

Методический подход к диагностике и фармакологической коррекции стресса у собак и кошек

Е.А. Карелина¹ (karelinaea@materiamedica.ru),
 К.К. Ганина¹, Г.Р. Хакимова¹, С.А. Тарасов^{1,2}.

¹ ООО «Научно-производственная фирма «Материя Медика Холдинг» (129272, Москва, ул. Трифоновская, д. 47, стр. 1).

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ общей патологии и патофизиологии» (125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8).

Проблемы стресса, психологических и поведенческих расстройств у животных в последние годы приобрели большой интерес. Изучаются патогенетические механизмы стресса, диагностические подходы и методики, ведется поиск безопасных терапевтических средств и приемов коррекции девиантного поведения животных. В статье рассмотрены физиологические, психологические и биохимические аспекты стресса. Описана роль мозгоспецифического белка S100 в патогенезе стресса. Даны методические рекомендации для ветеринарных врачей по фармакологической коррекции стресса и по использованию поведенческих шкал для собак и кошек.

Ключевые слова: Анотен, стресс, белок S100, шкала стресса, собаки, кошки.

Сокращения: ЦНС — центральная нервная система, CDSS — Clinic Dog Stress Scale (шкала для оценки уровня стресса у собак), CSS — Cats Stress Score (шкала для оценки уровня стресса у кошек).

Физиологические, психологические и биохимические аспекты стресса. Проблема стресса у животных зачастую бывает недооцененной. Однако животные, так же как и люди, ежедневно подвергаются воздействию стресс-факторов и очень отчетливо реагируют на него. Реакция может проявляться гормональными перестройками, поведенческими проявлениями, функциональными или даже органическими нарушениями в различных органах и системах [22].

Чтобы объективно оценить воздействие стресс-факторов на здоровье животного, необходимо разобрататься в видах стресса и механизмах их развития. Стресс — это комплекс физиологических и психологических реакций организма на изменение состояния внешней или внутренней среды. Физиологический стресс был подробно описан Гансом Селье в первой половине XX века [37]. Именно он сформулировал основополагающую и получившую широкое распространение теорию общего адаптационного синдрома. Согласно данной теории, организм во время стрессовой ситуации проходит три стадии: тревоги (мобилизации), резистентности (адаптации) и истощения. На всех стадиях ведущая роль принадлежит коре надпочечников, усиленно синтезирующей стероидные гормоны — глюкокортикоиды, которые выполняют адаптивную функцию. Впоследствии Г. Селье ввел дополнительные понятия: эустресс («полезный» стресс) и дистресс («вредный» стресс) [5].

Психологический стресс сопровождается нарушениями эмоционально-психического состояния организма и, в зависимости от тяжести, приводит к быстро

устранимым или стойким последствиям. В литературе наряду с психологическим стрессом также можно встретить определение «эмоциональный стресс». Некоторые авторы разделяют эти понятия. Так, Щербатых Ю.В. (2012) утверждает, что эмоциональный стресс присущ как человеку, так и животным, в то время как психологический стресс характерен только для человека с его развитой психикой; при этом эмоциональный стресс сопровождается выраженными эмоциональными реакциями, а в развитии психологического стресса преобладает когнитивная составляющая (анализ ситуации, оценка имеющихся ресурсов, построение прогноза дальнейших событий и т. д.) [14]. Другие авторы, напротив, отождествляют эти два понятия [7]. Поскольку нет прямых доказательств отсутствия когнитивных способностей у собак и кошек, нельзя отрицать возможность развития психологического стресса у этих животных.

В течение жизни собаки и кошки неизбежно подвергаются воздействию большого количества стресс-факторов, среди которых могут быть отъем от матери, смена хозяина, соседство с другими животными, ограниченный доступ к жизненно важным ресурсам (вода, корм), одиночество или разлука с хозяином, жестокое обращение, также немаловажное значение имеют ранговые или средовые стрессоры (громкие шумы, салюты). Сочетание сильных или хронических стрессовых воздействий влечет к развитию двух основных типов девиантного поведения (лат. *deviatio* – отклонение) [8, 24, 26].

1. Агрессивный тип, выражающийся деструктивным поведением и повышенной возбудимостью. Наиболее часто у животных отмечается агрессия доминирования, реже — обусловленная страхом и территориальная агрессия. Например, агрессия у собак выявляется почти в 60 % случаев обращения к ветеринарным специалистам. Зачастую она может быть неспровоцированной, спонтанной (например, внезапный резкий звук вызывает агрессию собаки по отношению к людям и животным, находящимся рядом с ней). Агрессивный тип

поведения в большей степени характерен для самцов, преимущественно крупных пород — 60 % крупных собак имеют подобные проблемы, в то время как среди мелких пород — только около 30 % [16].

2. Тревожный тип, связанный со страхами, неврозами или даже фобиями. Например, фонофобия (боязнь резких или громких звуков), агорафобия (боязнь открытых пространств, страх перед выходом на прогулку), монофобия (страх одиночества). Собаки часто боятся автомобилей, других собак, незнакомых людей; кошки — резких и громких звуков, воды, незнакомых людей. Показано, что у собак тревожный тип чаще свойственен самкам, в основном мелких пород; у маленьких собак данный тип поведения встречается у 72 % животных, в то время как у крупных — только у 40 % [16].

Также существуют смешанные формы поведения, сочетающие в себе в разных пропорциях страх и агрессию [10].

По данным специалистов поведенческой медицины (Animal Behavior Consultant Newsletter), около 70 % домашних кошек и более 80 % домашних собак имеют проблемы с поведением [8].

