Для цитирования: Кузьмина, Е.В. Фармако-токсикологическая оценка нового оригинального лекарственного препарата для собак Тразапентин® таблетки (сукцинат тразодона + габапентин) / Е.В. Кузьмина, Д.В. Белоглазов, С.В. Мукасева, С.А. Пархоменко, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2025. — № 3 — С. 21–32. DOI 10.32416/2500-4379-2025-3-21-32
For citation: Kuzmina E.V., Beloglazov D.V., Yelizarova E.A., Mukasev S.V., Parkhomenko S.A., Zeinalov O.A., Pharmacotoxicological evaluation of a new original medicinal product for dogs Trazapentine® tablets (succinate trazodone + gabapentin), Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal, 2025, No. 3, pp. 21–32. DOI 10.32416/2500-4379-2025-3-21-32

УДК 619:615
RAR
DOI 10.32416/2500-4379-2025-3-21-32

Фармакологическая характеристика и токсикологические параметры нового оригинального препарата для собак Тразапентин® таблетки (сукцинат тразодона + габапентин)

Е.В. Кузьмина¹, доктор ветеринарных наук, главный научный сотрудник отдела фармакологии;
Д.В. Белоглазов², кандидат биологических наук, ветеринарный врач;
С.В. Мукасева², кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач;
С.А. Пархоменко², ветеринарный врач;
О.А. Зейналов², кандидат биологических наук, главный специалист по науке.

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

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

В ходе исследования установлено, что абсолютная (LD_{100}) и средняя (LD_{50}) летальные дозы лекарственного препарата Тразапентин® таблетки для собак не определяются. По классификации ГОСТ 12.1.007-76 препарат отнесен к IV классу опасности — вещества малоопасные. При изучении хронической токсичности не выявлено летальных исходов и негативного влияния на организм животных как в период введения препарата в течение 90 дней, так и после его отмены. Доказано отсутствие у препарата аллергизирующих и раздражающих свойств.

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

Pharmacological characteristics and toxicological parameters of the new original drug for dogs Trazapentine® tablets (succinate trazodone + gabapentin)

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. Mukasev², PhD in Veterinary Science, veterinarian;
S.A. Parkhomenko², veterinarian;
O.A. Zeynalov³, PhD in Biological Sciences, Chief Science Specialist;

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

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

The study has established that the absolute (LD_{100}) and median (LD_{50}) lethal doses of the Trazapentine® tablets for dogs cannot be determined. According to the GOST 12.1.007-76 classification, the drug is classified as hazard class IV — slightly hazardous substances.

The study of chronic toxicity over a period of 90 days revealed no lethal outcomes or negative effects on the animals' organisms, both during the administration period and after discontinuation of the Trazapentine®. The absence of allergenic and irritant properties of the drug has been proven.

Keywords: succinate trazodone, gabapentin, Trazapentine® tablets, 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, МТ — масса тела, НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЦНС — центральная

нервная система, ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2, ЩФ — щелочная фосфатаза, LD₅₀ — lethal dose (полудетальная доза).

Введение

Длительная и масштабная селекция привела к появлению множества пород собак, которые из-за предрасположенности к хроническим заболеваниям и генетических особенностей не могли бы выжить без помощи человека. Современные достижения в ветеринарной медицине и разработка новых рационов значительно увеличили продолжительность жизни мелких домашних животных. Однако это привело к увеличению числа пожилых собак, что свою очередь, вызвало рост длительно протекающих заболеваний, сопровождающиеся хронической болью [20, 30, 45], которые существенно ухудшают качество жизни собак, делая необходимым более внимательное отношение к их здоровью и уходу.

Хроническая боль обычно определяется как таковая, если она продолжается более 3 мес [54]. Ее триггерами у собак могут быть остеоартрит, повреждения нервной ткани, заболевания ЖКТ, органов зрения и слуха, неопластические процессы и др. [30]. Любое хроническое болевое состояние может впоследствии развить нейропатический компонент [33, 46, 57] из-за постоянного ноцицептивного воздействия и последующих изменений в ЦНС, вызванных дисфункцией соматосенсорной системы [38]. Также важно учитывать, что клинические проявления хронической боли могут быть незначительными, поэтому изменения в повседневном поведении животного, приводящие к общему снижению его подвижности, служат хорошими ее индикаторами.

Хроническая боль оказывает существенное влияние на благополучие собак, затрагивая как их физическое здоровье, так и эмоциональное состояние. Постоянный болевой синдром приводит к ограничению подвижности и снижению активности, что нарушает привычный образ и существенно снижает качество жизни. Животные, страдающие от хронической боли, становятся менее заинтересованными в прогулках, играх и других формах физической активности, которые являются важной частью их повседневного поведения [11, 41].

Постоянный дискомфорт вызывает у животных стресс, беспокойство и раздражительность. Многие собаки становятся менее общительными, избегают контакта с людьми и другими животными, проявляют агрессию или, наоборот, становятся апатичными [42]. Хроническая боль может приводить к изменениям поведения, снижению аппетита или отказу от корма, нарушению режима сна и бодрствования, что не только ухудшает их эмоциональное состояние, но и создает дополнительные

трудности для владельцев, которые часто не понимают причин таких изменений и связывают их со старением питомца.

Дистресс, вызванный непрекращающимся болевым синдромом, приводит к активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что может негативно сказаться на иммунном статусе, делая животных более восприимчивыми к инфекциям и замедляя процессы регенерации тканей.

Социальная изоляция служит еще одним последствием хронической боли у собак, при которой они часто избегают интеракций как с другими животными, так и с членами семьи. Это может нарушить социальные связи, которые играют важную роль в поддержании их эмоционального и психологического благополучия [58].

Таким образом, боль оказывает глобальное влияние на благополучие собак, затрагивая их физический, эмоциональный и социальный статус. Эффективный контроль разных видов хронической боли и ее причин — это ключевой фактор в долгосрочном поддержании высокого качества жизни животных и сохранении их здоровья.

Актуальные рекомендации [30] предусматривают комбинированную терапию (мультимодальный подход) к контролю хронической боли у собак, которая включает в себя НПВП, моноклональные антитела к фактору роста нервов, кормовые добавки с высоким содержанием жирных кислот омега-3, физические упражнения, оптимизацию массы тела и модификацию окружающей среды.

Контроль хронической боли у собак с помощью НПВП определяется клиническим состоянием животного и ограничениями конкретного препарата по степени селективности к ЦОГ-2, что значительно влияет на его профиль безопасности. Также следует отметить, что нейропатическая боль плохо поддается контролю с помощью НПВП из-за ее невоспалительного характера [23]. Терапия моноклональными антителами против фактора роста нервов [31, 44], основного медиатора боли при остеоартрите, на данный момент в РФ официально недоступна.

