

Для цитирования: Кузьмина, Е.В. Фармако-токсикологическая оценка нового оригинального лекарственного препарата на основе габапентина и сукцината тразодона Тразапентин® таблетки для кошек / Е.В. Кузьмина, Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасеев, С.А. Пархоменко, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2025. — № 2 — С. 35–44. DOI 10.32416/2500-4379-2025-2-35-44
For citation: Kuzminova E.V., Beloglazov D.V., Yelizarova E.A., Mukaseev S.V., Parkhomenko S.A., Zeinalov O.A., Pharmacotoxicological evaluation of a new original medicinal product based on gabapentin and succinate trazodone Trazapentine® tablets for cats, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal, 2025, No. 2, pp. 35–44. DOI 10.32416/2500-4379-2025-2-35-44

УДК 619: 615
RAR
DOI 10.32416/2500-4379-2025-2-35-44

Фармако-токсикологическая оценка нового оригинального лекарственного препарата на основе габапентина и сукцината тразодона Тразапентин® таблетки для кошек

Е.В. Кузьмина¹, доктор ветеринарных наук, главный научный сотрудник отдела фармакологии;

Д.В. Белоглазов², кандидат биологических наук, ветеринарный врач;

С.В. Мукасеев², кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач;

С.А. Пархоменко², ветеринарный врач;

О.А. Зейналов³, кандидат биологических наук, главный специалист по науке.

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (350055, г. Краснодар, пгт. Знаменский, ул. Первомайская 4).

²ООО «НВП «Астрафарм» (117246, г. Москва, Научный проезд д. 20 стр. 3).

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

В ходе токсикологической оценки установлено, что абсолютная (LD_{100}) и средняя (LD_{50}) летальные дозы ЛП **Тразапентин**® таблетки для кошек не определены и препарат в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» был отнесен к IV классу опасности «Вещества малоопасные». Исследование хронической токсичности ЛП **Тразапентин**® таблетки для кошек при его ежедневном пероральном введении крысам в течение 90 дней во всех исследуемых дозах показало отсутствие гибели животных и негативного воздействия на организм животных, как в период введения, так и после отмены.

ЛП **Тразапентин**® таблетки для кошек не обладает аллергизирующими и раздражающими свойствами в провокационной кожной и конъюнктивной пробе.

Ключевые слова: Тразапентин®, габапентин, сукцинат тразодона, тразодон, острая токсичность, хроническая токсичность, аллергизирующие свойства.

Pharmacotoxicological evaluation of a new original medicinal product based on gabapentin and succinate trazodone Trazapentine® tablets for cats

E. V. Kuzminova¹, Grand PhD in Veterinary Science, Chief Researcher of the Department of Pharmacology;

D. V. Beloglazov², PhD in Biological Sciences, veterinarian;

S. V. Mukaseev², PhD in Veterinary Science, veterinarian;

S. A. Parkhomenko², veterinarian;

O. A. Zeinalov³, PhD in Biological Sciences, Chief Science Specialist;

¹Federal State Budgetary Scientific Institution «Krasnodar Research Center for Animal Husbandry and Veterinary Medicine» (350055, Krasnodar, Znamensky settlement, Pervomayskaya St. 4).

²LLC «NVP «Astrafarm» (117246, Moscow, Nauchnyy Proezd 20, bldg. 3).

³LLC «NPC «SKIFF» (117246, Moscow, Nauchnyy Proezd 20, bldg. 3, floor 2, office 204).

During toxicological assessment, it was established that the absolute (LD_{100}) and median (LD_{50}) lethal doses of the medicinal product **Trazapentine**® tablets for cats were not determined. According to GOST 12.1.007-76 «Harmful Substances. Classification and General Safety Requirements», the drug was classified as Hazard Class IV «Slightly Hazardous Substances».

A study of chronic toxicity of **Trazapentine**® tablets for cats with its daily oral administration to rats for 90 days at all tested doses showed no animal mortality and no negative impact on the animal body, both during administration and after discontinuation. **Trazapentine**® tablets for cats do not possess allergenic or irritant properties in provocative skin and conjunctival tests.

Key words: Trazapentine®, succinate trazodone, trazodone, gabapentin, acute toxicity, chronic toxicity, allergenic properties.

Сокращения: АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ДВ — действующее

вещество, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛП — лекарственный препарат; НПВП — нестероидный противовос-

палительный препарат, **МТ** — масса тела, **СОЭ** — скорость оседания эритроцитов, **ЩФ** — щелочная фосфатаза, **LD** — lethal dose (летальная доза).

Введение

Заболевания кошек, связанные с хронической болью, широко распространены, особенно среди пожилых животных. Одной из самых частых причин боли является остеоартрит — хроническое заболевание суставов, которое диагностируется у более чем 60% кошек старше 6 лет и у 90% кошек старше 12 лет [20, 21, 25, 37]. Эта патология нередко остается незамеченной, поскольку кошки склонны скрывать признаки дискомфорта и адаптироваться к боли. Остеоартрит характеризуется разрушением суставного хряща, воспалением и снижением подвижности, что значительно ухудшает качество жизни животных.

Боль может быть связана с острыми и хроническими заболеваниями глаз, зубов, ушей, кишечника, желчного пузыря, поджелудочной железы, идиопатическим циститом, сахарным диабетом, почечной недостаточностью, а также сопровождать период реабилитации после оперативных вмешательств разной сложности, вызывая длительный дискомфорт, и нередко сопровождаться вторичными болевыми синдромами [29, 30, 38, 40, 44, 45]. Например, при почечной недостаточности могут развиваться стоматит или язвы в полости рта, которые вызывают постоянную боль и затрудняют прием корма.

Онкологические заболевания также составляют значительную долю среди причин хронической боли у кошек. Злокачественные новообразования костей, мягких тканей и внутренних органов, такие как остеосаркома или опухоли молочных желез, сопровождаются выраженными болевыми ощущениями, которые усиливаются по мере прогрессирования болезни [28]. Эти состояния чаще встречаются у пожилых животных, однако могут развиваться и у молодых кошек при наличии генетической предрасположенности.

Физиологически хроническая боль оказывает негативное воздействие на организм кошки. Постоянный стресс, вызванный болевыми ощущениями, активирует систему гипоталамус-гипофиз-надпочечники, что приводит к увеличению уровня кортизола. Это состояние подавляет иммунную систему, делая кошек более восприимчивыми к инфекциям и замедляя процессы восстановления тканей.

