

Для цитирования: Елизарова, Е.А. Оценка эффективности нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки для коррекции возрастных когнитивных нарушений у кошек / Е.А. Елизарова, Д.В. Белоглазов, О.А. Зейналов, С.В. Мукасеев // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 3 — С. 27–33. DOI 10.32416/2500-4379-2024-3-27-33
For citation: Yelizarova E.A., Beloglazov D.V., Zeinalov O.A., Mukaseev S.V., Evaluation of the effectiveness of a new drug Kurs Uspokoin tablets for the correction of age-related cognitive impairment in cats, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal, 2021, No. 3, pp. 27–33. DOI 10.32416/2500-4379-2024-3-27-33

УДК: 619:616.035
RAR
DOI: 10.32416/2500-4379-2024-3-27-33

Оценка эффективности нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки для коррекции возрастных когнитивных нарушений у кошек

Е.А. Елизарова¹, кандидат биологических наук, доцент кафедры анатомии, хирургии и внутренних незаразных заболеваний (elizarova-elena@inbox.ru);

Д.В. Белоглазов², кандидат биологических наук, научный консультант (beloglazovdv@mail.ru);

С.В. Мукасеев², кандидат ветеринарных наук, ведущий ветеринарный врач (vet@astrafarm.com).

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

¹ ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный агротехнологический университет» (НГАТУ) (603107, г. Нижний Новгород, пр-т Гагарина д. 97).

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

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

Применение лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки в минимальной начальной суточной дозе 7 мг/кг первые три дня, с дальнейшим ее увеличением до 14 мг/кг показало положительный эффект при коррекции поведения кошек старше 10 лет с прогрессирующими признаками когнитивных нарушений. В ходе курсовой терапии у животных зарегистрировано статистически и клинически значимое снижение идиопатической вокализации, восстановление режима сна и бодрствования, устранение нечистоплотного поведения, дезориентации в пространстве, повышение активности, улучшение социального поведения.

В ходе применения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки и после его отмены нежелательных реакций у животных не зарегистрировано.

Ключевые слова: сукцинат trazодона, Курс Успокоин таблетки, кошки, возрастные когнитивные нарушения, старые кошки, серотониновая система, нейромедиаторы.

Evaluation of the effectiveness of a new drug Kurs Uspokoin tablets for the correction of age-related cognitive impairment in cats

E.A. Yelizarova, PhD in Biological Sciences, Associate Professor of the Department of anatomy, surgery and internal diseases (elizarova-elena@inbox.ru);

D.V. Beloglazov², PhD in Biological Sciences, scientific consultant (beloglazov@aspect-ag.com);

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

S.V. Mukaseev², PhD in Veterinary Sciences, Leading veterinarian (vet@astrafarm.com).

¹ FSBEI HE «Nizhny Novgorod State Agrotechnological University» (NNSAU) (97, Gagarin Ave., Nizhny Novgorod, RF, 603107)..

² LLC «RDE «Astrapharm» (p. 3, 20, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

³ LLC «NPC «SKIFF» (room 204, fl. 2, p. 3, 20, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

The treatment by Kurs Uspokoin tablets in a minimum initial daily dose of 7 mg/kg for the first three days, with a further increase to 14 mg/kg, showed a positive effect in correcting the behavior of older cats with progressive symptoms of cognitive disfunction. During the treatment were registered a statistically and clinically significant decrease in idiopathic vocalization, restoration of sleep cycles and wakefulness, elimination of house-soiling behavior, disorientation, increased activity, and improvement of social behavior.

During the treatment by Kurs Uspokoin tablets and after its discontinuation no adverse reactions were registered.

Key words: succinate trazodone, Kurs Uspokoin tablets, age-related cognitive impairment, older cats, serotonin system, neurotransmitters.

Сокращения: БАК — биохимический анализ крови, ДВ — действующее вещество, ОАК — общий анализ крови, ЦНС — центральная нервная система.

Введение

Благодаря научно обоснованному подходу к кормлению и постоянному росту качества ветеринарного

обеспечения средняя продолжительность жизни кошек увеличивается, а число пожилых животных растет [1...4]: 30...50 % домашних кошек находятся в возрасте старше 7 лет, из которых старше 12 лет — 13 % [5].

Пожилые кошки, как и люди, сталкиваются с возрастными когнитивными нарушениями. Обследование кошек 7...11 лет выявило 36 % животных с поведенческими нарушениями, и этот показатель возрастает до 88 % в популяции в возрасте

от 16 до 19 лет [6]. При анализе поведения кошек старше 10 лет с когнитивными нарушениями часто обнаруживаются такие поведенческие отклонения, как чрезмерная вокализация (в том числе и ночная), агрессия к животным и людям, нечистоплотное поведение, дезориентация, бесцельное блуждание, тревожность [7].

