

РОЛЬ МЕЛАТОНИНА

В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ

Мелатонин – эндогенный хронобиотик, продемонстрировавший в ряде экспериментальных и клинических работ свои анальгетические возможности. Он оказался эффективен при фибромиалгии, синдроме раздраженного кишечника, боли в спине и различных типах головной боли. Наиболее высокий уровень доказательности анальгетических свойств мелатонина при мигрени и кластерной головной боли. В данном обзоре рассмотрены основные работы, имеющиеся на данный момент, где мелатонин используется при первичных головных болях различного типа. Обсуждаются возможные механизмы реализации мелатонином анальгетического действия и перспективы его использования в комплексной терапии головной боли.

Ключевые слова: мелатонин, боль, головная боль, анальгетик.

Yu.M. KURGANOVA, A.B. DANILOV, MD, Prof.
Sechenov First Moscow State Medical University

THE ROLE OF MELATONIN IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEADACHE

Melatonin is an endogenous chronobiotic that demonstrated its analgesic potential in an array of experimental and clinical studies. It proved efficient in fibromyalgia, irritable bowel syndrome, back pain and various types of headache. The level of evidence supporting melatonin's analgesic properties in treating migraine and cluster headache is the highest. This review provides a summary of main papers currently available about the use of melatonin in the treatment of primary headache disorders of various types. It discusses possible mechanisms of melatonin analgesic action and prospects of its use in combination therapy of headache.

Keywords: Melatonin, pain, headache, analgesic.

ВВЕДЕНИЕ

Мелатонин – это нейрогормон, продуцируемый преимущественно эпифизом и играющий решающую роль в регулировании циркадианных ритмов, включая инициацию сна и поддержание его ритмов. Секреция мелатонина подвержена суточному циклу – она усиливается в темное время суток и подавляется в присутствии света, этот процесс регулируется посредством супрахиазматических ядер гипоталамуса [1].

Мелатонин обладает широким спектром возможностей, среди которых описан анальгетический эффект мелатонина. Известно, что мелатонин использовали для лечения целого ряда первичных головных болей, таких как мигрень, головная боль напряжения, кластерная головная боль, гипническая головная боль, гемикрания континуа, первичная стреляющая головная боль, SUNCT- и SUNA-синдромы. Уровень доказательности, подтверждающий эффективность мелатонина при лечении этих заболеваний, варьирует. Для кластерной головной боли и мигрени имеются рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, в то время как для более редких синдромов головной боли уровень доказательности представлен серией случаев или единичным описанным клиническим случаем.

Неясно, что побудило клиницистов впервые попробовать использовать мелатонин в терапии первичных головных болей, но, в частности, при кластерной головной боли участие циркадианных механизмов было известно уже по крайней мере с 1970-х гг. [2], и, возможно, именно это стало основой для предложения терапевтической роли мелатонина при головных болях. Механизм активности мелатонина при боли до конца не изучен и, веро-

ятно, может различаться при различных типах головной боли. В частности, при кластерной головной боли и мигрени эффект мелатонина может быть опосредован воздействием на гипоталамус [3, 4]. Примечательно, что в супрахиазматическом ядре гипоталамуса [5, 6] определяются мелатониновые рецепторы MT1 и MT2, что делает возможным прямое воздействие экзогенного мелатонина на гипоталамус. Во время периода кластеров ночной пик выделения эндогенного мелатонина может снижаться или даже отсутствовать [7–11], при этом экзогенное введение мелатонина может восстановить этот ритм.

С другой стороны, анальгетический эффект мелатонина может быть опосредован путем улучшения сна при некоторых видах головной боли. Например, существует достоверная связь между сном и мигренью. Известно, что качественный полноценный сон уменьшает риск возникновения мигрени [12], а короткий, нерегулярный или некачественный сон часто является одним из триггеров мигрени [13]. Кроме того, сон может прерывать возникший мигренозный приступ [13, 14].

Вместе с тем эффект мелатонина при головной боли может быть независим от сна или воздействия на гипоталамус, в ряде экспериментальных работ на животных и в клинических исследованиях мелатонин продемонстрировал свои противовоспалительные и антиноцицептивные свойства [15–17].