Хроническая боль серьезно влияет на качество жизни кошек, изменяя их физическое, эмоциональное и поведенческое состояние. Важно учитывать, что распространенность заболеваний, связанных с хронической болью, недооценивается

из-за склонности кошек скрывать симптомы — это инстинктивная стратегия выживания вида. Исследования показывают, что многие владельцы не замечают признаков дискомфорта у своих питомцев, а клинические симптомы часто интерпретируются как нормальные возрастные изменения. Однако хроническая боль широко распространена среди кошек всех возрастов, особенно среди пожилых животных и тех, кто страдает от сопутствующих заболеваний. Поэтому раннее выявление и контроль хронической боли крайне важны для улучшения качества жизни кошек и сохранения их здоровья [31].

Рекомендации 2022 года американской ассоциации ветеринарных клиник по лечению боли у собак и кошек [22] предусматривают мультимодальный подход к лечению хронической боли, который включает в себя НПВП (мелоксикам, робенакоксиб), антитела к фактору роста нервов, кормовые добавки с высоким содержанием жирных кислот омега-3, оптимизацию МТ, поощрение умеренной ежедневной активности и модификацию окружающей среды для обеспечения доступа к возвышенным местам отдыха, чтобы кошки чувствовали себя в безопасности.

Следует отметить, что кошки более чувствительны к НПВП, чем собаки, и препараты этой группы нужно использовать с особой осторожностью, так как их длительное применение может нести определенные риски нежелательных реакций со стороны ЖКТ и почек [13]. Также общепризнанно, что неадаптивный компонент болевых состояний (нейропатическая боль) плохо поддается контролю с помощью НПВП [15]. Лечение инъекционными препаратами моноклональных антител против фактора роста нервов [16, 23] — ключевого медиатора боли при остеоартрите, которые вводятся ежемесячно, на данный момент в нашей стране официально недоступно.

Поэтому в рутинной практике ветеринарные врачи используют некоторые фармакологические интервенции, учитывающие приведенные выше аспекты, среди которых внимания в сложившихся условиях заслуживает совместное применение габапентина и антидепрессантов — ингибиторов обратного захвата моноаминов (тразодон, amitриптилин, имипрамин, кломипрамин).

Габапентин — структурный аналог ГАМК, который не взаимодействует с рецепторами ГАМК и не влияет на ее поглощение или деградацию. В основном он используется в медицине и ветеринарии в качестве противосудорожного и анальгетического средства для лечения хронической и нейропатической боли [11, 24].

Антидепрессанты также применяются для лечения хронической боли в клинических условиях [32, 43]. Однако на практике их отпуск и применение животным-компаньонам сопряжены

с рядом сложностей. Комбинации антидепрессантов с габапентином показали превосходство над монотерапией габапентином как в доклинических [18, 26, 33], так и в клинических условиях [12, 19].

В этой связи в качестве доступного для безрецептурного отпуска и адаптированного для ветеринарного применения антидепрессанта следует обратить внимание на сукцинат тразодона, который является ДВ таких ЛП для собак и кошек, как Экспресс Успокоин® и Курс Успокоин [5, 10]. Данные препараты хорошо себя зарекомендовали на рынке и успешно применяются ветеринарными врачами и владельцами кошек и собак для ситуационной или длительной коррекции поведенческих отклонений и терапии когнитивных нарушений у пожилых животных, компульсивных расстройств, психогенных посттравматических состояний хронического характера [1...4]. Помимо анксиолитического и антидепрессивного действия есть данные по анальгетической эффективности тразодона при лечении нейропатической [27, 42] и хронической боли [34].

Антиноцицептивные эффекты (подавление боли) габапентина и тразодона опосредованы различными механизмами, а при одновременном введении отмечается синергическое взаимодействие [17], показывающее значительное превосходство над монотерапией габапентином [12, 18, 19, 26].

Таким образом, исходя из потребности ветеринарных врачей и владельцев животных-компаньонов в эффективном, безопасном и удобном в применении лекарственном средстве, используемом в составе комплексной терапии для улучшения качества жизни кошек при хронических заболеваниях, сопровождающихся болевым синдромом и индуцированным хронической болью ухудшением эмоционального состояния, специалистами НПК «СКИФ» (Москва) разработан единственный на сегодняшний день оригинальный препарат, содержащий в качестве ДВ комбинацию габапентина и сукцината тразодона **Тразапентин®**.

Для кошек препарат выпускается в форме таблеток в двух дозировках: для животных до 4 кг — 36 мг габапентина и 12 мг сукцината тразодона на таблетку и для животных от 4 кг — 54 мг габапентина и 18 мг сукцината тразодона на таблетку. Кошкам препарат применяют в разовой терапевтической дозе 9...12 мг габапентина и 3...4 мг сукцината тразодона на 1 кг МТ. Наличие пленочной оболочки с вкусовой добавкой повышает добровольную поедаемость ЛП **Тразапентин®**.

Препарат применяется в составе комплексной терапии и эффективен при остеоартрите, синовите, панкреатите с болевым синдромом, онкологических заболеваниях, хронической почечной недостаточности 1-й и 2-й стадии, идиопатическом цистите кошек, а также в послеоперационный период.

ЛП **Тразапентин®** одновременно оказывает влияние на сенсорную и эмоциональную составляющую болевого синдрома, проявляя, за счет синергетического эффекта, фармакологическое действие, заключающееся в устранении хронической боли и улучшении эмоционального состояния.

Взаимодополняющее антиноцицептивное действие габапентина и сукцината тразодона в составе ЛП **Тразапентин®** обеспечивают:

- нормализацию двигательной и игровой активности;
- улучшение социального взаимодействия;
- улучшение эмоционального состояния;
- устранение агрессии;
- устранение деструктивного поведения и других поведенческих изменений, вызванных хронической болью;
- снижение вероятности самотравмирования животных, травмирования ветеринарного персонала и владельцев животных в послеоперационный период;
- облегчение проведения лечебно-профилактических манипуляций.

Габапентин, связываясь с $\alpha 2 \delta$ -субъединицами пресинаптических потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов нейронов головного и задних рогов спинного мозга, снижает высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров, участвующих в эпилептогенезе и возникновении боли (нейропатической и ноцицептивной) [14, 35, 41]. LD_{50} габапентина для крыс составляет >8000 мг/кг, что делает его практически не токсичным при применении в общепринятых в ветеринарии дозах [36].

После перорального введения габапентин быстро всасывается, имея биодоступность более 80%, при этом его абсорбция не зависит от кормления. Максимальные уровни в крови достигаются через 1...3 ч. Габапентин почти полностью выводится почками и не зависит от печеночной биотрансформации.

