

ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D У ПАЦІЄНТІВ З АЛЕРГІЧНИМ РИНИТОМ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ

У структурі хронічного риніту найбільша частка припадає на алергічний риніт (АР), на який страждають 18,1% населення. Щороку його поширеність зростає [1]. АР суттєво впливає на якість життя пацієнтів, сон і продуктивність. Своєчасна діагностика АР залишається великою проблемою. Менш ніж 12% хворих на алергію звертаються до лікарів, тому АР часто не розпізнається, неправильно діагностується та, як результат, неефективно лікується [2].

Хоча захворюваність на АР і тим паче смертність відносно нижчі порівняно з деякими поширеними хворобами, АР є істотним тягарем для хворих і спричиняє значні витрати. Економічний тягар ще більше посилюється, коли до АР приєднується бронхіальна астма. Приблизно 85% пацієнтів з астмою мають АР, тоді як майже 40% пацієнтів з АР мають астму або матимуть її в майбутньому [3]. Обидва захворювання класифікуються як алергічні й мають однаковий механізм розвитку, в основі якого лежать ІgЕ-опосередкована імунна відповідь і гіперчутливість.

Сучасний спосіб життя передбачає більше перебування людини вдома чи на роботі в закритому приміщенні, що, своєю чергою, призводить до меншого перебування на сонці, а отже, зниженого вироблення вітаміну D шкірою, тому дефіцит 25(OH)D – це дуже актуальна тема. Частота дефіциту вітаміну D відрізняється в різних країнах. У першому національному дослідженні (1575 осіб віком 20-89 років) дефіцит вітаміну D було виявлено у 81,8% пацієнтів, недостатність – у 13,6%, а нормальний рівень – лише в 4,6% [4].

Результати численних досліджень демонструють, що рівень вітаміну D у крові відіграє важливу роль при астмі. Концепція єдиних дихальних шляхів дає змогу екстраполювати твердження, що вітамін D є одним із чинників, які впливають на розвиток АР [5]. Кілька досліджень демонструють зв'язок між дефіцитом вітаміну D й АР [6].

Вітамін D, схоже, має імуномодулювальну дію, регулюючи механізм, який пригнічує запальну реакцію. Набутий і вроджений імунітет – це дві гілки імунної системи людини. Багато досліджень свідчать про те, що вітамін D має значний вплив на них обох. Імуномодулювальна роль цього вітаміну

була нещодавно визнана після відкриття рецептора вітаміну D (VDR) і гідроксилування 25(OH)D на різних типах клітин.

На сьогодні VDR знайдено в багатьох тканинах і клітинах людського організму, включаючи майже всі клітини імунної системи (Т- і В-клітини, нейтрофіли, макрофаги та дендритні клітини) [7]. Було продемонстровано, що вітамін D впливає на кілька аспектів уродженого імунітету. Він пригнічує експресію Toll-подібного рецептора (TLR) на моноцитах, продукцію прозапальних цитокінів та індукує синтез протимікробних пептидів [8, 9]. Вітамін D також впливає на адаптивну імунну систему, особливо на активацію Т-клітин і функцію антиген-презентувальних клітин. В останніх дослідженнях вітамін D асоціюється зі зниженням секреції цитокінів Th1 і пригніченням проліферації Т-клітин. Зв'язок між вітаміном D і Th2-клітинами є менш чітким і суперечливим: повідомляють як про підвищену, так і про знижену експресію цитокінів Th2 інтерлейкіну-4 (IL-4), IL-5 та IL-10 у дорослих культурах клітин периферичної крові [10, 11]. Підсумовуючи, здається, що вітамін D відіграє ключову роль у балансі Th1/Th2, що може мати значення при алергічних захворюваннях.

Багато досліджень показали, що дефіцит вітаміну D тісно пов'язаний з алергічними хворобами, включаючи астму в дорослих і дітей, екзему, атопічний дерматит, хронічну кропив'янку й АР [12]. Деякі з них демонструють, що поганий контроль перебігу, часті загострення та тяжкість АР пов'язані з дефіцитом вітаміну D. Дослідження, котре проводилося в Ірані Arshi та співавт., продемонструвало, що дефіцит 25(OH)D був значно вищим у пацієнтів з АР, аніж у здорової популяції [13]. Ще в одному дослідженні, яке проводилося в Норвегії, вивчали

