

Проблеми COVID-обумовленої реальності: місце мелатоніну

26 березня 2021 р. в онлайн-форматі проходила науково-практична конференція з міжнародною участю «Нова коронавірусна хвороба та інші глобальні виклики в інфектології». У рамках заходу про застосування мелатоніну в пацієнтів з коронавірусною інфекцією розповів д-р мед. наук, професор кафедри фармакології та клінічної фармакології Дніпровського державного медичного університету, президент Асоціації фармакологів України Віталій Йосипович Мамчур.



В.Й. Мамчур

Мелатонін, безсумнівно, зайняв важливу нішу в лікуванні пацієнтів із COVID-19, проте його використання при постковідному синдромі залишається маловивченим. Перспективним є питання застосування мелатоніну під час і після вакцинації, особливо з метою запобігання можливим ускладненням.

В організмі хребетних тварин мелатонін виробляється в епіфізі, або шишкоподібній (пінеальній) залозі головного мозку. Екстрапінеальний мелатонін утворюється в різних відділах шлунково-кишкового тракту (ентерохромафінні клітини), а також печінці, нирках, наднирниках, головному мозку, жовчному міхурі, яєчниках, ендометрії, плаценті, тимусі, лейкоцитах, тромбоцитах та в ендотелії. Синтезується мелатонін із серотоніну переважно вночі. Екстрапінеальний мелатонін діє безпосередньо в місці утворення.

Усі біологічні ритми регулюються супрахіазмальними ядрами гіпоталамуса. Саме мелатонін є тим гормоном-посередником, який доносить сигнали до органів і тканин. Він забезпечує адаптацію ендогенних біоритмів до умов навколишнього середовища, які постійно змінюються.

Фармакологічні властивості мелатоніну:

- визначає циркадний ритм біологічних процесів (хронобіотик);
- антиоксидант;
- має протизапальні і знеболювальні властивості;
- імуномодулятор;
- має протиінфекційні властивості;
- кардіопротектор;
- геронтопротектор;
- стресо- і нейропротектор;

- метаболопротектор;
- регулює біоцезис кишечника.

Останні дослідження вказують на онкостатичні властивості мелатоніну, оскільки він регулює меланогенез і біоенергетичні процеси (Kleszczynski K, 2020).

Епіфізарний нейрогормон мелатонін визначає циркадний ритм, відновлює і нормалізує порушену ритмічну діяльність на всіх рівнях структурно-функціональної організації живих систем, нормалізує функції всіх органів і тканин. В умовах пандемії COVID-19 внутрішній годинник людини також потребує захисту та корекції.

Органопротекторні ефекти мелатоніну реалізуються через його рецептори-мішені. Рецептори MT1 містяться в головному мозку, серцево-судинній і імунній системах, шкірі, сітківці, підшлунковій залозі, нирках, печінці, селезінці, корі наднирників, сім'яниках, яєчниках, плаценті та грудних залозах. Рецептори MT2 розташовані в сітківці, головному мозку, імунній системі, жировій тканині, кровоносних судинах, молочних залозах, нирках, сім'яниках і шлунково-кишковому тракту. Рецептор MT1 має приблизно втричі вищу спорідненість до мелатоніну, ніж рецептор MT2, і саме він відповідає за циркадні ефекти мелатоніну і модуляцію передачі сигналу (Пала Д., 2013).

Протизапальні ефекти мелатоніну

Мелатонін — це плейотропний імуномодулювальний агент, який на ранній стадії активує запалення за рахунок впливу на фосфоліпазу A2, ліпоксигеназу і цитокини (інтерлейкін-1 (IL-1) і фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) (Acuna-Castoviejo D, 2017). Протизапальна дія мелатоніну пов'язана з пригніченням функцій Th1- і активацією Th2-лімфоцитів, які продукують IL-4 (Ren W, 2017). Крім цього, він уповільнює зв'язування NF- κ B з ДНК, ймовірно, запобігаючи його транслокації в ядро, тим самим пригнічуючи продукцію цитокинів. Мелатонін пригнічує

хронічне запалення, зменшуючи експресію індукційної синтази NO (iNOS), циклооксигенази, а також завдяки своїм антиоксидантним властивостям зменшує активність протеїнази A2, ліпоксигенази і цитокінів (Deng WG, 2006).