Сукцинат тразодона относится к классу антагонистов/ингибиторов обратного захвата серотонина [39]. Способность тразодона купировать нейропатическую боль объясняется его антагонистическим воздействием на $5-HT_{2A}$ -рецепторы, что приводит к блокированию экзоцитоза нейромедиатора возбуждения L-глутамата в задних рогах спинного мозга и таламусе, подавляя болевые центры [17, 33]. LD_{50} сукцината тразодона для крыс составляет 2300 мг/кг.

Абсорбция сукцината тразодона из ЖКТ высокая, действие наблюдается через 30...40 мин. Прием препарата во время или сразу после кормления замедляет скорость всасывания сукцината тразодона, снижает его концентрацию в плазме крови и пролонгирует время достижения максимальной концентрации. Сукцинат тразодона проникает

через гистогематические барьеры, а также в ткани и жидкости (желчь, слюна, молоко), метаболизируется в печени путем гидроксирования и окисления с участием изоферментов цитохрома р450 с образованием метаболитов, в том числе активного метаболита — m-хлорфенилпиперазина. Выводится из организма главным образом в виде неактивных метаболитов, в основном с мочой (около 75 %) и частично — с желчью.

Сукцинат тразодона, метаболизируясь, поставляет в организм янтарную кислоту, которая, воздействуя на нервную систему, моделирует активность ферментов клеточных мембран (кальцийнезависимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы) и рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), улучшает синаптическую передачу, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, повышению концентрации в головном мозге дофамина. Янтарная кислота обладает антиоксидантными свойствами, восполняет энергетический дефицит клеток и тканей за счет компенсации недостатка выработки сукцината в митохондриях [9].

Обязательным этапом разработки лекарственного средства для ветеринарного применения является оценка его безопасности на лабораторных животных.

Цель исследования

Определить токсикологические параметры габапентина и сукцината тразодона в составе нового оригинального ЛП для ветеринарного применения **Тразапентин®** для кошек.

Материалы и методы

Токсикологическую оценку ЛП **Тразапентин®** для кошек на лабораторных животных проводили в виварии ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» в соответствии с действующими нормативами, рекомендациями [6, 7, 8] и ГОСТ 12.1.007-76. Исследуемый препарат **Тразапентин®** таблетки для кошек содержит в одной таблетке 36 мг габапентина и 12 мг сукцината тразодона.

Характеристика животных. Исследование проведено на 76 крысах, 8 морских свинок и 2 кроликах. Животные были распределены по группам случайным образом. Каждому животному был присвоен уникальный номер.

Все животные получали стандартный рацион, состоящий из зерна, травяных гранул и влажных компонентов. Доступ к питьевой воде для всех животных был свободным.

Оценка острой пероральной токсичности препарата. Для исследования были сформированы шесть групп крыс: контрольная и пять опытных. В каждой группе было по шесть животных. После 12-часовой голодной диеты крысы из опытных групп получали разные дозы исследуемого препарата, а крысы контрольной группы — 1%-ю водную взвесь крахмала в максимальном объеме для внутрижелудочного введения.

Исследуемый препарат использовали в форме суспензии, приготовленной из 5 мл 1%-й водной взвеси крахмала. Для каждого животного в группе рассчитывали индивидуальную дозу на единицу МТ. Наблюдение проводилось в течение 14 дней.

Оценка хронической пероральной токсичности препарата. Для эксперимента были сформированы 4 группы крыс по 10 голов в каждой. Первая группа получала 1/10 от максимально введенной дозы (550 мг/кг), вторая группа — 1/20 (275 мг/кг), третья — 1/50 (110 мг/кг), согласно методике [7], а четвертая группа служила контролем. Период наблюдения за животными составлял 100 дней (90 дней введение препарата и 10 дней после его отмены). Схема исследования приведена в табл. 2.

1. Схема исследования хронической пероральной токсичности **Тразапентин®** таблетки для кошек на крысах

Design of chronic oral toxicity study of Trazapentine® tablets for cats in rats

Группа	Доза ЛП Тразапентин® таблетки для кошек в болюсах
Опытные (по n=10 в каждой):	
1-я	550 мг/кг
2-я	275 мг/кг
3-я	110 мг/кг
Контрольная (n=10)	Болюсы, не содержащие ЛП Тразапентин® таблетки для кошек

Клиническая оценка общего состояния животных. Включала в себя оценку МТ, поведения, активности, тонуса мышц, дыхания, состояния кожи и шерсти, слизистых оболочек, фекалий, потребления корма и воды. Состояние крыс регистрировали ежедневно.

Гематологическое и патологоанатомическое исследования животных. На 45-й и 90-й день эксперимента было проведено гематологическое исследование после 8-часовой голодной диеты с соблюдением правил асептики и антисептики.

Оценивали такие показатели, как эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, гемоглобин, лейкограмма, СОЭ, общий белок, мочевины, креатинин, глюкоза, холестерин, АсАТ, АлАТ, ЩФ, билирубин общий и прямой, кальций общий, фосфор неорганический, триглицериды.

2. Шкала оценки кожной пробы Skin test assessment scale

Условное обозначение	Описание реакции	Интерпретация
-	Изменения кожи отсутствуют	Отрицательный
+ / -	Небольшая эритема без отека	Сомнительный
+	Наличие эритемы без отека	Слабоположительный
++	Эритема и отек в месте аппликации	Положительный
+++	Эритема, отек, папулы, изолированные везикулы	Положительный
++++	Гиперемия, отек, папулы, сливающиеся	Положительный

По завершении эксперимента проводилось вскрытие и патологоанатомическое исследование животных.

Определение алергизирующих свойств препарата. Алергизирующее (сенсibiliзирующее) действие ЛП **Тразапентин®** таблетки для кошек оценивали на морских свинках с помощью эпикутанных аппликаций.

На выстриженный участок кожи боковой поверхности туловища морской свинки наносился раствор ЛП **Тразапентин®** таблетки для кошек. Каждой морской свинке проведено 100 накожных аппликаций.

Наблюдали за общим состоянием морских свинок, покраснением и температурой кожи в месте воздействия, наличием расчесов, отека, кровоизлияний, утолщением кожной складки и болезненностью при пальпации. Состояние кожи оценивали ежедневно по шкале оценки кожных проб (табл. 2).

Во второй серии опытов алергизирующее действие исследуемого препарата оценивали посредством конъюнктивной пробы кроликам.