Основными проявлениями как агрессивного, так и тревожного типов девиантного поведения у кошек являются нечистоплотность в доме, агрессия по отношению к людям и к другим животным и мечение территории самцами (рис. 1). Установлено, что порода, возраст, пол и среда обитания кошки также могут влиять на возникновение конкретных проблем. Чаще других нежелательное поведение присуще персидским, сиамским, бирманским и им подобным породам. Персидские кошки отличаются большей склонностью к нечистоплотному поведению, порче мебели и вещей, хотя обладают спокойным, неагрессивным характером. Престарелые кошки обычно толерантны к незнакомым людям, но при этом менее терпимы к другим животным. Самцы чаще, чем самки, проявляют чрезмерную вокализацию, метят территорию мочой, но при этом редко проявляют агрессию по отношению к знакомым животным [8, 20, 38].



Рис. 1. Проявления девиантного поведения у кошек, % (по данным специалистов по поведению животных) [8]

Fig. 1. Manifestations of deviant behavior in cats, % (according to the data of specialists in the behavior of the animals — Animal Behavior Consultant Newsletter) [8]

У собак наиболее распространенными проявлениями нежелательного поведения бывают агрессия, нечистоплотное поведение в доме и проблемы, вызванные разлукой (без уточнений) (рис. 2) [8].



Рис. 2. Проявления девиантного поведения у собак, % (по данным специалистов по поведению животных) [8]

Fig. 2. Manifestations of deviant behavior in dogs, % (according to the data of specialists in the behavior of the animals — Animal Behavior Consultant Newsletter) [8]

Чаще проблемы поведения выявляются у комнатно-декоративных собак. Это объясняется тем, что владельцы крупных пород собак уделяют больше внимания дрессировке, чем хозяева мелких собак [10].

На эмоционально-психическое состояние у взрослых собак и кошек влияют недостаточная социализация, ошибки в воспитании, генетические факторы, а также жизненные условия в раннем возрасте, собственный негативный опыт животного. Так, существует прямая зависимость между психологическим стрессом на раннем этапе развития животного и отклонениями в его поведении во взрослом возрасте. Например, стрессы, испытанные собакой в возрасте 5...12 недель, когда все еще происходит развитие коры головного мозга, закрепляются прочно и надолго. Они запускают цепочку нейрохимических реакций, которые отрицательно отражаются на физическом состоянии организма и вызывают нарушение психики, проявляющееся невротическими расстройствами, фобиями, немотивированной агрессией по отношению к другим животным и человеку, нарушением обучаемости. Скорректировать поведение таких животных исключительно методами дрессировки достаточно сложно [6, 26].

При определенных условиях стресс может явиться причиной возникновения дисфункций, а также патологических изменений сердечнососудистой, пищеварительной и других систем. Так, например, со стороны иммунной системы воздействие стресса выражается повышением восприимчивости к инфекциям, развитием онкологических заболеваний, осложнением клинических исходов болезней, таких как выживаемость или скорость восстановления после операции [22]. Также на фоне стресса нередки случаи развития идиопатических заболеваний: цистита у кошек или колита у собак [11, 30, 39].

В отличие от физиологического стресса, развивающегося на основе изменений гипофизарно-надпочечнико-

вой системы, психологический стресс характеризуется длительным изменением химической чувствительности нейронов головного мозга к нейромедиаторам и нейропептидам. В результате нарушается баланс между процессами возбуждения и торможения как в мозговых структурах, так и на периферии нервной системы. Помимо поведенческих проблем это может привести к нарушению отдельных соматических или вегетативных функций организма, особенно при наличии предрасположенностей или хронических заболеваний [1].

Одним из показательных биохимических маркеров работы нервной системы в состоянии стресса является белок S100B — специфичный для нервной ткани представитель семейства многофункциональных белков S100. Мозгоспецифический белок S100 (он же S100B) является перспективным биомаркером морфофункциональных нарушений работы ЦНС, а также поврежденный гематоэнцефалического барьера. Увеличение концентрации S100B в периферической крови и цереброспинальной жидкости наблюдается при травмах головного мозга, острых нарушениях мозгового кровообращения, рассеянном склерозе и других патологиях, в том числе при стрессе [2, 12, 34].

Белок S100B синтезируется глиальными клетками и транспортируется в нейроны. Там он локализуется преимущественно в цитоплазме, синаптической мембране и хроматине в растворимой форме или форме, ассоциированной с центромерами, микротрубочками и промежуточными филаментами III типа. Около 85...90 % от общего содержания S100B в нервной ткани сосредоточено в астроцитах, 10...15 % — в нейронах и минимальное количество — в олигодендроцитах [18, 28, 29]. В неактивном состоянии S100B представляет собой низкомолекулярный гомодимер, состоящий из двух S100-beta субъединиц, имеющих кальций-связывающие домены. Взаимодействуя с кальцием, S100B изменяет свою конформацию и переходит в активную форму, которая способна взаимодействовать с эндогенными мишенями, вызывая ряд физиологических эффектов (рис. 3) [21].

Белок S100B, активированный кальцием, связывается с большим количеством мишеней в разных клеточных структурах (с ферментами, рецепторами, транскрипционными факторами, белками цитоскелета и т. д.), участвует в передаче сигнала, регулирует синтез и активность белков, обеспечивает внутриклеточный транспорт и пластические процессы, участвует в регуляции эндо- и экзоцитоза, поддерживает дифференцировку,

пролиферацию и рост нейронов. Все эффекты белка S100B направлены на регуляцию пластичности и поддержание гомеостаза головного мозга [19, 36].