Поэтому в практических условиях ветеринарные врачи часто используют препараты фармакологических групп, отличных от НПВП, из которых обращают на себя внимание габапентин и антидепрессанты [14, 24, 57].

Особый интерес для исследователей и ветеринарных врачей представляет тот факт, что комбинации габапентина с антидепрессантами показали превосходство над монотерапией габапентином как в доклинических [28, 35], так и в клинических условиях [13, 29]. Однако отпуск и применение медицинских антидепрессантов животным-компаньонам в нашей стране сопряжены с рядом сложностей. Эти данные и отсутствие на рынке эффективного, безопасного и удобного в применении комбинированного лекарственного

средства для контроля хронической боли у собак и кошек послужили стимулом для специалистов группы научно-исследовательских разработок НПК «СКИФФ» (Москва), которая в течение нескольких лет занималась подбором оптимального соотношения ДВ, разработкой разных вариантов составов-прототипов, оценкой их эффективности при разных видах хронических болей, выбором финального варианта состава и изготовлением готовой лекарственной формы, итогом чего явился вывод на рынок уникального лекарственного препарата **Тразапентин®** таблетки на основе комбинации сукцината тразодона и габапентина. Препарат предназначен для использования в составе комплексной терапии для улучшения качества жизни собак при хронических заболеваниях, сопровождающихся болевым синдромом, индуцированным хронической и нейропатической болью, ухудшающими эмоциональное состояние.

Тразапентин® для собак выпускается в двух дозировках: таблетки для собак мелких пород — сукцината тразодона 20 мг и габапентина 80 мг на таблетку; таблетки для собак средних и крупных пород — 50 мг сукцината тразодона и 200 мг габапентина на таблетку. Собакам препарат применяют в средней разовой терапевтической дозе 5 мг/кг по сукцинату тразодона и 20 мг/кг по габапентину. Наличие пленочной оболочки с вкусовой добавкой повышает добровольную поедаемость препарата.

Сукцинат тразодона — доступный для безрецептурного отпуска и адаптированный для применения у собак и кошек антидепрессант, который является основой таких ЛП, как Экспресс Успокоин® [10] и Курс Успокоин таблетки [5]. Данные препараты успешно применяются ветеринарными врачами и владельцами собак для ситуационной или курсовой коррекции поведенческих отклонений, компульсивных расстройств, терапии когнитивных нарушений у пожилых животных и психогенных посттравматических состояний хронического характера [1...4].

Тразодон — производное триазолопиридина, антагонист и ингибитор обратного захвата серотонина, его LD_{50} для крыс при внутрижелудочном введении составляет 2300 мг/кг. Это антидепрессант с мультимодальной, многофункциональной и дозозависимой фармакологической активностью; блокирует постсинаптические серотониновые (5-НТ) рецепторы 5-НТ_{2A} и 5-НТ_{2C} и ингибирует пресинаптический транспортер обратного захвата серотонина [26, 48, 52]. Он используется в виде соли хлористоводородной кислоты в медицине для лечения депрессий, а также в качестве снотворного при бессоннице и расстройствах сна, в том числе при депрессии и посттравматическом стрессовом расстройстве [18], а в ветеринарии — как анксиолитическое и седативное средство [15, 25]. Помимо анксиолитического и антидепрессивного действия есть дан-

ные, подтверждающие эффективность тразодона для контроля нейропатической [17, 36, 39, 60] и хронической боли [12, 47].

Сукцинат тразодона, метаболизируясь, составляет в организм янтарную кислоту, которая, воздействуя на нервную систему, моделирует активность ферментов клеточных мембран (кальций-независимой 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].

Габапентин изначально был разработан как аналог ГАМК и противосудорожное средство [21]. Он не влияет на ГАМК-ергические нейронные системы, но обладает анальгезирующим и седативным действием [16, 43, 51], что позволило использовать его не только для лечения эпилепсии [32, 49], но и как средство контроля хронической и нейропатической боли [19, 56] и коррекции поведения у собак и кошек [53]. LD_{50} габапентина для крыс при внутрижелудочном введении составляет >8000 мг/кг, что делает его практически нетоксичным при применении в общепринятых в ветеринарии дозах.

После перорального введения габапентин быстро всасывается, биодоступность составляет более 80 %, при этом его абсорбция не зависит от прандиального статуса. Максимальные уровни соединения в крови достигаются через 1...3 ч. Габапентин почти полностью выводится почками и у собак метаболизируется в N-метил-габапентин [37].

Механизм действия габапентина основан на взаимодействии с субъединицей α -2- δ пресинаптических кальциевых каналов в головном и спинном мозге, что приводит к снижению входа ионов Ca^{2+} в нейроны [34]. Это, в свою очередь, уменьшает высвобождение таких нейромедиаторов, как L-глутамат, норадреналин и вещество P, которые участвуют в передаче болевых сигналов и возбуждении [22]. Таким образом, его основной эффект связан с модуляцией активности нейронов за счет влияния на кальциевые каналы, что приводит к уменьшению гипервозбудимости нервной системы. Эти особенности делают габапентин особенно эффективным при нейропатической боли [50] и хронических болевых синдромах [59], а также при таких состояниях, связанных с гиперактивностью нейронов, как эпилепсия.

Несмотря на то, что анальгетическое действие сукцината тразодона и габапентина реализуются посредством различных механизмов, при одновременном введении отмечается их синергиче-

ское взаимодействие [27, 40, 55], показывающее значительное превосходство над монотерапией габапентином [13, 29, 35].

Таким образом, при применении **Тразапентина** в схемах комплексной терапии, благодаря синергетическому эффекту ДВ, препарат одновременно влияет на сенсорную и эмоциональную составляющую хронического болевого синдрома, устраняя боль и улучшая эмоциональное состояние собак при остеоартрозе, остеоартрите, синовите, панкреатите с болевым синдромом, онкологических заболеваниях, а также в послеоперационный период.

Взаимодополняющее антиноцицептивное действие сукцината тразодона и габапентина в составе препарата обеспечивает:

- 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.

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

Цель исследования

Определить токсикологические параметры нового оригинального ЛП **Тразапентин®** таблетки для собак.