Для постановки пробы двум подопытным кроликам в нижний отдел конъюнктивного мешка закапывали по 0,1 мл образца исследуемого препарата (в виде 30%-й суспензии, приготовленной на 1%-й водной взвеси крахмала). Во второй (контрольный) глаз одновременно вводили по 0,1 мл дистиллированной воды. После инстилляций веки соединяли и держали в таком положении в течение 1 с.

Глаза кроликов осматривали через 30 мин и 24 ч после воздействия. При офтальмологическом обследовании учитывали состояние конъюнктивы, наличие инъекции сосудов склеры и роговицы, секрецию слезы.

Статистическая обработка результатов экспериментов. Использовали программное обеспечение Microsoft® Excel. Уровень значимости различий (p) принят на уровне 0,05. В таблицах представлено среднее арифметическое $\pm$ ошибка среднего ($M \pm m$).

Результаты

Острая пероральная токсичность препарата.

Выживаемость животных контрольной и опытных групп при наблюдении в течение 14-дневного периода составила 100%.

В течение первых 10...15 мин после введения у крыс всех групп наблюдали снижение активности, безразличие к еде и лакомствам, а также учащенное дыхание. Эти симптомы были вызваны введением 1%-й крахмальной взвеси образца исследуемого препарата в максимальных объемах (для опытных животных) и 1%-й водной взвеси крахмала в аналогичных объемах (для контрольной группы).

По прошествии указанного времени у крыс из контрольной группы нормальное состояние восстановилось, в то время как у опытных животных зарегистрированы симптомы, обусловленные фармакологическим действием исследуемого препарата.

В первые два дня применения ЛП **Тразапентин®** таблетки для кошек у всех животных 1-й опытной группы и у четырех (из шести) животных 2-й опытной группы регистрировали нарастание седации и угнетения через 15...20 мин после введения исследуемого образца, переходящие через 25...40 минут в полусонное состояние. У двух крыс из 2-й опытной группы отмеченные явления были менее выражены. Данные симптомы наблюдались непрерывно в течение 2 суток. По истечении 2 суток состояние животных соответствовало показателям контрольных особей.

При применении ЛП **Тразапентин®** таблетки для кошек в 3-й и 4-й опытных группах симптомы угнетения были менее заметны, а седативный эффект наступал через 20...30 мин после введения испытуемого препарата. В течение первых 2...5 ч все крысы оставались в сознании, после чего засыпали. При внешнем воздействии они просыпались и адекватно реагировали на раздражители. Описанные признаки исчезали через 15...18 ч.

Опытная группа №5 продемонстрировала среднюю степень угнетения через 30...45 мин после

введения препарата и сонливость в течение 3...8 ч. У животных сохранялись выраженная реакция на внешние раздражители, активность и аппетит. Сонливость исчезала через 12...14 ч после введения исследуемого препарата.

В ходе эксперимента было установлено, что однократное введение препарата **Тразапентин®** таблетки для кошек в форме водной суспензии здоровым половозрелым крысам не привело к летальному исходу в дозах 5500, 5000, 4500, 4000 и 3500 мг/кг. Исходя из полученных данных, для данного препарата не были определены абсолютные (LD_{100}) и средние (LD_{50}) летальные дозы.

В соответствии с результатами токсикологического исследования, ЛП **Тразапентин®**, согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», был отнесен к IV классу опасности.

Хроническая пероральная токсичность препарата. В течение 90 дней, когда крысам вводили ЛП Тразапентин®, и в течение 10-дневного периода после его отмены все животные остались живы.

У крыс из 1-й группы, которые получали максимальную дозу ЛП **Тразапентин®** таблетки для кошек (550 мг/кг МТ), в первые 28...32 дня эксперимента после приема препарата наблюдали легкое угнетение и сонливость, незначительное снижение

активности и реакции на внешние раздражители и аппетита.

В последующие дни состояние крыс не отличалось от показателей контрольной группы: они не были угнетены и сонливы, хорошо ели и пили, активно двигались по клетке, проявляли интерес к еде и реагировали на внешние раздражители.

В ходе исследования не было обнаружено никаких негативных изменений в клиническом состоянии крыс из двух опытных групп, получавших препарат **Тразапентин®** в дозах 275 мг/кг и 110 мг/кг.

В течение всего периода наблюдения, который составил 90 дней плюс 10 дней, у животных не было обнаружено никаких отклонений от нормы в показателях температуры тела и частоты дыхания. Также не было выявлено изменений в состоянии шерсти, ее цвете и структуре. Слизистые оболочки были розового цвета и не имели повреждений. У грызунов из опытных групп не было отмечено нарушений в работе пищеварительной и выделительной систем.

Длительное применение препарата в указанных дозировках не оказало отрицательного влияния на рост и развитие крыс.

На основании данных анализа (табл. 3) установлено, что к 90-му дню введения ЛП у крыс прирост МТ составил: 46,9% (1-я опытная группа); 47,2%

3. Изменение массы тела крыс при длительном применении Тразапентин®

Changes in body weight of rats with long-term use of Trazapentine®

День исследования	Масса тела крыс, г, опытных и контрольной групп			
	1-я опытная (550 мг/кг)	2-я опытная (275 мг/кг)	3-я опытная (110 мг/кг)	Контрольная
1-й	112,3±0,70	114,8±0,66	111,2±0,59	113,7±1,23
7-й	116,9±0,69	119,3±0,70	116,4±0,62	118,5±1,19
14-й	121,8±0,66	124,5±0,78	121,2±0,68	123,6±1,25
21-й	126,9±0,62	128,7±0,76	126,6±0,56	127,2±1,74
28-й	131,7±0,72	133,8±0,77	131,8±0,68	132,6±1,89
35-й	137,2±1,01	138,4±0,64	136,6±0,62	138,2±1,91
42-й	142,3±1,09	143,3±0,79	143,0±0,86	142,8±1,93
49-й	146,2±1,98	148,6±0,75	147,8±1,20	147,8±2,15
56-й	151,0±2,05	154,0±0,71	152,6±1,44	153,8±1,93
63-й	153,6±1,86	157,2±0,66	155,8±1,56	158,0±2,37
70-й	156,6±1,86	160,4±0,98	158,2±1,59	161,6±2,32
77-й	159,8±1,93	163,6±0,51	160,6±1,69	164,8±2,48
84-й	162,2±2,01*	166,2±0,66	163,4±1,75	168,8±2,35
90-й	165,0±2,3*	169,0±0,71	165,8±1,59*	171,6±2,18
За 90 (+ 10) дней	Прирост массы тела, %			
	46,9	47,2	49,1	50,9
	Среднесуточный прирост, г			
	0,59	0,6	0,61	0,64
	Среднесуточный прирост, % к контролю			
	92,2	93,8	95,3	100

