

Для цитирования: Белоглазов, Д.В. Тразодона сукцинат — новые возможности фармакологической коррекции ситуационных поведенческих отклонений у собак и кошек / Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2021. — № 4 — С. 5–13. DOI: 10.32416/2500-4379-2021-4-5-13
For citation: Beloglazov D.V., Mukaseev S.V., Zeinalov O.A., Trazodone succinate — new opportunities for pharmacological correction of situational behavioral abnormalities in dogs and cats, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2021, No. 4, pp. 5–13. DOI: 10.32416/2500-4379-2021-4-5-13

УДК 619: 612.8: 615
DOI 10.32416/2500-4379-2021-4-5-13
REV

Тразодона сукцинат — новые возможности фармакологической коррекции ситуационных поведенческих отклонений у собак и кошек

Д.В. Белоглазов, кандидат биологических наук, ветеринарный врач (beloglazovdv@mail.ru);
С.В. Мукасеев, кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач (mukaseev@skiff-pharm.ru);
О.А. Зейналов, кандидат биологических наук, главный специалист по науке.

ООО «НПК «СКИФ» (117246, г. Москва. Научный проезд д. 20 стр. 3, эт. 2, пом. 204).

В настоящее время существенно возрос интерес ветеринарных специалистов и владельцев МДЖ к фармакологической коррекции ситуативных расстройств поведения животных-компаньонов. Для быстрой коррекции дегвиантного поведения собак и кошек ветеринарные врачи используют некоторые из психотропных лекарственных средств, применяемых в медицине человека, в частности, тразодон — антидепрессант антагонист/ингибитор обратного захвата серотонина.

На основании анализа литературных источников приводятся данные по истории создания и фармакологическим свойствам, оценке безопасности и эффективности препаратов на основе гидрохлорида тразодона в поведенческой медицине мелких домашних животных.

Анализируются данные о предпосылках для разработки, фармако-токсикологической и клинической оценке нового препарата для модификации аномального поведения собак и кошек Экспресс Успокоин® таблетки на основе тразодона сукцината, который при высокой эффективности целевого действия позволил добиться отсутствия побочных эффектов и значимо повысить переносимость лекарственной формы животными по сравнению с препаратами на основе гидрохлорида тразодона.

Ключевые слова: тразодона сукцинат, собаки, кошки, коррекция поведения, поведенческие отклонения, безопасность, эффективность, Экспресс Успокоин® таблетки.

Trazodone succinate — new opportunities for pharmacological correction of situational behavioral abnormalities in dogs and cats

D.V. Beloglazov, PhD in Biology Science, the veterinarian (beloglazovdv@mail.ru);
S.V. Mukaseev, Ph.D in Veterinary Science, the veterinarian (mukaseev@skiff-pharm.ru);
O.A. Zeinalov, PhD in Biology Science, chief science specialist.

LLC «RPC «SKIFF» (ap. 204, fl. 2, build. 3, h. 20, Nauchny pr., Moscow, RF, 117246).

Currently, the interest of veterinarians and owners in the pharmacological correction of situational behavioral disorders in companion animals has increased significantly. To quickly correct deviant behavior in dogs and cats, veterinarians use some of the psychotropic drugs used in humane medicine, in particular, trazodone, an antidepressant antagonist / serotonin reuptake inhibitor.

Based on the analysis of literature sources, data on the history of creation and pharmacological properties, assessment of the safety and efficacy of drugs based on trazodone hydrochloride in behavioral medicine of small pets are provided. The data on the prerequisites for the development, pharmaco-toxicological and clinical evaluation of a new drug for the modification of abnormal behavior in dogs and cats, Express Uspokoin® tablets based on trazodone succinate, which, with a high efficiency of the target action, made it possible to achieve the absence of side effects and significantly increase the tolerance of the dosage form by animals, are analyzed. compared with preparations based on trazodone hydrochloride.

Keywords: trazodone succinate, dogs, cats, behavior correction, behavioral abnormalities, safety, efficacy, Express Uspokoin® tablets.

Сокращения: ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ДВ — действующее вещество, МДЖ — мелкие домашние животные, ЦНС — центральная нервная система, ЯК — янтарная кислота.

Актуальность проблемы поведенческих отклонений животных-компаньонов

С 2015 по 2019 гг. популяция мелких домашних животных в нашей стране выросла на 14 %. Сегодня в России питомцы живут в каждой второй семье, что

составляет 55,5 млн домохозяйств. В семьях живут 33,7 млн кошек — это третий показатель в мире после США и Китая, а также 18,9 млн собак [19]. По оценкам специалистов, постоянный рост числа домашних животных наблюдается во всем мире [10].

В последние десятилетия отмечается явная тенденция приобретения животного для совместного проживания, при этом оно начинает выполнять функции социального партнера [5, 24], члена семьи [42, 57]. Более того, сегодня родственниками, друзьями или даже детьми своих питомцев считают 83 % владельцев кошек и 76 % хозяев собак [19].

Владельцы регулярно сталкиваются с системной проблемой, самостоятельно справиться с которой не способны [6, 18], а именно — с необходимостью ситуационной коррекции тех или иных поведенческих отклонений собак и кошек, обусловленных особенностями их совместного проживания с человеком. Ситуация осложняется явным недостатком на рынке безопасных, эффективных и доступных фармакологических средств решения часто встречающихся и связанных с состоянием страха, тревоги и стресса проблем аномального поведения мелких домашних животных.

При этом, как владельцам, так и ветеринарным специалистам необходимо эффективно и безопасно купировать такие рутинные расстройства поведения животных-компаньонов, существенно снижающие удовольствие от взаимодействия с питомцами, как страх транспортировки [46], сепарационная тревога [27, 50], страх посещения ветеринарной клиники [32, 43], страх пребывания в стационаре [40, 60], в том числе после оперативных вмешательств, шумовые фобии [27, 29, 33, 56], когнитивная дисфункция [53] и др.

С целью решения этой проблемы ветеринарные врачи в последние годы часто обращаются к опыту медицины человека и используют для быстрой ситуационной коррекции поведенческих отклонений собак и кошек некоторые из известных нейротропных лекарственных средств. В последнее время в качестве кандидата на применение в составе успокоительных ветеринарных препаратов рассматривается тразодон [31].

История создания и фармакологические свойства тразодона

В 1966 году химики и психофармакологи фармацевтической компании «Angelini», основываясь на известных свойствах производных фенилпиперазина, синтезировали новое соединение (2-[3-[4-(3-Хлорфенил)-1-пиперазинил]пропил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3(2Н)-он), получившее наименование тразодон и проявляющее свойства антидепрессанта [2]. С 1971 года тразодон в форме солянокислой соли начал применяться в этом качестве в Италии, а к концу 80-х он регистрируется как лекарственное средство во многих странах, в том числе и в СССР [58] и получает достаточно широкое распространение в медицинской практике.

В 70-90-е гг. активно исследуются свойства тразодона и механизм его действия как антидепрессанта на экспериментальных животных и человеке, детально изучается его фармакология и фармакокинетика [30, 34...36, 41].