Материалы и методы

Токсикологические свойства ЛП **Тразапентин®** таблетки для собак изучали на базе вивария Краснодарского научно-исследовательского ветеринарного института — обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии» (ИЦ «Аргус») в соответствии с приказом [6], руководствами [7,8] и ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности». В экспериментах использовали модификацию препарата с содержанием в 1 таблетке 50 мг сукцината тразодона и 200 мг габапентина.

Характеристика экспериментальных животных.

Для определения токсикологических характеристик препарата было задействовано 76 крыс, 8 морских свинок и 2 кролика. Животные были распределены по группам случайным образом. В качестве основного критерия отбора была выбрана масса тела. Разброс по массе при формировании групп составлял примерно 10 %. Каждому животному был присвоен уникальный номер. Для адаптации животные содержались в клетках в течение пяти дней до начала введения исследуемого препарата. Это позволило им привыкнуть к условиям лаборатории. Карантин не проводился, так как используемые животные собственного разведения.

При кормлении крыс, морских свинок, кроликов использовали стандартный лабораторный рацион. Все животные имели неограниченный доступ к водопроводной воде.

Оценка острой пероральной токсичности ЛП Тразапентин® таблетки. В ходе эксперимента была изучена острая пероральная токсичность ЛП **Тразапентин®** таблетки для собак. Схема исследования приведена в таблице 1.

Для эксперимента было создано шесть групп крыс: одна контрольная и пять опытных. В каждой группе было по шесть особей. Крысы из опытных групп получали разные дозы исследуемого препарата, а крысы из контрольной группы получали 1%-ю водную взвесь крахмала в объеме 5 мл. Перед тем как вводить препарат, все животные были выдержаны на голодной диете в течение 12 ч.

Исследуемый препарат использовали в форме суспензии, которую готовили на основе 1%-й водной взвеси крахмала. Суспензию готовили индивидуально для каждой крысы, учитывая дозу препарата в миллиграммах на кг МТ. Препарат вводили с помощью одноразового шприца объемом 5 мл и атравматичного пищеводного зонда.

После того как животным ввели суспензию препарата, за ними непрерывно наблюдали в течение 4 ч, а затем, в течение первых 12 ч, с интервалом в 1 ч. Период наблюдения за крысами из опытных и контрольной групп составил 14 дней.

Оценивали поведение, дыхание, состояние шерсти и кожи, активность, цвет слизистых оболочек, реакцию на свет, координацию движений, потребление корма и воды, а также изменение массы тела.

Оценка хронической пероральной токсичности ЛП Тразапентин® таблетки. Для эксперимента сформировано четыре группы крыс по 10 особей.

Исследуемый препарат вводили крысам в форме болюсов один раз в день в течение 90 дней. После этого за животными наблюдали еще 10 дней (период отмены препарата и восстановления). Дозировку препарата рассчитывали индивидуально для каждого животного в зависимости от его массы тела. Животным из контрольной группы вводили

1. Схема исследования острой токсичности ЛП Тразапентин® таблетки для собак при внутрижелудочном введении крысам

Study design for evaluating acute toxicity of Trazapentin® tablets for dogs via intragastric administration to rats

Группа	Доза, мг/кг	Путь введения	Объем введения, мл/жив.	Кратность введения, всего/за 24 ч	Число животных в группе	Период наблюдения, дни
Контрольная	1%-я водная взвесь крахмала	в/ж	5,0	1	6	14
Опытные:						
1-я	5300	в/ж	5,0	1	6	14
2-я	4800					
3-я	4300					
4-я	3800					
5-я	3300					

болюсы без добавления исследуемого препарата. Схема исследования приведена в таблице 2.

2. Схема исследования хронической пероральной токсичности ЛП Тразапентин® таблетки для собак на крысах

Study design for assessing chronic oral toxicity of Trazapentin® tablets for dogs in rats

Группа животных	Препарат
Доза образца ЛП Тразапентин® таблетки для собак в болюсах	
Опытные	
1-я (n=10)	530 мг/кг МТ
2-я (n=10)	265 мг/кг МТ
3-я (n=10)	106 мг/кг МТ
Болюсы без введения в состав образца ЛП Тразапентин® таблетки для собак	
Контрольная (n=10)	1%-я водная взвесь крахмала, 5 мл

Клиническая оценка общего состояния. Мониторинг состояния крыс в ходе эксперимента проводился ежедневно и индивидуально для каждого животного. В ходе исследования тщательно отслеживались различные аспекты здоровья крыс, включая поведение, уровень активности, тонус мышц, характер дыхания, состояние шерсти и кожи, цвет слизистых оболочек, консистенцию экскрементов, потребление пищи и воды. Особое внимание уделялось возможным признакам токсического воздействия на организм.

Масса тела. МТ подопытных крыс измеряли индивидуально до начала эксперимента и каждые семь дней в течение всего эксперимента.

Исследование крови. В ходе эксперимента на 45-й и 90-й день исследовали кровь. У пяти крыс из группы (у произвольных животных) кровь

брали путем сердечной пункции (прижизненно). Во всех случаях кровь брали у животных натощак (голодная диета 8 ч), соблюдая правила асептики и антисептики. Исследовали следующие показатели: количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина; лейкограмму, СОЭ, содержание общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина; активность АсАТ, АлАТ, ЩФ; количество общего и прямого билирубина, общего кальция, неорганического фосфора, триглицеридов.

Патоморфологическое исследование. По истечении 45 дней и в завершение эксперимента, на 90-й день, из каждой группы было изъято по три особи (проведена эвтаназия) для патологоанатомического анализа и взвешивания внутренних органов.

Определение алергизирующих свойств ЛП Тразапентин® таблетки. Чтобы оценить, насколько препарат Тразапентин® в форме таблеток для собак может вызывать аллергию, на морских свинках провели провокационные кожные пробы.

Для этого на выстриженный участок кожи на боку морской свинки нанесли по три капли раствора исследуемого препарата в виде суспензии с концентрацией 30 % на 1 % водной взвеси крахмала. Каждой морской свинке было проведено 100 накожных аппликаций.

В течение всего эксперимента за животными наблюдали, оценивая их общее состояние, местную температуру кожи, покраснение, наличие расчесов, отеков, кровоизлияний, утолщения кожной складки и болезненности при пальпации места обработки. Реакцию кожи учитывали ежедневно по шкале оценки кожных проб (табл. 3).

В ходе второй серии экспериментов оценили аллергическое воздействие исследуемого вещества на кроликов с помощью конъюнктивной пробы.