Мелатонін виявляє антиоксидантну активність завдяки захисту ядерної ДНК, протеїнів і ліпідів клітин нашого організму. Він є потужним прямим поглиначем вільних радикалів, у тому числі синглетного кисню, гідроксилу, пероксильних радикалів, перекису водню, оксиду азоту та пероксинітриду. Одна молекула мелатоніну може нейтралізувати до 10 молекул активних форм кисню (АФК), тоді як традиційні антиоксиданти можуть «впіймати» лише одну молекулу АФК (Reiter RJ, 2016). У багатьох експериментальних дослідженнях доведено, що мелатонін має більшу здатність нейтралізувати агресивний гідроксил-радикал, ніж глутатіон, манітол чи вітамін Е (Анісімов В.Н., 2012; Reiter RJ, 2017). На сьогодні можна з упевненістю стверджувати, що мелатонін – це найсильніший із відомих ендогенних поглиначів вільних радикалів (Claustrat B, Leston J, 2015).

Загальні біологічні ефекти мелатоніну в мітохондріях

Мітохондрії – це важливі органели, що відповідають за енергетичне забезпечення клітини. Вони відіграють провідну роль у синтезі і метаболізмі мелатоніну, а він, зі свого боку, завдяки потужним антиоксидантним властивостям може бути ідеальним протектором мітохондрій (Mayo JC, Sainz RM, 2017). Було показано, що мелатонін покращує функції мітохондрій, стимулює активність дихального ланцюга, збільшує вироблення аденозинтрифосфату (Kobza Bahrampour Juvari et al., 2020).

Мелатонін – це метаболітроп, корисний при цукровому діабеті, ожирінні, метаболічних захворюваннях. Він циклічно модулює в острівцях Лангерганса секрецію глюкагону α -клітинами і секрецію інсуліну β -клітинами. Активація MT2 може призвести до розвитку цукрового діабету 2-го типу.

У досліджах на гризунах мелатонін пригнічував індуковане глюкозою вивільнення інсуліну, а також модулював регуляцію маси тіла і відновлював чутливість до інсуліну в огрядних молодих шурів, які перебували на дієті з високим умістом жирів.

Мелатонін – це гіполіпідемічний і антиатеросклеротичний засіб, який може застосовуватися при метаболічному синдромі, надлишковій масі тіла та ожирінні. Його використання в жінок у періоді постменопаузи призводить до зменшення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності і тригліцеридів та збільшення рівня протиатеросклеротичного холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

Вірусна патологія і «цитокіновий шторм»

Усі ознаки тяжкого перебігу COVID-19 є наслідком розвитку «цитокінового шторму» – неконтрольованої, інколи навіть фатальної запальної реакції імунної системи, котра супроводжується масивним виділенням прозапальних цитокінів імунокомпетентними клітинами.

SARS-CoV-2 поширюється дихальними шляхами й уражує переважно бронхіоли. Дендритні клітини

представляють вірусний антиген CD4⁺-Т-клітинам, і при важкому перебігу захворювання починається «цитокіновий шторм». Гуморальна імунна система посилює синтез IgG, IgM та IgA і запобігає проникненню вірусу в інші клітини.

Для профілактики інфікування і зниження ризику важкого перебігу COVID-19 принципово необхідно:

- підтримати противірусний імунітет;
- знизити ймовірність розвитку «цитокінового шторму»;
- компенсувати супутні захворювання.

Імуномодулювальний ефект мелатоніну

Екзогенний мелатонін через власні рецептори (мембранні: MTNR1A і MTNR1B; ядерні: RZR/ROR), які є в багатьох імунокомпетентних клітинах, відновлює продукцію протизапальних IL і противірусного інтерферону- γ (INF- γ) лімфоцитами. Давно відомо, що видалення епіфізу або введення препаратів, що пригнічують синтез мелатоніну (а це добре відомо при коронавірусному інфікуванні), супроводжується пригніченням продукції антитіл, проліферацією в кістковому мозку клітин-попередників гранулоцитів і макрофагів (Аннсінов В.И., 2012). Крім того, мелатонін знижує кількість прозапальних цитокінів, асоційованих з тяжким перебігом COVID-19. Також його протизапальна дія обумовлена впливом на сиртуйн-1 – білок, що пригнічує поляризацію макрофагів.