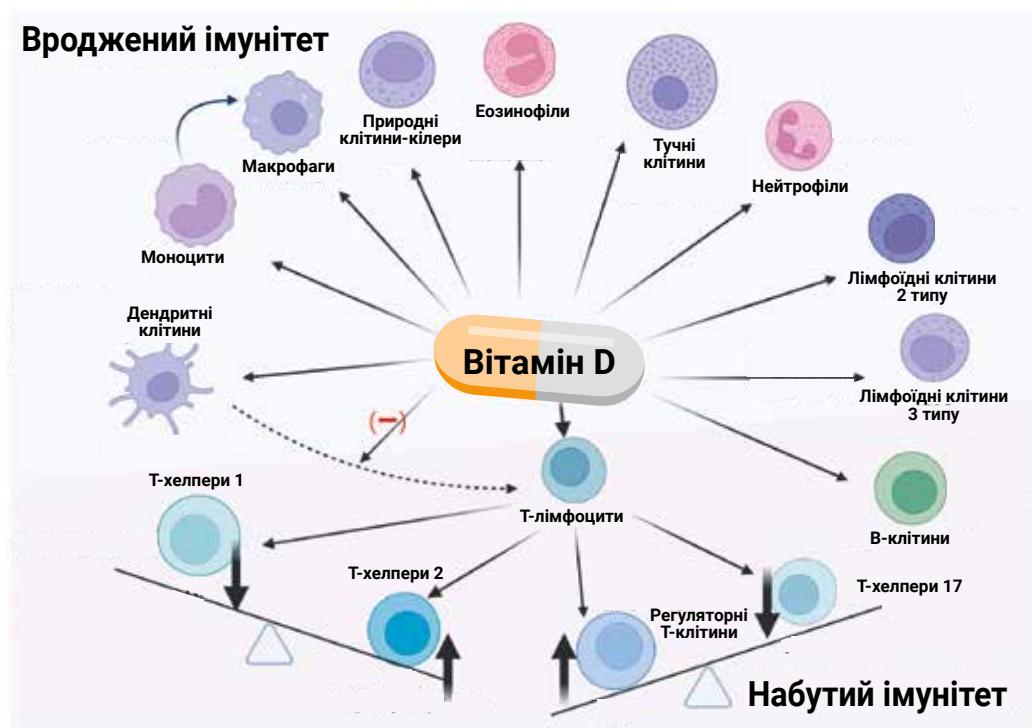


Рис. 1. Вітамін D та імунна система [7]

зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та частотою АР у дорослих. Дослідження включало випадкову вибірку ($n=1351$) з дорослої популяції, яка брала участь у Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). Під час 11-річного спостереження в 9% чоловіків і 15% жінок розвинувся АР. Серед чоловіків початковий рівень 25(OH)D у сироватці крові <50 нмоль/л (знижений) асоціювався з підвищеним ризиком АР (скореговане відношення шансів (ВШ) 2,55; $p=0,001$); кожне зниження рівня 25(OH)D на 25 нмоль/л асоціювалося зі скорегованим ВШ 1,84. Проте жінки мали нижчий ризик АР зі скорегованим ВШ 0,83 ($p>0,05$) для кожного зниження рівня 25(OH)D у сироватці на 25 нмоль/л [14].

Рекомендації щодо профілактики дефіциту вітаміну D з багатьох країн передбачають прийом добавок з вітаміном D, які зазвичай містять 5-25 мкг (200-1000 МО) холекальциферолу або ергокальциферолу. Ці дві форми відрізняються своїми бічними ланцюгами на стеринному скелеті [15]. Холекальциферол ефективніший за ергокальциферол у підвищенні загальної концентрації 25(OH)D та підтриманні цих рівнів протягом тривалішого часу [16].

Зважаючи на те що дефіцит вітаміну D на сьогодні є актуальною проблемою, в тому числі для пацієнтів з алергічними захворюваннями, ми провели дослідження з метою визначення поширеності дефіциту вітаміну D серед пацієнтів із сезонним АР, з'ясування впливу дефіциту вітаміну D на перебіг АР та оцінювання результатів застосування дієтичної

добавки Детрімакс® як додаткового джерела вітаміну D у пацієнтів з АР.

До цього дослідження були залучені пацієнти, які проходили лікування в центрі алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Колосівченка НАМН України» в період з листопада 2023 року по лютий 2024 року. Діагноз АР було встановлено відповідно до критеріїв ARIA-WHO (2008), які ґрунтуються на історії пацієнта (тобто щонайменше два назальні симптоми, як-от ринорея, закладеність носа, чхання або свербіж у носі [17], та позитивні результати аероалергенів при шкірному прик-тесті).

Критерії включення: пацієнти з АР і рівнем 25-гідроксिवітаміну D_3 у сироватці крові нижче 75 нмоль/л; вікова група від 12 до 60 років.

Критерії виключення: неалергічний риніт, асоційовані супутні захворювання носа, як-от поліпоз носа, синусит, автоімунне захворювання носа; супутні системні хвороби, що впливають на рівень вітаміну D, наприклад ювенільний ідіопатичний артрит, рахіт, муковісцидоз, виразковий коліт, хвороба Крона, целиакія, дисфункція щитоподібної залози; особи, які отримували вітамін D.