Двум подопытным кроликам в нижний отдел конъюнктивного мешка было закапано

3. Шкала оценки кожной пробы Skin test assessment scale

Результат реакции	Условное обозначение	Описание реакции
Отрицательный	-	Изменения кожи отсутствуют
Сомнительный	+ -	Небольшая эритема без отека
Слабоположительный	+	Наличие эритемы без отека
Положительный	++	Эритема и отек в месте аппликации
Резко положительный	+++	В месте аппликации эритема, отек, папулы, изолированные везикулы
Очень резко положительный	++++	В месте аппликации гиперемия, отек, папулы, сливающиеся

по 0,1 мл исследуемого препарата в виде 30%-й суспензии, приготовленной на 1%-й водной взвеси крахмала. В другой (контрольный) глаз одновременно закапали 0,1 мл дистиллированной воды. Глаза кроликов были осмотрены через 30 мин и 24 ч после воздействия.

В ходе офтальмологического обследования учитывали общее состояние слизистой оболочки глаза и век, наличие инъекции сосудов склеры и роговицы, а также секрецию слезной жидкости.

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

Результаты

Острая пероральная токсичность. Результаты исследования, полученные в ходе наблюдения за животными в течение двух недель, приведены в таблице 4.

4. Выживаемость крыс при внутрижелудочном введении ЛП Тразапентин® таблетки для собак Rat survival rate following intragastric administration of Trazapentin® tablets for dogs

Группа	Доза, мг/кг	Число павших животных в группе	Период наблюдения, дни
Контрольная	1%-я водная взвесь крахмала, 5 мл	0	14
Опытные:			
1-я	5300	0	14
2-я	4800		
3-я	4300		
4-я	3800		
5-я	3300		

Для исследуемого препарата не были определены точные значения летальных доз — абсолютной LD_{100} и средней LD_{50} . В ходе эксперимента на крысах были обнаружены обратимые изменения, которые проявлялись в разной степени в зависимости от дозы исследуемого ЛП.

В 1-й группе крыс наблюдали следующие симптомы: через 20...35 мин после введения препарата наступала седация и угнетение, переходящие в полусонное состояние. Через 1 ч после введения препарата крысы спали, но при механическом воздействии просыпались на 5...10 с.

Во 2-й группе крыс наблюдали похожие симптомы: у трех животных симптомы седации и угнетения были более выражены, но у трех крыс из группы степень угнетения была средней, а подвижность и двигательная активность более выражены. Через 1 ч после введения препарата крысы спали, но при механическом воздействии просыпались на 5...10 с.

В течение первых 1,5...2 суток после введения препарата у крыс из 1-й и 2-й групп сохранялись признаки сонливости, угнетения, снижения двигательной активности, потребления корма и воды, а также брадикардия. Однако через 2 суток состояние животных нормализовалось и стало соответствовать показателям контрольных аналогов.

В 3-й и 4-й группах симптомы угнетения были менее выражены, а седативный эффект проявлялся через 30...40 мин после введения препарата. В течение первых 2...5 ч все крысы были в сознании, затем засыпали, но при внешнем воздействии просыпались и адекватно реагировали на внешние раздражители. Признаки угнетения исчезали через 12...15 ч.

В 5-й группе средняя степень угнетения проявлялась через 40...50 мин, двигательная активность снижалась, а сонливость длилась 3...6 ч. Крысы реагировали на внешние раздражители. Активность и кормовые привычки были сохранены. Физиологические параметры восстанавливались через 10...13 ч после введения препарата.

За весь период наблюдений, который составил 14 суток, не было обнаружено признаков негативного влияния исследуемого препарата на организм лабораторных животных.

Установлено отсутствие гибели опытных лабораторных животных, что позволяет в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» отнести исследуемый препарат к IV классу опасности «Вещества малоопасные».

Хроническая пероральная токсичность. В опыте по изучению хронической токсичности у всех групп животных показатель выживаемости составил 100 %.

У крыс из 1-й опытной группы, которые получали максимальную дозу препарата Тразапентин® таблетки для собак (530 мг/кг массы тела), в первые 13...17 дней эксперимента после приема препарата наблюдали следующие изменения в поведении: в легкой степени угнетение и сонливость; снижение активности, реакции на внешние раздражители, аппетита и потребления воды. Через 17 дней состояние крыс пришло в норму и не отличалось от состояния контрольных животных.

У крыс из 2-й и 3-й опытных групп (доза препарата составляла 265 мг/кг и 106 мг/кг, соответственно) не отмечено никаких негативных изменений в поведении в течение всего периода наблюдений.

В ходе эксперимента у крыс всех опытных групп не было выявлено значимых различий в показателях частоты дыхания и температуры тела по сравнению с контрольной группой. Также не было обнаружено выпадения шерсти, изменения цвета и структуры, алопеций. Слизистые оболочки были розового цвета и не имели повреждений. Функции пищеварения и мочеотделения у грызунов в опытных группах не были нарушены.

Длительное применение препарата Тразапентин® таблетки для собак в исследуемых дозах не оказало негативного влияния на рост и развитие крыс (табл. 5).

Анализ крови всех крыс, участвующих в эксперименте, не показал никаких изменений на протяжении всего исследования (табл. 6).

В две контрольные точки наблюдения (на 45-й и 90-й день) у опытных и контрольных крыс были взяты образцы сыворотки крови для анализа биохимических показателей. Результаты анализов

5. Динамика массы тела крыс при изучении хронической токсичности ЛП Тразапентин® таблетки для собак ($M \pm m$; $n=10$ с 1 по 45 день и $n=5$ с 46 по 90 день)

Dynamics of body weight in rats during the chronic toxicity study of Trazapentin® tablets for dogs ($M \pm m$; $n=10$ from day 1 to day 45 and $n=5$ from day 46 to day 90)

День эксперимента и показатели прироста массы тела	Опытные группы			Контрольная
	1-я (530 мг/кг)	2-я (265 мг/кг)	3-я (106 мг/кг)	
Масса тела, г				
1-й	108,0±1,06	106,4±0,93	106,9±1,18	107,5±1,26
7-й	113,8±1,25	113,2±0,90	113,2±1,18	114,1±1,42
14-й	119,2±1,60	119,6±1,14	119,4±1,25	120,9±1,52
21-й	125,5±1,63	126,0±1,19	126,1±1,22	127,9±1,57
28-й	130,4±1,89	132,2±1,12	132,2±1,27	134,8±1,77
35-й	135,4±1,93	137,7±1,08	139,0±1,12	140,6±1,87
42-й	139,7±2,15*	142,9±0,89	145,3±1,26	145,7±1,78
49-й	146,4±2,25	148,4±1,36	151,4±2,23	149,8±2,96
56-й	150,6±2,01	152,0±1,52	156,2±2,52	154,6±3,04
63-й	154,8±1,85	156,2±1,39	160,6±2,56	159,2±3,07
70-й	158,4±1,57	160,2±1,16	162,2±1,77	163,8±3,06
77-й	161,6±1,33	164,8±1,07	166,0±1,84	167,6±2,94
84-й	164,2±1,24*	168,4±0,87	169,8±1,85	170,8±3,02
90-й	167,0±1,10*	171,4±1,08	173,2±1,50	173,8±2,85
За 90 дней	Прирост массы, %			
	54,6	61,1	62,0	61,7
	Среднесуточный прирост, г			
	0,66	0,72	0,74	0,74
	Среднесуточный прирост, % к контролю			
89,2	97,3	100	100	