Основной механизм регуляции поведения осуществляют нейротрансмиттеры — биологически активные молекулы, посредством которых передаются сигналы между нейронами. Из множества нейромедиаторов наибольшее внимание в модуляции поведения обращает на себя серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) [8, 9], который является одной из ключевых молекул, выполняющих важную функцию в поведении и эмоциональной регуляции у млекопитающих, включая домашних кошек. Уровень серотонина может влиять на эмоциональное состояние животного, его способность адаптироваться к окружающей среде и уровень стрессоустойчивости [10].

Серотонин, или 5-гидрокситриптамин, имеет существенное значение в регуляции агрессивного поведения у кошек. Исследования показывают, что низкие уровни серотонина могут быть связаны с усилением агрессивных проявлений у кошек, в то время как увеличение его содержания может снижать агрессивное поведение [11].

Серотонин также влияет на обучение и поведение приучения у кошек. Высокий его уровень может способствовать более эффективному обучению и легче осуществляемому приучению к туалету или выполнению команд [12, 13].

Таким образом, серотонин играет важную роль в поведении домашних кошек, регулируя настроение, агрессивное поведение, обучение и поведение приучения. Низкие уровни 5-гидрокситриптамина в нейронах головного мозга могут быть связаны с различными проблемами поведения у кошек, в том числе и с возрастными когнитивными нарушениями, в то время как увеличение его содержания в соответствующих структурах может помочь улучшить эмоциональное состояние и адаптацию к окружающей среде.

Исследования показывают, что активность серотониновой системы во время старения, связанная с кратковременной и долговременной памятью и когнитивными функциями, в большей степени зависит от 5-НТ-рецепторов типа 1А, которые широко представлены в кортикальных и лимбических областях мозга, связанных с когнитивными функциями [14...17]. Более того, активация рецепторов этого типа увеличивает высвобождение дофамина в медиальной префронтальной коре, полосатом теле и гиппокампе [18, 19], что является важным звеном в регуляции нормальной когнитивной функции стареющего головного мозга.

Помимо этого, изучен вопрос снижения количества как самих серотониновых рецепторов, так и уровня серотонина, который коррелировал с изменением поведения при старении у человека [20...22], приматов [23], грызунов [24, 25].

Полученные данные дали стимул изучить влияние фармакологических средств, повышающих уровень серотонина, на поведенческую симптоматику при сенильной деменции. Единственным из таких препаратов, заслуживающим внимания, является trazodon, который показал отличные результаты при соблюдении высоких стандартов безопасности и переносимости, позволяющий уменьшить бессонницу и беспокойство, не прибегая к бензодиазепинам. У пациентов с неврологическими заболеваниями он помогает купировать тревожно-депрессивные симптомы, а при болезни Альцгеймера или деменции может помочь справиться с поведенческими симптомами, а также действует как нейрозащитный агент [26...33]. Результаты, полученные в медицине человека, позволили начать применять trazodon при поведенческих нарушениях, связанных с возрастом, у собак и кошек [35, 36].

Trazodon — антагонист серотониновых рецепторов и ингибитор обратного захвата серотонина — широко используется в медицине для лечения депрессии и снижения тревожности. Его механизм действия предполагает повышение содержания серотонина в целевых структурах мозга, основываясь на предположении, что патологические изменения в модулируемой им нейромедиаторной системе могут содействовать развитию когнитивных нарушений. Некоторые исследования также указывают на способность trazodona снижать воспаление и окислительный стресс в мозге, что также может быть связано с улучшением когнитивных функций [37].

Следует отметить, что в отсутствие ветеринарных trazodon-содержащих лекарственных средств мелким домашним животным назначали доступные медицинские препараты, которые, как показал опыт их применения кошкам, приводили к возникновению избыточной седации, а также развитию таких парадоксальных реакций, как агрессия и вокализация [38, 39]. В условиях ситуативного применения коммерческих медицинских trazodon-содержащих препаратов кошкам, такие состояния, нарушающие привычный режим жизни животного и его владельца, являются неприемлемыми, крайне нежелательными и опасными.

