

Для цитирования: Елизарова, Е.А. Оценка эффективности нового лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки для коррекции возрастных когнитивных нарушений у собак / Е.А. Елизарова, Д.В. Белоглазов, О.А. Зейналов, С.В. Мукасеев // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 1 — С. 33–39. DOI 10.32416/2500-4379-2024-1-33-39
For citation: Yelizarova E.A., Beloglazov D.V., Zeinalov O.A., Mukaseev S.V. Tolerability of the new drug Kurs Uspokoin tablets for dogs in chronic study, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal, 2021, No. 1, pp. 33–39. DOI 10.32416/2500-4379-2024-1-33-39

УДК: 619: 616.035
DOI 10.32416/2500-4379-2024-1-33-39
RAR

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

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 (vet@astrafarm.com);

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

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

¹ ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный агротехнологический университет» (НГТУ) (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 «СКИФ» (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 увеличением минимальной суточной дозы до 14 мг/кг показало положительный эффект при коррекции поведения собак старше 10 лет с прогрессирующими признаками когнитивных нарушений.

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

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

E.A. Yelizarova¹, 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 (vet@astrafarm.com);

O.A. Zeynalov³, PhD in Biological Sciences, Chief Science Specialist;

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 use of the drug Kurs Uspokoin tablets in a minimum initial daily dose of 7 mg/kg for the first three days, with a further increase in the minimum daily dose to 14 mg/kg, showed a positive effect in correcting the behavior of dogs older than 10 years with progressive signs of cognitive impairment.

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

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

Введение

Рост популяции пожилых собак стал общемировым трендом и служит свидетельством значительного прогресса ветеринарной медицины мелких домашних животных и современного научно обоснованного подхода в понимании физиологии кормления собак. Современная ветеринарная помощь, включающая в себя профилактические ме-

роприятия против инфекционных и паразитарных болезней, широкие возможности для диагностики самых разных заболеваний и специализированное лечение животных со сложными проблемами со здоровьем, привели к улучшению физиологического состояния и увеличению продолжительности жизни собак. Кроме того, применение научного подхода к кормлению с учетом физиологических особенностей на разных этапах жизни, дотация нутрицевтиков, как в дополнение, к рациону, так и в составе готовых рецептур кормов, гарантирует, что стареющие собаки получают уход, так необходимый им в этот особый период, что еще больше улучшит качество их жизни и продлит время

позитивного взаимодействия с владельцем и членами семьи.

Несмотря на достигнутые успехи, высокий уровень ветеринарии и научный подход к диете, одной из основных проблем содержания пожилых собак, с которой сталкиваются владельцы в городских условиях, являются когнитивные нарушения, связанные с возрастом. Обследование собак 11...12 лет выявило 28 % животных с поведенческими отклонениями, и этот показатель возрастает до 68 % в популяции в возрасте от 15 до 16 лет. Самые частые нарушения у собак проявляются в ухудшении ориентации дома и на прогулке, снижении способности к обучению и нарушению цикла сна и бодрствования [1, 2], что приводит к изменениям в качестве жизни, как животного, так и его владельца. Поэтому одна из актуальных проблем современной ветеринарии в условиях городской среды — сохранение полноценного общения между хозяином и его питомцем-компаньоном.

Основной механизм регуляции поведения мелких домашних животных осуществляют нейромедиаторы — биологически активные химические вещества, посредством которых передается электрохимический импульс между нейронами [3]. Из их числа наибольшее внимание в регуляции поведения обращает на себя серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) [4, 5]. Однако роль серотонина не ограничивается регуляцией таких важных физиологических процессов, как сон, аппетит, боль и двигательная активность [7], но и модулирует высшие функции мозга, включая обучение и эмоциональное поведение [8, 9].

Серотонинергическая система имеет решающее значение в модуляции когнитивных и поведенческих функций [6]. Разнообразие эффектов, вызываемых этим нейротрансмиттером, связано с его одновременным воздействием на множество нейронных мишеней, лежащих в основе этих функций, и с большим количеством его рецепторов с их внутриклеточными сигнальными путями, действующих в разных участках нейронов. Снижение уровня серотонина, а также даун-регуляция его рецепторного поля напрямую коррелируют с изменением поведения при старении [10, 11].