5. Гематологические показатели крыс при изучении хронической токсичности ЛП Тразапентин® таблетки для собак (M±m; n=5)

Hematological parameters in rats during the chronic toxicity study of Trazapentin® tablets for dogs (M±m; n=5)

Показатели	Группы			
	1-я опытная (530 мг/кг)	2-я опытная (265 мг/кг)	3-я опытная (106 мг/кг)	Контрольная
45-й день исследования				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,7±0,86	12,3±0,96	11,6±0,91	12,0±0,85
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,6±0,59	8,8±0,36	8,9±0,43	8,8±0,48
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	558,8±30,26	551±30,86	515,4±51,54	536,6±54,52
Гемоглобин, г/л	146,4±7,39	149,8±4,52	153,0±5,85	147,4±7,49
Лейкоцитарная формула, %:				
Эозинофилы	2,0±0,55	2,4±0,51	1,6±0,51	1,8±0,74
Нейтрофилы:				
палочкоядерные	1,8±0,37	2,0±0,71	2,4±0,75	2,2±0,37
сегментоядерные	25,2±1,46	23,6±2,16	24,4±1,33	26,4±0,93
Лимфоциты	69,0±1,30	69,8±2,63	69,6±2,29	67,2±2,13
Моноциты	2,0±0,71	2,2±0,58	2,0±0,55	2,4±0,93
СОЭ (по Панченкову)	1,5±0,35	2,3±0,34*	1,7±0,68	1,4±0,29
90-й день исследования				
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,0±0,72	11,5±0,74	11,9±0,80	11,3±0,89
Эритроциты, 10 ¹² /л	8,7±0,35	9,1±0,38	9,4±0,27	9,0±0,53
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	543,8±45,80	538,4±30,75	516,4±36,07	517,0±58,62
Гемоглобин, г/л	148,2±4,89	151,6±5,23	155,0±3,62	150,4±6,22
Лейкоцитарная формула, %:				
Эозинофилы	2,4±0,75	2,0±0,45	2,2±0,58	1,8±0,37
Нейтрофилы:				
палочкоядерные	2,2±0,73	2,2±0,58	2,4±0,75	2,6±0,51
сегментоядерные	26,2±1,28	25,6±1,50	25,4±1,86	24,2±1,07
Лимфоциты	67,4±2,38	68,0±2,10	67,6±1,63	69,4±0,87
Моноциты	1,8±0,73	2,2±0,66	2,4±0,68	2,0±0,71
СОЭ (по Панченкову)	1,6±0,29	2,1±0,58	2,2±0,41	1,9±0,43

показали, что значения всех параметров находились в пределах нормы для данного вида и возраста животных (табл. 7).

Были выявлены некоторые межгрупповые различия между контрольными и опытными животными по показателям общего белка, ЩФ и снижение активности АлАТ. Однако данные изменения не носят клинической значимости и не указывают на токсическое действие препарата.

Результаты патоморфологического исследования. На 45-й и 90-й день эксперимента из каждой группы было выведено по три крысы, которые были подвергнуты эвтаназии для патологоанатомического исследования.

В результате вскрытия крыс не было обнаружено никаких патологических изменений или различий между органами животных из исследуемых групп.

При определении массы внутренних органов крыс значимой разницы между группами не выявлено (табл. 8).

Результаты исследования показывают, что крысы хорошо переносят ЛП Тразапентин® таблетки для собак. Препарат не оказывал дополнительного воздействия на органы при пероральном применении в течение 90 дней. Также не было выявлено значимых изменений клинико-лабораторных показателей на 45-й и 90-й день исследования.

Аллергизирующее действие. В ходе исследования сенсibiliзирующего действия ЛП Тразапентин® в форме таблеток для собак не было обнаружено никаких изменений на месте кожных аппликаций за весь период наблюдений: покраснения кожи, расчесов, отека, геморрагий, утолщения кожной складки или болезненной реакции при пальпа-

7. Биохимические показатели крыс при изучении хронической токсичности ЛП Тразапентин® таблетки для собак (M±m; n=5)

Biochemical parameters in rats during the chronic toxicity study of Trazapentin® tablets for dogs (M±m; n=5)

Показатели	Группы			
	1-я опытная (530 мг/кг)	2-я опытная (265 мг/кг)	3-я опытная (106 мг/кг)	Контрольная
45-й день исследования				
Общий белок, г/л	72,8±0,59***	75,0±0,66	76,4±0,66	76,1±0,39
Мочевина, ммоль/л	5,86±0,31	6,04 ±0,48	6,12±6,12	6,24±0,31
Креатинин, ммоль/л	48,6±0,79	46,4±0,86	45,2±0,97	46,8±0,50
Холестерин, ммоль/л	1,66±0,09	1,70±0,07	1,72±0,09	1,72±0,15
Глюкоза, ммоль/л	8,82±0,23	8,88±0,36	8,96±0,14	9,04±0,21
Триглицериды, ммоль/л	0,68±0,09	0,68±0,09	0,72±0,14	0,76±0,10
АлАТ, Ед/л	32,8±0,86	30,2±1,56	28,4±1,08*	31,4±0,75
АсАТ, Ед/л	56,4±1,47	53,6±2,34	51,4±2,16	52,8±1,56
ЩФ, Ед/л	596,6±9,24	582,4±13,03	565,6±13,84	577,2±4,97
Общий билирубин, мкмоль/л	7,74±0,16	7,66±0,20	7,62±0,17	7,58±0,12
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,46±0,10	2,42±0,22	2,38±0,19	2,40±0,07
Кальций общий, ммоль/л	2,42±0,06	2,48±0,14	2,44±0,15	2,46±0,13
Фосфор неорганический, ммоль/л	2,22±0,12	2,28±0,16	2,24±0,17	2,24±0,19
90-й день исследования				
Общий белок, г/л	72,4±1,66	74,8±2,02	75,8± 1,30	75,3±0,74
Мочевина, ммоль/л	5,82±0,44	5,98 ±0,13	6,06±0,17	6,18 ±0,21
Креатинин, ммоль/л	47,8±1,42	47,2±1,78	46,8±1,70	47,0±1,4
Холестерин, ммоль/л	1,70±0,13	1,72±0,09	1,78±0,12	1,76±0,09
Глюкоза, ммоль/л	8,78±0,15	8,82±0,15	8,96±0,26	9,00±0,19
Триглицериды, ммоль/л	0,68±0,11	0,72±0,11	0,78±0,09	0,78±0,12
АлАТ, Ед/л	32,4±1,91	31,4±1,03	27,8±0,66*	31,0±1,38
АсАТ, Ед/л	55,8±1,85	52,4±1,86	50,2±1,28	51,4±2,79
ЩФ, Ед/л	608,2±14,38*	586,0±15,79	560,4±14,77	564,6±15,07
Общий билирубин, мкмоль/л	7,68±0,18	7,64±0,24	7,58±0,16	7,52±0,15
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,48±0,14	2,44±0,07	2,38±0,23	2,42±0,14
Кальций общий, ммоль/л	2,44±0,24	2,46±0,15	2,46±0,14	2,44±0,22
Фосфор неорганический, ммоль/л	2,20±0,14	2,24±0,13	2,26±0,17	2,64±0,21