Исходя из отмеченного, фармакологическая коррекция когнитивных нарушений у пожилых кошек представляет большой интерес для исследователей, а наличие соответствующих коммерчески доступных лекарственных препаратов для ведения таких пациентов становится все более важным для практикующих ветеринарных врачей. Trazodon безусловно привлекает внимание специалистов как потенциальное средство для коррекции когнитивных нарушений у пожилых кошек. Несмотря на ограниченное число исследований в этой области, имеющиеся данные указывают на его положительный эффект в отношении улучшения когнитивных функций у стареющих кошек.

С 2020 года и до сегодняшнего дня единственным ветеринарным препаратом в мире, относящимся к классу антидепрессантов-антагонистов / ингиби-

торов обратного захвата серотонина, был Экспресс Успокоин таблетки, содержащий в качестве ДВ сукцинат тразодона, который благодаря объединению в своей молекуле целевого действия тразодона с уникальными свойствами янтарной кислоты, позволил добиться отсутствия побочных эффектов, характерных для медицинских препаратов на основе гидрохлорида тразодона, альтернативы которым до недавнего времени не было. Экспресс Успокоин с момента появления на рынке успешно применяется для ситуационной коррекции поведенческих отклонений у собак и кошек и зарекомендовал себя с положительной стороны среди ветеринарных врачей и владельцев животных, однако не был разрешен для коррекции возрастных когнитивных нарушений у кошек, что требует курсового применения препарата.

Действие сукцината тразодона основано на сочетании анксиолитического, седативного и миорелаксирующего действия тразодона со свойствами солей янтарной кислоты оказывать адаптационное влияние на организм за счет восполнения энергетического дефицита клеток и тканей в условиях стресса. Применение тразодона в форме соли янтарной кислоты способствует уменьшению времени наступления терапевтического эффекта и существенному снижению терапевтической дозы по сравнению с медицинскими препаратами на основе хлористоводородной соли тразодона.

Таким образом, частая инцидентность у стареющих кошек негативной поведенческой симптоматики, ассоциированной с дефицитом серотонина в ЦНС, клинически проявляющегося различного рода когнитивными расстройствами, с одной стороны, и потребность ветеринарных врачей и владельцев животных в эффективном, безопасном и удобном лекарственном средстве для их коррекции — с другой, стали основанием для разработки на базе ООО НПК «СКИФФ» (Москва) лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки (ДВ сукцинат тразодона), адаптированного для курсового применения с целью коррекции возрастных когнитивных нарушений, проявляющихся чрезмерной вокализацией (в том числе, ночной), агрессией к животным и людям, нечистоплотным поведением, дезориентацией, бесцельным блужданием, тревожностью, ведущими к снижению качества жизни животного и вызывающие неудобства в содержании у владельца.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность лекарственного препарата для ветеринарного применения Курс Успокоин таблетки для коррекции возрастных когнитивных нарушений у кошек.

Материалы и методы

Исследование проведено в 2021 г. в ветеринарных клиниках Москвы. Планом клинического исследования было предусмотрено включение в эксперимент

24 кошек, испытывающих когнитивные нарушения, связанные с возрастом, на протяжении не менее 6 месяцев. В исследование были включены кошки разного пола в возрасте от 10 лет. Владельцы всех включенных в исследование животных ранее обращались за ветеринарной помощью по поводу прогрессирующего изменения когнитивного здоровья и поведения кошки, а также отмечали ухудшение качества собственной жизни.

В первой части эксперимента путем адаптации анкеты Gunn-Moore D.A., предназначенной для контроля когнитивной дисфункции у кошек, был разработан авторский опросник, позволяющий оценить социальные навыки и изменение привычного поведения животного [40]. Анкета учитывала целевые показатели адекватности поведения животного по таким важным показателям, как снижение активности, нарушение игрового и социального поведения в контакте с владельцами, изменение пищевого поведения, нарушение гигиенических навыков (груминг, дефекация и уринация в непривычном месте) и др. Отсутствие признака оценивалось 0, а присутствие — 1 балл. После выборки животных был разработан дизайн эксперимента — полное слепое плацебо-контролируемое исследование.

Животных по мере поступления однократным бесповторным методом разделили на опытную и контрольную группы по 12 особей. Кошки опытной группы получали исследуемый препарат, контрольные — плацебо.

Курс Успокоин таблетки для кошек в качестве ДВ в одной таблетке содержит 28 или 42 мг сукцината тразодона и вспомогательные вещества. Препарат представляет собой таблетки круглой, плоскоцилиндрической формы от светло-зеленого до зеленого цвета с фаской, риской на одной стороне и логотипом «У» на другой стороне, покрытые пленочной оболочкой. По внешнему виду препарат и плацебо были идентичны, а владельцы животных и ветеринарные врачи не знали об их составе.