Примечание. Степень достоверности к контролю* — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$

4. Показатели общего анализа крови крыс ($M \pm m$; $n=5$) на 45-й и 90-й день эксперимента
Complete blood count of rats ($M \pm m$; $n=5$) on the 45th and 90th days of the experiment

Показатель	Группа			
	1-я опытная (550 мг/кг)	2-я опытная (275 мг/кг)	3-я опытная (110 мг/кг)	Контрольная
45-й день				
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$11,0 \pm 0,64$	$10,4 \pm 0,62$	$10,7 \pm 1,12$	$10,6 \pm 0,61$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$8,3 \pm 0,43$	$8,7 \pm 0,44$	$9,0 \pm 0,46$	$8,9 \pm 0,57$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$585,6 \pm 40,60$	$569,8 \pm 57,89$	$498,6 \pm 51,82$	$535,4 \pm 55,41$
Гемоглобин, г/л	$151,6 \pm 6,70$	$153,2 \pm 6,0$	$155,8 \pm 5,32$	$155,0 \pm 6,11$
Лейкограмма, %:				
Эозинофилы	$1,4 \pm 0,25$	$2,2 \pm 0,58$	$1,4 \pm 0,68$	$1,8 \pm 0,74$
Нейтрофилы:				
палочкоядерные	$1,8 \pm 0,37$	$2,0 \pm 0,45$	$2,0 \pm 0,55$	$2,2 \pm 0,37$
сегментоядерные	$24,6 \pm 1,44$	$24,2 \pm 1,74$	$25,0 \pm 1,45$	$24,8 \pm 1,39$
Лимфоциты	$70,2 \pm 1,24$	$69,2 \pm 2,40$	$70,0 \pm 1,92$	$68,6 \pm 1,75$
Моноциты	$2,0 \pm 0,71$	$2,4 \pm 0,68$	$1,6 \pm 0,51$	$2,6 \pm 0,68$
СОЭ	$1,4 \pm 0,37$	$2,0 \pm 0,35$	$1,9 \pm 0,48$	$1,8 \pm 0,46$
90-й день				
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$10,7 \pm 1,08$	$11,3 \pm 1,06$	$10,6 \pm 0,77$	$10,4 \pm 0,46$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$8,8 \pm 0,26$	$9,2 \pm 0,44$	$9,1 \pm 0,42$	$9,3 \pm 0,52$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$574,4 \pm 51,30$	$523,2 \pm 52,58$	$544,8 \pm 29,29$	$532,8 \pm 47,76$
Гемоглобин, г/л	$148,8 \pm 3,12$	$151,6 \pm 5,97$	$152,8 \pm 4,36$	$156,2 \pm 6,75$
Лейкограмма, %:				
Эозинофилы	$2,2 \pm 0,37$	$2,0 \pm 0,45$	$2,0 \pm 0,77$	$1,8 \pm 0,37$
Нейтрофилы:				
палочкоядерные	$3,0 \pm 0,71$	$2,4 \pm 0,51$	$2,2 \pm 0,58$	$2,6 \pm 0,51$
сегментоядерные	$24,2 \pm 0,97$	$25,6 \pm 1,50$	$26,2 \pm 1,53$	$24,4 \pm 0,98$
Лимфоциты	$68,4 \pm 1,54$	$67,2 \pm 2,01$	$67,0 \pm 1,30$	$68,8 \pm 0,58$
Моноциты	$2,2 \pm 0,37$	$2,8 \pm 0,86$	$2,6 \pm 0,51$	$2,4 \pm 0,68$
СОЭ	$1,5 \pm 0,27$	$2,2 \pm 0,77$	$2,1 \pm 0,29$	$2,1 \pm 0,60$

(2-я опытная); 49,1% (3-я опытная группа); 50,9% (контрольная).

Показатели среднесуточного прироста МТ опытных крыс на конец опыта по отношению к контролю (0,64 г = 100%) составили: 1-я опытная группа — 92,2% (0,59 г); 2-я опытная группа — 93,8% (0,60 г) и 3-я опытная группа — 95,3% (0,61 г).

Продолжительное использование препарата в указанных дозировках не вызвало негативных последствий для роста и развития крыс.

Результаты гематологического исследования.

У крыс всех групп не обнаружено негативных изменений крови в течение всего экспериментального периода (табл. 4, 5).

Показатели общего анализа крови (см. табл. 5) во всех группах во всех контрольных точках находились в пределах физиологической нормы.

Биохимические показатели сыворотки крови, исследуемые на 45-й и на 90-й день эксперимента, как у опытных, так и у контрольных крыс находились в пределах видовой и возрастной нормы (табл. 5). Выявленные изменения активности ЩФ между группами на 45-й и 90-й день наблюдения не носят клинической значимости. По результатам

биохимического анализа крови длительное применение исследуемого препарата не дает дополнительной нагрузки на работу внутренних органов.

Результаты патоморфологического исследования.

На 45-й и 90-й день эксперимента из каждой группы были выведены по три крысы. Их подвергли эвтаназии с соблюдением всех правил биоэтики, после чего провели патологоанатомическое исследование и измерили массу внутренних органов.

В ходе исследования не было обнаружено никаких патологических изменений или различий между органами животных из разных групп. При определении массы внутренних органов крыс также не было выявлено значимых различий между группами (табл. 6).

Результаты исследования показывают, что крысы хорошо переносят ЛП **Тразапентин®** в дозах 550 мг/кг, 275 мг/кг и 110 мг/кг. Это подтверждается отсутствием признаков токсического действия после перорального введения препарата в течение 90 дней.