Проведенные за этот период исследования выявили наличие у тразодона седативного и миорелаксирующего эффектов, а также выраженного анксиолитического действия, в результате которого устраняются как психические (страх, аффективная напряженность, бессонница), так и соматические проявления тревожности у людей [3]. Это позволило рекомендовать применение препарата в психиатрии не только для лечения депрессий различной этиологии (психотической, невротической, эндогенной, соматогенной), но и пациентам с фобиями, паническими атаками и тревожностью, при компульсивном расстройстве и посттравматическом стрессе [9].

Сегодня установлено, что в основе механизма антидепрессивного эффекта тразодона лежит его способность к высокоаффинному связыванию с серотониновыми рецепторами 5-НТ_{2А} и 5-НТ_{2С} — типа, в отношении которых он является мощным антагонистом, и ингибирование процесса обратного захвата секретированного нейронами мозга 5-гидрокситриптамина, что приводит к увеличению содержания серотонина в синаптической щели [54]. Кроме того, известно, что тразодон и его активный метаболит *m*-хлорфенилпиперазин оказывают агонистическое действие на рецепторы серотонина первого типа [47], а также, что тразодон может увеличивать концентрацию серотонина путем ослабления ингибирующего действия ГАМК в коре головного мозга [44].

На сегодняшний день различные лекарственные формы тразодон-содержащих медицинских препаратов производятся и применяются в медицинской практике по всему миру. В США и некоторых других странах тразодон представлен на рынке под торговым названием Desyrel, в Европе и странах СНГ — Trittico, в Канаде — Trazorel, в Великобритании и Ирландии — Molipaxin [2]. Выпускается он в виде таблеток с немедленным высвобождением и таблеток пролонгированного действия, а также в форме капель для приема внутрь и раствора для инъекций [36]. При этом во всех известных лекарственных формах медицинского назначения тразодон представлен в виде солянокислой соли (гидрохлорида). В России и странах СНГ сегодня доступна только пероральная таблетированная форма препарата с контролируемым высвобождением, предназначенная для медицинского применения.

Исследования и оценка результатов применения препаратов на основе гидрохлорида тразодона в поведенческой медицине мелких домашних животных

Успешный опыт применения тразодон-содержащих препаратов в психиатрии вызвал у ветеринарных специалистов закономерный интерес, связанный с оценкой возможности использования тразодона для

коррекции поведения собак и кошек в различных стрессовых ситуациях. С одной стороны, он был продиктован безусловной актуальностью проблематики нежелательных поведенческих отклонений у животных-компаньонов и отсутствием при этом эффективных и доступных средств их фармакологической коррекции, а с другой — наличием данных, предполагающих связь наблюдаемых у животных поведенческих аномалий с обменом серотонина. В частности, известно, что развитие острого дистресса и следующих за ним нежелательных поведенческих состояний у мелких домашних животных нейрофизиологически реализуется посредством активации префронтальной коры, амигдалы, лимбической системы, а также гипоталамуса [49, 52], что на биохимическом уровне приводит к дисбалансу в нейронах ЦНС нейротрансмиттеров, в том числе 5-гидрокситриптамина [49, 51, 61], на обмен которого и воздействует trazодон.

Начиная с конца 90-х гг. прошлого века за рубежом проводятся исследования влияния trazодона на поведение собак и кошек при характерных для этой группы животных тревожных расстройствах [31, 38, 48, 53, 55].

Следует отметить, что в отсутствие ветеринарных trazодон-содержащих лекарственных средств животным назначались доступные медицинские препараты, которые, как показал опыт их применения собакам и кошкам, во многих случаях приводили к возникновению различных побочных эффектов, наиболее частыми из которых были вялость, избыточный седативный эффект, апатия, сонливость и угнетение [38, 39, 41]. Они проявлялись через 30...60 минут после приема и часто наблюдались в течение последующих 10...12 часов, а в отдельных случаях — и более суток [59]. Так, в неопубликованных данных Центра по борьбе с отравлениями животных США (ASPCA, Animal Poison Control Center) сообщается о побочных эффектах, связанных с воздействием монотерапии медицинскими препаратами с гидрохлоридом trazодона у 379 собак за период с 2009 по 2013 год. Из 104 собак, у которых были отмечены неблагоприятные воздействия препаратов, избыточное седативное действие и вялость были зарегистрированы у 43 %, атаксия — у 16 %, а рвота — у 14 % животных [37].

Та же организация сообщает о побочных эффектах у собак, получавших коммерческие препараты на основе гидрохлорида trazодона с января 2003 по ноябрь 2016 года, и о наименьшей дозе, при которой каждое побочное действие было зарегистрировано.

Отмечается также, что при применении собакам препарата *Desyrel*, содержащего в качестве ДВ гидрохлорид trazодона, одновременно с другими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и/или трициклическими антидепрессантами и/или ингибиторами моноаминоксидазы [31, 45], возникает потенциальный риск серотонинового синдрома, который может быть опасным для жизни животного. Признаки серотонинового синдрома

Побочные эффекты, связанные с применением trazодон-содержащих медицинских препаратов собакам
Side effects associated with trazodone-containing medications in dogs

Побочное действие	Минимальная доза, мг/кг, при которой наблюдалось побочное действие
Вялость	0,55
Угнетение/рвота	1,35
Атаксия	1,7
Диарея	2,82
Гиперактивность	3,8
Гипотония	5,94
Гиперестезия	6,06
Вокализация	6,6
Тремор	8,17
Дезориентация	8,28
Тахикардия/гипертония	8,83
Гипертермия	11,8
Обморок	12,99
Мидриаз/брадикардия	16,23
Судороги	78,7

включают в себя тахикардию, затрудненное дыхание, расширение зрачков, тремор.

Наиболее частыми побочными эффектами при пероральном назначении известных trazодон-содержащих препаратов кошкам являются седация и растормаживание поведения (агрессия и вокализация) [48, 55].

Очевидно, что в условиях ситуативного применения коммерческих медицинских препаратов мелким домашним животным, отмеченные выше состояния, нарушающие привычный режим жизни животного и его владельца, во многих случаях являются крайне нежелательными и опасными.

Учитывая вышеизложенное, неудивительно, что спустя 50 лет после получения trazодона на мировом ветеринарном рынке так и не появились содержащие его успокоительные препараты, специально предназначенные для применения животным-компаньонам. В результате ветеринарные врачи, особенно специалисты из США и Канады, для быстрой коррекции проблем, связанных с аномальным поведением кошек и собак в стрессовых ситуациях, и сегодня продолжают назначать им коммерческие медицинские препараты, ориентируясь исключительно на их эффективность и игнорируя при этом

такие существенные недостатки данных средств, как множественные побочные эффекты, отпуск по рецепту и сложность точного дозирования.

Идеология разработки ветеринарного тразодон-содержащего препарата для МДЖ

Безусловная актуальность проблематики фармакологической коррекции девиантного поведения животных-компаньонов, с одной стороны, и результаты имеющегося за рубежом опыта применения собакам и кошкам мало пригодных для них медицинских препаратов, с другой, послужили стимулом для создания в нашей стране успокоительного тразодон-содержащего средства для МДЖ, решающего задачу эффективной коррекции их аномального поведения при отсутствии или, по крайней мере, минимальной выраженности известных побочных эффектов.