Разные подтипы 5-НТ-рецепторов расположены в корковых и лимбических областях мозга и связаны с когнитивными процессами. Исследования с использованием животных моделей по изучению процессов обучения и памяти, а также исследования на людях *in vivo* и *in vitro* показали, что изменения в серотониновом механизме влияют на когнитивную деятельность [12...16], так снижение серотонина отрицательно влияет на когнитивные функции, а нормализация его концентрации в нейронах ЦНС может оказывать положительное действие [12]. Из-за этих особенностей серотониновая система обеспечивает регуляцию поведения в различных ситуациях или путем подавления усвоенных моделей поведения, которые были бы неуместны, или

с помощью корректировки времени ответов для обеспечения более адаптивного поведения [17, 18].

Исследования на человеке и животных показывают, что активность серотонинергической системы во время старения, связанная с кратковременной и долговременной памятью и когнитивными функциями, в большей степени зависит от 5-НТ-рецепторов типа 1А. Этот основной класс рецепторов серотонина широко распространен в областях мозга, связанных с когнитивными функциями [19...21]. Более того, активация отмеченных рецепторов увеличивает высвобождение дофамина в медиальной префронтальной коре, полосатом теле и гиппокампе [23, 24], который также является важным звеном в регуляции когнитивной функции стареющего головного мозга.

Помимо этого, изучен вопрос снижения количества как самих серотониновых рецепторов, так и снижения уровня серотонина, который коррелировал с изменением поведения при старении у человека [25...27], приматов [28], грызунов [29, 30].

Полученные данные побудили медиков изучить влияние специфических фармакологических средств, активирующих уровень серотонина, на специфические симптомы при возрастных когнитивных нарушениях у человека. Одним из препаратов, заслуживающим внимания, является тразодон, который показал отличные результаты при соблюдении высоких стандартов безопасности и переносимости, позволяющий уменьшить бессонницу, беспокойство и тревожно-депрессивные симптомы [31...35]. Это дало стимул к применению тразодона у домашних животных при поведенческих нарушениях, связанных с возрастом [35...37].

Следует отметить, что в отсутствие ветеринарных тразодон-содержащих лекарственных средств животным назначали 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...40]. Очевидно, что в условиях ситуативного применения коммерческих медицинских препаратов собакам и кошкам, отмеченные выше состояния, нарушающие привычный режим жизни животного и его владельца, во многих случаях являются не только неприятными, но крайне нежелательными и опасными.

С 2020 года и до сегодняшнего дня единственным ветеринарным препаратом, относящимся к классу антидепрессантов-антагонистов/ингибиторов 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. Данный препарат успешно применяется для ситуационной коррекции поведенческих отклонений у собак и кошек, и с появлением на рынке хорошо себя зарекомендовал среди ветеринарных врачей и владельцев животных, однако не был показан для коррекции возрастных когнитивных нарушений у собак, при которых необходимо курсовое применение соответствующего лекарственного препарата.

Таким образом, частая встречаемость в популяции пожилых собак дефицита 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» лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки (ДВ сукцинат тразодона), адаптированного для курсового применения с целью коррекции возрастных когнитивных нарушений, проявляющихся чрезмерной вокализацией, нарушением цикла сна и бодрствования, дезориентацией в пространстве, нарушением социального поведения и другими поведенческими отклонениями, ведущими к снижению качества жизни животного и вызывающие неудобства в его содержании у владельца.

Тразодон действует как антагонист на серотониновые рецепторы подтипа 5-HT_{2A} и, как частичный агонист 5-HT_{1A} — рецепторов, является блокатором α 1-адренорецепторов, а также оказывает воздействие на 5-HT_{2C}- и α 2-адренорецепторы. Обладая седативным, анксиолитическим, миорелаксирующим действием, тразодон снижает выраженность или подавляет проявление страха, беспокойства, соматические симптомы тревоги: учащенное сердцебиение, слюноотделение, чрезмерную двигательную активность, вокализацию (лай, мяуканье), деструктивное поведение; оказывает успокаивающее действие, уменьшает напряжённость.