Аллергизирующее действие препарата. В процессе исследования сенсibilизирующего воздействия ЛП **Тразапентин®** в форме таблеток для

4. Показатели биохимического анализа крови крыс ($M \pm m$; $n=5$) на 45-й и 90-й день эксперимента
Biochemical blood test parameters of rats ($M \pm m$; $n=5$) on the 45th and 90th days of the experiment

Показатель	Группа			
	1-я опытная (550 мг/кг)	2-я опытная (275 мг/кг)	3-я опытная (110 мг/кг)	Контрольная
45-й день				
Общий белок, г/л	73,6±0,52	74,3±0,75	76,7±1,44	75,5±0,80
Мочевина, ммоль/л	5,78±0,32	5,84±0,42	6,18±0,23	6,06±0,29
Креатинин, ммоль/л	44,8±0,84	43,6±0,73	46,5±1,31	45,5±0,73
Холестерин, ммоль/л	1,76±0,07	1,78±0,09	1,78±0,09	1,80±0,10
Глюкоза, ммоль/л	8,44±0,25	8,48±0,45	8,54±0,19	8,50±0,33
Триглицериды, ммоль/л	0,72±0,11	0,76±0,07	0,74±0,05	0,77±0,10
АлАТ, Ед/л	34,4±1,29	33,8±1,93	32,6±1,17	33,0±1,30
АсАТ, Ед/л	66,2±1,32	60,8±1,36*	63,2±2,18	64,6±1,08
ЩФ, Ед/л	648,3±3,8**	590,6±12,49*	615,4±7,88	622,2±5,98
Общий билирубин, мкмоль/л	7,58±0,15	7,42±0,19	7,36±0,19	7,32±0,17
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,44±0,05	2,46±0,16	2,42±0,21	2,44±0,09
Кальций общий, ммоль/л	2,46±0,09	2,48±0,14	2,50±0,1	2,48±0,07
Фосфор неорган., ммоль/л	2,14±0,12	2,12±0,13	2,10±0,16	2,14±0,20
90-й день				
Общий белок, г/л	73,2±0,51**	74,4±1,55	76,2±1,83	75,8±0,71
Мочевина, ммоль/л	5,74±0,37	5,82±0,14	6,08±0,11	6,10±0,24
Креатинин, ммоль/л	45,1±1,04	44,8±0,81	45,6±0,73	47,2±1,30
Холестерин, ммоль/л	1,78±0,1	1,82±0,14	1,80±0,08	1,84±0,10
Глюкоза, ммоль/л	8,40±0,14	8,42±0,17	8,52±0,14	8,44±0,79
Триглицериды, ммоль/л	0,74±0,09	0,78±0,12	0,80±0,08	0,76±0,12
АлАТ, Ед/л	32,6±1,29	32,2±1,16	32,6±1,33	33,0±1,58
АсАТ, Ед/л	65,4±1,36	61,6±1,36	62,4±0,75	64,8±1,39
ЩФ, Ед/л	639,6±9,9	594,2±6,24*	607,8±8,88	616,6±7,06
Общий билирубин, мкмоль/л	7,52±0,09	7,38±0,17	7,40±0,07	7,42±0,15
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,42±0,1	2,46±0,13	2,40±0,18	2,44±0,11
Кальций общий, ммоль/л	2,46±0,1	2,44±0,14	2,48±0,07	2,46±0,14
Фосфор неорган., ммоль/л	2,12±0,09	2,16±0,11	2,14±0,13	2,12±0,15

Примечание. Степень достоверности к контролю* — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$.

кошек не было выявлено никаких изменений на коже в местах нанесения препарата за весь период наблюдений: покраснения кожи, расчесов, отеков, кровоизлияний, утолщения кожной складки или болезненной реакции при пальпации места обработки. Кожа оставалась упругой, эластичной и подвижной. На основании полученных данных можно сделать вывод об отсутствии аллергической реакции.

В ходе исследования ЛП **Тразапентин®** было установлено, что при нанесении на конъюнктиву глаза кролика он не вызывает изменений. Сразу после закапывания у животных наблюдался небольшой дискомфорт, они часто моргали и терли лапой глаз (в течение 3...5 с), что является типичной реакцией на попадание инородного вещества. При визуальном осмотре через 30 мин и 24 ч после применения препарата не было обнаружено зуда, сужения зрачка, покраснения конъюнктивы, сосудистой

реакции, изъязвлений конъюнктивы, рубцовых изменений век или помутнения роговицы.

Таким образом, результаты исследования показали, что препарат **Тразапентин®** не обладает аллергизирующим действием при накожных аппликациях и в конъюнктивальной пробе.

Заключение

Специалистами НПК «СКИФФ» (Москва) разработан первый оригинальный ЛП **Тразапентин®** таблетки для кошек на основе **габапентина** и **сукцината тразодона**, не имеющий аналогов как на российском, так и на мировом ветеринарном рынке. Препарат назначают в составе комплексной терапии для улучшения качества жизни кошек при состояниях, сопровождающихся хроническим болевым синдромом и индуцированным

5. Масса внутренних органов крыс при изучении хронической токсичности Тразапентин® таблетки для кошек 45-й и 90-й день эксперимента ($M \pm m$; $n=3$)

Weight of internal organs of rats in the study of chronic toxicity of Trazapentine® tablets for cats on the 45th and 90th day of the experiment ($M \pm m$; $n=3$)

Орган	Группа			
	1-я опытная (550 мг/кг)	2-я опытная (275 мг/кг)	3-я опытная (110 мг/кг)	Контрольная
45-й день				
Сердце	0,60±0,06	0,63±0,03	0,57±0,07	0,53±0,07
Легкие с трахеей	1,40±0,12	1,27±0,09	1,43±0,12	1,37±0,09
Печень	6,90±0,17	7,33±0,49	7,4±0,37	6,93±0,23
Селезенка	0,39±0,01	0,37±0,03	0,41±0,02	0,38±0,02
Почки	1,03±0,09	1,15±0,03	1,13±0,09	1,17±0,07
Желудок	1,17±0,03	1,13±0,07	1,20±0,10	1,27±0,15
Кишечник	12,40±1,01	13,03±1,16	13,07±1,45	12,70±0,95
90-й день				
Сердце	0,70±0,06	0,77±0,03	0,80±0,06	0,73±0,09
Легкие с трахеей	1,53±0,15	1,6±0,06	1,56±0,03	1,58±0,06
Печень	7,90±0,47	8,63±0,41	8,86±0,15	8,2±0,15
Селезенка	0,53±0,03	0,43±0,03	0,50±0,06	0,47±0,03
Почки	1,17±0,12	1,20±0,12	1,28±0,01	1,24±0,07
Желудок	1,33±0,15	1,43±0,09	1,45±0,03	1,40±0,12
Кишечник	14,53±1,75	16,67±1,24	15,17±1,26	16,13±0,98

им ухудшением эмоционального состояния при остеоартрите, артрите, синовите, панкреатите с болевым синдромом, онкологических заболеваниях, хронической почечной недостаточности 1-й и 2-й стадии, идиопатическом цистите, а также в послеоперационный период.

Габапентин — антиконвульсант; связываясь со специфическими рецепторами нейронов в болевых центрах ЦНС, снижает высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров, участвующих в формировании хронической и нейропатической боли.