Основной стратегией при разработке первого в мировой практике ветеринарного препарата на основе тразодона был подбор такого его производного, которое бы, не снижая эффективности успокоительного действия тразодона, обеспечивало большую безопасность при его применении МДЖ. Таким производным оказалась янтарно-кислая соль тразодона (сукцинат тразодона), которая при высокой целевой эффективности позволила существенно улучшить токсикологический профиль нового препарата и значимо повысить переносимость лекарственной формы животными по сравнению с препаратами на основе гидрохлорида тразодона.

Теоретической предпосылкой для синтеза и изучения возможности использования сукцината тразодона в качестве нового ДВ послужили известные данные о полезных свойствах ЯК, проявляемых этим соединением в организме человека и домашних животных [1, 4, 7, 25, 26]. Янтарная (этан-1,2-дикарбоновая, бутандионовая) кислота и ее соли сукцинаты — универсальные промежуточные внутриклеточные метаболиты, образующиеся при взаимопревращениях протеинов, липидов и углеводов в животных клетках, участники энергетического обмена в организме человека и животных [8, 11, 12]. ЯК также является мощным эндокринным стимулом; во многих органах и тканях, в том числе в ЦНС, представлены специфические сукцинатные мембранные рецепторы [4, 7, 21].

Сама ЯК является малотоксичным соединением и не оказывает мутагенного или тератогенного действия [13]. Установлено, что ЯК выполняет функцию регулятора физиологических и биохимических процессов, является субстратным антигипоксантом, компонентом антиоксидантной системы организма, обладает нейротропной активностью [15, 22, 25]. Помимо антигипоксического и антиоксидантного эффектов, препараты ЯК оказывают ноотропное, противосудорожное и анксиолитическое действие. Препараты данной группы модулируют активность ферментов клеточных мембран, рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхоли-

нового), способствуя их связыванию с лигандами, сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи; повышают концентрацию в головном мозге дофамина [22].

Положительное действие сукцинатов на ЦНС охарактеризовано в многочисленных клинических исследованиях [14, 17, 20, 22, 23], которые показали наличие у них биологической активности с уникальным сочетанием проявлений: по отношению к здоровому организму сукцинаты выступают в роли адаптогенов и актопротекторов, а при наличии патологических изменений демонстрируют нетипично высокий для адаптогенов терапевтический эффект [12, 13, 26].

Успешное решение задачи выбора подходящей формы тразодона для МДЖ стало возможно благодаря положительным результатам, полученным специалистами НПК «СКИФФ» (Москва) в многолетних исследованиях по оценке безопасности, переносимости и эффективности целого ряда производных, в том числе фармацевтически приемлемых солей тразодона, итогом которых стали разработка и вывод на рынок нового препарата для коррекции поведенческих отклонений у собак и кошек Экспресс Успокоин® таблетки. Это первый в мире защищенный патентом ветеринарный тразодон-содержащий препарат указанного назначения, ДВ в котором представлено сукцинатом тразодона [16]. Новый препарат имеет ряд явных преимуществ в сравнении с коммерческими медицинскими препаратами на основе гидрохлорида тразодона.

Фармако-токсикологические параметры нового ДВ — сукцината тразодона существенно отличаются от традиционно используемого в медицинских аналогах гидрохлорида тразодона. Так, испытания, проведенные в процессе разработки препарата Экспресс Успокоин® таблетки, показали, что острая пероральная токсичность тразодона сукцината (субстанции) для крыс характеризуется показателем LD_{50} , равным 2300 мг/кг, для мышей — 1200 мг/кг, что в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 позволяет отнести данную субстанцию к III классу опасности («Вещества умеренно опасные»), в который входят соединения с величиной LD_{50} в интервале 151...5000 мг/кг. При этом значение LD_{50} тразодона гидрохлорида, формально принадлежащего к тому же классу опасности, составляет всего 690 мг/кг для крыс и 610 мг/кг для мышей [28], что, соответственно, в 3 и 2 раза ниже, чем у тразодона сукцината.

Значительная разница в количественных показателях токсичности сукцината и гидрохлорида тразодона может быть объяснена следующими причинами. Поскольку токсичность обеих солей полностью определяется присутствием в молекуле тразодона основания, наблюдаемое между ними различие по показателю LD_{50} может быть результатом различия в количестве тразодона, содержащегося в равных по весу образцах исследуемых субстанций.

Из соотношения молекулярной массы тразодона и молекулярных масс двух его солей следует, что массовая доля тразодона в составе молекулы гидрохлорида равна примерно 91 %, тогда как в составе сукцината — только 75 %. Соответственно, при пересчете на «чистый» тразодон применяемых при исследовании острой токсичности одинаковых доз солей доза тразодона основания в сукцинате будет гораздо меньше, чем в гидрохлориде.

Нельзя исключить и вероятность того, что наблюдаемое снижение токсичности (повышение значения LD_{50}) сукцината тразодона в сравнении с гидрохлоридом тразодона связано с образованием в результате диссоциации водорастворимой янтарнокислой соли эквивалентных количеств тразодона и аниона ЯК, которая, как известно, способна ускорять процесс катаболизма многих токсичных соединений в организме млекопитающих, то есть проявлять свойства детоксиканта [4, 8, 13, 22, 25].

При изучении субхронической токсичности препарата Экспресс Успокоин® таблетки на крысах установлено, что его применение в течение 90 суток в дозах 340 мг/кг, 170 мг/кг и 68 мг/кг, примерно в 10...50 раз превышающих терапевтическую, не вызывает сколько-нибудь значимых изменений в клиническом состоянии, а также в картине крови (по результатам общеклинического и биохимического анализов) подопытных крыс, которые в течение всего эксперимента соответствовали общепринятым референтным значениям для данного вида животных. У получавших препарат крыс не было обнаружено патоморфологических изменений. По результатам проведенных после аутопсии макроскопического исследования и морфометрического анализа внутренних органов, их размер и состояние у подопытных и контрольных животных не имели достоверных различий по определяемым параметрам.

Существенным достижением при разработке нового успокоительного средства для МДЖ стало определение эффективной разовой дозы препарата практически для всех встречающихся в быту конкретных ситуаций, сопровождающихся проявлениями страха и тревоги у большинства собак и кошек, таких как транспортировка, посещение ветеринарного врача, громкие звуки, разлука с хозяином, пребывание в стационаре и др. В ходе исследований по титрации дозы были учтены фармакокинетические параметры ДВ, данные собственных исследований, приняты во внимание публикации, касающиеся рекомендаций по применению в ветеринарной практике гидрохлорида тразодона.

При этом впервые были получены актуальные и систематизированные данные по диапазону оптимальных терапевтических доз ДВ, рекомендуемых собакам и кошкам в каждом конкретном случае.

