment: A prospective study. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37(11):1822-1836. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.018.
 46. Yehuda R, Cai G, Golier JA, Sarapas C, Galea S, Ising M, et al. Gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. *Biol Psychiatry*. 2009;66(7):708-711. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.02.034.
 47. Mishra A, Singh S, Shukla S. Physiological and functional basis of dopamine receptors and their role in neurogenesis: possible implication for Parkinson's disease. *J Exp Neurosci.* 2018;12: 1179069518779829. doi: 10.1177/1179069518779829.
 48. Young RM, Lawford BR, Noble EP, Kann B, Wilkie A, Ritchie T, et al. Harmful drinking in military veterans with post-traumatic stress disorder: association with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Alcohol Alcohol.* 2002;37(5):451-456. doi: 10.1093/alcalc/37.5.451.
 49. Mustapic M, Maihofer AX, Mahata M, Chen Y, Baker DG, O'Connor DT, Nievergelt CM. The catecholamine biosynthetic enzyme dopamine β -hydroxylase (DBH): first genome-wide search positions trait-determining variants acting additively in the proximal promoter. *Hum Mol Genet.* 2014;23(23):6375-6384. doi: 10.1093/hmg/ddu332.
 50. Chang SC, Koenen KC, Galea S, Aiello AE, Soliven R, Wildman DE, Uddin M. Molecular variation at the SLC6A3 locus predicts lifetime risk of PTSD in the Detroit Neighborhood Health Study. *PLoS One*. 2012;7(6):e39184. doi: 10.1371/journal.pone.0039184.
 51. Stevens JS, Jovanovic T. Role of social cognition in post-traumatic stress disorder: a review and meta-analysis. *Genes Brain Behav.* 2019;18(1):e12518. doi: 10.1111/gbb.12518.
 52. Loganovsky KN, Bomko MO, Abramenko IV, Kuts KV, Belous NI, Masiuk SV, et al. Neuropsychobiological mechanisms of affective and cognitive disorders in the Chernobyl clean-up workers taking into account the specific gene polymorphisms. *Probl Radiac Med Radiobiol.* 2018;23:373-409. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-373-409.
 53. Mushtaq D, Ali A, Margoob MA, Murtaza I, Andrade C. Association between serotonin transporter gene promoter-region polymorphism and 4- and 12-week treatment response to sertraline in post-traumatic stress disorder. *J Affect Disord.* 2012;136(3):955-962. doi: 10.1016/j.jad.2011.08.033.
 54. Hsu PK, Xu B, Mukai J, Karayiorgou M, Gogos JA. The BDNF Val66Met variant affects gene expression through miR-146b. *Neurobiol Dis.* 2015;77:228-237. doi: 10.1016/j.nbd.2015.03.00.
 55. Pitts BL, Whealin JM, Harpaz-Rotem I, Duman RS, Krystal JH, Southwick SM, Pietrzak RH. BDNF Val66Met polymorphism and