Применение тразодона в форме соли янтарной кислоты способствует ускорению наступления терапевтического эффекта и значимому снижению его дозы по сравнению с медицинскими препаратами на основе хлористоводородной соли. Сукцинат снижает показатель токсичности тразодона в сравнении гидрохлоридом по LD₅₀ в три раза и существенно повышает его переносимость целевыми животными.

Цель исследования

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

Материалы и методы

Исследование проводилось в 2021-2022 году в ветеринарных клиниках Москвы. Планом клинического исследования было предусмотрено включение в эксперимент 24 собак, испытывающих когнитивные нарушения, связанные с возрастом, на протяжении не менее 6 месяцев. В исследование были включены собаки 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 собаки, а также отмечали ухудшение качества собственной жизни в этой связи.

В первой части эксперимента путем адаптации анкеты Landsberg G.M., предназначенной для контроля когнитивной дисфункции у собак, был разработан авторский опросник, позволяющий оценить социальные навыки и изменение привычного поведения животного [41]. Анкета учитывала целевые показатели адекватности поведения животного по таким важным параметрам, 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 — полное слепое плацебо-контролируемое исследование.

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

Лекарственный препарат Курс Успокоин таблетки для собак мелких пород в качестве ДВ в одной таблетке содержит 28 мг сукцината тразодона, а Курс Успокоин для собак средних и крупных пород мг — 140 мг сукцината тразодона и вспомогательные вещества. Курс Успокоин таблетки для собак — плоскоцилиндрической формы, от светло-зеленого до зеленого цвета с фаской, риской на одной стороне и логотипом «У» на другой стороне, покрыты пленочной оболочкой. По внешнему виду препарат и плацебо были идентичны, а владельцы животных и ветеринарные врачи не знали об их составе.

Животным вводили лекарственный препарат Курс Успокоин таблетки или плацебо 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 4-го дня разовая доза препарата составляла 7 мг/кг утром и вечером. Дозировку снизили для профилактики возможных нежелательных реакций [37, 43]. Исследование проводилось на протяжении 6 недель, так как, согласно литературным источникам, такой срок позволяет в полной мере определить наличие

или отсутствие терапевтического действия анти-депрессантов, связанных с ингибированием обратного захвата серотонина [44...56]. Одномоментное прекращение применения препарата проводилось для оценки выраженности возможных симптомов отмены. После прекращения приема препарата или плацебо за животными наблюдали, чтобы определить качество и продолжительность ремиссии.

Эффективность лечения определяли по динамике снижения интенсивности выраженности негативной симптоматики поведения собак во время курсового применения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки по отношению к контрольной группе.

В ходе исследования учитывали частоту возникновения нежелательных реакций, статус собак по результатам клинического осмотра, оценивали динамику показателей общего и биохимического анализа крови. У всех животных в исследовании, в силу возраста, были зарегистрированы хронические заболевания.

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

Результаты

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

1. Средняя оценка целевых показателей поведения собак до введения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки и плацебо

Average assessment of the target behavior indicators of dogs before the administration of the drug Kurs Uspokoin tablets and placebo

Признак	Средняя оценка признака, балл		p
	Курс Успокоин таблетки (n=12)	Плацебо (n=12)	
Теряется в знакомых местах	0,92±0,3	1±0	0,328
Затруднение войти в дверь	0,92±0,3	1±0	0,328
Остановка перед препятствием, не может обойти или перешагнуть предмет	0,67±0,47	0,92±0,3	0,143
Не реагирует на оклики	0,58±0,5	0,67±0,47	0,689
Отсутствует интерес к поглаживанию	0,33±0,47	0,5±0,52	0,430
Испытывает проблемы в социальной иерархии	0,83±0,4	1±0	0,152
Требуется постоянного внимания	1±0	0,75±0,47	0,069
Долго рассматривает вещи	0,75±0,47	0,83±0,4	0,633
Бесцельное блуждание	1±0	1±0	1,000
Облизывание владельцев, предметы быта	0,67±0,47	0,75±0,47	0,670
Вокализация без причины	1±0	1±0	1,000