Животным лекарственный препарат Курс Успокоин таблетки или плацебо вводили перорально по одинаковой схеме в одно и то же время утром и вечером с интервалом 12 ч. Все животные в первые три дня получали препарат в средней разовой дозе 3,5 мг/кг, 2 раза в день, с четвертого дня разовая доза препарата составляла 7 мг/кг утром и вечером. Начальную дозировку снижали, чтобы предотвратить развитие нежелательных реакций [41, 42]. Исследование проводилось на протяжении 6 недель, так как согласно литературным данным, такой срок позволяет в полной мере определить наличие или отсутствие терапевтического действия антидепрессантов-ингибиторов обратного захвата серотонина [43...55]. Одномоментная отмена препарата проводилась для оценки выраженности симптомов отмены. После прекращения приема препарата или плацебо наблюдали за животными, чтобы определить качество и продолжительность ремиссии.

Эффективность лечения оценивали по динамике снижения выраженности негативной симптоматики

поведения у кошек во время курсового применения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки в сравнении с контрольной группой.

В ходе исследования учитывали частоту возникновения нежелательных реакций, статус кошек по результатам клинического осмотра, динамику показателей ОАК и БАК. У всех животных в исследовании, в силу возраста, были зарегистрированы хронические заболевания.

Показатели эффективности оценивали с помощью непараметрических методик (Манна-Уитни, Вилкоксона, Пирсона). Статистическую значимость различий оценивали на уровне $p \leq 0,05$.

Результаты

Оценка целевых показателей поведения кошек до и после введения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки. В таблице 1 представлена средняя оценка целевых показателей поведения кошек до введения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки.

Результаты оценки целевых показателей поведения кошек до начала введения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки не выявили статистически значимых различий между группами.

Результаты оценки эффективности лечения по динамике снижения выраженности негативной симптоматики поведения у кошек во время курсового применения исследуемого препарата представлены в таблице 2 и рисунке 1.

По данным таблицы 2 статистически значимые изменения в поведении пожилых кошек начались со второй недели терапии, далее выраженность негативного поведения снижалась до окончания применения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки.

Результаты ОАК и БАК по итогам курсового применения исследуемого препарата для коррекции возрастных когнитивных нарушений не выявили значимых различий по показателям между группами при терапии лекарственным препаратом Курс Успокоин таблетки на 21-й и 43-й день исследования. Средние значения всех показателей в обеих группах находились в пределах физиологической нормы.

В ходе применения и после отмены лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки нежелательных реакций не зарегистрировано.

Оценка длительности и качества ремиссии после отмены лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки. В период наблюдения после отмены препарата на 42-й день зарегистрировано постепенное восстановление показателей поведения у кошек до уровня, приближающегося к начальному.

1. Средняя оценка целевых показателей поведения пожилых кошек до введения исследуемого препарата и плацебо Mean behavioral target scores of geriatric cats prior to treatment and placebo administration

Параметр	Средняя оценка признака, балл		p
	Курс Успокоин (n=12)	Плацебо (n=12)	
Понижена активность, по сравнению с 6 месяцами назад	1±0	1±0	1
Неохотно прыгает вверх или вниз	0,92±0,3	1±0	0,328
Натыкается на предметы	1±0	0,92±0,3	0,328
Отсутствует груминг	0,75±0,4	0,75±0,4	1
Нарушение режима сна и бодрствования	0,92±0,3	0,75±0,47	0,294
Меньше играет с другими животными или игрушками	1±0	1±0	1
Бесцельное блуждание по дому	0,67±0,5	0,83±0,4	0,368
Вокализирует при поднятии на руки	0,75±0,47	0,83±0,4	0,633
Беспричинная вокализация	1±0	1±0	1
Повышенная или беспричинная агрессия	0,42±0,5	0,42±0,5	1
Дефекация и мочеиспускание вне лотка	0,92±0,3	1±0	0,112
Неохотно взаимодействует со знакомыми людьми	0,75±0,47	0,5±0,52	0,304
Животное не способно обойти/переступить препятствие	0,67±0,5	0,67±0,5	1
Требуется постоянного внимания	0,92±0,3	1±0	0,328
Привередливость в еде / Повышение аппетита	0,67±0,5	0,5±0,52	0,430
Теряется в знакомом помещении	0,75±0,47	0,83±0,4	0,069
Чрезмерное самовылизывание, вылизывание несъедобных вещей	0,83±0,4	0,67±0,5	0,368
Сумма, балл	13,9	13,7	-

2. Усредненные показатели суммарной оценки поведения при когнитивных нарушениях у пожилых кошек, баллы
Mean indicators of the total assessment of behavior in cognitive dysfunction in geriatric cats, points