Сукцинат тразодона — антидепрессант, антагонист/ингибитор обратного захвата серотонина, влияет на хроническую и нейропатическую боль посредством антагонистического воздействия на 5-HT_{2A}-рецепторы в задних рогах спинного мозга и таламусе.

Специфическое анальгетическое действие **габапентина** и **сукцината тразодона** в отношении нейропатической боли опосредованы различными механизмами, а при их одновременном введении отмечается синергизм, показывающий значительное превосходство над монотерапией габапентином. Комбинация **габапентина** и **сукцината тразодона** одновременно влияют на сенсорную и эмоциональную составляющую нейропатической боли, проявляя выраженное анальгетическое действие и улучшая эмоциональное состояние целевых животных.

В ходе токсикологической оценки установлено, что абсолютная (LD_{100}) и средняя (LD_{50})

летальные дозы ЛП **Тразапентин**® таблетки для кошек не определены, и препарат в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» был отнесен к IV классу опасности «Вещества малоопасные».

Исследование хронической токсичности ЛП **Тразапентин**® таблетки для кошек при его ежедневном пероральном введении крысам в течение 90 дней во всех исследуемых дозах не приводило к гибели животных и не оказывало негативного воздействия на организм животных как в период введения, так и после отмены.

ЛП **Тразапентин**® таблетки для кошек не обладает алергизирующими и раздражающими свойствами в провокационной кожной и конъюнктивной пробе.

Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод, что ЛП **Тразапентин**® таблетки для кошек безвреден для теплокровных животных и не обладает алергизирующими свойствами.