Повышенный аппетит (ест быстрее, больше пищи)	0,75±0,47	0,5±0,52	0,409
Отсутствие любопытства	0,67±0,5	0,75±0,47	0,670
Отсутствие груминга	0,83±0,4	0,83±0,4	1,000
Снижение аппетита	0,17±0,4	0,5±0,52	0,097
Беспокойство	1±0	1±0	1,000
Тревога разлуки с владельцем	1±0	0,75±0,47	0,069
Раздражительность	0,92±0,3	0,58±0,5	0,557
Бодрствование по ночам	1±0	0,83±0,3	0,152
Продолжительный дневной сон	1±0	1±0	1,000
Мочеиспускание и дефекация в неподобающем месте дома	0,92±0,3	0,92±0,3	1,000
Собака не сигнализирует о позыве к мочеиспусканию или дефекации	0,92±0,3	0,75±0,47	0,294
Испражнение и мочеиспускание в помещении после возвращения с улицы	0,92±0,3	0,75±0,4	0,294
Испражнение и мочеиспускание в спальной зоне	0,67±0,5	0,75±0,4	0,670
Недержание мочи	0,25±0,47	0,58±0,5	0,106
Низкая физическая выносливость	1±0	1±0	1,000
Отсутствие узнаваемости знакомых людей / домашних животных	0,58±0,52	0,58±0,5	1,000
Отсутствие ответной реакции на привычные команды	1±0	0,75±0,47	0,069
Неспособность обучению новым командам	1±0	1±0	1,000
Сумма, балл	23,25	23,00	-

Результаты оценки целевых показателей поведения собак до начала введения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки не выявили значимых различий по целевым показателям между группами.

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

По данным таблицы 2 статистически значимое изменение в поведении пожилых собак началось со второй недели терапии, далее выраженность негативного поведения снижалась до окончания применения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки.

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

Применение лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки в течение 42-х дней не вызывало нежелательных реакций, при его отмене нежелательных реакций также не зарегистрировано.

2. Усредненные показатели суммарной оценки поведения при когнитивных нарушениях у пожилых собак, баллы
Average scores of the total assessment of behavior in cognitive impairment in elderly dogs, points

Группа	День исследования						
	0 (До применения препарата)	7-й	14-й	21-й	28-й	35-й	42-й
Курс Успокоин таблетки	23,3±2,3	21,2±2,7	16,5±2,8	12,6±3,0	8,9±3,0	7,9±2,7	7,3±2,6
Плацебо	23,0±3,8	22,6±2,8	22,1±3,2	20,3±4,0	17,8±4,8	16,8±4,2	16,5±4,6
p	0,836	0,205	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p — показатель достоверности