Группа	День исследования						
	0 (до применения)	7-й	14-й	21-й	28-й	35-й	42-й
Курс Успокоин	13,9±2,1	12,2±1,9	11,1±1,6	9,5±1,4	5,8±1,1	4,3±0,9	3,4±1,0
Плацебо	13,7±2,1	13,6±1,7	12,9±1,4	11,7±1,5	11,6±1,4	11,4±1,0	11,5±1,0
p	0,772	0,066	0,008	0,002	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p — показатель достоверности

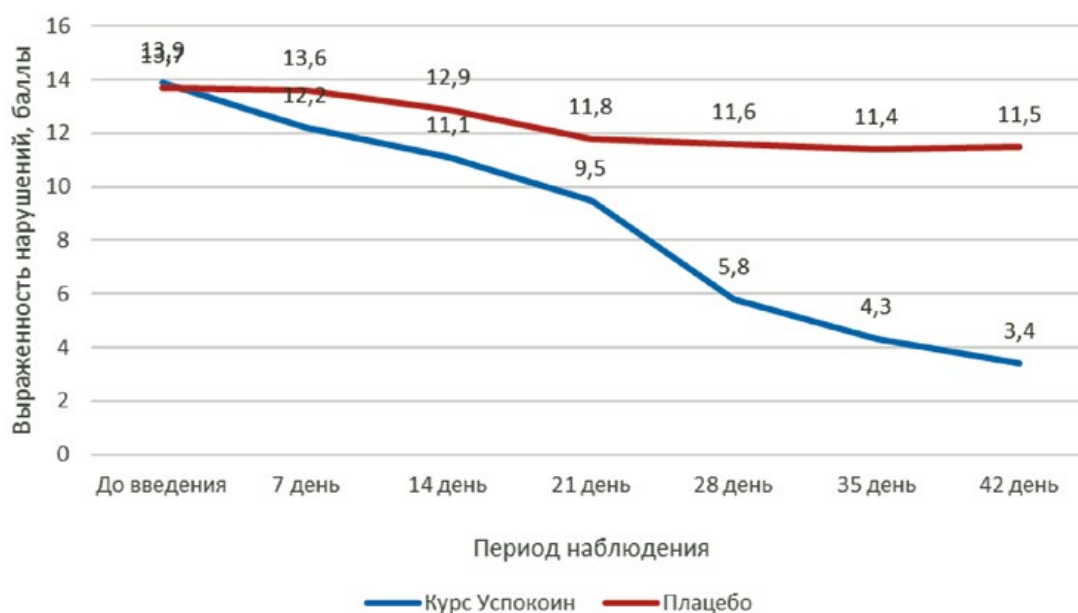


Рис. 1. Усредненные показатели суммарной оценки поведения при когнитивных нарушениях у пожилых кошек
Average score of target behavior indicators of elderly cats before administration of the study drug and placebo

3. Динамика суммарной оценки поведения пожилых кошек в группе Курс Успокоин после отмены препарата
Dynamics of the summary assessment of the behavior of elderly cats in the group Kurs Uspokoin after discontinuation of the drug

Период после отмены препарата, неделя	Оценка очередной точки контроля, балл	p
2	4,0±0,6	0,581
4	4,4±0,7	0,427
6	5,4±1,2	0,089
8	7,3±1,4	<0,001
10	8,8±1,9	<0,001
12	10,5±1,7	<0,001

Исходная оценка целевых показателей поведения кошек составила 13,9±2,1 балла, после отмены препарата на 84-й день — 10,5±1,7 балла.

Группа плацебо за весь период применения не демонстрировала ремиссию тревожного состоя-

ния, как это наблюдалось в группе Курс Успокоин таблетки.

Данные качества и продолжительности ремиссии отражены в таблице 3. После отмены препарата наблюдали постепенное возвращение признаков поведения при когнитивных нарушениях. Статистически значимая разница отмечена через 8 недель после отмены исследуемого лекарственного препарата. Таким образом, средняя продолжительность ремиссии после отмены лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки составляет 8 недель.

Заключение

На базе НПК «СКИФФ» (Москва) разработан лекарственный препарат Курс Успокоин таблетки, не имеющий аналогов, как на российском, так и на мировом ветеринарном рынке, предназначенный для курсовой коррекции возрастных когнитивных нарушений у кошек. ДВ препарата — уникальная комбинация антагониста рецепторов серотонина

и ингибитора его обратного захвата тразодона и соли янтарной кислоты — сукцинат тразодона. Использование этой молекулы вместо традиционного тразодона гидрохлорида существенно улучшает профиль безопасности и снижает вероятность возникновения ряда нежелательных реакций, характерных для большинства тразодон-содержащих медицинских препаратов, которые off-label используются для коррекции поведенческих отклонений у кошек.