Стресс вызывает морфофункциональные изменения в ЦНС, сопровождающиеся нарушением синаптической пластичности [17]. Для ее восстановления требуется фармакологическая коррекция, однако применение большинства психотерапевтических лекарственных средств сопровождается нежелательными реакциями со стороны сердечнососудистой и пищеварительной систем, возможен снотворный эффект. Также психотропные препараты могут взаимодействовать с другими лекарствами, изменяя их действие [9].

Альтернативой применению классических психотерапевтических лекарственных средств может быть таргетное воздействие на белок S100B как на эндогенный регулятор клеточно-молекулярных процессов [32, 35]. Селективно повлиять на активность S100B возможно с помощью антител к этому белку. Однако поликлональные антитела в нативной форме прочно связываются с S100B, образуя иммунный комплекс, и полностью блокируют его функциональную активность. При этом те же антитела, но в релиз-активной форме, напротив, способны модулировать функциональную активность S100B, приводя к положительному терапевтическому эффекту, проявляющемуся ноотропной, анксиолитической, антидепрессивной и стресс-протекторной активностью [13, 15, 19, 36]. Одновременно, применение антител в релиз-активной форме не будет сопровождаться нежелательными реакциями со стороны организма.

Антитела к мозгоспецифическому белку S100 в релиз-активной форме входят в состав ряда разработанных компанией «Материя Медика Холдинг» инновационных лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения. Один из них — препарат Анотен, предназначенный для лечения и профилактики невротических расстройств, а также повышения стрессоустойчивости у собак и кошек. Анотен относится к нейроиммунобиологическим препаратам, содержит в качестве действующего вещества аффинно очищенные антитела к мозгоспецифическому белку S100 в релиз-активной форме, полученной с применением технологии последовательного снижения концентрации исходных антител. Препарат снижает нервное возбуждение, обладает ноотропным, нейропротекторным и антиоксидантным эффектом, смягчает состояние эмоционального шока и стресса [40].

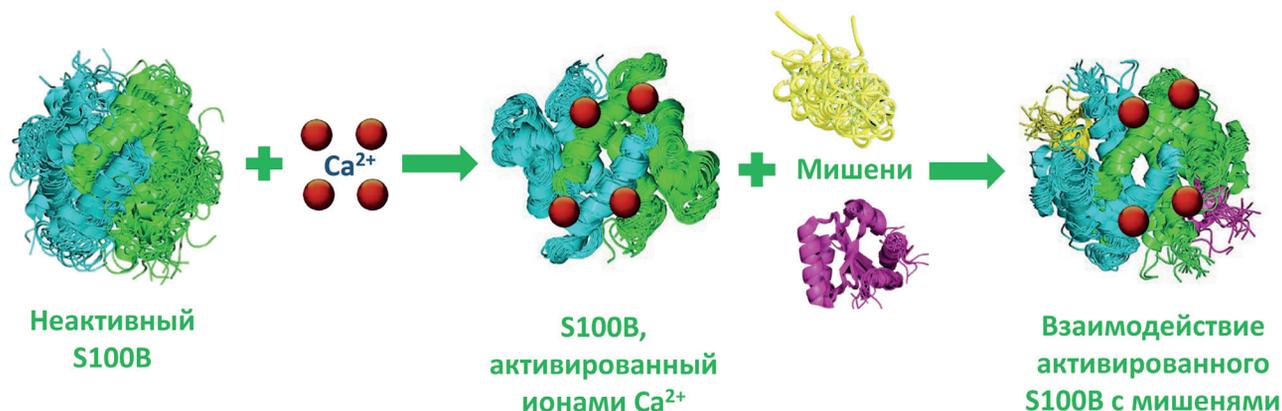


Рис. 3. Активация белка S100B (схема составлена с использованием материалов сайта <https://www.ebi.ac.uk/interpro/>)
 Fig. 3. Activation of protein S100B (diagram composed using materials of the site <https://www.ebi.ac.uk/interpro/>)

Помимо доклинических исследований, эффективность Анотена подтверждена в слепых плацебоконтролируемых клинических исследованиях. Выявлены статистически значимые улучшения показателей эмоционально-психического состояния у собак и кошек. Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат для подавления агрессии и других симптомов стресса, для адаптации животных к новым условиям обитания, для улучшения приручения и дрессировки, для снижения нервозности, а также для коррекции форм поведения, обусловленных страхом и тревожностью, в частности, при ветеринарных вмешательствах и обработках, груминге и транспортировке [3, 4].

Методический подход к оценке и коррекции стресса.

Успех коррекции поведения зависит от пяти основных факторов: постоянного сотрудничества владельца с врачом; возраста животного, в котором возникли проблемы; длительности девиантного поведения; его предсказуемости; поведенческого и фармакологического вмешательства [9, 10]. Это длительный и кропотливый процесс, требующий совместного участия как врача, так и владельца животного. Здесь немаловажную роль играет желание и возможность владельца уделять должное внимание эмоционально-психическому состоянию питомца. Однако многие владельцы либо не замечают определенные признаки тревожности или стресса, либо неверно их интерпретируют, что затрудняет диагностику и своевременную коррекцию состояния животного [27]. Также определенные сложности с точной идентификацией стресса связаны с недостатком инструментов для количественного определения эмоционального статуса [22].