Усі пацієнти попередньо пройшли отоларингологічне обстеження для підтвердження відповідності критеріям включення. Для підтвердження діагнозу АР пацієнтам виконували шкірні прик-тести. Для цього використовували стандартизовані екстракти (Immunotek, Іспанія) шести поширених алергенів (*Dermatophagoides pteronyssinus*,

Dermatophagoides farinae, береза, тимофіївка, амброзія, полин, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Asper*, *Penicillium*). Результати зчитували через 20 хвилин після застосування. Пухир ≥ 3 мм у відповідь на екстракт позитивного контролю вважали позитивним результатом, пухир <3 мм вважали негативним результатом.

Статус вітаміну D оцінювали відповідно до Консенсусної заяви експертів Центральної та Східної Європи, згідно з якою дефіцит діагностують при рівні 25(OH)D у сироватці крові нижче 50 нмоль/л (20 нг/мл), недостатність – при рівні 25(OH)D 50-75 нмоль/л (21-30 нг/мл); концентрацію 25(OH)D від 75 до 150 нмоль/л (31-85 нг/мл) вважають такою, що є в межах норми [18, 19]. Жоден з учасників не отримував добавки вітаміну D до початку дослідження.

Статистичний аналіз проводився з використанням описової статистики (середнє значення, медіана та стандартне відхилення) для оцінювання характеристик пацієнта. Для вимірювання зв'язку між рівнем дефіциту 25(OH)D і тяжкістю АР використовували кореляційний тест Ранка – Спірмена та визначали рівень значущості, коли р-значення $<0,05$.

На початку дослідження всі пацієнти заповнювали опитувальник загальної шкали назальних симптомів (TNSS). TNSS – це сума балів для кожного із симптомів (закладеності носа, чхання, свербіжу в носі та ринореї) в кожному часовому проміжку з використанням чотирибальної шкали (0-3) (табл. 1). TNSS розраховується шляхом додавання балів для кожного симптому до загальної кількості з 12 [20].

ТАБЛИЦЯ 1. Опитувальник загальної шкали назальних симптомів

Оцініть симптоми	Тяжкість симптомів, про які повідомляє пацієнт
0 = немає	Симптом відсутній
1 = легкий	Симптом наявний, але легко переноситься
2 = помірний	Чітке усвідомлення наявності симптому; надокучливий, але стерпний
3 = тяжкий	Симптом важко переносити; заважає повсякденній діяльності

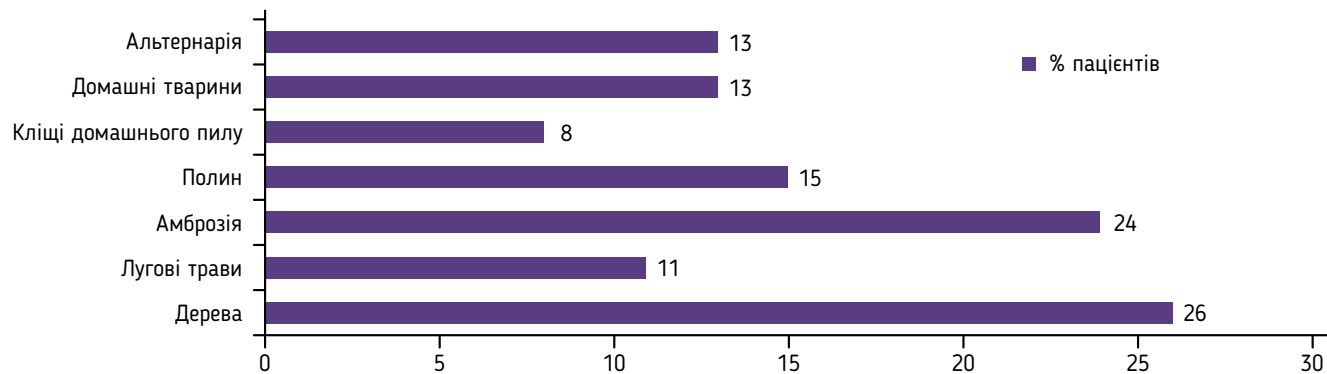


Рис. 2. Профіль сенсibilізації пацієнтів

РЕЗУЛЬТАТИ



Серед 62 пацієнтів 26 (42%) були чоловічої статі та 36 (58%) – жіночої статі; середній вік становив $31,92\pm7,5$ року (діапазон – 12-61). Усім пацієнтам було проведено прик-тести й визначено сенсibilізацію до певних алергенів. У всіх пацієнтів було підтверджено АР відповідно до критеріїв ARIA та результатів шкірного прик-тесту. Усі пацієнти мали полісенсibilізацію й були сенсibilізовані щонайменше до двох груп алергенів. Більшість пацієнтів були сенсibilізовані до пилку дерев (26%; $n=16$) і амброзії (24%; $n=15$). Профіль сенсibilізації пацієнтів представлено на рисунку 2.