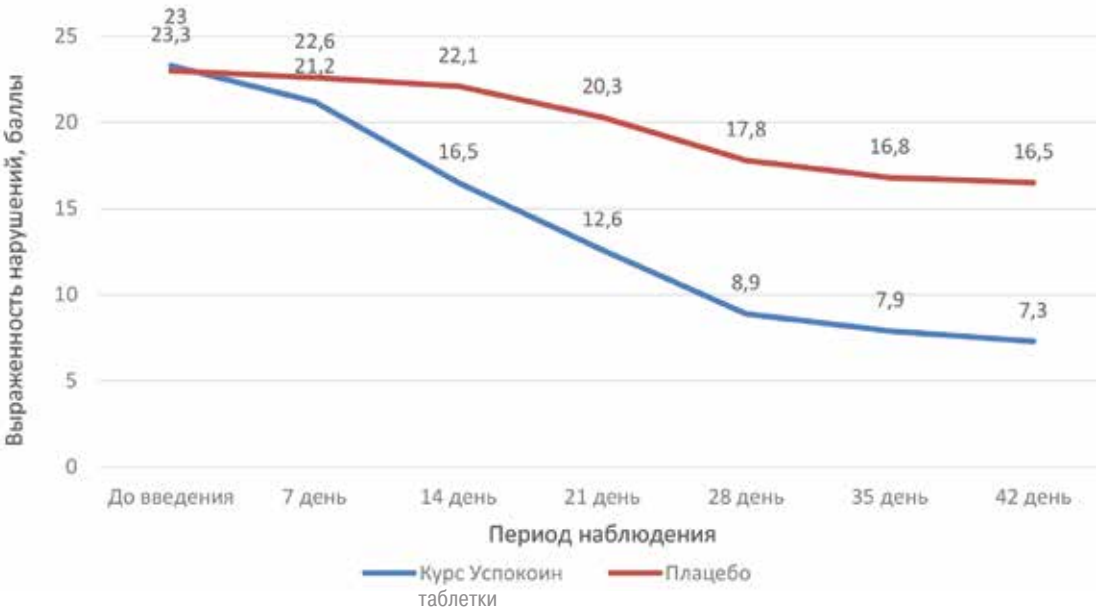


Рис. 1. Усреднённые показатели суммарной оценки поведения при когнитивных нарушениях у пожилых собак
Fig. 1. Average scores of the total assessment of behavior in cognitive impairment in elderly dogs

3. Усредненные показатели оценки поведения при когнитивных нарушениях у пожилых собак после отмены лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки (баллы) в сравнении с группой плацебо
Average scores for assessing behavior in cognitive impairment in elderly dogs after discontinuation of the drug Kurs Uspokoin tablets (points) in comparison with the placebo group

Группа	День исследования после отмены препарата						
	42-й день введения	14-й	28-й	42-й	56-й	70-й	84-й
Курс Успокоин таблетки	7,3±2,6	9,3±4,0	14,8±5,9	17,5±6,0	19,7±3,9	20,1±4,2	20,1±4,0
Плацебо	16,5±4,6	18,1±3,4	20,3±3,6	21,4±3,4	21,6±3,5	22,2±3,2	23,2±3,8
p	<0,001	<0,001	0,057	0,163	0,275	0,230	0,194

Примечание: p — показатель достоверности

Оценка длительности и качества ремиссии после отмены лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки. При отмене препарата на 42-й день зарегистрировано постепенное восстановление показателей поведения у собак до уровня, приближающегося к исходному. При оценке целевых показателей поведения у собак исходный уровень составлял 23,3±2,3 балла, на 84-й день после отмены препарата — 20,1±4,0 балла (табл. 3, рис. 2).

Группа плацебо за весь период применения не демонстрировала ремиссию, как это наблюдалось в группе исследуемого препарата. После отмены исследуемого препарата отмечено постепенное возвращение нежелательного поведения. Статистически значимая разница зарегистрирована через 2 недели после отмены лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки. Соответственно, средний срок продолжительности ремиссии составил 2 недели.