Применение лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки в минимальной начальной суточной дозе 7 мг/кг первые три дня, с дальнейшим ее увеличением до 14 мг/кг показало положительный эффект при коррекции поведения кошек старше 10 лет с прогрессирующими признаками когнитивных нарушений. В ходе курсовой терапии у животных зарегистрировано статистически и клинически значимое снижение идиопатической вокализации, восстановление режима сна и бодрствования, устранение нечистоплотного поведения, дезориентации в пространстве, повышение активности, улучшение социального поведения и памяти ($p < 0,001$). Таким образом, можно сделать вывод, что курсовое применение препарата на основе сукцината тразодона улучшает концентрацию и снижает проявления тревожности у стареющих кошек с когнитивными нарушениями.

Нормализация поведения кошек, связанного с возрастными когнитивными нарушениями, наступает, в среднем, на 14-е сутки применения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки, а средняя продолжительность ремиссии после его отмены составляет 8 недель.

В ходе применения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки после его отмены нежелательных реакций у животных не зарегистрировано.

Конфликт интересов

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

References

- O'Neill D.G., Church D.B., McGreevy P.D., Thomson P.C., Brodbelt D.C., Longevity and mortality of cats attending primary care veterinary practices in England, *J. Feline Med. Surg.*, 2015, No. 17, pp. 125-133. doi: 10.1177/1098612X14536176.
- Egenvall A., Bonnett B.N., Häggström J., Ström Holst B., Möller L., Nødtvedt A., Morbidity of insured Swedish cats during 1999–2006 by age, breed, sex, and diagnosis, *J. Feline Med. Surg.*, 2010, No. 12, pp. 948-959. doi: 10.1016/j.jfms.2010.08.008.
- Laflamme D., Gunn-Moore D., Nutrition of aging cats, *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2014, No. 44, pp. 761-774. doi: 10.1016/j.cvs.2014.03.001.
- Gunn-Moore D.A., *Cognitive Dysfunction in the Cat*. In: Little S.E., August J.R., editors. *August's Consultation in Feline Internal Medicine*. Vol. 7. Vol. 42. Elsevier Saunders; Philadelphia, PA, USA, 2016. 977-985 p.