О наличии и степени выраженности морфофункциональных нарушений со стороны ЦНС, в том числе об уровне стресса у животного, судят по концентрации кортизола в крови, моче или слюне, лейкоцитарной формуле, изменениям частоты сердечных сокращений

или дыхательных движений, уровню артериального давления [2, 25, 31]. Однако не все эти методы могут считаться точными или достоверными, некоторые являются инвазивными и сами по себе провоцируют стресс у животного в ответ на вмешательство.

Для научно-исследовательской и практической работы ветеринарных специалистов мы рекомендуем применять специально разработанные шкалы для количественного определения уровня стресса: Clinic Dog Stress Scale для собак и Cats Stress Score для кошек [23, 33]. Именно количественная балльная оценка эмоционального статуса позволяет оценить динамику психического состояния животного и эффективность лечения, а также дает возможность проводить статистические расчеты по результатам проведенных измерений.

CDSS — шкала для количественной оценки уровня стресса у собак на приеме у ветеринарного врача (табл. 1), разработана для определения эмоционально-психического состояния собаки в ветеринарной клинике. По положению различных частей тела и общей активности собаке присваивают оценку в баллах по каждому из оцениваемых параметров от 0 до 4. Суммарная оценка от 0 (собака полностью расслаблена) до 36 баллов (собака в состоянии сильного стресса) будет определять общий психический статус собаки во время осмотра. Данную шкалу рекомендуется применять для выявления динамики эмоционального состояния собаки при повторных визитах [33].

CSS — шкала для количественной оценки уровня стресса у кошек (табл. 2) позволяет оценить эмоционально-психическое состояние кошки как в активном, так и в неактивном состоянии. Используя 11 поведенческих категорий, кошке присваивают оценку в баллах от 1 до 7 по каждой из категорий. Затем определяют средний балл от 1 (кошка полностью расслаблена) до 7 (кошка агрессивна), который и будет характеризовать психический статус животного. Шкалу CSS также

**1. Шкала для определения уровня стресса у собак (перевод из Overall K. [33])
Clinic Dog Stress Scale (translation from Overall K. [33])**

Оценка	0	1	2	3	4
Положение тела	Расслаблена или свободно двигается	Напряжена, но подвижна	Неподвижна, немного присела	Сгорблена или присела, сложно осмотреть живот	Полностью зажата, живот максимально скрыт
Хвост	В состоянии покоя, в соответствии с породой	Ниже, чем в покое, но не опущен	Опущен	Поджат между лап	Прижат к животу
Уши	Направлены вперед	Немного отведены назад	Полностью отведены назад	Отведены назад и прижаты	Максимально отведены назад и прижаты
Взгляд	Смотрит на врача непрерывно	Смотрит на врача периодически	Не смотрит на врача, изучает кабинет	Взгляд застывший или непрерывно смотрит на хозяина	Застывший взгляд, направленный перед собой
Зрачки	Нормальные	Нормальные или слегка суженные	Расширены, радужная оболочка широкая	Расширены, радужная оболочка узкая	Полностью расширены, радужную оболочку не видно
Дыхание	Нормальное, челюсть расслаблена	Нормальное, челюсть напряжена	Учащенное, без саливации	Учащенное, с саливацией	Глубокое, учащенное, затрудненное, с саливацией
Губы	Расслаблены	Сжаты	Облизывается	Зевает и облизывается	-
Активность	Расслаблена	Неактивна	Лапы неподвижны, возможен тремор	Периодический тремор	Неконтролируемый тремор
Вокализация	Нет	Подвывает	Скулит	Рычит, грызается, прикусывает	Кусается

**2. Шкала для определения уровня стресса у кошек (перевод из Kessler M.R., Turner D.C. [23])
Cats Stress Score (translation from Kessler M.R., Turner D.C. [23])**