Главным результатом использования в качестве ДВ сукцината тразодона, в молекуле которой в эквивалентных количествах представлены два активных соединения — антидепрессант тразодон и ЯК, обладающая свойствами детоксиканта, антиоксиданта,

антигипоксанта и другими качествами, которые способны частично нивелировать неблагоприятное действие на организм основного ДВ, является то, что при сохранении высокой антистрессовой эффективности препарата исключается или значительно снижается вероятность возникновения характерных для тразодона побочных эффектов (выраженного снотворного действия, вялости, заторможенности, нарушения координации движений), наблюдаемых при применении животным медицинских препаратов, содержащих тразодон в форме гидрохлорида. Отсутствие перечисленных выше нежелательных реакций на применение препарата Экспресс Успокоин® таблетки со стороны организма собак и кошек обеспечивает его безопасность, хорошую переносимость целевыми животными и возможность курсового применения, в отличие от тразодона гидрохлорида.

В результате проведенных испытаний по переносимости тразодона сукцината в составе препарата Экспресс Успокоин® таблетки было установлено, что его ежедневное применение собакам и кошкам в течение 90 суток в терапевтической и двукратной терапевтической дозе не оказывает отрицательного влияния на общее состояние животных, их физиологический статус и поведение. В ходе исследований также не было зарегистрировано статистически достоверных изменений морфологического состава и биохимических показателей крови целевых животных.

В настоящее время проводится оценка переносимости собаками и кошками длительного применения препарата Экспресс Успокоин в повышенных дозах. Исследуется влияние тразодона сукцината при особых состояниях, требующих курсового, а в ряде случаев, и пожизненного применения препарата, в частности, у пожилых собак и кошек, что расширит перечень показаний к его применению для животных с возрастными изменениями поведения. В частности, нами проведена оценка влияния курсового применения препарата Экспресс Успокоин при поведенческих расстройствах пожилого возраста у кошек и собак, тревожных состояниях и при послеоперационном менеджменте.

Таблетки Экспресс Успокоин® имеют разделительную полосу для облегчения точного дозирования, покрыты оболочкой со вкусоароматической добавкой, которая обеспечивает привлекательные вкусовые характеристики препарата для кошек и собак, что значительно повышает удобство его применения, как в домашних условиях, так и в условиях ветклиники или стационара. Следует отметить, что субстанция тразодона сукцината имеет умеренно кисловатый вкус в отличие от ярко выраженного горького вкуса солянокислой соли тразодона, что внесло дополнительный вклад в обеспечение хорошей поедаемости препарата животными.

Заключение

Таким образом, использование в препарате Экспресс Успокоин® таблетки тразодона в форме сукцината, благодаря объединению в молекуле нового

ДВ целевого действия тразодона с уникальными свойствами ЯК, позволило добиться отсутствия побочных эффектов, характерных для медицинских препаратов на основе гидрохлорида тразодона, альтернативы которым до недавнего времени не было. Высокая эффективность успокоительного действия нового препарата подтверждена клиническими исследованиями.

От других представленных на рынке препаратов для коррекции нежелательного поведения собак и кошек Экспресс Успокоин® таблетки отличаются хорошей переносимостью животными разного возраста, быстрое начало действия при высокой эффективности успокоительного действия, отсутствие накопительного эффекта, синдрома отмены, а также развития толерантности при курсовом применении.

Принимая во внимание вышеизложенное, а также длительный (3 года) срок годности препарата, таблетки Экспресс Успокоин® можно рекомендовать в ветеринарную аптечку практически каждому владельцу домашнего животного для ситуационного применения при необходимости быстрого устранения проявлений нежелательного поведения, связанного со страхом, тревогой и стрессом.

Конфликт интересов

Производителем препарата Экспресс Успокоин® таблетки и спонсором данного исследования является ООО «НПК «СКИФФ». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчику ООО «НПК «СКИФФ».

Препарат разработан и выведен на рынок при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере

Библиография

- Басанкин, А.В. Фармако-токсикологическое обоснование применения янтарной кислоты в животноводстве и ветеринарии / А.В. Басанкин: дисс. ... канд. вет. наук: 16.00.04. — Казань, 2007. — 142 с.