- B. L. Pitts, J. M. Whealin, I. Harpaz-Rotem et al. *Psychoneuroendocrinology*. 2019. Vol. 100. P. 198-202. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.011.
56. Serum brain-derived neurotrophic factor predicts responses to escitalopram in chronic posttraumatic stress disorder / W. Berger, A. Mehra, M. Lenoci et al. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2010. Vol. 34, no. 7. P. 1279-1284. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.07.008.
 57. Polyunsaturated fatty acids and endocannabinoids in health and disease / H. R. Freitas, A. R. Isaac, R. Malcher-Lopes et al. *Nutr. Neurosci.* 2018. Vol. 21, no. 10. P. 695-714. DOI: 10.1080/1028415X.2017.1347373.
 58. The endocannabinoid system and energy metabolism / L. Bellocchio, C. Cervino, R. Pasquali, U. Pagotto. *J. Neuroendocrinol.* 2008. Vol. 20, no. 6. P. 850-857. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01728.x.
 59. The role of the endocannabinoids 2-AG and anandamide in clinical symptoms and treatment outcome in veterans with PTSD / N. A. Leen, A. D. de Weijer, S. J. H. van Rooij et al. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2022. Vol. 6. P. 24705470221107290. DOI: 10.1177/24705470221107290.
 60. Baggelaar M. P., Maccarrone M., van der Stelt M. 2-arachidonoyl-glycerol: A signaling lipid with manifold actions in the brain. *Prog. Lipid Res.* 2018. Vol. 71. P. 1-17. DOI: 10.1016/j.plipres.2018.05.002.
 61. Prefrontal correlates of fear generalization during endocannabinoid depletion / L. E. Rosas-Vidal, S. Naskar, L. M. Mayo et al. *J. Clin. Invest.* 2025. Vol. 135, no. 11. P. e179881. DOI: 10.1172/JCI179881.
 62. Quality of life and a surveillant endocannabinoid system / R. A. de Melo Reis, A. R. Isaac, H. R. Freitas et al. *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 15. P. 747229. DOI: 10.3389/fnins.2021.747229.
 63. Kondev V., Winters N., Patel S. Cannabis use and posttraumatic stress disorder comorbidity: Epidemiology, biology and the potential for novel treatment approaches. *Int. Rev. Neurobiol.* 2021. Vol. 157. P. 143-193. DOI: 10.1016/bs.irn.2020.09.007.
 64. Mizrahi Zer-Aviv T., Segev A., Akirav I. Cannabinoids and post-traumatic stress disorder: clinical and preclinical evidence for treatment and prevention. *Behav. Pharmacol.* 2016. Vol. 27, no. 7. P. 561-569. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000253.
 65. Integrating endocannabinoid signaling and cannabinoids into the biology and treatment of posttraumatic stress disorder / M. N. Hill, P. Campolongo, R. Yehuda, S. Patel. *Neuropsychopharmacology*. 2018. Vol. 43, no. 1. P. 80-102. DOI: 10.1038/npp.2017.162.
 66. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor / R. B. Laprairie, A. M. Bagher, M. E. Kelly, E. M. Denovan-Wright. *Br. J. Pharmacol.* 2015. Vol. 172, no. 20. P. 4790-4805. DOI: 10.1111/bph.13250.
 67. Use of cannabis and cannabinoids for treatment of cancer / V. Cherkasova, B. Wang, M. Gerasymchuk et al. *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14, no. 20. P. 5142. DOI: 10.3390/cancers14205142.
 - posttraumatic stress symptoms in U.S. military veterans: protective effect of physical exercise. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;100:198-202. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.10.011.
 56. Berger W, Mehra A, Lenoci M, Metzler TJ, Otte C, Tarasovsky G, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor predicts responses to escitalopram in chronic posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(7):1279-1284. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.07.008.
 57. Freitas HR, Isaac AR, Malcher-Lopes R, Diaz BL, Trevenzoli IH, De Melo Reis RA. Polyunsaturated fatty acids and endocannabinoids in health and disease. *Nutr Neurosci*. 2018;21(10):695-714. doi: 10.1080/1028415X.2017.1347373.
 58. Bellocchio L, Cervino C, Pasquali R, Pagotto U. The endocannabinoid system and energy metabolism. *J Neuroendocrinol*. 2008;20(6):850-857. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01728.x.
 59. Leen NA, de Weijer AD, van Rooij SJH, Kennis M, Baas JMP, Geuze E. The role of the endocannabinoids 2-AG and anandamide in clinical symptoms and treatment outcome in veterans with PTSD. *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2022;6:24705470221107290. doi: 10.1177/24705470221107290.
 60. Baggelaar MP, Maccarrone M, van der Stelt M. 2-Arachidonoyl-glycerol: a signaling lipid with manifold actions in the brain. *Prog Lipid Res*. 2018;71:1-17. doi: 10.1016/j.plipres.2018.05.002.
 61. Rosas-Vidal LE, Naskar S, Mayo LM, Perini I, Masroor R, Altemus M, et al. Prefrontal correlates of fear generalization during endocannabinoid depletion. *J Clin Invest*. 2025;135(11):e179881. doi: 10.1172/JCI179881.
 62. de Melo Reis RA, Isaac AR, Freitas HR, de Almeida MM, Schuck PF, Ferreira GC, et al. Quality of life and a surveillant endocannabinoid system. *Front Neurosci*. 2021;15:747229. doi: 10.3389/fnins.2021.747229.
 63. Kondev V, Winters N, Patel S. Cannabis use and posttraumatic stress disorder comorbidity: epidemiology, biology and the potential for novel treatment approaches. *Int Rev Neurobiol*. 2021;157:143-193. doi: 10.1016/bs.irn.2020.09.007.
 64. Mizrahi Zer-Aviv T, Segev A, Akirav I. Cannabinoids and post-traumatic stress disorder: clinical and preclinical evidence for treatment and prevention. *Behav Pharmacol*. 2016;27(7):561-569. doi: 10.1097/FBP.0000000000000253.
 65. Hill MN, Campolongo P, Yehuda R, Patel S. Integrating endocannabinoid signaling and cannabinoids into the biology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(1):80-102. doi: 10.1038/npp.2017.162.
 66. Laprairie RB, Bagher AM, Kelly ME, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*. 2015;172(20):4790-4805. doi:10.1111/bph.13250.
 67. Cherkasova V, Wang B, Gerasymchuk M, Fiselier A, Kovalchuk O, Kovalchuk I. Use of cannabis and cannabinoids for treatment of cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(20):5142. doi: 10.3390/cancers14205142.