Оценка	1. Полностью расслабленная	2. Частично расслабленная	3. Слабо напряженная	4. Очень напряженная	5. Страх, злость	6. Сильный страх	7. Ужас
Положение тела	Лежит на боку или на спине	н: Лежит на животе, частично на боку, или сидит а: Стоит или передвигается, положение спины горизонтальное	н: Лежит на животе или сидит а: Стоит или передвигается, задняя часть туловища ниже передней	н: Лежит на животе, свернувшись, или сидит а: Стоит или передвигается, задняя часть туловища ниже передней	н: Лежит на животе или сидит а: Стоит или передвигается, задняя часть туловища ниже передней	Возможна дрожь. н: Лежит на животе или присела на 4 лапы с выгнутой спиной а: Тело прижато к земле, передвигается ползком	Присела на 4 лапы с выгнутой спиной, дрожь
Живот	Живот виден. Дыхательные движения медленные	Живот виден или нет. Дыхательные движения медленные или нормальные	Живот не виден. Дыхательные движения в норме	Живот не виден. Дыхательные движения в норме	Живот не виден. Дыхательные движения нормальные или учащенные	Живот не виден. Дыхательные движения учащенные	Живот не виден. Дыхательные движения учащенные
Лапы	Полностью вытянуты (расслаблены)	н: Согнуты, задние лапы могут быть вытянуты а: В положении стоя лапы выпрямлены	н: Согнуты а: В положении стоя лапы выпрямлены	н: Согнуты а: В положении стоя задние лапы подогнуты, передние выпрямлены	н: Согнуты а: Полусогнуты	н: Согнуты а: Полусогнуты	Согнуты
Хвост	Выпрямлен или свободно изогнут	н: Выпрямлен или свободно изогнут а: Вверх или свободно вниз	Может подергиваться н: На туловище или отвернут назад а: Поднят вверх или напряжен и опущен	н: Прижат к туловищу а: В напряженном состоянии опущен или завернут вперед, может подергиваться	н: Прижат к туловищу а: Завернут вперед и прижат к туловищу	н: Прижат к туловищу а: Завернут вперед и прижат к туловищу	Прижат к туловищу
Голова	Лежит, подбородок вверх или на полу	Лежит или над туловищем, подвижна	Над туловищем, подвижна	Над туловищем или прижата к туловищу мало подвижна или неподвижна	В одной плоскости с туловищем, мало подвижна или неподвижна	Близко к земле, неподвижна	Ниже туловища, неподвижна
Глаза	Закрыты или прикрыты, возможны медленные моргания	Закрыты, прикрыты или открыты	Нормально открыты	Широко открыты или прищурены	Широко открыты	Полностью открыты	Полностью открыты
Зрачки	Нормальные	Нормальные	Нормальные	Нормальные или частично расширены	Не полностью расширены	Полностью расширены	Полностью расширены
Уши	Направлены в стороны, расслаблены (норма)	Направлены в стороны или торчат вверх, развернуты вперед или назад	Направлены в стороны или торчат вверх, развернуты вперед или назад	Торчат вверх, развернуты вперед или назад или поворачиваются вперед-назад	Частично прижаты вперед	Полностью прижаты	Полностью прижаты назад к голове
Усы	В стороны (норма)	В стороны или вперед	В стороны или вперед	В стороны или вперед	В стороны или назад	Назад	Назад
Вокализация	Нет	Нет	Мяуканье / Нет	Нормальное или жалобное мяуканье / Нет	Жалобное мяуканье, вой, рычание / Нет	Жалобное мяуканье, вой, рычание / Нет	Жалобное мяуканье, вой, рычание / Нет
Активность	Сон или отдых	Сон, отдых, настороженность или бодрствование, игра	Отдых (не сон) или активно изучает что-либо	Тревожный сон или отдых (подергивания) или настороженность. Может активно исследовать помещение, пытаться убежать	Насторожена или пытается убежать	Неподвижна, насторожена или крадется	Неподвижна
Примечание. н — кошка в неактивном состоянии; а — кошка в активном состоянии							

можно применять для выявления динамики общего эмоционально-психического состояния кошки [23].

Коррекция поведения, в том числе фармакологическая, помогает предотвратить развитие синдрома стресса. В каждом случае она сугубо индивидуальна и сопровождается изменениями психологического состояния животного. Основной целью модификации поведения не является беспрекословное послушание животного, необходимо выработать у собаки или кошки специальные навыки расслабления и сформировать поведение, направленное на смягчение немедленных реакций и снятие тревожности. Приведенные нами методики для количественного определения эмоционально-психического состояния собак и кошек могут оценить эффективность коррекции поведения в динамике.

Конфликт интересов

Е.А. Карелина, К.К. Ганина, Г.Р. Хакимова и С.А. Тарасов – сотрудники компании ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», которая является производителем лекарственного препарата для ветеринарного применения Анотен, а также обладателем патентных прав на препарат Анотен. Решение о публикации статьи принадлежит ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг».

