

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1400>

## Витамин D при хронической спонтанной крапивнице: поиск алгоритмов для персонализированной терапии

© И.В. Кукес<sup>1</sup>, Е.Ю. Борзова<sup>2</sup>, Н.М. Ненашева<sup>3</sup>, Д.А. Сычев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов; г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; г. Москва, Российская Федерация

В настоящее время большой интерес к витамину D объясняется его участием в регуляции многих метаболических процессов, а его дефицит ассоциирован с развитием различных заболеваний. Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) – сложное заболевание, существенно снижающее качество жизни пациентов. Несмотря на существующую стратегию медикаментозного контроля заболевания, лечение не всегда бывает достаточно эффективным. На сегодняшний день существует много данных о влиянии дефицита витамина D на тяжесть течения ХСК. В связи с этим перспективным направлением для лечения ХСК является не только изучение терапевтических схем применения витамина D, но и изучение генетической вариабельности участников метаболизма витамина D, влияющих на колебания его уровня в организме.

Поиск новых алгоритмов поможет индивидуализировать лечение пациентов с ХСК путем персонализации терапевтических схем у пациентов. При этом внимание должно уделяться не только рецептору и белку, связывающему витамин D, но и изоферментам системы P450, играющим ключевую роль в его метаболизме.

**Ключевые слова:** витамин D; хроническая спонтанная крапивница; персонализированная медицина; дефицит витамина D; полиморфизмы; CYP; P450; колекальциферол; аллергические заболевания; фармакогенетика

*Для цитирования:* Кукес И.В., Борзова Е.Ю., Ненашева Н.М., Сычев Д.А. Витамин D при хронической спонтанной крапивнице: поиск алгоритмов для персонализированной терапии // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 95–101. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1400>

## Vitamin D and chronic spontaneous urticaria: searching for algorithms of personalized therapy

© I.V. Kukes<sup>1</sup>, E.Yu. Borzova<sup>2</sup>, N.M. Nenasheva<sup>3</sup>, D.A. Sychev<sup>3</sup>

<sup>1</sup> International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists; Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Moscow, Russian Federation

Today, we can see a great interest in vitamin D because it participates in the regulation of many metabolic processes, and its deficiency is associated with the development of various diseases. Chronic spontaneous urticaria (CSU) is the disease that affects the quality of patient's life, and the existing strategy of patient management is not always sufficiently effective. Nowadays, there is enough information about the role of vitamin D deficiency and the severity of CSU. That is why it is important to study not only therapeutic schemes, but also a role of genetic variability that may have an impact on vitamin D levels.

### Для корреспонденции

Кукес Илья Владимирович  
Российская Федерация, 109147, г. Москва,  
Малая Калитниковская ул., д. 2, корп. 1.  
E-mail: [ilyakukes@gmail.com](mailto:ilyakukes@gmail.com)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1449-8711>

### For correspondence

Ilya V. Kukes  
2/1, st. M. Kalitnikovskaya, Moscow, 109147,  
Russian Federation.  
E-mail: [ilyakukes@gmail.com](mailto:ilyakukes@gmail.com)  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1449-8711>

Статья поступила 06.10.2020 г.

Received: 06.10.2020.

Принята к печати 02.11.2020 г.

Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации  
Е.С. Феденко

Such studies will help to personalize the treatment schemes for patients with CSU. At the same time, the focus of these studies should be not only on the receptor and vitamin D binding protein, but also on P450 system, which plays a key role in the vitamin D metabolism.

**Keywords:** vitamin D; chronic spontaneous urticaria; personalized medicine; vitamin D deficiency; polymorphisms; CYP; P450; cholecalciferol; allergic diseases; pharmacogenetics

**For citation:** Kukes IV, Borzova EYu, Nenasheva NM, Sychev DA. Vitamin D and chronic spontaneous urticaria: searching for algorithms of personalized therapy. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):95–101.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1400>

## Введение

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) является гетерогенным заболеванием, характеризует ежедневным (или почти ежедневным) появлением преходящих (обычно <24 ч) волдырей и/или ангиоотечков на протяжении >6 нед вследствие известных или неизвестных причин [1].

Установлено, что у 33–67% пациентов ХСК проявляется уртикарной сыпью и ангионевротическим отеком, при этом 29–65% пациентов имеют только проявления крапивницы, а 1–13% пациентов встречаются только с ангионевротическим отеком [1]. Для установления числа пациентов на территории России требуется проведение масштабных эпидемиологических исследований.