68. Cannabinoid science sheds new light on the darkness of PTSD. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS). Winter 2013. Vol. 23, No. 3 : 2013 Annual Report [Інтернет]. URL: <https://maps.org/news/bulletin/cannabinoid-science-sheds-new-light-on-the-darkness-of-ptsd/>
69. Rosado J. PTSD or clinical endocannabinoid deficiency? *Journal of neurology, psychiatry and brain research*. 2019. JNPBR-126. [Інтернет]. URL: <https://kosmospublishers.com/ptsd-or-clinical-endocannabinoid-deficiency/>
70. Amygdala cannabinoid 1 receptor, pain response, and emotional numbing in trauma-exposed individuals / N. Korem, A. T. Hillmer, D. C. D'Souza et al. *JAMA Netw. Open*. 2024. Vol. 7, no. 9. P. e2432387. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.32387.
71. Trezza V., Campolongo P. The endocannabinoid system as a possible target to treat both the cognitive and emotional features of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Front. Behav. Neurosci*. 2013. Vol. 7. P. 100. DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00100.
72. Bitencourt R. M., Takahashi R. N. Cannabidiol as a therapeutic alternative for post-traumatic stress disorder: from bench research to confirmation in human trials. *Front. Neurosci*. 2018. Vol. 12. P. 502. DOI: 10.3389/fnins.2018.00502.
73. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors / S. M. Huang, T. Bisogno, M. Trevisani et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*. 2002. Vol. 99, no. 12. P. 8400-8405. DOI: 10.1073/pnas.122196999.
74. Cannabidiol in the treatment of post-traumatic stress disorder: A case series / L. Elms, S. Shannon, S. Hughes, N. Lewis. *J. Altern. Complement. Med*. 2019. Vol. 25, no. 4. P. 392-397. DOI: 10.1089/acm.2018.0437.
75. The anxiolytic effect of cannabidiol depends on the nature of the trauma when patients with post-traumatic stress disorder recall their trigger event / L. M. Bolsoni, J. A. S. Crippa, J. E. C. Hallak et al. *Braz. J. Psychiatry*. 2022. Vol. 44, no. 3. P. 298-307. DOI: 10.1590/1516-4446-2021-2317.
76. Comparison between cannabidiol and sertraline for the modulation of post-traumatic stress disorder-like behaviors and fear memory in mice / X. Han, X. Song, D. Song et al. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022. Vol. 239, no. 5. P. 1605-1620. DOI: 10.1007/s00213-022-06132-6.
77. Rabinow L., Dries E., Hoffman N. D. Cannabis use in adolescents. *Pediatr. Rev*. 2025. Vol. 46, no. 9. P. 482-493. DOI: 10.1542/pir.2024-006514.
78. Cannabinoid modulation of amygdala reactivity to social signals of threat in humans / K. L. Phan, M. Angstadt, J. Golden et al. *J. Neurosci*. 2008. Vol. 28, no. 10. P. 2313-2319. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5603-07.2008.
79. Medicinal cannabis improves sleep in adults with insomnia: A randomised double-blind placebo-controlled crossover study / K. Ried, T. Tamanna, S. Matthews, A. Sali. *J. Sleep Res*. 2023. Vol. 32, no. 3. P. e13793. DOI: 10.1111/jsr.13793.
68. Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS). Cannabinoid science sheds new light on the darkness of PTSD [Internet]. MAPS Bull. 2013 [cited 2025 Jul 22];23(3). Available from: <https://maps.org/news/bulletin/cannabinoid-science-sheds-new-light-on-the-darkness-of-ptsd/>.
69. Rosado J. PTSD or clinical endocannabinoid deficiency? [Internet]. *Journal of Neurology, Psychiatry and Brain Research*. 2019 [cited 2025 Jul 22];JNPBR-126. Available from: <https://kosmospublishers.com/ptsd-or-clinical-endocannabinoid-deficiency/>.
70. Korem N, Hillmer AT, D'Souza DC, Bassir Nia A, Levy I, Pietrzak RH, Harpaz-Rotem I. Amygdala cannabinoid 1 receptor, pain response, and emotional numbing in trauma-exposed individuals. *JAMA Netw Open*. 2024;7(9):e2432387. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.32387.
71. Trezza V, Campolongo P. The endocannabinoid system as a possible target to treat both the cognitive and emotional features of PTSD. *Front Behav Neurosci*. 2013;7:100. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00100.
72. Bitencourt RM, Takahashi RN. Cannabidiol as a therapeutic alternative for post-traumatic stress disorder: from bench research to confirmation in human trials. *Front Neurosci*. 2018;12:502. doi: 10.3389/fnins.2018.00502.
73. Huang SM, Bisogno T, Trevisani M, et al. An endogenous capsaicin-like substance with high potency at recombinant and native vanilloid VR1 receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(12):8400-8405. doi: 10.1073/pnas.122196999.
74. Elms L, Shannon S, Hughes S, Lewis N. Cannabidiol in the treatment of post-traumatic stress disorder: a case series. *J Altern Complement Med*. 2019;25(4):392-397. doi: 10.1089/acm.2018.0437.
75. Bolsoni LM, Crippa JAS, Hallak JEC, Guimaraes FS, Zuardi AW. The anxiolytic effect of cannabidiol depends on the nature of the trauma when patients with PTSD recall their trigger event. *Braz J Psychiatry*. 2022;44(3):298-307. doi: 10.1590/1516-4446-2021-2317.
76. Han X, Song X, Song D, Xie G, Guo H, Wu N, Li J. Comparison between cannabidiol and sertraline for the modulation of PTSD-like behaviors and fear memory in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(5):1605-1620. doi: 10.1007/s00213-022-06132-6.
77. Rabinow L, Dries E, Hoffman ND. Cannabis use in adolescents. *Pediatr Rev*. 2025;46(9):482-493. doi: 10.1542/pir.2024-006514.
78. Phan KL, Angstadt M, Golden J, Onyewuanyi I, Popovska A, de Wit H. Cannabinoid modulation of amygdala reactivity to social signals of threat in humans. *J Neurosci*. 2008;28(10):2313-2319. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5603-07.2008.
79. Ried K, Tamanna T, Matthews S, Sali A. Medicinal cannabis improves sleep in adults with insomnia: a randomised double-blind placebo-controlled crossover study. *J Sleep Res*. 2023;32(3):e13793. doi: 10.1111/jsr.13793.
80. Bonn-Miller MO, Brunstetter M, Simonian A, Loflin MJ, Vandrey R, Babson KA, Wortzel H. The long-term, prospective, therapeutic impact of cannabis on post-traumatic stress disorder. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2022;7(2):214-223. doi: 10.1089/can.2020.0056.