Библиография

- Акимова, А.Р. Практикум по психологии стресса: в 4 ч. Часть 1. Стрессовые реакции и саморегуляция / А.Р. Акимова. — Ульяновск: Зебра, 2015. — 126 с.
- Белобородова, Н.В. Диагностическая значимость белка S100B при критических состояниях / Н.В. Белобородова, И.Б. Дмитриева, Е.А. Черневская // Общая реаниматология. — 2011. — Том. VII. — № 6. — С. 72–76.
- Карелина, Е.А. Применение Анотена при тревожности и стрессе у кошек: результаты слепого плацебоконтролируемого исследования / Е.А. Карелина, К.К. Ганина, В.Н. Космачев, С.А. Тарасов // Российский ветеринарный журнал. — 2018. — № 3. — С. 19–22.
- Карелина, Е.А. Результаты слепого плацебоконтролируемого исследования эффективности нового антистрессового препарата Анотен при неврологических расстройствах у собак / Е.А. Карелина, К.К. Ганина, В.Н. Космачев, С.А. Тарасов // Российский ветеринарный журнал. — 2018. — № 2. — С. 39–42.
- Кузнецова, Е.В. Психология стресса и эмоционального выгорания / Е.В. Кузнецова, В.Г. Петровская, С.А. Рязанцева. — Куйбышев, 2012. — 96 с.
- Лапина, Т.И. Аверсивные факторы, запускающие механизмы агрессии у собак / Т.И. Лапина, Н.В. Федота // Иппология и ветеринария. — 2011. — № 1. — С. 44–47.
- Малкина-Пых, И.Г. Психосоматика / И.Г. Малкина-Пых. — М.: Эксмо, 2008. — 1024 с.
- Оверолл, К. Клинические методы коррекции поведения собак и кошек / К. Оверолл. — М.: Софион, 2005. — 641 с.
- Оверолл, К. Корректировка поведения кошек и собак с помощью фармакологических препаратов / К. Оверолл // Veterinary Focus. — 2010. — № 20 (1). — С. 27–36.
- Савичева, С.В. Коррекция поведения собак / С.В. Савичева // Иппология и ветеринария. — 2013. — № 2 (8). — С. 49–52.
- Соболев, В.Е. Идиопатический цистит кошек / В.Е. Соболев // Российский ветеринарный журнал. — 2012. — № 2. — С. 47–51.
- Сорокина, Е.Г. Белок S100B и аутоантитела к нему в диагностике поврежденный мозга при черепно-мозговых травмах у детей / Е.Г. Сорокина, Ж.Б. Семенова, О.К. Гранстрем, О.В. Карасева, С.В. Мещеряков, В.П. Реутов, Г.Н. Сушкевич, В.Г. Пинелис, Л.М. Рошаль // Журнал неврологии и психиатрии. — 2010. — № 8. — С. 30–35.
- Хакимова, Г.Р. Спектр фармакологических эффектов антител к белку S100 в релиз-активной форме и механизмы их реализации / Г.Р. Хакимова, Т.А. Воронина, Ю.Л. Дугина, И.А. Эртузун, О.И. Эпштейн // Журнал неврологии и психиатрии. — 2016. — № 4. — С. 100–113.
- Щербатых, Ю.В. Психология стресса и методы коррекции / Ю.В. Щербатых. — СПб.: Питер, 2012. — 256 с.
- Эпштейн, О.И. Влияние различных разведений потенцированных антител к мозгоспецифическому белку S-100 на динамику посттетанической потенциации в переживающих срезах гиппокампа / О.И. Эпштейн, Н.А. Береговой, Н.С. Сорокина, М.В. Старостина, М.Б. Штарк // Сборник статей «Пропротен-100. Сверхмалые дозы аффинно очищенных антител к белку S-100». — М.: МГУЛ, 2002. — С. 42–47.
- Cannas, S. Factors associated with dog behavioral problems referred to a behavior clinic / S. Cannas, Z. Talamonti, S. Mazzola, M. Minero, A. Picciolini, C. Palestini // Journal of Veterinary Behavior. — 2018. — No. 24. — pp. 42–47.
- Christoffel, D.J. Structural and synaptic plasticity in stress-related disorders / D.J. Christoffel, S.A. Golden, S.J. Russo // Rev Neurosci. — 2011. — No. 22(5). — pp. 535–549.
- Donato, R. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) / R. Donato, G. Sorci, F. Riuzzi, C. Arcuri, R. Bianchi, F. Brozzi, C. Tubaro, I. Giambanco // Molecular Cell Research. — 2009. — No. 1793(6). — pp. 1008–1022.
- Donato, R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles / R. Donato // Int J Biochem Cell Biol. — 2001. — No. 33. — pp. 637–668.
- Gazzano, A. The prevention of undesirable behaviors in cats: Effectiveness of veterinary behaviorists' advice given to kitten owners / A. Gazzano, L. Bianchi, S. Campa, Ch. Mariti // Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research. — 2015. — November–December. — pp. 535–542.
- Heizmann, C.W. S100 proteins: structure, functions and pathology / C.W. Heizmann, G. Fritz, B.W. Schafer // Frontiers in Bioscience. — 2002. — Vol. 7. — pp. 1356–1368.
- Hekman, J.P. Psychogenic Stress in Hospitalized Dogs: Cross Species Comparisons, Implications for Health Care, and the Challenges of Evaluation / J.P. Hekman, A.Z. Karas, C.R. Sharp // Animals (Basel). — 2014 Jun. — No. 4(2). — pp. 331–347.
- Kessler, M.R. Stress and adaptation of cats (felis silvestris catus) housed singly, in pairs and in groups in boarding catteries / M.R. Kessler, D.C. Turner // Animal Welfare. — 1997. — Vol. 6. — pp. 243–254.
- Landsberg, G.M. The distribution of canine behaviour cases at three behaviour referral practices / G.M. Landsberg // Vet. Med. — 1991. — No. 86. — pp. 1081–1089.
- Little, S. Why focus on felines in your veterinary clinic? / S. Little // Veterinary Focus. — 2016. — Vol. 26. — No. 2. — pp. 40–45.
- Lloyd, J.K.F. Minimising Stress for Patients in the Veterinary Hospital: Why It Is Important and What Can Be Done about It / J.K.F. Lloyd // Veterinary Sciences. — 2017. — No. 4(2). — pp. 22.
- Mariti, C. The perception of cat stress by Italian owners / C. Mariti, F. Guerrini, V. Vallini, J.E. Bowen, J. Fatjó, S. Diverio, C. Sighieri, A. Gazzano // Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research. — 2017. — July–August. — pp. 74–81.
- Michetti, F. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress / F. Michetti, V. Corvino, M.C. Geloso, W. Lattanzi, C. Bernardini, L. Serpero, D. Gazzolo // Journal of Neurochemistry. — 2012. — No. 120(5). — pp. 644–659.
- Michetti, G. Nuclear localization of S-100 protein / G. Michetti, N. Miano, G. De Renzi, et al. // J. Neurochem. — 1974. — Vol. 22. — No. 2. — pp. 239–242.
- Nelson, R.W. Nutritional Management of Idiopathic Chronic Colitis in the Dog R.W. Nelson, L.J. Stookey, E. Kazacos // Journal of Veterinary Internal Medicine. — 1988. — Vol. 2. — No. 3. — pp. 133–137.
- Nibblett, B.M. Comparison of stress exhibited by cats examined in a clinic versus a home setting / B.M. Nibblett, J.K. Ketzis, E.K. Grigg // Applied Animal Behaviour Science. — December 2015. — Vol. 173. — pp. 68–75.
- Nishiyama, H. Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity / H. Nishiyama, T. Knopfel, S. Endo, S. Itohara // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2002. — Vol. 99. — pp. 4037–4042.
- Overall, K. Manual of Clinical Behavioral Medicine for Dogs and Cats / Overall K. — Elsevier Health Sciences, 2013. — 832 p.
- Rothermundt, M. S100B in brain damage and neurodegeneration / M. Rothermundt, M. Peters, J.H.M. Prehn, V. Arolt // Microscop Res Tech. — 2003. — No. 60. — pp. 614–632.
- Sakatani, S. Neural-activity-dependent release of S100B from astrocytes enhances kainate-induced gamma oscillations in vivo / S. Sakatani, A. SetoOhshima, Y. Shinohara, Y. Yamamoto, H. Yamamoto, S. Itohara, H. Hirase // J. Neurosci. — 2008. — Vol. 28. — No 43. — pp. 10928–10936.
- Sedaghat, F. S100 protein family and its application in clinical practice / F. Sedaghat, A. Notopoulos // Hippokratia. — 2008. — Vol. 12. — No. 4. — pp. 198–204.
- Selye, H. A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents / H. Selye // Nature. — 1936 July. — No. 4. — pp. 32.