- Беккер, Р.А. Триттико (тразодон) — уникальный серотонинергический антидепрессант с рядом дополнительных свойств / Р.А. Беккер, Ю.В. Быков // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2018. — Т. 20. — № 3-4. — С. 51-62.
- Бурбелло, А.Т. Современные лекарственные средства / А.Т. Бурбелло, А.В. Шабров. — М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007 — 560 с.
- Валеев, В.В. Биологические функции сукцината (обзор зарубежных экспериментальных исследований) / В.В. Валеев, А.Л. Коваленко, Е.В. Таликова, В.А. Заплутанов, Т.Ю. Дельвиг-Каменская // Антибиотики и химиотерапия. — 2015. — Т. 60. — № 9-10. — С. 33-37.
- Варга, А.Я. Домашний питомец в семейной системе / А.Я. Варга, Е.Ю. Федорович // Вопросы психологии. — 2010. — №1. — С. 56-65.
- Гусева, Т.Г. Агрессия как показатель взаимоотношений териофауны антропогенных ландшафтов и человека. В Сб. «Животные в городе». / Т.Г. Гусева. — М.: МСХА/ИПЭЭ, 2003. — С. 258-261.
- Евглевский, А.А. Биологическая роль и метаболическая активность янтарной кислоты / А.А. Евглевский, Г.Ф. Рыжкова, Е.П. Евглевская, Н.В. Ванина, И.И. Михайлова, А.В. Денисова, Н.Ф. Ерыженская // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. — 2013. — № 9. — С. 67-69.
- Ивницкий, Ю.Ю. Янтарная кислота в системе средств метаболической коррекции функционального состояния и резистентности организма / Ю.Ю. Ивницкий, А.И. Головкин, Г.А. Сафронов. — СПб., Лань, 1998 — 82 с.
- Инструкция по применению лекарственного препарата Триттико [Электронный ресурс] URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3238.htm (дата обращения: 14.10.2021).
- Исследование GfK: больше всего домашних животных — в России, США и Латинской Америке [Электронный ресурс] URL: <https://www.gfk.com/ru/press/issledovanie-gfk-bolshe-vsego-domashnikh-zhivotnykh-v-rossii-ssha-i-latinskoi-amerike> (дата обращения: 14.10.2021).
- Кондрашова, М.Н. Выяснение и намечившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислоты / М.Н. Кондрашова // Тр. ин-та биофизики АН СССР. Пуцино, 1976. — С. 8-30.
- Кондрашова, М.Н. Регуляция янтарной кислотой энергетического обеспечения и функционального состояния ткани / М.Н. Кондрашова: автореф. дисс. докт. биол. наук. — Пуцино, 1971 — 59 с.
- Кондрашова, М.Н. Янтарная кислота в медицине, пищевой промышленности, сельском хозяйстве / М.Н. Кондрашова, Ю.Г. Каминский, Е.И. Маевский (ред.). — Пуцино: ОНТИ РАМН, 1996. — 299 с.
- Маевский, Е.И. Коррекция метаболического ацидоза путем поддержания функций митохондрий / Е.И. Маевский, А.С. Розенфельд, Е.В. Гришина, М.Н. Кондрашова. — Пуцино: Ин-т теорет. и эксперим. биофизики РАН, 2001. — 155 с.
- Оковитый, С.В. Сукцинаты как быстродействующие корректоры астении / С.В. Оковитый, С.В. Радько // Фарматека. — 2017. — №4. — С. 67-71.
- Патент РФ № 2706700С1, 20.11.2019. Фармацевтическая композиция для коррекции поведения кошек и собак в стрессовых ситуациях.
- Песков, А.Б. Оценка эффективности «малых воздействий» в клинике внутренних болезней / А.Б. Песков, Е.И. Маевский, М.Л. Учитель. — Ульяновск, 2006. — 201 с.
- Рахманов, А.И. Проблемы содержания домашних собак и отлов бесхозных животных в городах / А.И. Рахманов. — М.: Реинфор, 2006. — 137 с.
- С человеческим лицом. Как у россиян меняется отношение к питомцам [Электронный ресурс] URL: <https://www.kommersant.ru/doc/4180648> (дата обращения: 14.10.2021).
- Скоромец, А.А. Астенический синдром у больных церебральным атеросклерозом: подходы к терапии (многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование) / А.А. Скоромец, М.М. Танашян, С.А. Румянцева, Е.Г. Клочева, С.Н. Коваленко, А.С. Агафьина, И.Д. Стулин, С.В. Котов, И.И. Шоломов, А.Н. Густов // Врач. — 2006. — №14. — С. 31-34.
- Смирнов, А.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть I. Янтарная кислота: метаболит и регулятор метаболизма организма человека / А.В. Смирнов, О.Б. Нестерова, Р.В. Голубев // Нефрология. — 2014. — Т. 18. — № 2. — С. 33-41.
- Смирнов, А.В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть II. Применение янтарной кислоты в медицине / А.В. Смирнов, О.Б. Нестерова, Р.В. Голубев // Нефрология. — 2014. — Т. 18. — №4. — С. 12-24.
- Стецура, Я.А. Коррекция астенического синдрома на фоне приема препаратов янтарной кислоты / Я.А. Стецура, И.И. Шоломов, Н.В. Щуковский, Е.А. Салина, Е.Б. Лихачева // Бюл. мед. интернет-конференций. — 2015. — №5(4). — С. 265.
- Хорвитц, К. Руководство по поведенческой медицине собак и кошек / К. Хорвитц, Д. Миллз. — М.: Софион, 2004. — 365 с.
- Шахмарданова, С.А. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний / С.А. Шахмарданова, О.Н. Гулевская, Я.А. Хананашвили, А.В. Зелен-