* — p ≤ 0,05; *** — p ≤ 0,001.

ции места обработки. Упругость, эластичность и подвижность кожи оставались неизменными. На основании полученных результатов можно сделать вывод об отсутствии сенсibilизации.

Согласно проведенной оценке, ЛП Тразапентин® таблетки для собак не вызывает изменений при нанесении на конъюнктиву кролика. Сразу после закапывания у животных наблюдалось частое моргание и трение глаза лапой в течение первых 5 с, что связано с попаданием мелких частиц суспензии на слизистую оболочку глаза.

При визуальном осмотре через 30 мин и 24 ч не было выявлено зуда, сужения зрачка, покраснения слизистой, сосудистой реакции, изъязвлений

конъюнктивы, рубцовых изменений век или помутнения роговицы.

Таким образом, тестирование ЛП Тразапентин® таблетки для собак методом накожных аппликаций и в конъюнктивальной пробе показало отсутствие у препарата алергизирующих свойств.

Заключение

На базе НПК «СКИФФ» (Москва) разработан единственный оригинальный комбинированный ЛП для контроля хронической и нейропатической боли Тразапентин® таблетки на основе сукцината

8. Масса внутренних органов крыс при изучении хронической токсичности ЛП Тразапентин® таблетки для собак (M±m; n=3)

Weight of internal organs in rats during the chronic toxicity study of Trazapentin® tablets for dogs

Орган	Группа			
	1-я опытная (530 мг/кг)	2-я опытная (265 мг/кг)	3-я опытная (106 мг/кг)	Контрольная
45-й день исследования				
Сердце	0,58±0,02	0,58±0,02	0,55±0,03	0,55±0,03
Лёгкие с трахеей	1,40±0,06	1,33±0,03	1,4±0,06	1,37±0,07
Печень	7,03±0,12	7,57±0,46	7,53±0,23	7,5±0,32
Селезёнка	0,41±0,01	0,4±0,01	0,41±0,01	0,43±0,02
Почки	1,00±0,06	1,07±0,03	1,1±0,06	1,17±0,07
Желудок	1,23±0,03	1,27±0,03	1,3±0,12	1,27±0,07
Кишечник	12,4±1,04	12,87±0,9	13,5±1,04	12,8±0,51
90-й день исследования				
Сердце	0,63±0,02	0,62±0,01	0,63±0,01	0,6±0,02
Лёгкие с трахеей	1,5±0,06	1,43±0,03	1,44±0,04	1,5±0,03
Печень	7,73±0,2	8,07±0,46	8,03±0,55	8,3±0,1
Селезёнка	0,48±0,01	0,46±0,01	0,50±0,03	0,51±0,01
Почки	1,1±0,06	1,18±0,04	1,17±0,05	1,19±0,03
Желудок	1,4±0,06	1,38±0,04	1,39±0,05	1,43±0,09
Кишечник	13,5±0,72	13,7±0,88	13,9±0,83	14,2±0,96

тразодона и габапентина, не имеющий аналогов как на российском, так и на мировом ветеринарном рынке. Препарат применяется в составе комплексной терапии для улучшения качества жизни собак при хронических заболеваниях, сопровождающихся болевым синдромом и индуцированных хронической болью ухудшений эмоционального состояния: остеоартрозе, остеоартрите, синовите, панкреатите с болевым синдромом, онкологических заболеваниях, а также в послеоперационный период.

Сукцинат тразодона — антидепрессант, антагонист и ингибитор обратного захвата серотонина, в ветеринарии мелких домашних животных используется как седативное и анксиолитическое средство, обладает определенной эффективностью для контроля нейропатической и хронической боли, опосредованной в том числе серотониновыми механизмами.

Габапентин — структурный аналог ГАМК, в ветеринарной медицине используется при эпилепсии и для контроля некоторых видов боли. Связываясь с кальциевыми каналами нейронов в ЦНС, он уменьшает высвобождение возбуждающих нейротрансмиттеров, участвующих в передаче болевых сигналов и формировании хронической и нейропатической боли, проявляя анальгезирующее действие.

При одновременном введении сукцината тразодона и габапентина отмечается синергизм,

показывающий значительное превосходство над монотерапией габапентином. Данная комбинация оказывает одновременное влияние на сенсорную и эмоциональную составляющую при состояниях, сопровождающихся хронической и нейропатической болью, проявляя выраженное антиноцептивное действие и улучшая эмоциональное состояние собак, что повышает качество жизни животных.

В ходе токсикологической оценки абсолютная (LD₁₀₀) и средняя (LD₅₀) летальные дозы ЛП Тразапентин® таблетки для собак не были определены и препарат в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности» был отнесён к IV классу опасности «Вещества мало опасные».