Рівень вітаміну D досліджували в усіх 62 пацієнтів, у яких було діагностовано АР. Із 62 пацієнтів 58 (93,5%) мали знижений рівень 25(OH)D. Із них 69% пацієнтів ($n=41$) мали тяжкий дефіцит вітаміну D, 24% ($n=15$) – недостатній рівень 25(OH)D. Серед пацієнтів, що мали дефіцит 25(OH)D, у 17 осіб він був нижче 30 нмоль/л, тому ми виділили їх в окрему групу.

У всіх групах рівні вітаміну D у сироватці крові не показали статистично значущої різниці між жінками та чоловіками ($p>0,05$; табл. 2).

Усі пацієнти заповнювали опитувальник загальної шкали назальних симптомів (TNSS). Середній показник TNSS у групі пацієнтів з тяжким дефіцитом вітаміну D (<30 нмоль/л) становив $11,33\pm3,09$, у групі пацієнтів з дефіцитом 25(OH)D (від 30 до <50 нмоль/л) – $10,12\pm3,19$, тоді як у групі пацієнтів, які мали недостатній рівень 25(OH)D (від 50 до <75 нмоль/л), – $8,6\pm2,68$. У пацієнтів, які не мали дефіциту вітаміну D, середній показник TNSS дорівнював $5,7\pm1,45$ (рис. 3).

Після визначення рівня 25(OH)D для корекції його дефіциту пацієнтам була запропонована саплементація вітаміну D бренду Детримакс®. До складу входить холекальциферол, який є ефективнішим за ергокальциферол у підвищенні загальної концентрації 25(OH)D та підтриманні цільових рівнів



UNIPHARM



Для дітей
з 1 місяця



Для дітей
з 6 років
та дорослих



Для
підтримки
імунітету



Для дорослих

**Детрімакс® – лінійка вітаміну D з олійною основою
для всієї родини від найменшеньких до найстарших!**

Інформація про дієтичні добавки для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Дієтичні добавки Детрімакс® 1000, Детрімакс® 2000, Детрімакс® 4000, Детрімакс® 2000 Імуно, Детрімакс® Бебі. Не є лікарськими засобами. Рекомендується ознайомитися з інформацією про застосування в інформаційних листівках дієтичних добавок. Виробники: Куртіс Хелс Капс С.А., Польща, та Мастер Фарм С.А., Польща, для Юніфарм Лабораторізі Лімітед, Ірландія. Телефон в Україні: +380445947000. Вартість дзвінків згідно тарифів Вашого оператора зв'язку. Звіт № 3/28-A-345-21-69492E від 18.03.2021 р. Протокол випробувань харчової продукції № 8/3072 від 05 листопада 2020 р. Звіт № 3/28-A-1919-21-69753E від 30.09.2021 р. Звіт № 3/28-A-1209-23-508 від 19.07.2023 р. Витяг з протоколу засідання №10 засідання бюро Асоціації педіатрів України від 15.12.2023 р. 2-25-Detrimax-11.2024.

ТАБЛИЦЯ 2. Описова статистика пацієнтів, які були залучені в дослідження (n=62)

	Кількість пацієнтів у фазі скринінгу, n (%)				
	Усі пацієнти	<30 нмоль/л	Від 30 до <50 нмоль/л	Від 50 до <75 нмоль/л	≥75 нмоль/л
Усі пацієнти	62 (100)	17 (27)	26 (42)	15 (24)	4 (7)
Стать:					
чоловіча	26 (42)	7 (27)	11 (42)	7 (27)	1 (4)
жіноча	36 (58)	10 (28)	15 (42)	8 (22)	3 (8)
Вік:					
12-17 років	15 (24)	3 (20)	6 (40)	6 (40)	0
18-29 років	14 (23)	3 (21)	7 (51)	1 (7)	3 (21)
30-44 роки	20 (32)	8 (40)	8 (40)	2 (10)	2 (10)
≥45 років	13 (21)	3 (23)	4 (31)	6 (46)	0

протягом довшого часу. Доза дієтичної добавки Детрімакс® призначалася на підставі опублікованої 2022 року Консенсусної заяви експертів Центральної та Східної Європи [18, 19].

ТАБЛИЦЯ 3. Доза дієтичної добавки Детрімакс®, яка призначалася пацієнтам

Група пацієнтів	Рівень вітаміну D	Доза вітаміну D*
Тяжкий дефіцит	<30 нмоль/л	10 000 МО/добу**
Дефіцит	<50 нмоль/л	6000 МО/добу
Недостатність	Від 50 до <75 нмоль/л	4000 МО/добу

Примітки. * Для підбору потрібної дози використовували комбінацію капсул Детрімакс® із доступними дозуваннями 1000, 2000 та 4000 МО. ** У групі підлітків від 12 до 17 років доза вітаміну не перевищувала 8000 МО згідно з рекомендаціями.