- ская, Д.А. Нефедов, П.А. Галенко-Ярошевский // Журнал фундаментальной медицины и биологии. — 2016. — №.3. — С. 16-30.
26. Швец, О.М. Теоретическое и экспериментальное обоснование применения янтарной кислоты для потенцирования биологической активности иммуномодуляторов и их клиническая эффективность / О.М. Швец: дисс. ... докт. вет. наук: 06.02.02. Курск, 2015. — 280 с.
 27. Ballantyne, K.C. Separation, Confinement, or Noises. *Veterinary Clinics of North America* / K.C. Ballantyne // *Small Animal Practice*. — 2018. — No. 48(3). — pp. 367-386.
 28. Ban, T.A. Trazodone. *New Avenues in Psycho-Pharmaco-Therapy* / T.A. Ban, B/Silvestrini (eds) // 1st International Symposium, Montreal 1973: Proceedings. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*. Basel, Karger, 1974. — Vol. 9. — pp 76-86.
 29. Blackwell, E.J. Fear responses to noises in domestic dogs: Prevalence, risk factors and co-occurrence with other fear related behavior / E.J. Blackwell, J.W.S. Bradshaw, R.A. Casey // *Appl. Anim. Behav. Sci.* — 2013. — No. 145. — pp. 15–25.
 30. Byrne, J.E. Differential effects of trazodone and imipramine on intracardiac conduction in the anesthetized dog / J.E. Byrne, A.W. Gomoll // *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*. — 1982 Oct. — No. 259(2). — pp. 259-270.
 31. Chea, B. Trazodone: A review of its pharmacological properties and its off-label use in dogs and cats / B. Chea, M. Giorgi // *Am. J. of Animal and Vet. Sci.* — 2017. — No. 12. — pp. 188-194.
 32. Csoltova, E. Behavioral and physiological reactions in dogs to a veterinary examination: Owner-dog interactions improve canine well-being / E. Csoltova, M. Martineau, A. Boissy, C. Gilbert // *Physiol Behav.* — 2017 Aug 1. — No. 177. — pp. 270-281.
 33. Dale, A.R. A survey of owners' perceptions of fear of fireworks in a sample of dogs and cats in New Zealand / A.R. Dale, J.K. Walker, M.J. Farnworth, S.V. Morrissey, N.K. Waran // *N. Z. Vet. J.* — 2010. — No. 58. — pp. 286-291.
 34. Fabre, L.F. Long-term therapy for depression with trazodone / L.F. Fabre // *Journal of Clinical Psychiatry*. — 1983 Jan. — No. 44(1). — pp. 17-20.
 35. Fabre, L.F. Trazodone dosing regimen: experience with single daily administration / L.F. Fabre // *Journal of Clinical Psychiatry*. — 1990 Sep. — No. 51 Suppl. — pp. 23-26.
 36. Fagiolini, A. Rediscovering Trazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder / A. Fagiolini, A. Comandini, M.C. Dell'Osso, S. Kasper // *CNS Drugs*. — 2012 Dec. — No. 26(12). — pp. 1033-1049.
 37. Foss, T. Trazodone in Veterinary Medicine / T. Foss // URL: <https://todaysveterinarynurse.com/articles/trazodone-in-veterinary-medicine/> (date of access: 14.10.2021).
 38. Gilbert-Gregory, S.E. Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs / S.E. Gilbert-Gregory, J.W. Stull, M.R. Rice, M.E. Herron // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* — 2016. — No. 249. — pp. 1281-1291.
 39. Gruen, M.E. Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs / M.E. Gruen, Roe S.C., E. Griffith, A. Hamilton, B.L. Sherman // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* — 2014. — No. 245. — pp. 296-301.
 40. Hekman, J.P. Psychogenic Stress in Hospitalized Dogs: Cross Species Comparisons, Implications for Health Care, and the Challenges of Evaluation / J.P. Hekman, A.Z. Karas, C.R. Sharp // *Animals: an open access journal from MDPI*. — 2014. — No. 4(2). — pp. 331-347.
 41. Jay, A.R. Pharmacokinetics, bioavailability and hemodynamic effects of trazodone after intravenous and oral administration of a single dose to dogs / A.R. Jay, U. Krotscheck, E. Parsley, L. Benson, A. Kravitz, A. Mulligan, J. Silva, H. Mohammed, W.S. Schwark // *Am. J. Vet. Res.* — 2013. — No. 74. — pp. 1450-1456.
 42. Kruger, K. Animal-Assisted Interventions in mental health: definitions and theoretical foundations / K. Kruger, J. Serpell // In: Fine A., editor. *Handbook on Animal-Assisted Therapy: Theoretical Foundations and Guidelines for Practice*. 2. New York, NY: Academic Press; 2006. — pp. 21-38.
 43. Lloyd, J.K.F. Minimising Stress for Patients in the Veterinary Hospital: Why It Is Important and What Can Be Done about It / J.K.F. Lloyd // *Veterinary Sciences*. — 2017. — No. 4(2). — pp. 22.
 44. Luparini, M.R. A cortical GABA-5HT interaction in the mechanism of action of the antidepressant trazodone / M.R. Luparini, B. Garrone, M. Pazzagli, M. Pinza, G. Pepeu // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. — 2004. — No. 28. — pp. 1117-1127.
 45. Macklin, N. Trazodone for Dogs: Dosage, Side Effects, and Alternatives / N. Macklin // URL: <https://www.relievet.com/blogs/tips/dosage-of-trazodone-for-dogs-side-effects#side-effects-of-trazodone> (date of access: 14.10.2020).
 46. Mariti, C. Survey of travel-related problems in dogs / C. Mariti, E. Ricci, M. Mengoli, M. Zilocchi, C. Sighieri, A. Gazzano // *Veterinary Record*. — 2012. — No. 170(21). — pp. 542-542.
 47. Odagaki, Y. Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT1A receptors assessed by [³S-35]GTP gamma S binding / Y. Odagaki, R. Toyoshima, T. Yamauchi // *J. Psychopharmacol.* — 2005. — No. 19. — pp. 235-241.
 48. Orlando, J.M. Use of oral trazodone for sedation in cats: A pilot study / J. M. Orlando, B.C. Case, A.E. Thomson, E. Griffith, B.L. Sherman // *J. Feline Med. Surg.* — 2016. — 18. — pp. 476-482.
 49. Riva, J. Anxiety-related behavioral disorders and neurotransmitters in dogs / J. Riva, G. Bondiolotti, M. Micelazzi, M. Vergaa, C. Carenzia // *Appl. Anim. Behav. Sci.* — 2008. — 114. — pp. 168-181.
 50. Salonen, M. Prevalence, comorbidity, and breed differences in canine anxiety in 13,700 Finnish pet dogs / M. Salonen, S. Sulkama, S. Mikkola, J. Puurunen, E. Hakanen, T. Katriina; C. Araujo, H. Lohi // *Sci Rep.* — 2020. — No. 10(1). — pp. 2962.
 51. Sechi, S. Effects in dogs with behavioral disorders of a commercial nutraceutical diet on stress and neuroendocrine parameters / S. Sechi, A. Di Cerbo, S. Canello, G. Guidetti, F. Chiavolelli, F. Fiore, R. Cocco // *The Vet. Rec.* — 2017. — No. 180(1). — pp. 18.
 52. Seksel, K. Stress and Anxiety — How Do They Impact the Pet // URL: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pld=12886&catId=57087&id=7054740> (date of access: 14.10.2021).
 53. Seksel, K. Making Sense of Medications — What to Use and Why: Part 2. // URL: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pld=12886&catId=57087&id=7054738> (date of access: 14.10.2021).
 54. Stahl, S.M. Mechanism of action of trazodone: A multifunctional drug / S.M. Stahl // *CNS Spectr.* — 2009. — No. 14. — pp. 536-546.
 55. Stevens, B.J. Efficacy of a single dose of trazodone hydrochloride given to cats prior to veterinary visits to reduce signs of transport- and examination-related anxiety / B.J. Stevens, E.M. Frantz, J.M.E. Griffith, L.B. Harden, M.E. Gruen, B.L. Sherman // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* — 2016. — No. 249. — pp. 202-207.
 56. Storengen, L.M. Noise sensitivity in 17 dog breeds: prevalence, breed risk and correlation with fear in other situations / L.M. Storengen, F. Lingaas // *Appl Anim Behav Sci* 2015, No. 171, pp. 152-160.
 57. Topál, J. Attachment behavior in dogs (*Canis familiaris*): a new application of Ainsworth's (1969) Strange Situation Test / J. Topál, A. Miklósi, V. Csányi, A. Dóka // *J. Comp. Psychol.* — 1998. — No. 112(3). — pp. 219-229.
 58. Trazodone: an Italian drug recently registered in the USSR // *Minerva Medica*. — 1979, Feb 18. — No. 70(8). — pp. 624-625.
 59. Understanding Trazodone Toxicosis URL: <https://www.aspcapro.org/resource/understanding-trazodone-toxicosis> (date of access: 14.10.2021).
 60. Vaisanen, M.A.M. Pre-operative stress in dogs: a preliminary investigation of behavior and heart rate variability in healthy hospitalized dogs / M.A.M. Vaisanen, A.E. Valros, E. Hakaaja, M.R. Raekallio, O.M. Vainio // *Vet. Anaesth. Analg.* — 2005. — No. 32. — pp. 158-167.
 61. Vani, J.L. Stress reducers for our feline friends / J.L. Vani // URL: <https://michvma.org/resources/Documents/MVC/2017%20Proceedings/vani%2001.pdf> (date of access: 27.08.2021).