В декабре 2016 г. в университете Шарите в Берлине в ходе Третьего GA<sup>2</sup>LEN Всемирного форума крапивницы (GUF2016), в котором участвовали свыше 300 специалистов более чем из 50 стран мира, проведен пересмотр международных согласительных документов (клинических рекомендаций) по диагностике и лечению крапивницы, которые опубликованы в 2018 г. Согласно представленному в рекомендациях алгоритму, предусматривается применение неседативных антигистаминных препаратов в стандартных (1-я линия) и высоких дозах (2-я линия), терапия моноклональными анти-IgE антителами (3-я линия), при неэффективности которой рекомендовано применение циклоспорина (4-я линия) [1]. Как и в предыдущей редакции согласительных документов, при обострении ХСК допускается краткосрочное применение глюкокортикостероидов (ГКС) в течение 7–10 дней на любом этапе терапии. Ступенчатая терапия ХК представлена и в современных отечественных клинических рекомендациях Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), Российского общества дерматовенерологов и косметологов и Союза педиатров России [2].

Несмотря на значительные достижения в терапии ХСК за последнее десятилетие, остаются нерешенными некоторые вопросы. Во-первых, представляется актуальным изучение предикторов

эффективности и безопасности антигистаминных препаратов в дозах, превышающих оговоренные инструкцией по медицинскому применению этих лекарственных средств. Во-вторых, важным вопросом остается поиск предикторов эффективности терапии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), например омализумаба у пациентов с ХСК.

Кроме того, токсичность циклоспорина диктует необходимость поиска более безопасных терапевтических средств. С внедрением высокотехнологичной и дорогостоящей терапии ГИБП при ХСК особую актуальность приобрели также фармакоэкономические аспекты терапии в связи с высокими экономическими затратами как пациентов, так и системы здравоохранения в целом. Решение данных вопросов позволит персонализировать терапию пациентам с ХСК, оптимизировать эффективность терапии и использование ресурсов здравоохранения.

## Витамин D у пациентов с хронической крапивницей

В настоящее время в международных клинических рекомендациях присутствует информация о витамине D как компоненте базовой медикаментозной терапии ХСК. Это обусловлено появившимися в последние годы результатами исследований, демонстрирующими эффективность витамина D при ХСК, при этом отмечен высокий профиль безопасности такой терапии [3]. С учетом новых вызовов для мирового и отечественного здравоохранения в современных экономических условиях представляется особенно актуальным критический анализ доказательств эффективности терапии витамином D при ХСК.

В мире предполагается 1 млрд лиц с дефицитом витамина D, что указывает на особую актуальность дефицита витамина D как проблемы общественного мирового здоровья [4]. В том числе дефицит витамина D распространен у пациентов с ХСК, что может влиять в итоге на особенности клинического течения данного заболевания.

Изучение влияния и алгоритмов коррекции дефицита витамина D на течение ХСК открывает перспективы для реализации принципов предиктивной медицины у пациентов с ХСК в сочетании с дефицитом витамина D. В международной литературе имеются исследования, результаты которых демонстрируют клиническую эффективность как обычно рекомендованного режима дозирования, так и различных курсов фармакотерапии витамином D. Так, 20 пациентам с ХК и дефицитом витамина D (ниже 10 нг/мл) проводили 8-недельный курс по 50 000 МЕ витамина D в неделю после предварительного трехмесячного курса лечения противогистаминными препаратами [5]. Результатом стало улучшение состояния пациентов на 55% по международной стандартизированной шкале оценки – шкала тяжести крапивницы (*Urticaria Severity Score* – USS).

В другом исследовании [6] пациентам к стандартной фармакотерапии добавляли терапию витамином D по 300 000 МЕ/мес на протяжении 12 мес, если его исходный уровень в плазме составлял менее 30 мг/л (30 нг/мл). При этом дефицит витамина D отмечался у 98% пациентов. В результате на фоне приема витамина D, согласно шкале UAS 4, улучшение отмечалось с 21 до 6 баллов, а по шкале CU-Q2oL – с 38 до 10,8 балла.

Отмечена зависимость от дозы эффективность курсового применения витамина D. Так, 58-летний пациент с ХК на протяжении 4 мес имел тяжелое течение данного заболевания [7]. Ему были назначены фексофенадин и витамин D<sub>3</sub> в дозировке 400 МЕ в день при исходном уровне витамина D в плазме крови 4,7 нг/мл. На фоне 2-месячного применения витамина D в данной дозировке симптомы ХК сохранялись, в связи с чем дозировка была увеличена до 2000 МЕ в день. К 4-му месяцу лечения уровень витамина D стал 65 нг/мл, а симптомы ХК за это время больше не проявлялись.