Пацієнти вживали дієтичну добавку Детрімакс® протягом 4 тижнів з контролем показників і можливою корекцією дози через місяць.

Результати вживання дієтичної добавки Детрімакс® оцінювали через місяць шляхом повторного вимірювання рівня 25(OH)D. У всіх групах була достовірно ефективна корекція рівня 25(OH)D завдяки додатковій саплементації вітаміну D у складі Детрімакс®.

ОБГОВОРЕННЯ



У нашому дослідженні більшість пацієнтів мали сенсibilізацію до пилоквих алергенів: дерев (26%)

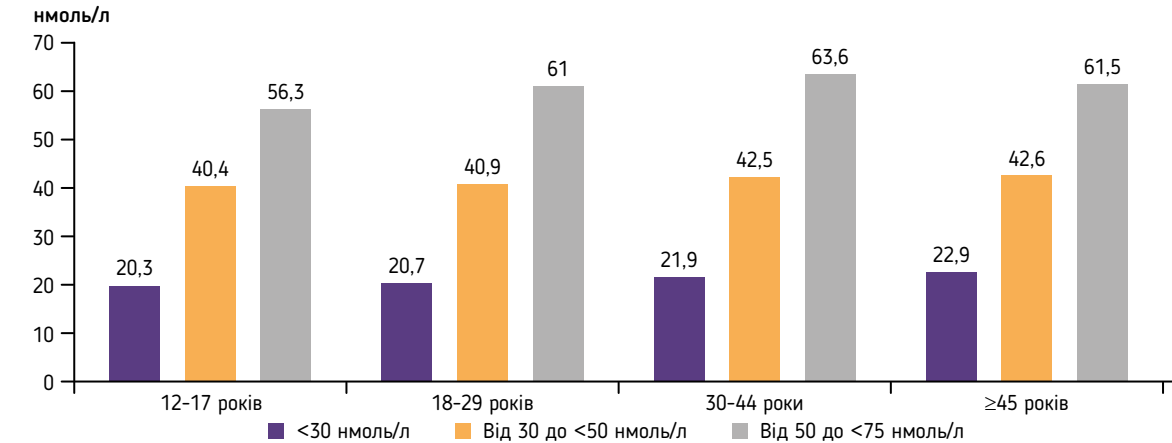


Рис. 3. Середній показник рівня 25(OH)D у групах за віком

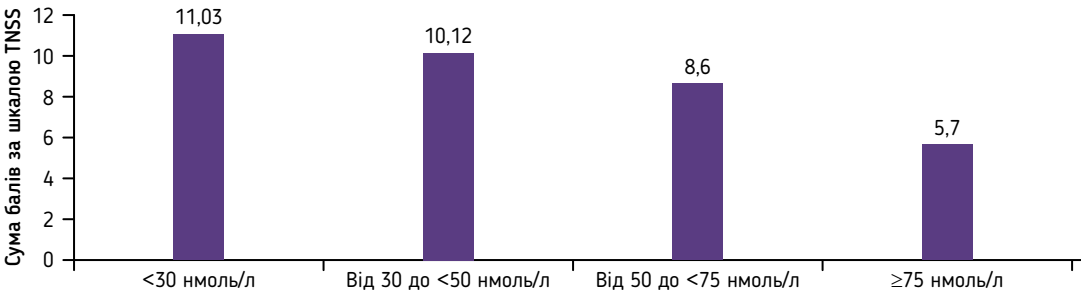


Рис. 4. Кореляція між рівнем 25(OH)D у крові та сумою балів за шкалою TNSS

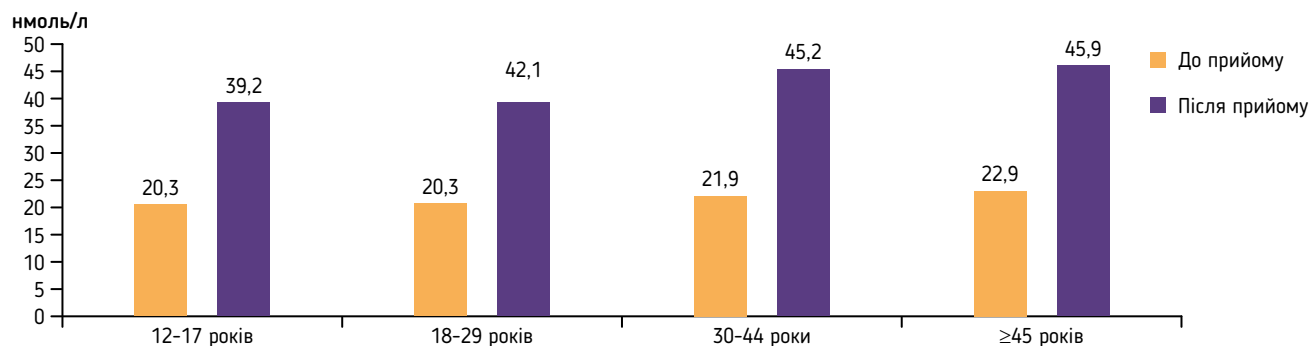


Рис. 5. Пацієнти з рівнем вітаміну D <30 нмоль/л

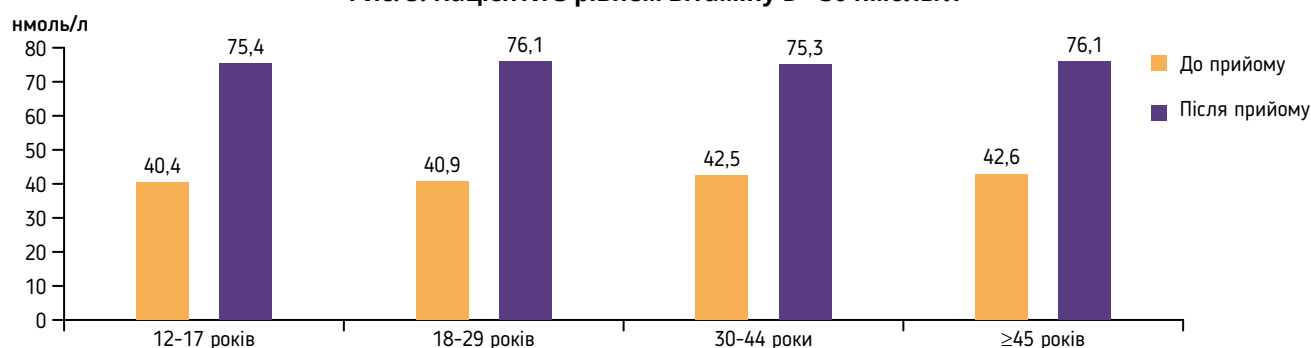


Рис. 6. Пацієнти з рівнем вітаміну D від 30 до <50 нмоль/л

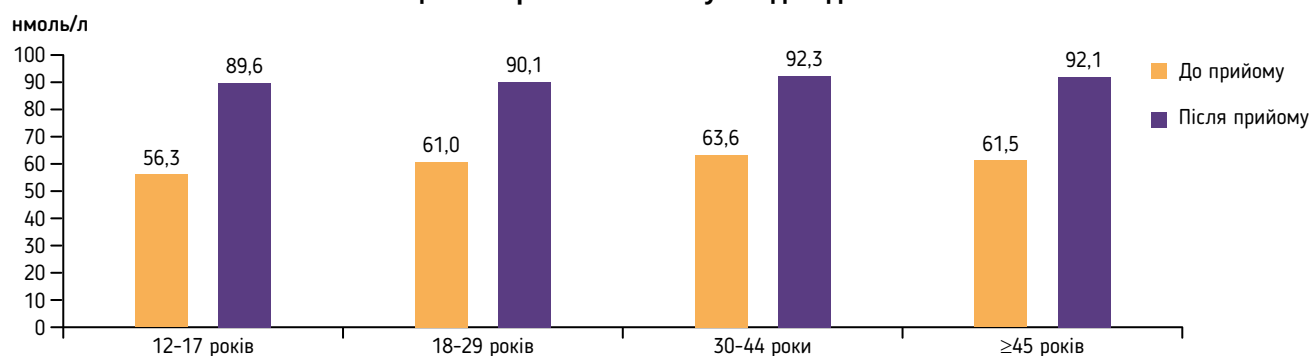


Рис. 7. Пацієнти з рівнем вітаміну D від 50 до <75 нмоль/л

Примітка. $p < 0,05$ для зміни від вихідного рівня в групі.

і амброзії (24%). Цей результат збігається з іншими дослідженнями, які проводилися в Україні [21].

Отримані нами результати свідчать про важливість оцінювання рівня вітаміну D у пацієнтів з АР. Дефіцит вітаміну D розглядають як причину посилення симптомів алергії в кількох дослідженнях [22]. Наше дослідження показало, що 93,5% пацієнтів з АР, обстежених в алергоцентрі, мали низький рівень вітаміну D. Наші висновки збігаються з результатами S. Puri та співавт., які повідомили про поширеність дефіциту вітаміну D на рівні >70% у всіх вікових групах пацієнтів [23]. Також багато досліджень демонструють знижений рівень 25(OH)D у плазмі крові пацієнтів з АР. А. Yenigun і співавт. повідомили у своєму дослідженні, що рівень вітаміну D у плазмі крові обстежених пацієнтів був нижчим у групі з АР, аніж у контрольній групі ($7,33 \pm 3,61$ проти $13,37 \pm 5,42$ нг/мл) [24].