Антистресовий ефект мелатоніну

У низці досліджень було підтверджено, що епіфіз і його гормон мелатонін захищають організм від несприятливих зовнішніх впливів. Вони допомагають боротися зі стресом на всіх рівнях, у тому числі ліквідуючи надлишковий адреналовий гіперкортицизм. Було показано, що мелатонін здатний знижувати напругу, тривожність і послаблювати страх смерті. Нормалізація режимів сну і відпочинку, зменшення страху і неспокою при застосуванні мелатоніну можуть бути дуже корисними під час пандемії COVID-19.

Відомо, що в окремих пацієнтів із COVID-19 можуть виникати такі неврологічні симптоми, як втрата нюху, головний біль, судороги, чи навіть такі захворювання, як енцефалопатія чи інсульт. Тривалість цих проявів поки що невідома, але вже сьогодні можна бачити, що мелатонін є тим нейрозахисним агентом, який допомагає запобігти багатьом неврологічним ефектам SARS-CoV-2 (Нестеровський Ю.Е., 2020).

Проблема коронавірусної інфекції сьогодні – це пошук, розробка і впровадження в експериментальну, а потім і в клінічну практику імуновірусної фармакотерапії. На сьогодні можливими помічниками при COVID-19 залишаються засоби підтримувальної, ад'ювантної, терапії. Одним із таких препаратів є мелатонін.

Схеми призначення мелатоніну пацієнтам із коронавірусною інфекцією (Paul Marik, 2020):

- профілактика інфекції – по 0,3–3 мг на ніч;
- легкі симптоми коронавірусної інфекції вдома – по 6–10 мг на ніч;
- середньої тяжкості і тяжкі випадки в стаціонарі – по 10 мг перед сном;

- тяжкий перебіг, обумовлений «цитокіновим штормом», в умовах відділення інтенсивної терапії (як booster-терапія) – по 10 мг на ніч;
- після інтенсивної терапії – по 3–6 мг на ніч;
- вдома після виписки – до 3 мг перед сном.

Мелатонін виявився ефективним у пацієнтів із респіраторно-синцитіальною вірусною інфекцією, вірусним гепатитом, вірусним міокардитом, інфікованих вірусом Ебола. Наприклад, у разі передачі вірусу Ебола від диких тварин до людей розвивається важке захворювання (Farhood et al., 2019). У пацієнтів посилюється згортання крові, ослаблюється імунна система та пошкоджуються органи і клітини. Масивне пошкодження ендотелію судин призводить до важкого перебігу захворювання і смерті (Murray, 2015; Nicastri et al., 2019). Васкулопатія, очевидно, є важливим фактором при хворобі Ебола, що сприяє розвитку летального геморагічного шоку (Lyon et al., 2014).

Мелатонін є потужним поглиначем вільних радикалів (Reiter et al., 2016), має протизапальні властивості (Hardeland, 2018), запускає імунну систему (Mortezaei et al., 2019), впливає на утворення тромбіну і функції тромбоцитів (Geisbert et al., 2003). Завдяки цим ефектам він може бути ефективним при хворобі Ебола.

Застосування мелатоніну для лікування геморагічного шоку при хворобі Ебола призводило до зменшення проникності судин (Junaid et al., 2020). Отримані дані роблять мелатонін терапевтичним кандидатом для обмеження інфекції Ебола. Крім того, мелатонін, ймовірно, індукуює експресію гемоксигенази 1 (HO-1), яка зменшує реплікацію вірусу Ебола (Hill-Batorski et al., 2013), що вказує на прямі противірусні ефекти препарату (Voga et al., 2012).

Постковідний стан

Постковідний синдром – це мультисиндромний клінічний стан після перенесеного COVID-19, при якому SARS-CoV-2 в організмі пацієнта вже відсутній, але сукупність завданих ним пошкоджень органів і систем завдає значної шкоди здоров'ю людини. Факторами ризику розвитку цього стану в пацієнтів є наявність супутніх захворювань і порушення репаративної регенерації.