Помимо отдельного клинического случая подобный эффект продемонстрирован в исследовании с 42 пациентами с ХК, которые были рандомизированы на 2 группы: в одной из них режим дозирования витамина D составил 4000 МЕ в день, в другой – 600 МЕ в день [8]. Длительность лечения в обеих группах составляла 12 нед, базисная терапия в обеих группах состояла из цетиризина, ранитидина и монтелукаста, а оценка эффективности лечения к 12-й неделе проводилась по шкале USS. В результате в первую неделю терапии в обеих группах пациентов отмечено улучшение состояния на 33% по шкале USS, а к 12-й неделе улучшение отмечено еще на 40% по шкале USS, но только в группе, в которой дозировка витамина D составляла 4000 МЕ в день. Эти исследования также отражают возможность и высокую актуальность комбинирования витамина D со стандартной фармакотерапией у пациентов с ХК.

В некоторых исследованиях оценивалась сравнительная эффективность лечения витамином D в качестве монотерапии и в комбинации с антигистаминными препаратами и кортикостероидами, а также этими препаратами, но без витамина D. Так, 192 пациента с умеренной и тяжелой ХК были рандомизированы на три группы в зависимости от описанной схемы фармакотерапии, а оценка результата лечения проводилась по нескольким шкалам – VAS, 5D-Score [9]. Также оценивался исходный уровень витамина D и его уровень после проведенного лечения. Витамин D<sub>3</sub> назначался по схеме 60 000 МЕ в неделю в течение 4 нед, в группе комбинированного лечения пациенты получали дополнительно гидроксизин 25 мг/день и дефлазакорт 6 мг/день на протяжении 6 нед. Эти же препараты назначались и в группе без витамина D.

В результате лечения уровень витамина D увеличился в большей степени при монотерапии витамином D, чем при применении в комбинации с антигистаминными препаратами и кортикостероидами. Однако клиническая эффективность была выше в группе с комбинированным лечением: по шкале VAS зафиксировано улучшение с 6,7 до 5,2 и с 6,6 до 1,9 балла, а по шкале 5D-Score – с 14,5 до 12,06 и с 13,9 до 5 баллов у пациентов, получавших монотерапию витамином D и комбинированное лечение соответственно. Исследователями отмечена большая клиническая эффективность при добавлении витамина D, чем при его отсутствии, так как изменения в группе без витамина D по VAS были всего с 6,6 до 3,3 балла, а по 5D-Score – с 13,9 до 8,1 балла.

### **Коррекция уровня витамина D и нерешенные вопросы у пациентов с ХК**

Результаты описанных выше исследований демонстрируют высокую значимость оценки состояния путей биотрансформации витамина D у пациентов с ХК не только за счет роли отдельных метаболитов витамина D в иммунных реакциях, но и за счет потенцирования действия других лекарственных средств, метаболизирующихся также через систему цитохрома P450.

Согласно отечественным клиническим рекомендациям [2], скрининговые исследования с целью выявления уровней витамина D рекомендованы только пациентам при наличии факторов риска его дефицита, к которым относятся заболевания костей, возраст (<60 лет), ожирение (ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup>), беременность и кормление грудью, гестационный сахарный диабет, минимальное пребывание на солнце, дети и взрослые с темным оттенком кожи, хроническая болезнь почек, печеночная недостаточность, синдромы мальабсорбции, гранулематозные заболевания, прием некоторых ле-

карственных препаратов (глюкокортикостероиды, антиретровирусные, противогрибковые, противоэпилептические препараты, холестирамин) [10].

В России для лечения дефицита витамина D рекомендуется колекальциферол ( $D_3$ ), тогда как для профилактики дефицита витамина D рекомендуются колекальциферол ( $D_3$ ) и эргокальциферол ( $D_2$ ). Для лечения дефицита витамина D (при уровне  $25(OH)D$  менее 20 нг/мл) у взрослых рекомендуется применение суммарной насыщающей дозы кальциферола 400 000 МЕ [11].