И наконец, мелатонин и индометацин имеют индольную структуру, которая делает мелатонин эффективным при заболеваниях, чувствительных к индометацину [16]. Благоприятный профиль безопасности мелатонина в сравнении с индометацином делает его более желательным кандидатом на лечение. Побочные эффекты мелато-

нина обычно незначительны и умеренно выражены даже в высоких дозах, среди основных возможных нежелательных реакций описаны дневная сонливость и головокружение [16, 18–22].

МИГРЕНЬ

Наблюдательные исследования подтверждают роль мелатонина в лечении мигрени. Известно, что у пациентов с мигренью в дни приступов уровень мелатонина ниже, чем в дни без головной боли, а пациенты, страдающие хронической мигренью, имеют уровень мелатонина ниже, чем пациенты с эпизодической мигренью [23, 24].

Имеются также экспериментальные данные, подтверждающие терапевтическую роль мелатонина в профилактике мигрени, хотя и с некоторыми противоречивыми результатами. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 65 пациентов в каждой из трех групп эффективность 3 мг мелатонина быстрого высвобождения превосходила плацебо и amitriptилин в дозе 25 мг перед сном в отношении способности урезать приступы мигрени на протяжении 3 месяцев терапии. При этом переносимость мелатонина была сопоставима с плацебо и превосходила amitriptилин [22]. В другом же, меньшем по выборке рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 46 пациентов применение мелатонина пролонгированного высвобождения в дозе 2 мг не продемонстрировало никаких различий по эффективности в отношении профилактики мигрени по сравнению с плацебо на протяжении 8 недель терапии. У трех участников (7%) была дневная сонливость и головокружение во время лечения мелатонином [20]. Вероятнее всего, различия в полученных результатах были обусловлены целым рядом факторов, таких как различия в дозе мелатонина (3 мг против 2 мг), форма препарата (быстрое высвобождение против пролонгированного высвобождения), продолжительность исследования (3 месяца против 8 недель), недостаточный объем выборки во втором исследовании.

В пилотном исследовании взрослых пациентов, страдающих мигренью и головной болью напряжения, мелатонин в дозе 4 мг продемонстрировал свою эффективность для профилактики мигрени. Из 49 включенных в исследование пациентов 41 человек окончил 6-месячную фазу лечения, и оказалось, что частота приступов головной боли и уровень влияния головной боли на качество жизни статистически достоверно ниже после 6-месячного лечения мелатонином по сравнению с исходным уровнем [25].

Аналогичные работы были выполнены в педиатрии для оценки возможностей мелатонина при детской и подростковой мигрени. Так, в одном из исследований приняли участие 60 детей и подростков, страдающих мигренью, они получали 6 мг мелатонина перед сном. Через 3 месяца терапии средняя частота приступов мигрени снизилась с $15,6 \pm 7,6$ до $7,1 \pm 4,4$ в месяц. При использовании у детей мелатонин также демонстрирует хорошую переносимость. Так, только 12% пациентов в данном исследовании демонстрировали дневную сонливость, других побочных эффектов зарегистрировано не было [26].

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ НАПРЯЖЕНИЯ

Применение мелатонина при головной боли напряжения не изучалось широко. На настоящий момент существует ряд неконтролируемых исследований использования мелатонина у детей и взрослых при головной боли напряжения. В частности, в одной из работ с участием 12 пациентов мелатонин в дозе 4 мг продемонстрировал уменьшение частоты приступов головной боли напряжения [25]. В другом исследовании мелатонин 3 мг применяли у детей – всего было включено 8 пациентов, половина из которых сообщила о снижении частоты приступов головной боли, однако у другой половины пациентов эффекта достигнуто не было [27].

КЛАСТЕРНАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

У пациентов с эпизодической кластерной головной болью уровень ночной выработки мелатонина снижается во время периода обострения [8, 10, 28] или может совсем отсутствовать суточная ритмика выработки мелатонина [9, 10]. В ряде исследований у пациентов, страдающих кластерной головной болью, во время ремиссии определяется более низкий уровень мелатонина по сравнению со здоровыми людьми [29, 30]. Одной из гипотез возникновения кластерной головной боли является гипоталамическая дисфункция [31], а применение экзогенного мелатонина, предположительно, может оказать положительный эффект.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании применение перорального мелатонина 10 мг исследовалось при кластерной головной боли, препарат использовался в начале кластерного периода, то есть со 2-го по 10-й день, и продемонстрировал свою эффективность по сравнению с плацебо в отношении уменьшения частоты кластерных атак. На первой неделе лечения частота атак в группе мелатонина по сравнению с группой плацебо составила $1,9 \pm 1,5$ против $2,7 \pm 0,9$ ($p < 0,03$), а на второй неделе лечения она составляла $1,5 \pm 1,7$ против $2,5 \pm 0,9$ ($p = 0,01$). В группе мелатонина было 10 пациентов, половина из которых отреагировала на мелатонин. Учитывая малый размер выборки, определить предикторы эффективности мелатонина не удалось. Никаких существенных побочных эффектов не было [21].

ГЕМИКРАНИЯ КОНТИНУА

Мелатонин, как упоминалось выше, имеет индолную структуру, сходную с индометацином [32], а принимая во внимание его более желательный, чем у индометацина, профиль безопасности, он был изучен для лечения гемикрании континуа. Учитывая, что это заболевание является относительно редким состоянием, данные, подтверждающие эффективность мелатонина, представлены отдельными небольшими исследованиями или сериями случаев. Терапевтические дозы мелатонина в данном случае варьировались от 3 до 30 мг перорально [33–35].

КОРРЕКЦИЯ ЦИКЛА СОН-БОДРСТВОВАНИЕ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ



1 ТАБЛЕТКА НА НОЧЬ
1 МЕСЯЦ

МЕЛАКСЕН 24

ЕСТЕСТВЕННЫЙ СОН
И ПРЕКРАСНОЕ САМОЧУВСТВИЕ



ГИПНИЧЕСКАЯ ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

Считается, что гипническая головная боль, возникающая обычно у пожилых людей, связана с возрастной дисфункцией супрахиазматического ядра гипоталамуса [36]. Синтез и секреция мелатонина уменьшаются с возрастом [37]. Имеются отдельные сообщения о том, что мелатонин может быть эффективен в терапии гипнической головной боли как в качестве терапии, так и в комплексном лечении [38, 39]. В одном из исследований приняли участие 12 пациентов с гипнической головной болью, 3 пациента, принимающих мелатонин в дозе 3–5 мг, отметили уменьшение частоты и интенсивности головной боли наполовину [40].

ДРУГИЕ ПЕРВИЧНЫЕ ГОЛОВНЫЕ БОЛИ

Первичная стреляющая головная боль

Описаны 3 случая попытки лечения мелатонином в дозе 3–12 мг перед сном пациентов, страдающих первичной стреляющей головной болью, чувствительной к индометацину. Во всех трех случаях пациенты полностью избавились от головной боли [41].

Пароксизмальная гемикрания

Учитывая, что мелатонин может быть потенциально эффективным при болевых синдромах, чувствительных к индометацину, можно предположить, что он может быть использован в случае пароксизмальной гемикрании, однако в литературе в настоящее время не описаны такие работы.

SUNCT-/SUNA-синдромы

В литературе не встречаются случаи использования мелатонина при первичных SUNCT-/SUNA-синдромах, однако есть описанный случай вторичного SUNCT, который развился в результате травмы головы и шеи с положительной терапевтической динамикой на фоне комплексного лечения, одним из компонентов которого был мелатонин 10 мг в день [42].

ОБСУЖДЕНИЕ

Мелатонин продемонстрировал свою эффективность в лечении различных первичных головных болей. Учитывая беспрецедентный профиль безопасности препарата, он может быть перспективным в комплексной терапии головной боли. Для этого необходимо выяснить возможные механизмы анальгетической активности мелатонина при различных видах головной боли, определить оптимальную дозу мелатонина и выделить предикторы эффективности терапии болевых синдромов мелатонином. Существует ряд возможных механизмов, с помощью которых мелатонин может осуществлять свою анальгетическую активность при головной боли, включая нормализацию циркадианных ритмов и/или улучшение сна. Мелатонин также действует как антиоксидант и анксиолитик, что может быть обусловлено его способностью улучшать ГАМК-передачу, увеличивать высвобождение бета-эндорфинов и ингибировать образование оксида азота [17, 43–46]. Анальгетический