Різні дослідження показували також низький рівень вітаміну D незалежно від віку, статі та географічного регіону [26]. У своєму дослідженні ми

також не побачили різниці між статями, але що стосується вікових категорій, то частіше відзначався виражений дефіцит 25(OH)D (<30 нмоль/л) у віковій категорії 30-44 роки. Можливо, це пов'язано з тим, що ця категорія пацієнтів більше перебуває в приміщенні, виконуючи роботу, та небагато часу проводить на свіжому повітрі, а ще активно використовує сонцезахисні засоби (табл. 2).

Іншим важливим спостереженням був зв'язок дефіциту вітаміну D з тяжкістю АР; це підтверджується в дослідженні A. Malik і співавт. [27], яке продемонструвало, що рівень вітаміну D корелював з тяжкістю хвороби. У нашому дослідженні 17 пацієнтів із серйозним дефіцитом вітаміну D (<30 нмоль/л) мали середній показник TNSS 11,33, натомість у пацієнтів з рівнем 25(OH)D від 30 до <50 нмоль/л середній показник TNSS становив $10,12 \pm 3,19$. Це підтверджує той факт, що знижений рівень вітаміну D зумовлює тяжкий перебіг АР. Пацієнти з помірним умістом 25(OH)D у крові (від 50 до <75 нмоль/л) мали середній показник TNSS $8,6 \pm 2,68$. Водночас

у пацієнтів, які не мали дефіциту вітаміну D, середні показники TNSS були $5,7 \pm 1,45$ (рис. 4).

Ефективна корекція дефіциту вітаміну D у пацієнтів з АР допомагає знизити тяжкість його перебігу. Останній метааналіз, який було опубліковано в червні 2024 року [28], свідчить про ефективність використання вітаміну D в комплексній терапії АР. У своєму дослідженні ми продемонстрували, що корекція дефіциту вітаміну D за допомогою дієтичної добавки Детрімаск® супроводжувалася достовірними позитивними змінами рівня 25(OH)D у сироватці крові. Зокрема, рівень вітаміну D достовірно підвищувався при його дефіциті з $20,3 \pm 2,07$ до $39,2 \pm 2,04$ нмоль/л ($p < 0,05$) у групі пацієнтів віком 12-17 років з дуже низьким рівнем 25(OH)D (< 30 нмоль/л). Ця тенденція зберігалася і в інших вікових категоріях з тим самим рівнем недостатності 25(OH)D: 18-29 років – із $20,7 \pm 1,45$ до $42,1 \pm 2,14$ нмоль/л, $p < 0,05$; 30-44 роки – з $21,9 \pm 2,05$ до $45,2 \pm 2,14$ нмоль/л, $p < 0,05$; ≥ 45 років – із $22,9 \pm 1,56$ до $45,9 \pm 1,14$ нмоль/л, $p < 0,05$. Оскільки в цих групах рівень не досяг оптимальних показників, пацієнтам було рекомендовано продовжити вживання Детрімаск® у дозуванні 2000 МО/добу. Важливою також є тенденція до зростання рівня вітаміну D до оптимального його значення в сироватці крові (75 нмоль/л) в інших групах, тому їм запропоновано продовжити прийом Детрімаск® у дозуванні 800-1000 МО/добу.

Дослідження проводилося з листопада по лютий – це період часу, коли вплив сонячного світла

відносно низький. Рівень вітаміну D змінюється в різні пори року: восени, взимку та навесні він зазвичай є нижчим, аніж улітку. Додаткове споживання вітаміну D пацієнтами з АР може бути ефективним способом полегшення перебігу хвороби та покращення якості життя пацієнта. Тому потрібні подальші дослідження кореляції між перебігом АР і рівнями вітаміну D у різні пори року.

ВИСНОВКИ



- Дефіцит вітаміну D у пацієнтів з АР на сьогодні є актуальною проблемою, на яку потрібно звертати увагу.
- Зниження рівня вітаміну D корелює з тяжкістю перебігу АР, тому своєчасна корекція дефіциту чи нестачі вітаміну D або запобігання їх розвитку можуть полегшити симптоми хвороби.
- Вживання дієтичної добавки Детрімаск® сприяє достатньому надходженню холекальциферолу до організму, що важливо для корекції дефіциту вітаміну D. Варто зазначити, що холекальциферол у капсулах Детрімаск® 1000, Детрімаск® 2000 та Детрімаск® 4000 розчинений у цінній сафлоровій олії, котра забезпечує підвищення біодоступності холекальциферолу. Також важливо зауважити, що капсули дуже маленького розміру, а тому пацієнтам зручно їх ковтати.