80. The long-term, prospective, therapeutic impact of cannabis on post-traumatic stress disorder / M. O. Bonn-Miller, M. Brunstetter, A. Simonian et al. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2022. Vol. 7, no. 2. P. 214-223. DOI: 10.1089/can.2020.0056.
81. Endocannabinoid system as therapeutic target of PTSD: A systematic review / L. Jr. Steardo, E. A. Carbone, G. Menculini et al. *Life (Basel)*. 2021. Vol. 11, no. 3. P. 214. DOI: 10.3390/life11030214.
82. Young C., MacDougall D., Hamson A. Nabilone for the treatment of posttraumatic stress disorder: A 2023 update: Rapid review [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 Feb. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601828/>
83. Cowling T., MacDougall D. Nabilone for the treatment of post-traumatic stress disorder: A review of clinical effectiveness and guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Feb 20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546995/>
84. Усенко В. О., Косяченко К. Л. Сучасний стан доказової бази ефективності використання сполук канабісу в медичній практиці. Огляд літератури [Інтернет]. 2019. 112 с. URL: <https://hta.ua/wp-content/uploads/2019/05/suchasnij-stan-dokazovoi-bazi-efektivnosti-vikoristannja-spoluk-kanabisu-v-medichnij-praktici-1.pdf>
85. Wilkinson S. T., Stefanovics E., Rosenheck R. A. Marijuana use is associated with worse outcomes in symptom severity and violent behavior in patients with posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 2015. Vol. 76, no. 9. P. 1174-1180. DOI: 10.4088/JCP.14m09475.
86. Yarnell S. The use of medicinal marijuana for posttraumatic stress disorder: A review of the current literature. *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2015. Vol. 17, no. 3. P. 10.4088/PCC.15r01786. DOI: 10.4088/PCC.15r01786.
87. Nabilone in cannabis users with PTSD [Internet]. ClinicalTrials.gov ID NCT03251326. Sponsor: New York State Psychiatric Institute. Information provided by Margaret Haney, New York State Psychiatric Institute (Responsible Party). Last Update Posted 2022-07-15. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03251326>.
88. Genetic characterization of the endocannabinoid system and psychiatric features in patients with migraine and medication overuse headache / M. Romozzi, L. Scipioni, S. Di Tella et al. *Cephalalgia*. 2025. Vol. 45, no. 7. P. 3331024251314460. DOI: 10.1177/03331024251314460.
89. Endocannabinoid contributions to the perception of socially relevant, affective touch in humans / M. R. Jones, C. J. Haggarty, G. N. Petrie et al. *Neuropsychopharmacology*. 2025. Vol. 50, no. 5. P. 849-855. DOI: 10.1038/s41386-025-02053-y.
90. Gunduz-Cinar O. The endocannabinoid system in the amygdala and modulation of fear. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2021. Vol. 105. P. 110116. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110116.
91. Fatty acid amide hydrolase inhibition alleviates anxiety-like symptoms in a rat model used to study post-traumatic stress disorder / Y. Fotio, A. Mabou Tagne, K. M. Jung, D. Piomelli. *Psychopharmacology (Berl)*. 2025. Vol. 242, no. 7. P. 1541-1551. DOI: 10.1007/s00213-023-06358-y.
81. Steardo LJ Jr, Carbone EA, Menculini G, Moretti P, Steardo L, Tortorella A. Endocannabinoid system as therapeutic target of PTSD: a systematic review. *Life (Basel)*. 2021;11(3):214. doi: 10.3390/life11030214.
82. Young C, MacDougall D, Hamson A. Nabilone for the treatment of posttraumatic stress disorder: a 2023 update: rapid review [Internet]. Ottawa (ON): CADTH; 2023 Feb [cited 2025 Jul 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK601828/>.
83. Cowling T, MacDougall D. Nabilone for the treatment of post-traumatic stress disorder: a review of clinical effectiveness and guidelines [Internet]. Ottawa (ON): CADTH; 2019 Feb 20 [cited 2025 Jul 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546995/>.
84. Usenko VO, Kosiachenko KL. [Current state of evidence base for the effectiveness of cannabis compounds in medical practice: a literature review] [Internet]. 2019 [cited 2025 Jul 22]. Ukrainian. [112 p.]. Available from: <https://hta.ua/wp-content/uploads/2019/05/suchasnij-stan-dokazovoi-bazi-efektivnosti-vikoristannja-spoluk-kanabisu-v-medichnij-praktici-1.pdf>
85. Wilkinson ST, Stefanovics E, Rosenheck RA. Marijuana use is associated with worse outcomes in symptom severity and violent behavior in patients with PTSD. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(9): 1174-1180. doi: 10.4088/JCP.14m09475.
86. Yarnell S. The use of medicinal marijuana for PTSD: a review of the current literature. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015; 17(3):10.4088/PCC.15r01786. doi: 10.4088/PCC.15r01786.
87. ClinicalTrials.gov. Nabilone in cannabis users with PTSD. NCT03251326 [Internet]. Last update 2022-07-15; cited 2025 Jul 22]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03251326>.
88. Romozzi M, Scipioni L, Di Tella S, Silveri MC, Cupini LM, Vollono C, et al. Genetic characterization of the endocannabinoid system and psychiatric features in patients with migraine and medication overuse headache. *Cephalalgia*. 2025;45(7):3331024251314460. doi: 10.1177/03331024251314460.
89. Jones MR, Haggarty CJ, Petrie GN, Lunge AR, Morrison I, Hill MN, et al. Endocannabinoid contributions to the perception of socially relevant, affective touch in humans. *Neuropsychopharmacology*. 2025;50(5):849-855. doi: 10.1038/s41386-025-02053-y.
90. Gunduz-Cinar O. The endocannabinoid system in the amygdala and modulation of fear. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;105:110116. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110116.
91. Fotio Y, Mabou Tagne A, Jung KM, Piomelli D. Fatty acid amide hydrolase inhibition alleviates anxiety-like symptoms in a rat model used to study PTSD. *Psychopharmacology (Berl)*. 2025;242(7):1541-1551. doi: 10.1007/s00213-023-06358-y.
92. Mayo LM, Gauffin E, Petrie GN, Tansey R, Mazurka R, Haggarty CJ, et al. The efficacy of elevating anandamide via inhibition of FAAH combined with internet-delivered CBT in the treatment of