Рекомендуемая суточная доза витамина D для профилактики варьирует в зависимости от возраста пациента, уровня дефицита витамина D, сопутствующей патологии и наличия беременности. Пациентам в возрасте от 18 до 50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуют не менее 600–800 МЕ в сутки, тогда как пациентам старше 50 лет – не менее 800–1000 МЕ в сутки. Для профилактики дефицита витамина D при беременности или лактации рекомендуют не менее 800–1200 МЕ в сутки. Для поддержания уровня  $25(OH)D$  более 30 нг/мл может потребоваться суточная доза витамина D не менее 1500–2000 МЕ [10].

При ХСК целесообразность биохимического скрининга витамина D требует дальнейшего изучения в масштабных исследованиях, в том числе и в России. Коррекция дефицита витамина D у пациентов с ХСК проводится согласно отечественным клиническим рекомендациям.

### Метаболизм витамина D и влияние генетической variability

Особое значение в метаболизме разных форм витамина D играют его рецепторы (VDR), специализированные белки (VDBP), а также изоферменты системы P450: CYP2R1, CYP27A1 и CYP27B1, катаболический цитохром P450 CYP24A1, который играет важнейшую роль в метаболизме 25-гидроксивитамина  $D_3$  [ $25(OH)D_3$ ] и  $1\beta$ ,  $25(OH)_2D_3$  посредством гидроксирования боковой цепи [12].

Недавно был открыт возможный альтернативный путь метаболизма витамина D через систему цитохрома P450, а именно за счет активности изофермента CYP11A [13]. CYP11A1 может гидроксировать боковую цепь витамина  $D_3$  на атомах углерода 17, 20, 22 и 23 для получения по меньшей мере 10 метаболитов –  $20(OH)D_3$ ,  $20, 23(OH)_2D_3$ ,  $20, 22(OH)_2D_3$ ,  $17, 20(OH)_2D_3$  и  $17, 20, 23(OH)_3D_3$ , которые являются основными активными продуктами. Однако важно учитывать, что CYP11A1 не связан с метаболизмом клинически значимого  $25(OH)D_3$ . Схема каскада метаболизма витамина D представлена на рисунке.

Генетическая variability может влиять как на удлинение, так и на укорочение периода полу-

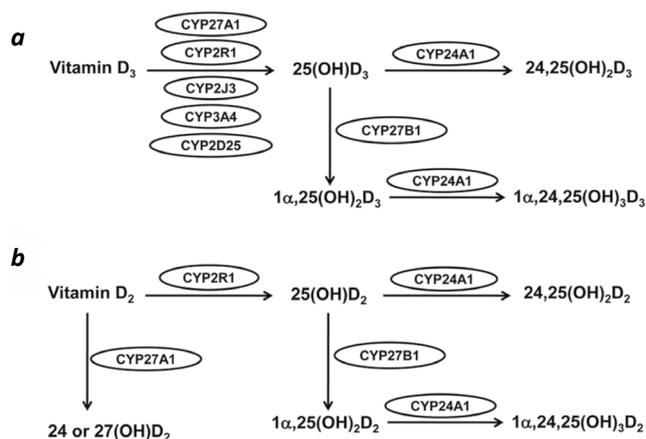


Рисунок. Метаболизм витамина  $D_3$  (a) и  $D_2$  (b) с участием различных ферментов цитохрома P450 (CYP) [3]

выведения витамина D [14–18], при этом на период полувыведения не влияет длительность приема активных метаболитов витамина D.

Выделяют следующие полиморфизмы: CYP2R1, DHCR7, CYP3A4, CYP27A1, DBP, LRP2, CUB, CYP27B1, CYP24A1, VDR и RXRA. С уровнем метаболита  $25(OH)D$  ассоциированы полиморфизмы DBP, CYP2R1 и DHCR7 [18].

Два масштабных геномных исследования (GWAS) подтвердили ассоциацию генетических вариантов генов *CYP21R1*, *7-DHCR*, *CYP24A1* и витамин D-связывающего белка (GC) с уровнем метаболита  $25(OH)D$  в периферической крови. Результаты метаанализа продемонстрировали взаимосвязь уровня  $25(OH)$ -гидроксивитамина D с локусами вблизи генов, кодирующих витамин D-связывающий белок (GC), 7-дегидрохолестерол редукасу (DHCR7), 25 гидролазу (CYP2R1) и 24-гидролазу (CYP24A1). Однако исследования, изучающие гены-кандидаты, имеют противоречивые результаты, некоторые из них указывают на ассоциацию  $25(OH)D$  с локусами, расположенными вблизи генов, кодирующих фермент гормональной активации витамина D (CYP27B1). Таким образом, variability уровня метаболита  $25(OH)D$  объясняется генетической variability [19].