Мелатонін – це універсальний адаптоген, який показаний для лікування пацієнтів із COVID-19, а також під час періоду реконвалесценції (див. таблицю).

Відкритим залишається питання застосування мелатоніну до, під час і після вакцинації від COVID-19 для профілактики можливих побічних проявів.

Вважається нормальним, що організм на будь-яке щеплення певним чином реагує: місце уколу може почервоніти, набрякнути чи боліти. У перші три дні після щеплення у людини може відзначитися слабкість, підвищення температури тіла, головний біль та біль у суглобах. Ці симптоми зазвичай бувають легкими і минають через декілька днів.

Найпоширеніші побічні ефекти вакцин проти коронавірусної інфекції:

- біль у місці ін'єкції;
- втомлюваність;
- головний біль;

Таблиця. Постковідний синдром

Постковідні зміни	Властивості мелатоніну
Вплив SARS-CoV-2 на серцево-судинну систему: (кадіоміопатія, серцева недостатність, протромботичний стан, стенокардія, аритмія)	Кардіопротектор
Ендотеліїт	Ендотеліопротектор завдяки антиоксидантній дії
Системне запалення й ураження нервової системи (депресія, безсоння, когнітивний дефіцит)	«Антизапальника», нейропротектор
Синдром вірусної втоми	Відновлює активність мітохондрій (основні енергетичні донори) при їх дисфункції, корегує циркадний ритм, у тому числі процесів сну – бадьорості
Пневмонія (ураження дихальної системи)	Протизапальна дія, імуномодулятор
Зниження м'язового тону, саркопенія	Метаболопротектор, геронтопротектор

- біль у м'язах;
- озноб;
- біль у суглобах;
- підвищення температури тіла;
- припухлість у місці ін'єкції;
- почервоніння в місці ін'єкції;
- нудота;
- загальне нездужання;
- збільшення лімфатичних вузлів (лімфоаденопатія).

Мелатонін і вакцинація проти вірусних інфекцій

Доведено, що імунна реакція на введення вакцин у людей похилого віку й пацієнтів із певними супутніми станами і захворюваннями обмежена (Shneider et al., 2020; Chen et al., 2009). Використання таких імуномодулювальних засобів, як мелатонін, може підвищити ефективність вакцини не лише в пацієнтів із розладами імунної системи, а й у здорових осіб (Srinivasan et al., 2005). Мелатонін здатний збільшувати кількість природних кілерів (CD4+) і посилювати вироблення цитокінів, необхідних для ефектної відповіді на вакцину (Carrillo-Vico et al., 2006). Крім того, відомо, що порушення сну послаблює імунну відповідь на вірусну інфекцію (Ibarra-Coronado et al., 2015), а мелатонін є критично важливим фактором поліпшення якості сну (Habtewariam et al., 2017).

Імуномодулювальний ефект мелатоніну

Мелатонін виявляє виражену імуномодулювальну активність *in vivo* та *in vitro* (Ферлаццо Н., 2020). Мембранні рецептори мелатоніну містяться на Т- і В-лімфоцитах. Цей гормон сприяє диференціюванню Т-клітин і регулює експресію генів цитокінів. Крім того, він може збільшувати продукцію цитокінів мононуклеарними клітинами периферичної крові людини за рахунок впливу на ядерні рецептори (Гонсалес-Хаба М.Г., 1995).



Віта-мелатонін[®]

мелатонін 3 мг

УНІВЕРСАЛЬНИЙ ПРИРОДНИЙ АДАПТОГЕН ЗІ СНОДІЙНИМ ЕФЕКТОМ

- ✦ Нормалізує зміну сну і неспання
- ✦ Нормалізує циркадні ритми
- ✦ Підвищує розумову і фізичну працездатність
- ✦ Зменшує прояви стресових реакцій
- ✦ Чинить на організм імуномодуючу дію

Скорочена інструкція з медичного використання:
Діюча речовина: melatonin; 1 таблетка містить мелатоніну 3 мг;
Фармакотерапевтична група: Снодійні та седативні препарати. Агоністи рецептора мелатоніну.