эффект мелатонина также опосредован воздействием на мелатониновые рецепторы – их активация приводит к уменьшению внутриклеточного содержания циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и ионов Ca^{2+} , кроме того, диацилглицерол, инозитол фосфат и арахидоновая кислота также ингибируются мелатонином [47]. Обезболивающее действие мелатонина частично связано с активацией калиевых каналов и блокированием кальциевых каналов а также, как следствие, активацией выхода ионов K^{+} и снижением концентрации внутриклеточного свободного Ca^{2+} [48–51]. Также известно, что мелатонин и его аналоги способны связываться с ГАМК-рецепторами, и через их модуляцию происходит облегчение ГАМКергической передачи и увеличение концентрации ГАМК на 60–70% [52].

В отношении возможных доз использования мелатонина можно сказать, что, вероятно, при различных типах головной боли дозы будут различны и должны подбираться индивидуально. К счастью, даже при очень высоких дозах мелатонин остается абсолютно безопасным препаратом и не вызывает серьезных побочных эффектов. У здоровых добровольцев дозы 20–100 мг персонально не вызывали никаких побочных эффектов, за исключением легкой сонливости [18]. Кроме этого, продолжительный прием мелатонина также не вызывает никаких опасений в отношении развития нежелательных реакций. Так, при применении мелатонина на протяжении 6 месяцев пациентами с мигренью и пациентами с нарушением сна риск развития побочных эффектов не возрастает [25, 53–55]. Для мигрени наиболее вероятная минимальная эффективная доза у взрослых составляет 3–4 мг [22, 25]. При лечении кластерной головной боли, возможно, требуется более высокая доза: так, по различным источникам, доза 10–30 мг мелатонина может быть эффективной [21, 33].

Исследований, касающихся вопросов возможных предикторов эффективности мелатонина при головной боли, в настоящее время нет, однако подобная работа существует на модели хронической боли в спине. В российском исследовании была изучена анальгетическая роль препарата Мелаксен (мелатонин 3 мг) у пациентов, страдающих болью в спине, и отдельно были обсуждены исходные факторы, предрасполагающие к благоприятному или неблагоприятному исходу терапии. Оказалось, что исходно более высокий уровень депрессивных проявлений предопределял более значимый ответ болевого синдрома на терапию мелатонином [56]. Эти данные могут представлять особый интерес в контексте данного обзора, учитывая чрезвычайно распространенную коморбидность головной боли и депрессии.

Таким образом, анальгетические возможности мелатонина в настоящее время не вызывают сомнений. В экспериментальных и клинических исследованиях мелатонин продемонстрировал свою эффективность в лечении различных болевых синдромов, среди которых различные виды первичных головных болей. Безусловно, рассматривать препарат как непосредственно анальгетик пока рано, однако, учитывая высокий уровень безопасности препарата, он может быть перспективным в комплексной терапии головной боли.