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

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

Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод, что ЛП Тразапентин® таблетки для собак безвреден для теплокров-

ных животных и не обладает аллергизирующими 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. Мукасеев, 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. Мукасеев, 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 собак / 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.
4. 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. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 1. — С. 33-39. DOI 10.32416/2500-4379-2024-1-33-39.
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. Belshaw, Z. Assessment of quality of life and chronic pain in dogs / Z. Belshaw, J. Yeates // Vet J. — 2018. — No. 239. — pp. 59-64. doi:10.1016/j.tvjl.2018.07.010.
12. Belinskaia, D.A. Psychotropic Drugs for the Management of Chronic Pain and Itch. / D.A. Belinskaia, M.A. Belinskaia, O.I. Barygin, N.P. Vanchakova, N.N. Shestakova // Pharmaceuticals (Basel). — 2019. — No. 12(2). — pp. 99. doi:10.3390/ph12020099.
13. 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.
14. Cashmore, R.G. Clinical diagnosis and treatment of suspected neuropathic pain in three dogs / R.G. Cashmore, T.R. Harcourt-Brown, P.M. Freeman, N.D. Jeffery, N. Granger // Aust Vet J. — 2009. — No. 87(1). — pp. 45-50. doi:10.1111/j.1751-0813.2008.00379.x.
15. Chea, B. Trazodone: a review of its pharmacological properties and its off-label use in dogs and cats / B. Chea, M. Giorgi // Am J Anim Vet Sci. — 2017. — No. 12. — pp. 188-194.
16. Chincholkar, M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review / Chincholkar M. // Br J Anaesth. — 2018. — No. 120(6). — pp. 1315-1334. doi:10.1016/j.bja.2018.02.066.
17. Cisani, F. Acute Low Dose of Trazodone Recovers Glutamate Release Efficiency and mGlu2/3 Autoreceptor Impairments in the Spinal Cord of Rats Suffering From Chronic Sciatic Ligation / F. Cisani, A. Roggeri, G. Olivero, et al. // Front Pharmacol. — 2020. — No. 11. — pp. 1108. doi:10.3389/fphar.2020.01108.
18. Colvonen, P.J. Recent Advancements in Treating Sleep Disorders in Co-Occurring PTSD / P.J. Colvonen, L.D. Straus, C. Stepnowsky, M.J. McCarthy, L.A. Goldstein, S.B. Norman // Curr Psychiatry Rep. — 2018. — No. 20(7). — pp. 48. Published 2018 Jun 21. doi:10.1007/s11920-018-0916-9.
19. Crociolli, G.C. Gabapentin as an adjuvant for postoperative pain management in dogs undergoing mastectomy / G.C. Crociolli, R.N. Cassu, R.C. Barbero, T.L. Rocha, D.R. Gomes, G.M. Nicácio // J Vet Med Sci. — 2015. — No. 77(8). — pp. 1011-1015. doi:10.1292/jvms.14-0602.
20. Della Rocca, G. Chronic Pain in Dogs and Cats: Is There Place for Dietary Intervention with Micro-Palmitoylethanolamide? / G. Della Rocca, D. Gamba // Animals (Basel). — 2021. — No. 11(4). — pp. 952. doi:10.3390/ani11040952.
21. Di Cesare, F. Gabapentin: Clinical Use and Pharmacokinetics in Dogs, Cats, and Horses / F. Di Cesare, V. Negro, G. Ravasio, R. Villa, S. Draghi, P. Cagnardi // Animals (Basel). — 2023. — No. 13(12). — pp. 2045. doi:10.3390/ani13122045.
22. Dooley, D.J. Ca²⁺ channel alpha2delta ligands: novel modulators of neurotransmission / D.J. Dooley, C.P. Taylor, S. Donevan, D. Feltner // Trends Pharmacol Sci. // 2007. — No. 28(2). — pp. 75-82. doi:10.1016/j.tips.2006.12.006.
23. 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. doi:10.1186/s12891-016-1124-6.
24. Epstein, M.A. Managing Chronic Pain in Dogs and Cats, Part 2: The Best of the Rest in the Management of Osteoarthritis / M.A. Epstein. [Электронный ресурс]. — URL: <https://todaysveterinarypractice.com/wp-content/uploads/sites/4/2016/06/T1409F03.pdf> (дата обращения 15.01.2025)
25. Erickson, A. A review of pre-appointment medications to reduce fear and anxiety in dogs and cats at veterinary visits / A. Erickson, K. Harbin, J. MacPherson, K. Rundle, K.L. Overall // Can Vet J. — 2021. — No. 62(9). — pp. 952-960.
26. Ghanbari, R. Sustained Administration of Trazodone Enhances Serotonergic Neurotransmission: In Vivo Electrophysiological Study in the Rat Brain / R. Ghanbari, et al. / Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. — 2010. — No. 335. — pp. 197-206.
27. Garrone, B. Synergistic interaction between trazodone and gabapentin in rodent models of neuropathic pain / B. Garrone // PLoS One. — 2021. — No. 16(1). — e0244649.