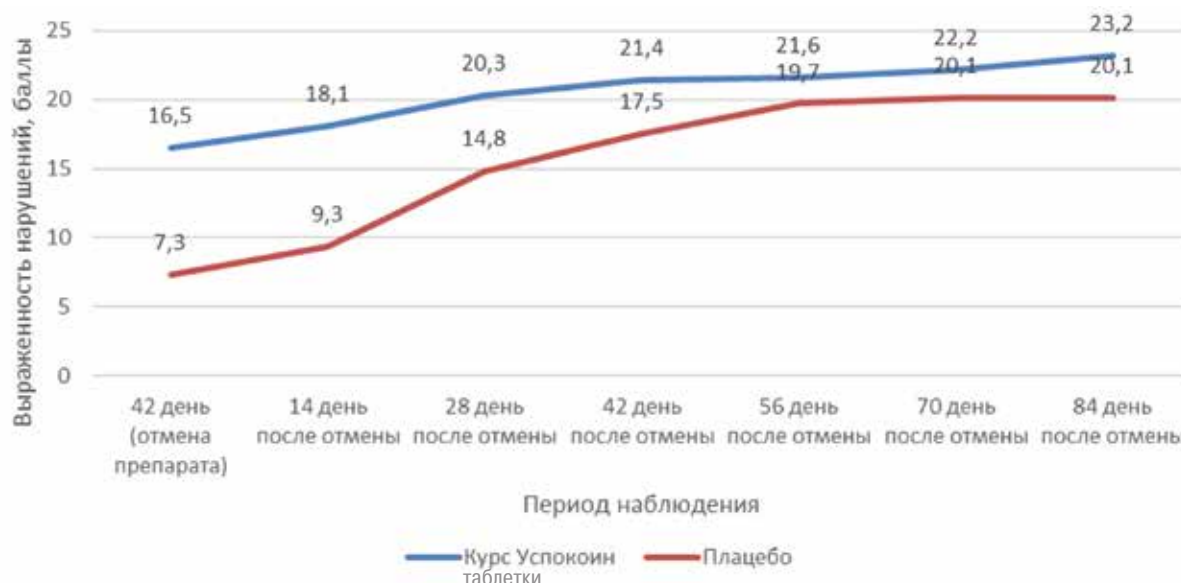


Рис. 2. Усреднённые показатели оценки поведения при когнитивных нарушениях у пожилых собак после отмены препарата Курс Успокоин таблетки

Fig. 2. Average scores for assessing behavior in cognitive impairment in elderly dogs after discontinuation of the drug Kurs Uspokoин tablets

Заключение

Специалистами НПК «СКИФФ» (Москва) разработан новый препарат Курс Успокоин таблетки, предназначенный для курсовой коррекции возрастных когнитивных нарушений у собак, не имеющий аналогов, как на российском, так и на мировом ветеринарном рынке. Его ДВ — сукцинат тразодона — уникальная комбинация антагониста рецепторов серотонина и ингибитора его обратного захвата тразодона, который использован в виде соли янтарной кислоты. Применение янтарнокислой соли тразодона вместо традиционного 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 тех или иных поведенческих отклонений у собак.

Применение лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки в минимальной начальной суточной дозе 7 мг/кг первые три дня, с дальнейшим увеличением минимальной суточной дозы до 14 мг/кг показало положительный эффект при коррекции поведения собак старше 10 лет с прогрессирующими признаками когнитивных нарушений. В ходе курсовой терапии у животных зарегистрировано статистически и клинически значимое снижение чрезмерной вокализации, нормализация цикла сна и бодрствования, улучшение ориентации в пространстве и нормализация социального поведения, а также устранение нечистоплотного поведения и тревожности ($p < 0,001$).

Нормализация поведения, связанного с возрастными когнитивными нарушениями у собак, наступает,

в среднем, на 14-е сутки применения лекарственного препарата Курс Успокоин таблетки, средняя продолжительность ремиссии после его отмены составляет 2 недели.

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

Конфликт интересов

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

Reference

1. 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, pp. 317-320.
2. Gunn-Moore D.A., Moffat K., Christie L.A., et al., Cognitive dysfunction and the neurobiology of aging in cats, *J Small Anim Pract*, 2007, No. 48, pp. 546-553.
3. Goodenough J., McGuire B., Wallace R., *Perspectives on animal behaviour*. John Wiley & Sons, Inc., USA, 1993, 830 p.
4. 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.
5. Fredrika R., The role of serotonin in animal personality. Linköping University | Department of Physics, Chemistry and Biology, 2017, p. 13.
6. Harvey P.J., Li X., Li Y., Bennett D.J., 5-HT₂ receptor activation facilitates a persistent sodium current and repetitive firing in spinal motoneurons of rats with and without chronic spinal cord injury, *J. Neurophysiol.*, 2006, No. 96, pp. 1158-1170. doi: 10.1152/jn.01088.2005.
7. Olivier B., Serotonin: a never-ending story, *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, No. 753, pp. 2-18.
8. Haider S., Khaliq S., Ahmed S.P., Haleem D.J., Long-term tryptophan administration enhances cognitive performance and increases 5-HT