38. Wassink-van der Schotab A.A. Risk factors for behavior problems in cats presented to an Australian companion animal behavior clinic / A.A. Wassink-van der Schotab, C. Day, J.M. Morton, Rande J., C.J.C. Phillips // *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*. — July–August 2016. — Vol. 14. — pp. 34–40
39. Westropp, J.L. Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis / J.L. Westropp, P.H. Kass, C.A. Buffington // *American Journal of Veterinary Research*. — 2006. — No. 67(4). — pp. 731–736.
40. <https://anoten.ru/instruction/>

References

1. Akimova A.R., *Praktikum po psihologii stressa: v 4 ch. Chast' 1. Stressovye reakcii i samoregulacija (Practice in psychology of the stress: in 4 h. Part 1. Stress reactions and the self-adjustment)*, Ul'janovsk, Zebra, 2015, 126 p.
2. Beloborodova N.V., Dmitrieva I.B., Chernevskaja E.A., Diagnosticheskaja znachimost' belka S100B pri kriticheskikh sostojanijah, *Obshhaja reanimatologija*, 2011, Vol. VII, No. 6, pp. 72–76.
3. Karelina E.A., Ganina K.K., Kosmachev V.N., Tarasov S.A., Primenenie Anotena pri trevozhnosti i stresse u koshek: rezul'taty slepogo placebokontroliruemogo issledovanija, *Rossijskij veterinarnyj zhurnal*, 2018, No. 3, pp. 19–22.
4. Karelina E.A., Ganina K.K., Kosmachev V.N., Tarasov S.A., Rezul'taty slepogo placebokontroliruemogo issledovanija jeffektivnosti novogo antistressovogo preparata Anoten pri nevroticheskikh rasstrojstvah u sobak, *Rossijskij veterinarnyj zhurnal*, 2018, No. 2, pp. 39–42.
5. Kuznecova E.V., Petrovskaja V.G., Rjazanceva S.A., *Psihologija stressa i jemocional'nogo vygoranija (Psychology of stress and emotional burning out)*, Kujbyshev, 2012, 96 p.
6. Lapina T.I., Fedota N.V., Aversivnye faktory, zapuskajushhie mehanizmy agresii u sobak, *Ippologija i veterinarija*, 2011, No. 1, pp. 44–47.
7. Malkina-Pyh I.G., *Psihosomatika (Psychosomatics)*, Moscow, Jeksmo, 2008, 1024 p.
8. Overoll K., *Klinicheskie metody korrekcii povedenija sobak i koshek (Clinical methods of the correction of the behavior of dogs and cats)*, Moscow, Sofion, 2005, 641 p.
9. Overoll K., Korrektirovka povedenija koshek i sobak s pomoshh'ju farmakologicheskikh preparatov, *Veterinary Focus*, 2010, Vol. 20, No. 1, pp. 27–36.
10. Savicheva S.V., Korrekcija povedenija sobak, *Ippologija i veterinarija*, 2013, No. 2 (8), pp. 49–52.
11. Sobolev V.E., Idiopaticeskij cistit koshek, *Rossijskij veterinarnyj zhurnal*, 2012, No. 2, pp. 47–51.
12. Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Granstrem O.K., Karaseva O.V., Meshherjakov S.V., Reutov V.P., Sushkevich G.N., Pinelis V.G., Roshal' L.M., Belok S100B i autoantitela k nemu v diagnostike povrezhdenij mozga pri cherepno-mozgovykh travmah u detej, *Zhurnal nevrologii i psihiatrii*, 2010, No. 8, pp. 30–35.
13. Hakimova G.R., Voronina T.A., Dugina Ju.L., Ertuzun I.A., Epstein O.I., Spekr farmakologicheskikh jeffektov antitel k belku S100 v reliz-aktivnoj forme i mehanizmy ih realizacii, *Zhurnal nevrologii i psihiatrii*, 2016, No. 4, pp. 100–113.
14. Shherbatyh Ju.V., *Psihologija stressa i metody korrekcii (Psychology of stress and the methods of the correction)*, Saint-Peterburg, Piter, 2012, 256 s.
15. Epstein O.I., Beregovoj N.A., Sorokina N.S., Starostina M.V., Shtark M.B., Vlijanie razlichnykh razvedenij potencirovannykh antitel k mozgospecificheskomu belku S-100 na dinamiku posttetanicheskoj potenciacii v perezhivajushhix srezah gippokampa, In *Sbornik statej «Proproten-100. Sverhmalje dozy affino ochishhennykh antitel k belku S-100»*, Moscow, MGUL, 2002, pp. 42–47.
16. Cannas S., Talamonti Z., Mazzola S., Minero M., Piccolini A., Palestrini C., Factors associated with dog behavioral problems referred to a behavior clinic, *Journal of Veterinary Behavior*, 2018, No. 24, pp. 42–47.
17. Christoffel D.J., Golden S.A., Russo S.J., Structural and synaptic plasticity in stress-related disorders, *Rev Neurosci*, 2011, No. 22(5), pp. 535–549.
18. Donato R., Sorci G., Riuizi F., Arcuri C., Bianchi R., Brozzi F., Tubaro C., Giambanco I., S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA), Molecular Cell Research*, 2009, No. 1793(6), pp. 1008–1022.
19. Donato R., S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of EFhand type with intracellular and extracellular functional roles, *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, No. 33, pp. 637–668.
20. Gazzano A., Bianchi L., Campa S., Mariti Ch., The prevention of undesirable behaviors in cats: Effectiveness of veterinary behaviorists' advice given to kitten owners, *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 2015, November–December, pp. 535–542.