28. Garry, E.M. Varicella zoster virus induces neuropathic changes in rat dorsal root ganglia and behavioral reflex sensitisation 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.
29. Gilron, I. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial / I. Gilron, 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.
30. 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.
31. Gildea, E. Use of Bedinvetmab (Librela®) for Canine Osteoarthritis in France, Germany, Italy, Spain, and the UK: Quantitative Analysis of Veterinarian Satisfaction and Real-World Treatment Patterns / E. Gildea, C. North, K. Walker, F. Adriaens, B.D.X. Lascelles // *Animals (Basel)*. — 2024. — No. 14(15). — pp. 2231. doi:10.3390/ani14152231.
32. Govendir, M. Improving seizure control in dogs with refractory epilepsy using gabapentin as an adjunctive agent / M. Govendir, M. Perkins, R. Malik // *Aust Vet J*. — 2005. — No. 83(10). — pp. 602-608. doi:10.1111/j.1751-0813.2005.tb13269.x.
33. Grubb T. Chronic neuropathic pain in veterinary patients / Grubb T. // *Top Companion Anim Med*. — 2010. — No. 25(1). — pp. 45-52. doi:10.1053/j.tcam.2009.10.007.
34. Guy, S. Anticonvulsant medication use for the management of pain following spinal cord injury: systematic review and effectiveness analysis / S. Guy, S. Mehta, L. Leff, R. Teasell, E. Loh // *Spinal Cord*. — 2014. — No. 52(2). — pp. 89-96. doi:10.1038/sc.2013.146.
35. 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:10.1097/00005539-200204000-00037.
36. Khurana, R.C. Treatment of painful diabetic neuropathy with trazodone / R.C. Khurana // *JAMA*. — 1983. — No. 250(11). — pp. 1392. doi:10.1001/jama.1983.03340110016015.
37. Kukanich, B. Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs / B. Kukanich, R.L. Cohen // *Vet J*. — 2011. — No. 187(1). — pp. 133-135. doi:10.1016/j.tvjl.2009.09.022.
38. Kuner, R. Central mechanisms of pathological pain / R. Kuner // *Nat Med*. — 2010. — No. 16(11). — pp. 1258-1266. doi:10.1038/nm.2231.
39. 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.
40. Lipone, P. Efficacy and Safety of Low Doses of Trazodone in Patients Affected by Painful Diabetic Neuropathy and Treated with Gabapentin: A Randomized Controlled Pilot Study / P. Lipone, E. Ehler, M. Nastaj, et al. // *CNS Drugs*. — 2020. — No. 34(11). — pp. 1177-1189. doi:10.1007/s40263-020-00760-2.
41. Malkani, R. How does chronic pain impact the lives of dogs: an investigation of factors that are associated with pain using the Animal Welfare Assessment Grid / R. Malkani, S. Paramasivam, S. Wolfensohn // *Vet Sci*. — 2024. — No. 11. — pp. 1374858. doi:10.3389/fvets.2024.1374858.
42. McPeake, K.J. The Canine Frustration Questionnaire-Development of a New Psychometric Tool for Measuring Frustration in Domestic Dogs (*Canis familiaris*) / K.J. McPeake, L.M. Collins, H. Zulch, D.S. Mills // *Front Vet Sci*. — 2019. — No. 6. — pp. 152. doi:10.3389/fvets.2019.00152.
43. Ménigaux, C. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery / C. Ménigaux, F. Adam, B. Guignard, D.I. Sessler, M. Chauvin // *Anesth Analg*. — 2005. — No. 100(5). — pp. 1394-1399. doi:10.1213/01.ANE.0000152010.74739.B8.
44. Michels, G.M. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multisite, parallel-group field study in dogs with osteoarthritis conducted in the United States of America evaluating bedinvetmab, a canine anti-nerve growth factor monoclonal antibody / G.M. Michels, N.A. Honsberger, R.R. Walters, S. Kira, J. Tena, D.M. Cleaver // *Vet Anaesth Analg*. — 2023. — No. 50(5). — pp. 446-458. doi:10.1016/j.vaa.2023.06.003.
45. Monteiro, B.P. WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain / B.P. Monteiro, et al. // *J Small Anim Pract*. — 2022. — No. 64 (4). — pp. 177-254. doi: 10.1111/jsap.13566.
46. Moore, S.A. Managing Neuropathic Pain in Dogs / S.A. Moore // *Front Vet Sci*. — 2016. — No. 3. — pp. 12. doi:10.3389/fvets.2016.00012.
47. 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.
48. Olivero, G. 5-HT_{2A}-mGlu2/3 receptor complex in rat spinal cord glutamatergic nerve endings: A 5-HT_{2A} to mGlu2/3 signalling to amplify presynaptic mechanism of auto-control of glutamate exocytosis / G. Olivero, M. Grilli, M. Vergassola, et al. // *Neuropharmacology*. — 2018. — No. 133. — pp. 429-439. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.02.030.
49. Platt, S.R. Treatment with gabapentin of 11 dogs with refractory idiopathic epilepsy / S.R. Platt, V. Adams, L.S. Garosi, et al. // *Vet Rec*. — 2006. — No. 159(26). — pp. 881-884.
50. Ruel, H.L.M. Pain burden, sensory profile and inflammatory cytokines of dogs with naturally-occurring neuropathic pain treated with gabapentin alone or with meloxicam / H.L.M. Ruel, R. Watanabe, M.C. Evangelista, et al. // *PLoS One*. — 2020. — No. 15(11). — pp. e0237121. doi:10.1371/journal.pone.0237121.
51. Stahl, S.M. Anticonvulsants as anxiolytics, part 2: Pregabalin and gabapentin as alpha(2)delta ligands at voltage-gated calcium channels / S.M. Stahl // *J Clin Psychiatry*. — 2004. — No. 65(4). — pp. 460-461. doi:10.4088/jcp.v65n0401.
52. 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.
53. Stollar, O.O. Effects of a single dose of orally administered gabapentin in dogs during a veterinary visit: a double-blinded, placebo-controlled study / O.O. Stollar, G.E. Moore, A. Mukhopadhyay, W. Gwin, N. Ogata // *J Am Vet Med Assoc*. — 2022. — No. 260(9). — pp. 1031-1040. doi:10.2460/javma.21.03.0167.
54. Taylor, R. The utility of somatic items in the assessment of depression in patients with chronic pain: a comparison of the Zung Self-Rating Depression Scale and the Depression Anxiety Stress Scales in chronic pain and clinical and community samples / R. Taylor, P.F. Lovibond, M.K. Nicholas, C. Cayley, P.H. Wilson // *Clin J Pain*. — 2005. — No. 21(1). — pp. 91-100. doi:10.1097/00002508-200501000-00011.
55. Tesfaye, S. Efficacy and Safety of Trazodone and Gabapentin Fixed-Dose Combination in Patients Affected by Painful Diabetic Neuropathy: Randomized, Controlled, Dose-Finding Study / S. Tesfaye, P. Saravanan, E. Ehler, et al. // *Pain Ther*. — 2024. — No. 13(4). — pp. 987-no. 1006. doi:10.1007/s40122-024-00624-3.
56. Wagner, A.E. Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia in dogs undergoing amputation of a forelimb / A.E. Wagner, P.M. Mich, S.R. Uhrig, P.W. Hellyer // *J Am Vet Med Assoc*. — 2010. — No. 236(7). — pp. 751-756. doi:10.2460/javma.236.7.751.
57. Walsh, K. Chronic pain management in dogs and cats / K. Walsh // *In Pract*. — 2016. — No. 38. — pp. 155-65. doi: 10.1136/inp.i1489
58. Wallis, L.J. Utilising dog-computer interactions to provide mental stimulation in dogs especially during ageing / L.J. Wallis, F. Range, E. Kubinyi, D. Chapagain, J. Serra, L. Huber // *ACI 2017 Improv Relat*. — 2017. — No. 2017. — pp. 1. doi:10.1145/3152130.3152146
59. Wiffen, P.J. WITHDRAWN: Gabapentin for acute and chronic pain / P.J. Wiffen, H.J. McQuay, J. Edwards, R.A. Moore // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2011. — No. 2011(3). — CD005452. doi:10.1002/14651858.CD005452.pub2.
60. Vasudevan, R. Alleviation of neuropathic pain by trazodone in rats / R. Vasudevan // *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2022. — No. 58. — e19256.