- Laflamme D.P., Abood S.K., Fascetti A.J., Fleeman L.M., Freeman L.M., Michel K.E., Bauer C., Kemp B.L., Doren J.R., Willoughby K.N., Pet feeding practices of dog and cat owners in the United States and Australia, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2008, No. 232, pp. 687-694. doi: 10.2460/javma.232.5.687.
- Landsberg G., *Behavior problems of older cats*, in Schaumburg I (ed): *Proceedings of the 135th Annual Meeting of the American Veterinary Medical Association*, San Diego, CA, 1998, 317-320 p.
- The effects of aging on behavior in senior pets. Available at <https://veteriankey.com/the-effects-of-aging-on-behavior-in-senior-pets/#bib1>
- De Boer S.F., Olivier B., Veening J., Koolhaas J.M., The neurobiology of offensive aggression: revealing a modular view. *Physiology & Behavior*, 2015, No. 146, pp. 111-127.
- Fredrika R., *The role of serotonin in animal personality*. Linköping University, Department of Physics, Chemistry and Biology, 2017, 13 p.
- Bacqué-Cazenave J., Bharatiya R., Barrière G., Delbecq J.-P., Bouguyou N., Di Giovanni G., Cattaert D., De Beurwaerdère Ph., Serotonin in Animal Cognition and Behavior, *Int J Mol Sci.*, 2020 Mar, No. 21(5), pp. 1649.
- Amat M., de la Torre J.L.R., Fatjó J., Mariotti V.M., Van Wijk S., Ruiz-de-la-Torre J.L., Manteca X.. Potential risk factors associated with feline behaviour problems, *Applied Animal Behaviour Science*, 2009, No. 121(2), pp. 134-139.
- Vachon L., Roberge A.G., Involvement of serotonin and catecholamine metabolism in cats trained to perform a delayed response task. *Neuroscience*, 1981, No. 6(2), pp. 189-194. doi:10.1016/0306-4522(81)90054-3.
- Patricia A.P., Benjamin L., Kelly D.C., Melissa J.B., Effects of a selective serotonin reuptake inhibitor on urine spraying behavior in cats, *JAVMA*, 2001 December 1, Vol. 219, No. 11, pp.1557-1561.
- Rodriguez J.J., Noristani H.N., Verkhatsky A., The serotonergic system in ageing and Alzheimer's disease. *Prog. Neurobiol.*, 2012, No. 99, pp. 15-41.
- Meltzer H., Sumiyoshi T. Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia? *Behavioural brain research.*, 2008 Dec 16;195(1):98-102.
- Hall H., Lundkvist C., Halldin C., Farde L., Pike V.W., McCarron J.A., Autoradiographic localization of 5-HT1A receptors in the postmortem human brain using [3H]WAY-100635 and [11C]WAY-100635. *Brain Res.*, 1997, No. 745, pp. 96-108.
- Tauscher J., Verhoeff N.P., Christensen B.K., Hussey D., Meyer J.H., Kecojevic A., Serotonin 5-HT1A receptor binding potential declines with age as measured by [11C] WAY-100635 and PET, *Neuropsychopharmacology*, 2001, No. 24, pp. 522-530.
- Li Z., Ichikawa J., Dai J., Meltzer H.Y., Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the prefrontal cortex and hippocampus in rat brain, *Eur. J. Pharmacol.*, 2004. No. 493, pp. 75-83.
- Bantick R.A., De Vries M.H., Grasby P.M., The effect of a 5-HT1A receptor agonist on striatal dopamine release, *Synapse*, 2005, No. 57, pp. 67-75.
- Blazer D., Williams C.D., Epidemiology of dysphoria and depression in the elderly population, *Am J Psychiatry*, 1980, No. 137, pp. 439-444.
- Mann J.J., Arango V., Underwood M.D., Serotonin and suicidal behavior, *Ann NY Acad Sci*, 1990, No. 600, pp. 476-485.
- Meltzer C.C., Smith G., De Kosky S.T., Pollock B.G., Serotonin in Aging, Late-Life Depression, and Alzheimer's Disease: The Emerging Role of Functional Imaging, *Neuropsychopharmacology*, 1998, Vol. 18, pp. 407-430.
- Kakiuchi T., Tsukada H., Fukumoto D., Nishiyama S., Effects of aging on serotonin transporter availability and its response to fluvoxamine in the living brain: PET study with [11C](1)McN5652 and [11C](-)McN5652 in conscious monkeys, *Synapse*, 2001, No. 40, pp. 170-179.
- Arora R.C., Gulati A., Crayton J.W., Aging and [3 H]paroxetine binding in rat brain: effect of imipramine and tetrahydroacridine, *Life Sci*, 1993, No. 52, pp. 1767-1775.