21. Heizmann C.W., Fritz G., Schafer B.W., S100 proteins: structure, functions and pathology, *Frontiers in Bioscience*, 2002, Vol. 7, pp. 1356–1368.
22. 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 (Basel)*, 2014 Jun, No. 4(2), pp. 331–347.
23. Kessler M.R., Turner D.C., Stress and adaptation of cats (*felis silvestris catus*) housed singly, in pairs and in groups in boarding catteries, *Animal Welfare*, 1997, Vol. 6, pp. 243–254.
24. Landsberg G.M., The distribution of canine behaviour cases at three behaviour referral practices, *Vet. Med.*, 1991, No. 86, pp. 1081–1089.
25. Little S., Why focus on felines in your veterinary clinic?, *Veterinary Focus*, 2016, Vol. 26, No. 2, pp. 40–45.
26. Lloyd J.K.F., Minimising Stress for Patients in the Veterinary Hospital: Why It Is Important and What Can Be Done about It, *Veterinary Sciences*, 2017, No. 4(2), pp. 22.
27. Mariti C., Guerrini F., Vallini V., Bowen J.E., Fatjó J., Diverio S., Sighieri C., Gazzano A., The perception of cat stress by Italian owners, *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, 2017, July–August, pp. 74–81.
28. Michetti F., Corvino V., Geloso M.C., Lattanzi W., Bernardini C., Serpero L., Gazzolo D., The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress, *Journal of Neurochemistry*, 2012, No. 120(5), pp. 644–659.
29. Michetti G., Miano N., De Renzis G. et al., Nuclear localization of S-100 protein, *J. Neurochem.*, 1974, Vol. 22, No. 2, pp. 239–242.
30. Nelson R.W., Stookey L.J., Kazacos E., Nutritional Management of Idiopathic Chronic Colitis in the Dog, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1988, Vol. 2, No. 3, pp. 133–137.
31. Niblett B.M., Ketzis J.K., Grigg E.K., Comparison of stress exhibited by cats examined in a clinic versus a home setting, *Applied Animal Behaviour Science*, December 2015, Vol. 173, pp. 68–75.
32. Nishiyama H., Knopfel T., Endo S., Itoharu S., Glial protein S100B modulates long-term neuronal synaptic plasticity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, Vol. 99, pp. 4037–4042.
33. Overall K., *Manual of Clinical Behavioral Medicine for Dogs and Cats*, Elsevier Health Sciences, 2013, 832 p.
34. Rothermundt M., Peters M., Prehn J.H.M., Arolt V., S100B in brain damage and neurodegeneration, *Microscop Res Tech.*, 2003, No. 60, pp. 614–632.
35. Sakatani S., SetoOhshima A., Shinohara Y., Yamamoto Y., Yamamoto H., Itoharu S., Hirase H., Neural-activity-dependent release of S100B from astrocytes enhances kainate-induced gamma oscillations in vivo, *J. Neurosci.*, 2008, Vol. 28, No. 43, p. 10928–10936.
36. Sedaghat F., Notopoulos A., S100 protein family and its application in clinical practice, *Hippokratia*, 2008, Vol. 12, No. 4, pp. 198–204.
37. Selye H., A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents, *Nature*, 1936 July, No. 4, pp. 32.
38. Wassink-van der Schotab A.A., Day C., Morton J.M., J. Rande, Phillips C.J.C., Risk factors for behavior problems in cats presented to an Australian companion animal behavior clinic, *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research*, July–August 2016, Vol. 14, pp. 34–40.
39. Westropp J.L., Kass P.H., Buffington C.A., Evaluation of the effects of stress in cats with idiopathic cystitis, *American Journal of Veterinary Research*, 2006, No. 67(4). — pp. 731–736.
40. <https://anoten.ru/instruction/>

ABSTRACT

E.A. Karelina¹, K.K. Ganina¹, G.R. Khakimova¹, S.A. Tarasov^{1,2}

¹NPF «Materia Medica Holding» (47, build. 1, Trifonovskaya str., Moscow, 129272).

²Institute of general pathology and pathophysiology (8, Baltiyskaya str., Moscow, 125315).

Methodological approach to diagnostics and pharmacological correction of stress in dogs and cats. The problem of stress, psychological and behavioral disorders in animals gain more and more attention in the recent years. A lot of research is being held to determine pathogenetic mechanisms of stress, diagnostic approaches and methods of its treatment. This article considers the physiological, psychological and biochemical aspects of stress. The special role of brain-specific S100 protein in the stress pathogenesis is described. Authors also give methodological recommendations for veterinarians on the pharmacological correction of stress and on the use of behavioral scales for dogs and cats.

Keywords: Anoten, stress, S100 protein, CSS (Cats Stress Score), CDSS (Clinic Dog Stress Scale), cats, dogs.