Учитывая, что витамин D является продуктом биотрансформации посредством в том числе системы цитохрома P450, необходимо рассмотреть и путь метаболизма витамина D, который состоит из двух изоформ – витамина  $D_2$  и витамина  $D_3$ .

Хотя  $25(OH)D_3$  является основной циркулирующей формой витамина  $D_3$ , он должен быть далее окислен в положении  $1\alpha$  ферментом CYP27B1 до  $1\alpha, 25$ -дигидроксивитамина  $D_3$  ( $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ ), чтобы стать полностью активным для регуляции транскрипции генов и функции клеток.

$1\alpha, 25(OH)_2D_3$  инициирует или подавляет транскрипцию гена путем связывания с рецептором

витамина D (VDR). Связывание с VDR вызывает гетеродимеризацию VDR с рецептором ретиноида X (RXR). Затем гетеродимер транслоцируется в ядро, где комплекс связывается с элементами ответа витамина D и изменяет транскрипцию гена. В дополнение к этому классическому пути контроля функции клеток было предложено несколько «негеномных» путей клеточной регуляции с участием внеядерных  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  и множественных факторов роста.

CYP3A4 считается наиболее важным из семейства ферментов цитохрома P450, метаболизирующего множество лекарственных средств, что в значительной степени способствует их клиренсу и метаболической биотрансформации. CYP3A4 главным образом экспрессируется в печени и тонком кишечнике, и несколько факторов транскрипции регулируют его экспрессию. Транскрипция CYP3A4 индуцируется  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  посредством связывания гетеродимера лиганда VDR-RXR с тем же самым проксимальным ER6 (–169/–152), дистальным DR3 (–7733/–7719) и DR4 (–7618/–7603), к которым прикрепляется комплекс лиганд-PXR-RXR.

В перспективе представляется актуальной разработка персонализированных подходов к коррекции дефицита витамина D у пациентов с ХСК с учетом индивидуальных особенностей метаболизма. Для развития принципов персонализированной коррекции витамина D у пациентов с ХСК необходимо не только подобрать оптимальный режим дозирования витамина D, но также оценить роль генетической вариабельности отдельных путей биотрансформации витамина D, влияющих на накопление и дальнейшее поддержание его уровня в организме, а значит, и влияющих на характеристики локального и системного воспаления при ХСК.

Первые работы по изучению роли однонуклеотидных полиморфизмов гена рецептора витамина D и белка, связывающего витамин D, при ХСК показали, что гомозиготный AA-генотип рецептора витамина D rs1544410 достоверно ассоциирован с прогрессированием ХСК при сравнении с GA-генотипом (ОШ 4,34; 95% CI 1,7331–10,8852) [20].

Однако до сих пор нет четких данных о роли полиморфизмов генов изоферментов, участвующих в метаболизме витамина D, и их влиянии на течение ХСК. Это определяет актуальность дальнейших исследований в данном направлении, особенно в российской популяции.

Таким образом, необходимы генетические и биохимические исследования путей биотрансформации витамина D у пациентов с ХСК как для оценки роли отдельных метаболитов витамина D в иммунологических процессах, лежащих в основе патогенеза ХСК, так и для изучения потенцирования действия других лекарственных средств, метаболизирующихся также через систему цитохрома P450.

## Заключение

Современные данные указывают на более высокую частоту дефицита витамина D при ХСК, хотя точные механизмы данной взаимосвязи остаются неизученными.

Коррекция дефицита витамина D при ХСК может благоприятно влиять на тяжесть и степень контроля над симптомами заболевания, однако требуются масштабные рандомизированные исследования для получения доказательств влияния витамина D на симптомы и биомаркеры воспаления при ХСК.