ЛИТЕРАТУРА

- Brzezinski A. Melatonin in humans. *The New England journal of medicine*, 1997, 336: 186–195.
- Ferrari E, Nappi G, Vailati A, Martignoni E, Bosso PA, Polleri A. Circadian periodicity of plasma prolactin in some neurological diseases. *International journal of chronobiology*, 1979, 6: 231–242.
- Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*, 2014, 137: 232–241.
- May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*, 1998, 352: 275–278.
- Weaver DR, Stehle JH, Stopa EG, Reppert SM. Melatonin receptors in human hypothalamus and pituitary: implications for circadian and reproductive responses to melatonin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1993, 76: 295–301.
- Wu YH, Ursinus J, Zhou JN, et al. Alterations of melatonin receptors MT1 and MT2 in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus during depression. *Journal of affective disorders*, 2013, 148: 357–367.
- Nagtegaal JE, Smits MG, Swart AC, Kerkhof GA, van der Meer YG. Melatonin-responsive headache in delayed sleep phase syndrome: preliminary observations. *Headache*, 1998, 38: 303–307.
- Leone M, Frediani F, D'Amico D, et al. Dexamethasone suppression test, melatonin and TRH-test in cluster headache. *Italian journal of neurological sciences*, 1992, 13: 227–232.
- Leone M, Lucini V, D'Amico D, et al. Twenty-four-hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache. *Cephalgia: an international journal of headache*, 1995, 15: 224–229.
- Chazot G, Claustrat B, Brun J, Jordan D, Sassolas G, Schott B. A chronobiological study of melatonin, cortisol growth hormone and prolactin secretion in cluster headache. *Cephalgia: an international journal of headache*, 1984, 4: 213–220.
- Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekblom K, Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1987, 50: 207–213.
- Woldeamanuel YW, Cowan RP. The impact of regular lifestyle behavior in migraine: a prevalence case-referent study. *Journal of neurology*, 2016, 263 (4): 669–676.
- Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache*, 2005, 45: 904–910.
- Ahn AH, Brennan KC. Unanswered questions in headache: how does a migraine attack stop? *Headache*, 2012, 52: 186–187.
- El-Shenawy SM, Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, El-Batran S, Arbid MS. Studies on the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. *Pharmacological research*, 2002, 46: 235–243.
- Gitto E, Aversa S, Salpietro CD, et al. Pain in neonatal intensive care: role of melatonin as an analgesic antioxidant. *Journal of pineal research*, 2012, 52: 291–295.
- Marseglia L, Manti S, D'Angelo G, et al. Potential Use of Melatonin in Procedural Anxiety and Pain in Children Undergoing Blood Withdrawal. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 2015, 29: 509–514.
- Galley HF, Lowes DA, Allen L, Cameron G, Aucott LS, Webster NR. Melatonin as a potential therapy for sepsis: a phase I dose escalation study and an ex vivo whole blood model under conditions of sepsis. *Journal of pineal research*, 2014, 56: 427–438.
- Gonzalez R, Sanchez A, Ferguson JA, et al. Melatonin therapy of advanced human malignant melanoma. *Melanoma research*, 1991, 1: 237–243.
- Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, Bekkelund SI. Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2010, 75: 1527–1532.
- Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Fraschini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalgia: an international journal of headache*, 1996, 16: 494–496.
- Peres M, Goncalves A. Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Clinical Trial Comparing Melatonin 3 mg, Amitriptyline 25 mg and Placebo for Migraine Prevention. *Neurology*, 2013, 80: S40.005.
- Masruha MR, de Souza Vieira DS, Minett TS, et al. Low urinary 6-sulphatoxymelatonin concentrations in acute migraine. *The journal of headache and pain*, 2008, 9: 221–224.
- Masruha MR, Lin J, de Souza Vieira DS, et al. Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels are depressed in chronic migraine and several comorbidities. *Headache*, 2010, 50: 413–419.
- Bougea A, Spantideas N, Lyras V, Avramidis T, Thomaidis T. Melatonin 4 mg as prophylactic therapy for primary headaches: a pilot study. *Functional neurology*, 2016: 1–5.
- Fallah R, Shoroki FF, Ferdosian F. Safety and efficacy of melatonin in pediatric migraine prophylaxis. *Current drug safety*, 2015, 10: 132–135.
- Miano S, Parisi P, Pelliccia A, Luchetti A, Paolino MC, Villa MP. Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2008, 29: 285–287.