Література

1. Savouré M., Bousquet J., et al. Worldwide prevalence of rhinitis in adults: a review of definitions and temporal evolution. *Clin. Transl. Allergy*. 2022; e12130.
2. Berger W.E. Overview of allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003; 90 (Suppl. 3): 7-12. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61653-5.
3. Global strategy for asthma management and prevention. Global initiative for asthma (GINA). Available at: <http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp?11=2&12=1&intld=60>.
4. Поворознюк В.В., Балацька Н.І. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку. *Біль. Сузлоби. Хребет*. 2012; 4 (8).
5. Mirzakhani H., Al-Garawi A., Weiss S.T., et al. Vitamin D and the development of allergic diseases: how important is it? *Clin. Exp. Allergy*. 2015 Jan; 45 (1): 114-125.
6. Hui-Qin Tian, Lei Cheng. The role of vitamin D in allergic rhinitis. *Asia Pac. Allergy* 2017; 7: 65-73.
7. Zhang P., Xu Q., Zhu R. Vitamin D and allergic diseases. *Front. Immunol.* 2024; 15: 1420883. doi: 10.3389/fimmu.2024.1420883.
8. Sadeghi K., Wessner B., Laggner U., et al. Vitamin D₃ downregulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *European Journal of Immunology*. 2006; 36 (2): 361-370.
9. Adams J.S., Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Clinical Practice: Endocrinology & Metabolism*. 2008; 4 (2): 80-90.
10. Khoo A.L., Chai L.Y., et al. Regulation of cytokine responses by seasonality of vitamin D status in healthy individuals. *Clinical and Experimental Immunology*. 2011; 164 (1): 72-79.
11. Chambers E.S., Hawrylowicz C.M. The impact of vitamin D on regulatory T cells. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2011; 11 (1): 29-36.
12. Bunyavanich S., Rifas-Shiman S.L., Platts-Mills T.A., et al. Prenatal, perinatal, and childhood vitamin D exposure and their association with childhood allergic rhinitis and allergic sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (4): 1063-1070.e2.
13. Arshi S., Ghalebaghi B., Kamrava S.K., Aminlou M. Vitamin D serum levels in allergic rhinitis: any difference from normal population? *Asia Pac. Allergy*. 2012; 2: 45-48. doi: 10.5415/apallergy.2012.2.1.45.
14. Mai X.M., Chen Y., Camargo C.A. Jr., Langhammer A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and self-reported allergic rhinitis in Norwegian adults – the HUNT study. *Allergy*. 2014; 69: 488-493. doi: 10.1111/all.12365.
15. Holick M.F., Biancuzzo R.M., Chen T.C., et al. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008; 93 (3): 677-681.
16. Lehmann U., Hirche F., Stangl G.I., Hinz K., Westphal S., Dierkes J. Bioavailability of vitamin D(2) and D(3) in healthy volunteers, a randomized placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98 (11): 4339-4345.
17. Bousquet J., Toumi M., Sousa-Pinto B., et al. The Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) approach of value-added medicines: as-needed treatment in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022 Nov; 10 (11): 2878-2888. doi: 10.1016/j.jaip.2022.07.020. Epub 2022 Aug 4.
18. Pludowski P., Tokacs L., Boyanov M., et al. Clinical practice in the prevention, diagnosis and treatment of vitamin D deficiency: a Central and Eastern European expert consensus statement. *Nutrients*. 2022; 14: 1483. doi: 10.3390/nu14071483.
19. Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2024; 16: 270. doi: 10.3390/nu16020270.
20. Ellis A.K., et al. The Allergic Rhinitis – Clinical Investigator Collaborative (AR-CIC): nasal allergen challenge protocol optimization for studying AR pathophysiology and evaluating novel therapies. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2015; 11: 16.
21. Rodinkova V., Yuriev S., Chopyak V. Molecular data of pollen sensitization corresponds with pollen spectrum of Ukraine. *Allergy*. 2011; 74 (Suppl.106): 41. doi: 10.1111/all.13957.
22. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2012; 71: 50-61. doi: 10.1017/S0029665111001650.
23. Puri S., Marwaha R.K., Agarwal N., Tandon N., Agarwal R., Grewal K., et al. Vitamin D status of apparently healthy schoolgirls from two different socioeconomic strata in Delhi: relation to nutrition and lifestyle. *British Journal of Nutrition*. 2008; 99: 876-882.
24. Yenigun A., Dadaci Z., Oncel M. Plasma vitamin D levels of patients with allergic rhino-conjunctivitis with positive skin prick test. *The American Journal of Rhinology & Allergy*. 2015; 29: e46-e49.
25. Wang Y., Zhu J., DeLuca H.F. Where is the vitamin D receptor? *Biochem. Biophys.* 2012; 523: 123-133. doi: 10.1016/j.abb.2012.04.001.
26. Van Schoor N.M., Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25: 671-680. doi: 10.1016/j.beem.2011.06.007.
27. Malik A., Menon B., Yusuf Dar., et al. Placebo controlled trial of vitamin D supplementation in allergic rhinitis. *European Respiratory Journal*. 2015; 46 (Suppl. 59): PA2559.
28. Sogono P.G., Andaya A.G. The clinical efficacy of vitamin D supplementation for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *PJAAI*. 2024; 24 (1).