Конфликт интересов

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

Библиография

1. Белоглазов, Д.В. Оценка эффективности нового препарата Экспресс Успокоин® таблетки при ситуационной коррекции поведенческих проблем у кошек / Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасей, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 2. — С. 14-22. — DOI 10.32416/2500-4379-2023-2-14-22.
2. Белоглазов, Д.В. Оценка эффективности нового препарата «Экспресс Успокоин» таблетки при ситуационной коррекции поведенческих проблем у собак / Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасей, О.А. Зейналов // Современная ветеринарная медицина. — 2023. — № 1. — С. 18-22.
3. Елизарова, Е.А. Оценка эффективности нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки для коррекции возрастных когнитивных нарушений у кошек / Е.А. Елизарова, Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасей, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 3. — С. 27-33. — DOI 10.32416/2500-4379-2024-3-27-33.
4. Белоглазов, Д.В. Тразодона сукцинат — новые возможности фармакологической коррекции ситуационных поведенческих отклонений у собак и кошек / Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасей, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2021. — № 4. — С. 5-13. — DOI 10.32416/2500-4379-2021-4-5-13.
5. Курс Успокоин таблетки. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата [Электронный ресурс]. <https://galen.vetr.ru/files/5c1ac33d-9461-4add-bd1c-e04b2d82f1fb> (дата обращения 21.01.25).
6. Приказ Министерства сельского хозяйства РФ №101 от 06.03.2018 г. «Об утверждении Правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения». Зарегистрирован в Минюсте России 05.06.2018 № 51296.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунатян и др. — М.: Гриф и К. 2012. — 944 с.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
9. 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.
10. Экспресс Успокоин® таблетки. Инструкция по ветеринарному применению лекарственного препарата [Электронный ресурс]. <https://galen.vetr.ru/files/41fc97ef-69b3-4502-bded-57bb87220cd6> (дата обращения 21.01.25).
11. Adrian, D.E. Prescribing practices of veterinarians in the treatment of chronic musculoskeletal pain in cats / D.E. Adrian, M. Rishniw, M. Scherk, et al. // J Feline Med Surg. — 2019 Jun. — No. 21 (6). — pp. 495-506. doi: 10.1177/1098612X18787910.
12. Boyle, Y. The effect of a combination of gabapentin and donepezil in an experimental pain model in healthy volunteers: Results of a randomized controlled trial / Y. Boyle, D. Fernando, H. Kurz, S.R. Miller, M. Zucchetto, J. Storey // Pain. — 2014. — No. 155(12). — pp. 2510-2516. doi:10.1016/j.pain.2014.09.003.
13. Cheng, H.F. Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors / H.F. Cheng, R.C. Harris // Curr Pharm Des. — 2005. — No. 11(14). — pp. 1795-1804. doi:10.2174/1381612053764922.
14. Chincholkar, M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review / M. Chincholkar // Br J Anaesth. — 2018. — No. 120(6). — pp. 1315-1334. doi:10.1016/j.bja.2018.02.066.
15. Edwards, R.R. Variability in conditioned pain modulation predicts response to NSAID treatment in patients with knee osteoarthritis / R.R. Edwards, A.J. Dolman, M.O. Martel, et al. // BMC Musculoskelet Disord. — 2016. — No. 17. — pp. 284. Published 2016 Jul 13. doi:10.1186/s12891-016-1124-6.
16. Enomoto M., Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats / M. Enomoto, P.W. Mantyh, J. Murrell, J.F. Innes, B.D.X. Lascelles // Vet Rec. — 2019. — No. 184(1). — pp. 23. doi:10.1136/vr.104590.
17. Garrone, B. Synergistic interaction between trazodone and gabapentin in rodent models of neuropathic pain / B. Garrone // PLoS One. — 2021. — No. 16(1). — e0244649.
18. Garry, E.M. Varicella zoster virus induces neuropathic changes in rat dorsal root ganglia and behavioral reflex sensitization that is attenuated by gabapentin or sodium channel blocking drugs / E.M. Garry, A. Delaney, H.A. Anderson, et al. // Pain. — 2005. — No. 118 (1-2). — pp. 97-111. doi:10.1016/j.pain.2005.08.003.
19. Gilron, I. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial / J.M. Bailey, D. Tu, R.R. Holden, A.C. Jackson, R.L. Houlden // Lancet. — 2009. — No. 374(9697). — pp. 1252-1261. doi:10.1016/S0140-6736(09)61081-3.
20. Godfrey, D.R. Osteoarthritis in cats: a retrospective radiological study / D.R. Godfrey // J Small Anim Pract. — 2005. — No. 46(9). — pp. 425-429. doi:10.1111/j.1748-5827.2005.tb00340.x
21. Gruen, M.E. Detection of clinically relevant pain relief in cats with degenerative joint disease associated pain / M.E. Gruen, E. Griffith, A. Thomson, et al. // J Vet Intern Med. — 2014. — No. 28(2). — pp. 346-350.
22. Gruen, M.E. AAHA Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. / M.E. Gruen, B.D.X. Lascelles, E. Collieran, et al. // J Am Anim Hosp Assoc. — 2022. — No. 58(2). — pp. 55-76. doi:10.5326/JAAHA-MS-7292.
23. Gruen, M.E. A Feline-Specific Anti-Nerve Growth Factor Antibody Improves Mobility in Cats with Degenerative Joint Disease-Associated Pain: A Pilot Proof of Concept Study. / M.E. Gruen, A.E. Thomson, E.H. Griffith, H. Paradise, D.P. Gearing, // J Vet Intern Med. — 2016. — No. 30(4). — pp. 1138-1148. doi:10.1111/jvim.13972.
24. Guedes, A.G.P. Assessment of the effects of gabapentin on activity levels and owner-perceived mobility impairment and quality of life in osteoarthritic geriatric cats / A.G.P. Guedes, J.M. Meadows, B.H. Pypendop, et al. // J Am Vet Med Assoc. — 2018. — No. 253(5). — pp. 579-85.
25. Hardie, E.M. Radiographic evidence of degenerative joint disease in geriatric cats: 100 cases (1994-1997) / E.M. Hardie, S.C. Roe, F.R. Martin // J Am Vet Med Assoc. — 2002. — No. 220(5). — pp. 628-632. doi:10.2460/javma.2002.220.628
26. Heughan, C.E. The interaction between gabapentin and amitriptyline in the rat formalin test after systemic administration / C.E. Heughan, J. Sawynok // Anesth Analg. — 2002. — No. 94(4). — pp. 975-980. doi:10.1097/0000539-200204000-00037.
27. Liu, V.W.C. Antidepressants for the Treatment of Neuropathic Pain / V.W.C. Liu, L.W. Lam, H.F.K. Chiu // Hong Kong J Psychiatry. — 2002. — No. 12(4). — pp. 23-27.
28. Lascelles B.D.X. Management of chronic cancer pain / B.D.X. Lascelles. In: Withrow S, Vail D, Page R. (eds). Small animal clinical oncology. St Louis, MO: Elsevier, 2013, pp 245-259.
29. Martell-Moran, N.K. Pain and adverse behavior in declawed cats / N.K. Martell-Moran, M. Solano, H.G. Townsend // J Feline Med Surg. — 2018. — No. 20(4). — pp. 280-288. doi:10.1177/1098612X1770504.
30. Mizisin, A.P. Neurological complications associated with spontaneously occurring feline diabetes mellitus / A.P. Mizisin, G.D. Shelton, M.L. Burgers, H.C. Powell, P.A. Cuddon // J Neuropathol Exp Neurol. — 2002. — No. 61(10). — pp. 872-884. doi:10.1093/jnen/61.10.872.
31. Monteiro, B.P. Chronic pain in cats: Recent advances in clinical assessment / B.P. Monteiro, P.V. Steagall // J Feline Med Surg. — 2019. — No. 21(7). — pp. 601-614. doi:10.1177/1098612X19856179
32. Muthuraman, A. Drug therapy of neuropathic pain: current developments and future perspectives / A. Muthuraman, N. Singh, A.S. Jaggi, M. Ramesh // Curr Drug Targets. — 2014. — No. 15(2). — pp. 210-253.
33. Oggianu, L. PK/PD analysis of trazodone and gabapentin in neuropathic pain rodent models: Translational PK-PD modeling from nonclinical to clinical development / L. Oggianu, B. Garrone, F. Fiorentini, et al. // Clin Transl Sci. — 2023. — No. 16(4). — pp. 606-617. doi:10.1111/cts.13472.
34. Okuda, K. Trazodone hydrochloride attenuates thermal hyperalgesia in a chronic constriction injury rat model / K. Okuda, T. Takanishi, K. Yoshimoto, S. Ueda // Eur J Anaesthesiol. — 2003. — No. 20(5). — pp. 409-415. doi:10.1017/s0265021503000632.
35. Patel, R. Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha 2 \delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain / R. Patel, A.H. Dickenson // Pharmacol Res Perspect. — 2016. — No. 4(2). — e00205. Published 2016 Feb 27. doi:10.1002/prp2.205.
36. Petrere, J.A. Developmental toxicity studies in mice, rats, and rabbits with the anticonvulsant gabapentin / J.A. Petrere, J.A. Anderson // Fundam Appl Toxicol. — 1994. — No. 23(4). — pp. 585-589. doi:10.1006/faat.1994.1144.
37. Slingerland, L.I. Cross-sectional study of the prevalence and clinical features of osteoarthritis in 100 cats / L.I. Slingerland, H.A. Hazewinkel, B.P. Meij, P. Picavet, G. Voorhout // Vet J. — 2011. — No. 187(3). — pp. 304-309. doi:10.1016/j.tvjl.2009.12.014.
38. Sparkes, A.H. ISFM consensus guidelines on the practical management of diabetes mellitus in cats / A.H. Sparkes, M. Cannon, D. Church, et al. // J Feline Med Surg. — 2015. — No. 17(3). — pp. 235-250. doi:10.1177/1098612X15571880.
39. Stahl, S.M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug / S.M. Stahl // CNS Spectr. — 2009. — No. 14(10). — pp. 536-546. doi:10.1017/s1092852900024020.
40. Steagall, P.V. Multimodal analgesia for perioperative pain in three cats / P.V. Steagall, B.P. Monteiro-Steagall // J Feline Med Surg. — 2013. — No. 15(8). — pp. 737-743. doi:10.1177/1098612X13476033.
41. Taylor, C.P. Mechanisms of action of gabapentin / C.P. Taylor // Rev Neurol (Paris). — 1997. — No. 153 Suppl 1. — S39-S45.
42. Vasudevan, R. Alleviation of neuropathic pain by trazodone in rats / R. Vasudevan // Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2022. — No. 58. — e19256.
43. Walsh, K. Chronic pain management in dogs and cats / K. Walsh // In Pract. — 2016. — No. 38. — pp. 155-65. doi: 10.1136/inp.i1489
44. Watanabe, R. A multidisciplinary study of pain in cats undergoing dental extractions: A prospective, blinded, clinical trial / R. Watanabe, G. Doodnaught, C. Proulx, et al. // PLoS One. — 2019. — No. 14(3). — e0213195. Published 2019 Mar 1. doi:10.1371/journal.pone.0213195.
45. Watanabe, R. Pain behaviors before and after treatment of oral disease: preliminary results / R. Watanabe, D. Frank, P. Steagall. In: Proceeding of 8th Annual Congress of Asian Society of Veterinary Surgery. Taichung, Taiwan, 2018. — pp. 1-11.