References

- Basankin A.V., *Farmako-toksikologicheskoe obosnovanie primeneniya yantarnoj kisloty v zhivotnovodstve i veterinarii* [Pharmacotoxicological justification of the succinic acid use in animal husbandry and veterinary medicine]: Candidate's thesis in Vet. Sc., defended 16.00.04, Kazan, 2007, 142 p.
- Bekker R.A., Bykov Yu.V., Trittico (trazodon) — unikal'nyj serotoninergicheskij antidepressant s ryadom dopolnitel'ny'x svoystv [Trittico (trazodone) is a unique serotonergic antidepressant with a number of additional properties], *Psixiatriya i psixofarmakoterapiya*, 2018, Vol 20, No. 3-4, pp. 51-62.
- Burbello A.T., Shabrov A.V., *Sovremennyye lekarstvennyye sredstva* [Modern medicines], Moscow, OLMA Media Group, 2007, 560 p.
- Valeev V.V., Kovalenko A.L., Talikova E.V., Zaplutanov V.A., Del'vig-Kamenskaya T.Yu., Biologicheskie funkcii sukcinata (obzor zarubezhny'x e'ksperimental'ny'x issledovaniy) [Biological functions of succinate (review of foreign experimental studies)], *Antibiotiki i ximioterapiya*, 2015, Vol. 60, No. 9-10, pp. 33-37.
- Varga A.Ya., Fedorovich E.Yu., Domashnij pitomec v semejnoy sisteme [A pet in the family system], *Voprosy psixologii*, 2010, No. 1, pp. 56-65.
- Guseva T.G., *Agressiya kak pokazatel' vzaimootnoshenij teriofauny antropogenny'x landshaftov i cheloveka*, [Aggression as an indicator of the relationship between the teriofauna of anthropogenic landscapes and humans] Sb. «Zhivotnyye v gorode», 2003, pp. 258-261.
- Evglevskij A.A., Ryzhkova G. F., Evglevskaya E.P., Vanina N.V., Mixajlova I.I., Denisova A.V., Eryzhenskaya N.F., Biologicheskaya rol' i metabolicheskaya aktivnost' yantarnoj kisloty [Biological role and metabolic activity of succinic acid], *Vestnik Kurskoj gosudarstvennoj sel'skoxozyajstvennoj akademii*, 2013, No. 9, pp. 67-69.
- Ivniczkij Yu.Yu., Golovko A.I., Safronov G.A., *Yantarnaya kislota v sisteme sredstv metabolicheskoy korrekcii funkcional' nogo sostoyaniya i rezistentnosti organizma*, Saint Petersburg, Lan, 1998, 82 p.
- Instrukciya po primeniyu lekarstvennogo preparata Trittico* [Instructions for the use of the drug Trittico] URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3238.htm (date of access 14.10.2021).
- Issledovanie GfK: bol'she vsego domashnix zhivotny'x — v Rossii, SShA i Latinskoj Amerike* [GfK study: Most pets are in Russia, the USA and Latin America] URL: <https://www.gfk.com/ru/press/issledovanie-gfk-bolshe-vsego-domashnix-zhivotnykh-v-rossii-ssha-i-latinskoi-amerike> (date of access 14.10.2021).
- Kondrashova M.N., Vy'yasnenie i nametivshiesya voprosy na puti issledovaniya regulyatsii fiziologicheskogo sostoyaniya yantarnoj kisloty, *Tr. In-ta biofiziki AN SSSR, Pushhino*, 1976, C. 8-30.
- Kondrashova M.N., *Regulyatsiya yantarnoj kisloty e'nergeticheskogo obespecheniya i funkcional' nogo sostoyaniya tkani* [Regulation of energy supply and functional state of tissue by succinic acid]: Doctor's thesis in Biol. sc., Pushhino, 1971, 59 p.
- Kondrashova M.N., Kaminskij Yu.G., Maevskij E.I. (red.), *Yantarnaya kislota v medicine, pishhevoj promy'shlyenosti, sel'skom xozyajstve* [Succinic acid in medicine, food industry, agriculture], Pushhino, ONTI RAMN, 1996, 299 p.
- Maevskij E.I., Rozenfel'd A.S., Grishina E.V., Kondrashova M.N., *Korrekcija metabolicheskogo acidoza putem podderzhaniya funkcyj mitoxondrij* [Correction of metabolic acidosis by maintaining mitochondrial functions], Pushhino, In-t teoret. i experim. biofiziki RAN, 2001, 155 p.
- Okovityj S.V., Rad'ko S.V., Sukcinaty kak by'strodejstvuyushhie korrekory astenii [Succinates as fast-acting correctors of asthenia], *Farmateka*, 2017, No. 4, pp. 67-71.
- Patent RF № 2706700C1, 20.11.2019. *Farmaceuticheskaya kompozitsiya dlya korrekcii povedeniya koshek i sobak v stressovy'x situatsiyax*. [Pharmaceutical composition for correcting the behavior of cats and dogs in stressful situations].
- Peskov A.B., Maevskij E.I., Uchitel' M.L., *Ocenka e'ffektivnosti «maly'x vozdeystvij» v klinike vnutrennix boleznej*. [Evaluation of the effectiveness of "small impacts" in the clinic of internal diseases], Ul'yanovsk, 2006, 201 p.
- Raxmanov A.I., *Problemy soderzhaniya domashnix sobak i otlov beskozny'x zhivotny'x v gorodax* [Problems of keeping domestic dogs and trapping orphan animals in cities], Moscow, Reinfor, 2006, 137 p.
- S chelovecheskim liczom. Kak u rossijan menyaetsya otnoshenie k pitomczam* [With a human face. How Russians' attitude towards pets is changing], URL: <https://www.kommersant.ru/doc/4180648> (date of access 27.08.2021).
- Skoromecz A.A., Tanashyan M.M., Rumyantseva S.A., Klocheva E.G., Kovalenko S.N., Agaf'ina A.S., Stulin I.D., Kotov S.V., Sholomov I.I., Gustov A.N., Astenicheskij sindrom u bol'ny'x cerebral'ny'm aterosklerozom: podxody k terapii (mnogocentrovoye randomizirovanoye placebo-kontrolliruemye issledovanie) [Asthenic syndrome in patients with cerebral atherosclerosis: approaches to therapy (multicenter randomized placebo-controlled study)], *Vrach*, 2006, No. 14, pp. 31-44.
- Smirnov A.V., Nesterova O.B., Golubev R.V., Yantarnaya kislota i eyo primeneniye v medicine. Chast' I. Yantarnaya kislota: metabolit i regulyator metabolizma organizma cheloveka [Succinic acid and its use in medicine. Part I. Succinic acid: a metabolite and regulator of the metabolism of the human body], *Nefrologiya*, 2014, Vol. 18, No. 2, pp. 33-41.
- Smirnov A.V., Nesterova O.B., Golubev R.V., Yantarnaya kislota i eyo primeneniye v medicine. Chast' II. Primeniye yantarnoj kisloty v medicine [Succinic acid and its use in medicine. Part II. The use of succinic acid in medicine], *Nefrologiya*, 2014, Vol. 18, No. 4, pp. 12-24.
- Steczura Ya.A., Sholomov I.I., Shukovskij N.V., Salina E.A., Lixacheva E.B., *Korrekcija astenicheskogo sindroma na fone priema preparatov yantarnoj kisloty*. [Correction of asthenic syndrome against the background of taking succinic acid preparations] *Byul. med. internet-konferencij*, 2015, No. 5(4), pp. 265.
- Xorvitz K., Millz D., *Rukovodstvo po povedencheskoj medicine sobak i koshek* [Guide to Behavioral medicine of dogs and cats], Moscow, Sofion, 2004, 365 p.
- Shaxmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Xananashvili Ya.A., Zelenskaya A.V., Nefedov D.A., Galenko-Yaroshevskij P.A., *Preparaty yantarnoj i fumarovoj kislot kak sredstva profilaktiki i terapii razlichny'x zabolevanij* [Preparations of succinic and fumaric acids as means of prevention and therapy of various diseases], *Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii*, 2016, No. 3, pp. 16-30.
- Shvec O.M., *Teoreticheskoe i e'ksperimental'noe obosnovanie primeneniya yantarnoj kisloty dlya potencirovaniya biologicheskoy aktivnosti immunomodulyatorov i ix klinicheskaya e'ffektivnost'* [Theoretical and experimental substantiation of the succinic acid use for potentiating the biological activity of immunomodulators and their clinical efficacy] Candidate's thesis in Vet. Sc., defended 06.02.02. Kursk, 2015, 280 p.
- Ballantyne K.C., Separation, Confinement, or Noises. Veterinary Clinics of North America, *Small Animal Practice*, 2018, No. 48(3), pp. 367-386.
- Ban T.A., Silvestrini B. (eds), *Trazodone*. New Avenues in Psycho-Pharmaco-Therapy 1st International Symposium, Montreal 1973, Proceedings. Mod Trends Pharmacopsychiatry. Basel, Karger, 1974, Vol. 9, pp 76-86.
- Blackwell E.J., Bradshaw J.W.S., Casey R.A., Fear responses to noises in domestic dogs: Prevalence, risk factors and co-occurrence with other fear related behavior, *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 2013, No. 145, pp. 15-25.
- Byrne J.E., Gomoll A.W., Differential effects of trazodone and imipramine on intra-cardiac conduction in the anesthetized dog. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*, 1982 Oct, No. 259(2), pp. 259-270.
- Chea B., Giorgi M., Trazodone: A review of its pharmacological properties and its off-label use in dogs and cats, *Am. J. of Animal and Vet. Sci.*, 2017, No. 12, pp. 188-194.