- metabolism in the hippocampus of female rats, *Amino Acids*, 2006, No. 31, pp. 421-425.
9. Berger M., Gray J.A., Roth B.L., The Expanded Biology of Serotonin, *Annu Rev Med*. Author manuscript; available in PMC 2018 Mar 22.
10. Porter R.J., Lunn B.S., O'Brien J.T., Effects of acute tryptophan depletion on cognitive function in Alzheimer's disease and in the healthy elderly. *Psychol. Med.*, 2003, No. 33, pp. 41-49.
11. Mann J.J., Arango V., Underwood M.D., Serotonin and suicidal behavior. *Ann NY Acad Sci*, 1990, No. 600, pp. 476-485.
12. Štrac D.S., Pivac N., Mück-Seler D., The serotonergic system and cognitive function. *Transl Neurosci*, 2016, May 9, No. 7(10), pp. 35-49.
13. Bacqué-Cazenave J., Bharatiya R., Barrière G., Delbecq J.-P., Bouguieyou N, Di Giovanni G., Cattaert D., De Deurwaerdere Ph., Serotonin in Animal Cognition and Behavior/*Int J Mol Sci.*, 2020 Mar, No. 21(5), pp. 1649.
14. Soubrié P., Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior, *Behav. Brain Sci.*, 1986, No. 9, pp. 319-335. DOI: 10.1017 / S0140525X00022871.
15. Bari A., Robbins T.W., Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control, *Prog. Neurobiol.*, 2013, No. 108, pp. 44-79. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.06.005.
16. Perrier J.F., Cotel F., Serotonergic modulation of spinal motor control. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2015, No. 33, pp. 1-7. doi: 10.1016/j.conb.2014.12.008.
17. Jacobs B.L., Azmitia E.C., Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol. Rev.*, 1992, No. 72, pp. 165-229. doi: 10.1152/physrev.1992.72.1.165.
18. Soubrié P., Reconciling the role of central serotonin neurons in human and animal behavior, *Behav. Brain Sci.*, 1986, No. 9, pp. 319-335.
19. 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.
20. Tsukada H., Kakiuchi T., Nishiyama S., Harada N. Effects of aging on 5-HT(1A) receptors and their functional response to 5-HT(1a) agonist in the living brain: PET study with [carbonyl-(11C)]WAY-100635 in conscious monkeys. *Synapse* 2001 Dec 15;42(4), pp. 242-251. doi: 10.1002/syn.10011.
21. Hall H., Lundkvist C., Halldin C., Farde L., Pike V.W., McCarron J.A., Au-toradiographic 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.
22. Tauscher J., Verhoeff N.P., Christensen B.K., Hussey D., Meyer J.H., Kecojovic 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.
23. 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.
24. 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.
25. Blazer D., Williams C.D., Epidemiology of dysphoria and depression in the elderly population. *Am J Psychiatry*, 1980, No. 137, pp. 439-444.
26. Mann J.J., Arango V., Underwood M.D., Serotonin and suicidal behavior. *Ann NY Acad Sci*, 1990, No. 600, pp. 476-485.
27. 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.
28. 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.
29. Arora R.C., Gulati A., Crayton J.W., Aging and [3H] paroxetine binding in rat brain: effect of imipramine and tetrahydroacridine, *Life Sci*, 1993, No. 52, pp. 1767-1775.
30. 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 Neuroscience*, 2014, Vol. 2 April, No. 34 (14), pp. 4809-4821; DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1498-13.2014>
31. 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.
32. Simpson D.M., Foster R., Improvement in organically disturbed behavior with trazodone treatment. *J Clin Psychiatry*, 1986, No. 47, pp. 191-193.
33. Tingle D., Trazodone in dementia (letter), *J Clin Psychiatry*, 1986, No. 47, pp. 482.
34. 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.
35. Lebert F., et al., Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord.*, 2004, No. 17(4), pp. 355-359.
36. Cognitive disorder common in older dogs, URL: <https://www.abqjournal.com/1005470/cognitive-disorder-common-in-older-dogs.html>
37. 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.
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*, 2014, No. 4(2), pp. 331-347.
41. Landsberg G. M., Nichol J., Araujo J. A. Cognitive Dysfunction Syndrome: a disease of canine and feline brain aging, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2012, No. 42(4), pp. 749-768.
42. Shin J.J., Saadabadi A., Trazodone. StatPearls Publishing, URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262060/>
43. Beasley C.M., 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. Botros W.A., Ankier S.L., 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.
54. 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.
55. 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.
56. Pan Y., Landsberg G., Mougeot I., Kelly S., Xu H., Bhatnagar S., Milgram N.W., (2018). Efficacy of a Therapeutic Diet on Dogs With Signs of Cognitive Dysfunction Syndrome (CDS): A Prospective Double Blinded Placebo Controlled Clinical Study. URL <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2018.00127/full>