92. The efficacy of elevating anandamide via inhibition of fatty acid amide hydrolase (FAAH) combined with internet-delivered cognitive behavioral therapy in the treatment of post-traumatic stress disorder: A randomized, placebo-controlled clinical trial / L. M. Mayo, E. Gauffin, G. N. Petrie et al. *Neuropsychopharmacology*. 2025. Vol. 50, no. 10. P. 1564-1572. DOI: 10.1038/s41386-025-02128-w.
93. Elevated anandamide, enhanced recall of fear extinction, and attenuated stress responses following inhibition of fatty acid amide hydrolase: A randomized, controlled experimental medicine trial / L. M. Mayo, A. Asratian, J. Linde et al. *Biol. Psychiatry*. 2020. Vol. 87, no. 6. P. 538-547. DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.07.034.
94. Project Harmony: A meta-analysis with individual patient data on behavioral and pharmacologic trials for comorbid posttraumatic stress and alcohol or other drug use disorders / D. A. Hien, A. A. Morgan-Lopez, L. M. Saavedra et al. *Am. J. Psychiatry*. 2023. Vol. 180, no. 2. P. 155-166. DOI: 10.1176/appi.ajp.22010071.
95. Про внесення змін до деяких законів України щодо державного регулювання обігу рослин роду коноплі (*Cannabis*) для використання у навчальних цілях, освітній, науковій та науково-технічній діяльності, виробництва наркотичних засобів, психотропних речовин та лікарських засобів з метою розширення доступу пацієнтів до необхідного лікування : Закон України від 21.12.2023 № 3528-IX. Відомості Верховної Ради (ВВР). 2024. № 3. Ст.18.
96. Challenges for clinical cannabis and cannabinoid research in the United States / Z. D. Cooper, D. I. Abrams, S. Gust et al. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2021. Vol. 2021, no. 58. P. 114-122. DOI: 10.1093/jncimonographs/igab009.
97. Cannabis in the management of PTSD: A systematic review / Y. Rehman, A. Saini, S. Huang et al. *AIMS Neurosci.* 2021. Vol. 8, no. 3. P. 414-434. DOI: 10.3934/Neuroscience.2021022.
98. Targeting the endocannabinoid system: A predictive, preventive, and personalized medicine-directed approach to the management of brain pathologies / V. Reddy, D. Grogan, M. Ahluwalia et al. *EPMA J.* 2020. Vol. 11, no. 2. P. 217-250. DOI: 10.1007/s13167-020-00203-4.
99. Rodas J. D., George T. P., Hassan A. N. A systematic review of the clinical effects of cannabis and cannabinoids in posttraumatic stress disorder symptoms and symptom clusters. *J. Clin. Psychiatry*. 2024. Vol. 85, no. 1. P. 23r14862. DOI: 10.4088/JCP.23r14862.
- PTSD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2025;50(10):1564-1572. doi: 10.1038/s41386-025-02128-w.
93. Mayo LM, Asratian A, Linde J, Morena M, Haataja R, Hammar V, et al. Elevated anandamide, enhanced recall of fear extinction, and attenuated stress responses following inhibition of FAAH: a randomized, controlled experimental medicine trial. *Biol Psychiatry*. 2020; 87(6):538-547. doi: 10.1016/j.biopsych. 2019.07.034.
94. Hien DA, Morgan-Lopez AA, Saavedra LM, Ruglass LM, Ye A, Lopez-Castro T, et al. Project Harmony: a meta-analysis with individual patient data on behavioral and pharmacologic trials for comorbid PTSD and alcohol or other drug use disorders. *Am J Psychiatry*. 2023;180(2):155-166. doi: 10.1176/appi.ajp. 22010071.
95. [On Amendments to Certain Laws of Ukraine on State Regulation of the Circulation of Plants of the Cannabis Genus for Use in Educational, Scientific, and Scientific-Technical Activities, Production of Narcotic Drugs, Psychotropic Substances, and Medicinal Products in Order to Expand Patients' Access to Necessary Treatment]: Law of Ukraine dated 21.12.2023 No. 3528-IX. Ukrainian. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3528-20?lang=en#Text>.
96. Cooper ZD, Abrams DI, Gust S, Salicrup A, Throckmorton DC. Challenges for clinical cannabis and cannabinoid research in the United States. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2021;2021(58): 114-122. doi: 10.1093/jncimonographs/igab009.
97. Rehman Y, Saini A, Huang S, Sood E, Gill R, Yanikomeroglu S. Cannabis in the management of PTSD: a systematic review. *AIMS Neurosci*. 2021;8(3):414-434. doi:10.3934/Neuroscience. 2021022.
98. Reddy V, Grogan D, Ahluwalia M, Salles EL, Ahluwalia P, Khodadadi H, et al. Targeting the endocannabinoid system: a predictive, preventive, and personalized medicine-directed approach to the management of brain pathologies. *EPMA J*. 2020;11(2):217-250. doi: 10.1007/s13167-020-00203-4.
99. Rodas JD, George TP, Hassan AN. A systematic review of the clinical effects of cannabis and cannabinoids in PTSD symptoms and symptom clusters. *J Clin Psychiatry*. 2024;85(1):23r14862. doi: 10.4088/JCP.23r14862.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Куц Костянтин Володимирович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу радіаційної психоневрології, Інститут клінічної радіології, ННЦРМГО, м. Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1954-3075>