Показання. Для профілактики та лікування розладів циркадного ритму «сон-неспання» при зміні часових поясів, що проявляється підвищеною стомлюваністю, порушення сну, включаючи хронічне безсоння функціонального походження; безсоння у людей літнього віку (у тому числі при супутній гіпертонічній хворобі та гіперхолестеринемії); для підвищення розумової та фізичної працездатності, а також полегшення стресових реакцій та депресивних станів, що мають сезонний характер. Підвищений артеріальний тиск та гіпертонічна хвороба (I-II стадії) у хворих літнього віку (у складі комплексної терапії).

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату. Аутоімунні захворювання, лімфогранулематоз, лейкоз, лімфома, мієлома, епілепсія, цукровий діабет. Однчасне застосування інгібіторів моноаміноксидаз, кортикостероїдів, циклоспорину.

Спосіб застосування та дози. Для лікування Віта-мелатонін[®] призначають внутрішньо дорослим від 3 мг до 6 мг (1-2 таблетки) на добу. Таблетки слід приймати за 30 хв до сну щодня, бажано в один і той же час. Курс лікування триває до відновлення фізіологічного ритму «сон-неспання», але не більше 1 місяця. У разі застосування з профілактичною метою дозу препарату та тривалість його застосування визначає лікар залежно від індивідуальних особливостей пацієнта та перебігу захворювання. Зазначай приймати по 1-2 таблетки на добу за 30 хв до сну, бажано в один і той же час, протягом 2 місяців з тижневою перервою між курсами (курс застосування – 1 місяць). Для лікування хронічних порушень сну (у тому числі при супутній гіпертонічній хворобі та/або гіперхолестеринемії) у пацієнтів літнього віку препарат призначають у мінімальній ефективній дозі 1,5 мг (1/2 таблетки) один раз на добу, таблетки приймають за 30 хв до сну. При недостатній ефективності дозу збільшують до 3 мг. Відміну препарату слід проводити поступово, зменшуючи дозу протягом 1-2 тижнів. За такою ж схемою продовжують приймати пацієнти літнього віку при підвищеному артеріальному тиску та гіпертонічній хворобі. Препарат можна застосовувати протягом 3-6 місяців з інтервалами по 1 тижню між місячними курсами лікування. Наявна недостатність. Немає досліджень щодо впливу різного ступеня нервової недостатності на фармакокінетику мелатоніну, тому мелатонін потрібно застосовувати з обережністю таким пацієнтам. Порушення функції печінки. Немає досвіду застосування мелатоніну пацієнтами з порушеннями функції печінки. Опубліковані дані свідчать про помітне підвищення рівня сфенозного мелатоніну в денній годині в результаті зменшеного кліренсу у таких пацієнтів. Тому мелатонін не рекомендується застосовувати пацієнтам із порушеннями функції печінки. **Особливості застосування.** Не застосовувати ніколи, лії планують вагітність, у зв'язку з певною контрацептивною дією мелатоніну. При застосуванні Віта-мелатонін[®] слід уникати яскравого освітлення. У пацієнтів з широким печінним річків метаболізму мелатоніну зниження, тому застосовувати препарат цим хворим потрібно з обережністю. **Фармакодинаміка.** Віта-мелатонін[®] є світлотітним аналогом нейротрансміттера шашкоподібного тіла (epifiza) мелатоніну. Основою ефекту Віта-мелатонін[®] полягає в гальмуванні секреції гонадотропіна, меншою мірою препарат гальмує секрецію інших гормонів аденогілофіза – вазотропіну, тиротропіну, соматотропіну. Крім того, під впливом мелатоніну у середньому мозку і гіпоталамусі підрадається вміст ГАМК та серотоніну. Зазначені лише процеси приводять до нормалізації циркадних ритмів, зміни сну і неспання, ритмічності поведінкових ефектів і стабільності функцій, підвищують розумову і фізичну працездатність, зменшують прояви стресових реакцій. Препарат має антиоксидантні властивості, що обумовлює його мембраностабілізуючу дію. Нормалізує проміжність судинної стінки і збільшує її резистентність, поліпшує мікроциркуляцію. Препарат покращує лише порушений функціональний стан ендотелію, не впливаючи на нормальну функцію ендотелію. Мелатонін знімає окислювальний тиск і частіше серцевий скорочення у хворих літнього віку у стані спокою, зменшує підвищення артеріального тиску при психоэмоциональному навантаженні. Препарат нормалізує автономну нервову регуляцію серцево-судинної системи переважно в нічний період, що сприяє покращенню порівняльного профілю артеріального тиску. Віта-мелатонін[®], стимулюючи реакції клітинного імунітету, чинить імуномодуючу дію на організм. **Фармакокінетика.** Після прийому внутрішньо мелатонін піддається істотному перетворенню при першочисленому проходженні через печінку. Біодоступність препарату становить 30-50%. При прийомі внутрішньо у дозі 3 мг максимальна концентрація в сироватці крові та сніні досягається відповідно через 20 і 60 хвилин. Мелатонін проникає через плацентарний бар'єр, визначається в плаценті. Середній період напіврозпаду мелатоніну становить 45 хв. Виводиться з організму нирками. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері по 3 блистери в паціє. Категорія відпуску: За рецептом.

ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ ВІТА-МЕЛАТОНІН.
РЕЄСТРАЦІЙНЕ ПОСВІДЧЕННЯ № 04/0906/01/01 3.21.11.2017



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!
www.vitamin.com.ua

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПІЛІРСЬКИЙ ЗАСІВ, ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ РОЗПОСЯДЖЕННЯ СЕРГІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ НА СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СІМПОЗИУМАХ І МЕДИЧНИХ ТИЖНЯХ.

Імуномодулювальна роль мелатоніну була проілюстрована як у доклінічних, так і в клінічних дослідженнях. Вироблення і секреція мелатоніну корелюють зі щоденними і сезонними змінами імунної системи (Шрінівасан та ін., 2005). Оскільки мелатонін також виробляється лімфоцитами людини, це свідчить про його роль у регуляції імунних реакцій людини (Carrillo-Vico et al., 2004).

Анти-COVID-19-вакцинальний стан

Мелатонін завдяки своїм протизапальним, знеболювальним, нейро- і кардіопротективним властивостям зменшуватиме небажані побічні ефекти антиковідної вакцини. Його імуномодулювальні властивості сприятимуть створенню антиковідного імунітету, а наявність хронобіотичних властивостей підтримуватиме циркадний ритм фізіологічних процесів в організмі вакцинованої людини.

Мелатонін – це хронобіотик і цитопротектор. Як хронобіотичний агент, він впливає на фізіологічну регуляцію біологічного годинника, допомагає виправити десинхронізований циркадний ритм. Це важливо для підвищення рівня енергії в організмі і для зміцнення імунної системи. Як цитопротектор, мелатонін захищає від супутніх захворювань серцево-судинної, дихальної, нервової систем, патології травного каналу, які можуть загострюватися під час COVID-19. Його протизапальні, імунорегулювальні й антиоксидантні властивості протидіють хронічним порушенням сну коронавірусної природи і допомагають при діабеті, метаболічному синдромі, серцево-судинних захворюваннях.

Перспективною є розробка таких нових лікарських форм препарату, як таблетки з пролонгованим вивільненням або ліпосоми, ніосоми чи наночастки для альтернативних шляхів введення, наприклад, для інтраназальної чи трансдермальної доставки. Повинні бути розроблені нові форми, що вирішать проблему недостатньої пероральної абсорбції і низької біодоступності мелатоніну.

Висновки

Мелатонін є гормоном епіфізу й донедавна ефективно використовувався в клінічній практиці для лікування інсомній, нормалізації ритмічної діяльності. Застосування мелатоніну в умовах пандемії може бути значущим і соціально відповідальним засобом збереження і підтримання здоров'я. Фармакологічна активність мелатоніну в аспекті клінічного застосування під час і після COVID-19 пов'язана з його антиоксидантними, протизапальними й антистресовими властивостями.

На фармацевтичному ринку України представлено багато препаратів мелатоніну у вигляді дієтичних добавок від різних виробників. Якщо препарат чинить вплив на весь організм, то він має бути надійним і добре перевіреним. З 1998 р. в Україні існує вітчизняний лікарський засіб Віта-мелатонін, який має доведену ефективність і безпечність.

Підготував Валерій Палько

©