- Bruera O, Sances G, Leston J, et al. Plasma melatonin pattern in chronic and episodic headaches: evaluation during sleep and waking. *Functional neurology*, 2008, 23: 77–81.
- Leone M, Lucini V, D'Amico D, et al. Abnormal 24-hour urinary excretory pattern of 6-sulphatoxymelatonin in both phases of cluster headache. *Cephalgia: an international journal of headache*, 1998, 18: 664–667.
- Waldenlind E, Ekblom K, Wetterberg L, et al. Lowered circannual urinary melatonin concentrations in episodic cluster headache. *Cephalgia: an international journal of headache*, 1994, 14: 199–204.
- Leone M, Bussone G. A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. *Cephalgia: an international journal of headache*, 1993, 13: 309–317.
- Peres MF, Stiles MA, Oshinsky M, Rozen TD. Remitting form of hemicrania continua with seasonal pattern. *Headache*, 2001, 41: 592–594.
- Rozen TD. How effective is melatonin as a preventive treatment for hemicrania continua? A clinic-based study. *Headache*, 2015, 55: 430–436.
- Hollingworth M, Young TM. Melatonin responsive hemicrania continua in which indomethacin was associated with contralateral headache. *Headache*, 2014, 54: 916–919.
- Spears RC. Hemicrania continua: a case in which a patient experienced complete relief on melatonin. *Headache*, 2006, 46: 524–527.
- De Simone R, Marano E, Ranieri A, Bonavita V. Hypnic headache: an update. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2006, 27(Suppl 2): S144–S148.
- Iguichi H, Kato KI, Ibayashi H. Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 1982, 55: 27–29.
- Dodick DW. Polysomnography in hypnic headache syndrome. *Headache*, 2000, 40: 748–752.
- Domitrz I. Hypnic headache as a primary short-lasting night headache: a report of two cases. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 2005, 39: 77–79.
- Holle D, Naegel S, Krebs S, et al. Clinical characteristics and therapeutic options in hypnic headache. *Cephalgia: an international journal of headache*, 2010, 30: 1435–1442.
- Rozen TD. Melatonin as treatment for idiopathic stabbing headache. *Neurology*, 2003, 61: 865–866.
- Rojas-Ramirez MV, Bertoli E, Smith JH. Short-Lasting Unilateral Neuralgiform Headache with Conjunctival Injection and Tearing Secondary to Head and Neck Trauma: Literature Review and Case Report. *Journal of oral & facial pain and headache*, 2016, 30: 68–72.
- Esposito E, Paterniti I, Mazzon E, Bramanti P, Cuzzocrea S. Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation. *Journal of pineal research*, 2010, 49: 321–331.
- Cardinali DP, Golombek DA. The rhythmic GABAergic system. *Neurochemical research*, 1998, 23: 607–614.
- Shavali S, Ho B, Govitrapong P, et al. Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-endorphin an endogenous opioid. *Brain research bulletin*, 2005, 64: 471–479.
- Amir Aslani B, Ghobadi S. Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life sciences*, 2016, 146: 163–173.
- Yu C, Wu G, Xu S, Chen C. Effect of melatonin on release of endogenous opioid peptides in rat periaqueductal gray. *Sheng Li Xue Bao*, 2000, 52: 207–210.
- Hernández-Pacheco A, Araiza-Saldaña C, Granados-Soto V, Mixcoatl-Zecuatl T. Possible participation of the nitric oxide-cyclic GMP-protein kinase G-K+ channels pathway in the peripheral antinociception of melatonin. *Europ J of Pharmacol*, 2008, 596(1-3): 70–76.
- Nelson C, Marino J, Allen C. Melatonin receptors activate heteromeric G-protein coupled Kir3 channels. *Neuro Report*, 1996, 7(2): 1717–1720.
- Van Den Top M, Buijs R, Ruijter J, Delagrande P, Spanswick D, Hermes L. Melatonin generates an outward potassium current in rat supraquiasmatic nucleus neurons in vitro independent of their circadian rhythm. *Neuroscience*, 2001, 107(1): 99–108.
- Ayar A, Duncan J, Ozcan M, Kelestimir H. Melatonin inhibits high voltage activated calcium currents in rat dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience Letters*, 2001, 313(1-2): 73–77.
- Coloma F, Niles L. Melatonin enhancement of [3H]-gamma-aminobutyric acid and [3H] muscimol binding in rat brain. *Biochemical Pharmacology*, 1988, 37(7): 1271–1274.
- Wade AG, Ford I, Crawford G, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC medicine*, 2010, 8: 51.
- Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia. *Journal of pineal research*, 2009, 47: 1–7.
- Andersen LP, Gogenur I, Rosenberg J, Reiter RJ. The Safety of Melatonin in Humans. *Clinical drug investigation*, 2016, 36: 169–175.
- Курганова Ю.М., Данилов А.Б. Мелатонин при боли в спине и предикторы его эффективности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 2017, 111(10): 49–54.