Крейнс Георгій Юрійович, науковий співробітник відділу радіаційної психоневрології, Інститут клінічної радіології, ННЦРМГО, м. Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4470-1517>

Перчук Ірина Вадимівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу радіаційної психо-

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kostiartyn V. Kuts, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Radiation Psychoneurology, Institute of Clinical Radiology, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1954-3075>

Heorhii Yu. Kreinis, Research Associate of the Department of Radiation Psychoneurology, Institute of Clinical Radiology, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4470-1517>

Iryna V. Perchuk, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of Radiation Psychoneuro-

неврології, Інститут клінічної радіології, ННЦРМГО, м. Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-2113>

Антипчук Катерина Юріївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу радіаційної психоневрології, Інститут клінічної радіології, ННЦРМГО, м. Київ, Україна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-7874>

Василенко Злата Леонідівна, завідувач відділення радіаційної психоневрології Клініки ННЦРМГО, Київ, Україна

Кравченко Віктор Іванович, лікар-невролог відділення радіаційної психоневрології Клініки ННЦРМГО, Київ, Україна

Дроздова Наталія Вадимівна, лікар-невролог відділення радіаційної психоневрології Клініки ННЦРМГО, Київ, Україна

logy, Institute of Clinical Radiology, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-2113>

Kateryna Yu. Antypchuk, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Radiation Psychoneurology, Institute of Clinical Radiology, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8463-7874>

Zlata L. Vasylenko, MD, Head of the Radiation Psychoneurology Unit, Clinic, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

Viktor I. Kravchenko, MD, Neurologist of the Radiation Psychoneurology Unit, Clinic, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

Nataliya V. Drozdova, MD, Neurologist of the Radiation Psychoneurology Unit, Clinic, NRCRMHO, Kyiv, Ukraine

Стаття надійшла до редакції 10.09.2025

Received: 10.09.2025