25. Rood B.D., Calizo L.H., Piel D. Serotonin Neurons in Mice: Immature Hy-perexcitability Transitions to Adult State during First Three Postnatal Weeks Suggesting Sensitive Period for Environmental Perturbation, *Journal of Neuro-science*, 2 April 2014, No. 34 (14), pp. 4809-4821; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1498-13.2014>.
26. Cuomo A., Bianchetti A., Cagnin A., De Berardis D., Di Fazio I., Antonelli R., Trazodone: a multifunctional antidepressant. Evaluation of its properties and real-world use, *Journal of Gerontology and Geriatrics*, 2021 June, Vol. 69, Is. 2, pp. 1-10.
27. Simpson D.M., Foster D., Improvement in organically disturbed behavior with trazodone treatment, *J Clin Psychiatry*, 1986, No. 47, pp. 191-193.
28. Tingle D., Trazodone in dementia (letter). *J Clin Psychiatry*, 1986, No. 47, pp. 482.
29. Greenwald B.S., Marin D.B., Silverman S.M., Serotonergic treatment of screaming and banging in dementia (letter), *Lancet*, 1986, No. 2 (8521-8522), pp. 1464-1465.
30. Pinner E., Rich C.L., Effects of trazodone on aggressive behavior in seven patients with organic mental disorders, *Am J Psychiatry*, 1988, No. 145, pp. 1295-1296.
31. Houlihan D.J., Mulsant B.H., Sweet R.A., et al., A naturalistic study of trazodone in the treatment of behavioral complications of dementia, *Am J Geriatr Psychiatry*, 1994, No. 2, pp. 78-85.
32. Lebert F., Pasquier F., Petit H., Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease, *J Clin Psychiatry*, 1994, No. 55, pp. 536-538.
33. Lebert F., et al., Frontotemporal dementia: a randomized, controlled trial with trazodone, *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004, No. 17(4), pp. 355-349.
34. Managing Cognitive Dysfunction and Behavioral Anxiety. Available at: <https://www.aaha.org/aaha-guidelines/2023-aaha-senior-care-guidelines-for-dogs-and-cats/managing-cognitive-dysfunction-and-behavioral-anxiety/>
35. The winter years: Managing pets with cognitive dysfunction. Available at: <https://www.dvm360.com/view/winter-years-managing-pets-with-cognitive-dysfunction>
36. Daniele S., Da Pozzo E., Zappelli E., Claudia C., *Trazodone treatment protects neuronal-like cells from inflammatory insult by inhibiting NFkB, p38 and JNK*. Department of Pharmacy, University of Pisa, Italy., 2015, pp. 34.
37. 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.
38. Stevens B.J., Frantz E.M., Orlando J.M., Griffith E., Harden L.B. et al., 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.
39. Gunn-Moore D.A. Cognitive dysfunction in cats: clinical assessment and management, *Top Companion Anim Med.*, 2011 Feb, No. 26(1), pp. 17-24. doi: 10.1053/j.tcam.2011.01.005.
40. Chea B., Giorgi M., Trazodone: A Review of Its Pharmacological Properties and Its Off-Label Use in Dogs and Cats, *American Journal of Animal and Veterinary Sciences*, 2017, No. 12 (4), pp. 188-194.
41. Shin J.J., Saadabadi A., *Trazodone*, Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470560/>
42. Beasley C.M.Jr, Dornseif B.E., Pultz J.A., et al., Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating-sedating effects, *J Clin Psychiatry*, 1991, No. 52(7), pp. 294-299.
43. Cunningham L.A., Borison R.L., Carman J.S., et al. A comparison of venlafaxine, trazodone, and placebo in major depression, *J Clin Psychopharmacol.*, 1994, No. 14(2), pp. 99-106. doi: 10.1097/00004714-199404000-00003.
44. Kasper S., Olivieri L., Di Loreto G., Dionisio P., A comparative, randomised, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.*, 2005, No. 21(8), pp. 1139-1146. doi: 10.1185/030079905X53243.
45. Moon C.A., Laws D., Stott P.C., Hayes G., Efficacy and tolerability of controlled-release trazodone in depression: a large multicentre study in general practice, *Curr Med Res Opin.*, 1990, No. 12(3), pp. 160-168. doi: 10.1185/0300799009111497.
46. Munizza C., Olivieri L., Di Loreto G., Dionisio P., A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and sertraline in the treatment of major depressive disorder, *Curr Med Res Opin.*, 2006, No. 22(9), pp. 1703-1713. doi: 10.1185/030079906X121039.
47. Sheehan D.V., Croft H.A., Gossen E.R., et al., Extended-release trazodone in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychiatry*. 2009, No. 6(5). pp. 20-33.
48. Sheehan D.V., Rozova A., Gossen E.R., Gibertini M., The efficacy and tolerability of once-daily controlled-release trazodone for depressed mood, anxiety, insomnia, and suicidality in major depressive disorder, *Psychopharmacol Bull.* 2009, No. 42(4), pp. 5-22.
49. van Moffaert M., de Wilde J., Vereecken A., et al., Mirtazapine is more effective than trazodone: a double-blind controlled study in hospitalized patients with major depression, *Int Clin Psychopharmacol.*, 1995, No. 10(1), pp. 3-9. doi: 10.1097/00004850-199503000-00001.
50. Weisler R.H., Johnston J.A., Lineberry C.G., et al., Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression, *J Clin Psychopharmacol.*, 1994, No. 14(3), pp. 170-179. doi: 10.1097/00004714-199406000-00004.
51. Blacker R., Shanks N.J., Chapman N., Davey A., The drug treatment of depression in general practice: a comparison of nocte administration of trazodone with mianserin, dothiepin and amitriptyline, *Psychopharmacology*. 1988, No. 95(Suppl), S18-S24.
52. Botros W.A., Ankier S.I., Priest R.G., et al., Clinical assessment and performance tasks in depression: a comparison of amitriptyline and trazodone. *Br J Psychiatry*, 1989, No. 155, pp. 479-482. doi: 10.1192/bjp.155.4.479.
53. Davey A., A comparison of two oral dosage regimens of 150 mg trazodone in the treatment of depression in general practice. *Psychopharmacology*, 1988, No. 95(Suppl), S25-S30.
54. Debus J.R., Rush A.J., Himmel C., et al., Fluoxetine versus trazodone in the treatment of outpatients with major depression, *J Clin Psychiatry*, 1988, No. 49(11), pp. 422-426.