32. Csoltova E., Martineau M., Boissy A., Gilbert C., Behavioral and physiological reactions in dogs to a veterinary examination: Owner-dog interactions improve canine well-being, *Physiol Behav.*, 2017 Aug 1, No. 177, pp. 270-281.
33. Dale A.R., Walker J.K., Farnworth M.J., Morrissey S.V., Waran N.K., A survey of owners' perceptions of fear of fireworks in a sample of dogs and cats in New Zealand, *N. Z. Vet. J.*, 2010, No. 58, pp. 286-291.
34. Fabre L.F., Long-term therapy for depression with trazodone, *Journal of Clinical Psychiatry*, 1983 Jan, No. 44(1), pp. 17-22.
35. Fabre L.F., Trazodone dosing regimen: experience with single daily administration. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1990 Sep, No. 51 Suppl, pp. 23-26.
36. Fagiolini A., Comandini A., Dell'Osso M.C., Kasper S., Rediscovering Trazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder, *CNS Drugs*, 2012 Dec, No. 26(12), pp. 1033-1049.
37. Foss T., Trazodone in Veterinary Medicine URL: <https://todaysveterinarynurse.com/articles/trazodone-in-veterinary-medicine/> (date of access 14.09.2020).
38. Gilbert-Gregory S.E., Stull J.W., Rice M.R., Herron M.E., Effects of trazodone on behavioral signs of stress in hospitalized dogs, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2016, No. 249, pp. 1281-1291.
39. Gruen M.E., Roe S.C., Griffith E., Hamilton A., Sherman B.L., Use of trazodone to facilitate postsurgical confinement in dogs, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2014, No. 245, pp. 296-301.
40. Hekman J.P., Karas A.Z., Sharp C.R., Psychogenic Stress in Hospitalized Dogs: Cross Species Comparisons, Implications for Health Care, and the Challenges of Evaluation. *Animals: an open access journal from MDPI*, 2014, No. 4(2), pp. 331-347.
41. Jay A.R., Krotscheck U., Parsley E., Benson L., Kravitz A., Mulligan A., Silva J., Mohammed H., Schwark W.S., Pharmacokinetics, bioavailability and hemodynamic effects of trazodone after intravenous and oral administration of a single dose to dogs, *Am. J. Vet. Res.*, 2013, No. 74, pp. 1450-1456.
42. Kruger K., Serpell J., *Animal-Assisted Interventions in mental health: definitions and theoretical foundations*. In: Fine A., editor. *Handbook on Animal-Assisted Therapy: Theoretical Foundations and Guidelines for Practice*. 2. New York, NY: Academic Press; 2006. pp. 21-38.
43. Lloyd J.K.F., Minimising Stress for Patients in the Veterinary Hospital: Why It Is Important and What Can Be Done about It, *Veterinary Sciences*, 2017, No. 4(2), pp. 22.
44. Luparini M.R., Garrone B., Pazzagli M., Pinza M., Pepeu G., A cortical GABA-5HT interaction in the mechanism of action of the antidepressant trazodone, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2004, No. 28, pp. 1117-1127.
45. Macklin N., Trazodone for Dogs: Dosage, Side Effects, and Alternatives URL: <https://www.relievet.com/blogs/tips/dosage-of-trazodone-for-dogs-side-effects#side-effects-of-trazodone> (date of access 14.09.2020).
46. Mariti C., Ricci E., Mengoli M., Zilocchi M., Sighieri C., Gazzano A., Survey of travel-related problems in dogs, *Veterinary Record*, 2012, No. 170(21), pp. 542-542.
47. Odagaki Y., Toyoshima R., Yamauchi T., Trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine as partial agonists at 5-HT1A receptors assessed by [³⁵S]GTP gamma S binding, *J. Psychopharmacol.*, 2005, No. 19, pp. 235-241.
48. Orlando J.M., Case B.C., Thomson A.E., Griffith E., Sherman B.L. Use of oral trazodone for sedation in cats: A pilot study, *J. Feline Med. Surg.*, 2016, No. 18, pp. 476-482.
49. Riva J., Bondiolotti G., Micelazzi M., Vergaa M., Carencia C., Anxiety-related behavioral disorders and neurotransmitters in dogs, *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 2008, No. 114, pp. 168-181.
50. Salonen M., Sulkama S., Mikkola S., Puurunen J., Hakanen E., Katriina T., Araujo C., Lohi H., Prevalence, comorbidity, and breed differences in canine anxiety in 13,700 Finnish pet dogs, *Sci Rep.*, 2020, No. 10(1), pp. 2962.
51. Sechi S., Di Cerbo A., Canello S., Guidetti G., Chiavolelli F., Fiore F., Cocco R., Effects in dogs with behavioral disorders of a commercial nutraceutical diet on stress and neuroendocrine parameters, *The Vet. Rec.*, 2017, No. 180(1), pp. 18.
52. Seksel K., *Stress and Anxiety — How Do They Impact the Pet?*, // URL: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pld=12886&catId=57087&id=7054740> (date of access: 14.10.2021).
53. Seksel K., World Small Animal Veterinary Association World Congress Proceedings, 2014. Making Sense of Medications — What to Use and Why: Part 2. // URL: <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?pld=12886&catId=57087&id=7054738> (date of access: 14.10.2021).
54. Stahl S.M., Mechanism of action of trazodone: A multifunctional drug, *CNS Spectr.*, 2009, No. 14, pp. 536-546.
55. Stevens B.J., Frantz E.M., Orlando J.M., Griffith E., Harden L.B., Gruen M.E., Sherman B.L. Efficacy of a single dose of trazodone hydrochloride given to cats prior to veterinary visits to reduce signs of transport- and examination-related anxiety, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2016, No. 249, pp. 202-207.
56. Storengen L.M., Lingaas F., Noise sensitivity in 17 dog breeds: prevalence, breed risk and correlation with fear in other situations, *Appl Anim Behav Sci*, 2015, No. 171, pp. 152-160.
57. Topál J., Miklósi A., Csányi V., Dóka A., Attachment in dogs (*Canis familiaris*): a new application of Ainsworth's (1969) Strange Situation Test, *J. Comp. Psychol.*, 1998, No. 112(3), pp. 219-229.
58. Trazodone: an Italian drug recently registered in the USSR, *Minerva Medica*, 1979, Feb 18, No. 70(8), pp. 624-625.
59. Understanding Trazodone Toxicosis, URL: <https://www.aspcapro.org/resource/understanding-trazodone-toxicosis> (date of access 27.08.2021).
60. Vaisanen M.A.M., Valros A.E., Hakaoja E., Raekallio M.R., Vainio O.M., Pre-operative stress in dogs: a preliminary investigation of behavior and heart rate variability in healthy hospitalized dogs, *Vet. Anaesth. Analg.*, 2005, No. 32, pp. 158-167.
61. Vani J.L., Stress reducers for our feline friends, URL: <https://michvma.org/resources/Documents/MVC/2017%20Proceedings/vani%2001.pdf> (date of access 14.10.2021).