В клинической практике персонализация протоколов терапии дефицита витамина D у пациентов с ХСК, осуществляемая с учетом индивидуальных особенностей путей биотрансформации, позволит повысить качество жизни пациентов, эффективность проводимой терапии и оптимизировать стоимость лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73. N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
- Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических Иммунологов. *Крапивница: Клинические рекомендации (проект)*. М., 2019.
- Heaney R.P. Vitamin D: criteria for safety and efficacy // *Nutr Rev*. 2008. Vol. 66. N 10(Suppl 2). P. S178–S181. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00102.x
- Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N Engl J Med*. 2007. Vol. 357. N 3. P. 266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553
- Ariaee N., Zarei S., Mohamadi M., Jabbari F. Amelioration of patients with chronic spontaneous urticaria in treatment with vitamin D supplement // *Clin Mol Allergy*. 2017. Vol. 15. P. 22. doi: 10.1186/s12948-017-0078-z
- Topal O., Kocaturk E., Gungor S., et al. Does replacement of vitamin D reduce the symptom scores and improve quality of life in patients with chronic urticaria? // *J Dermatol Treat*. 2016. Vol. 27. N 2. P. 163–166. doi: 10.3109/09546634.2015.1079297
- Sindher S.B., Jariwala S.P., Gilbert J., Rosenstreich D.L. Resolution of chronic urticaria coincident with vitamin D supplementation // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012. Vol. 109. N 5. P. 359–360. doi: 10.1016/j.anai.2012.07.025
- Rorie A., Goldner W.S., Lyden E., Poole J.A. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014. Vol. 112. N 4. P. 376–382. doi: 10.1016/j.anai.2014.01.010
- Rasool R., Masoodi K.Z., Shera I.A., et al. Chronic urticaria merits serum vitamin D evaluation and supplementation; a randomized case control study // *World Allergy Organ J*. 2015. Vol. 8. N 1. P. 15. doi: 10.1186/s40413-015-0066-z
- Луговая Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и соавт. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии*. 2016. Т. 62. № 4. С. 60–84.
- Российская ассоциация эндокринологов, Министерство здравоохранения Российской Федерации. *Дефицит витамина D у взрослых: Клинические рекомендации*. М., 2016.
- Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity // *Am J Clin Nutr*. 2008. Vol. 88. N 2. P. 582S–586S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.582S
- Slominski A.T., Kim T.K., Li W., et al. The role of CYP11A1 in the production of vitamin D metabolites and their role in the

- regulation of epidermal functions // *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014. Vol. 144(Pt A). P. 28–39. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.012
14. Gray R.W., Weber H.P., Dominguez J.H., Lemann J., Jr. The metabolism of vitamin D<sub>3</sub> and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in normal and anephric humans // *J Clin Endocrinol Metab*. 1974. Vol. 39. N 6. P. 1045–1056. doi: 10.1210/jcem-39-6-1045
  15. Smith J.E., Goodman D.S. The turnover and transport of vitamin D and a polar metabolite with the properties of 25-hydroxycholecalciferol in human plasma // *J Clin Invest*. 1971. Vol. 50. N 10. P. 2159–2167. doi: 10.1172/JCI106710
  16. Vicchio D., Yergey A., O'Brien K., et al. Quantification and kinetics of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> by isotope dilution liquid chromatography/thermospray mass spectrometry // *Biol Mass Spectrom*. 1993. Vol. 22. N 1. P. 53–58. doi: 10.1002/bms.1200220107
  17. Jones K.S., Schoenmakers I., Bluck L.J., et al. Plasma appearance and disappearance of an oral dose of 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> in healthy adults // *Br J Nutr*. 2012. Vol. 107. N 8. P. 1128–1137. doi: 10.1017/S0007114511004132
  18. Jones K.S., Assar S., Harnpanich D., et al. 25(OH)D<sub>2</sub> half-life is shorter than 25(OH)D<sub>3</sub> half-life and is influenced by DBP concentration and genotype // *J Clin Endocrinol Metab*. 2014. Vol. 99. N 9. P. 3373–3381. doi: 10.1210/jc.2014-1714
  19. Berry D., Hyppönen E. Determinants of vitamin D status: focus on genetic variations // *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011. Vol. 20. N 4. P. 331–336. doi: 10.1097/MNH.0b013e328346d6ba
  20. Nasiri-Kalmarzi R., Abdi M., Hosseini J., et al. Evaluation of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> pathway in patients with chronic urticaria // *QJM*. 2018. Vol. 111. N 3. P. 161–169. doi: 10.1093/qjmed/hcx223
7. Sindher SB, Jariwala SP, Gilbert J, Rosenstreich DL. Resolution of chronic urticaria coincident with vitamin D supplementation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(5):359–360. doi: 10.1016/j.anai.2012.07.025
8. Rorie A, Goldner WS, Lyden E, Poole JA. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(4):376–382. doi: 10.1016/j.anai.2014.01.010
  9. Rasool R, Masoodi KZ, Shera IA, et al. Chronic urticaria merits serum vitamin D evaluation and supplementation; a randomized case control study. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):15. doi: 10.1186/s40413-015-0066-z
  10. Pigarova EA, Rozhinskaya LYa, Belaya ZhE, et al. Clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of endocrinology*. 2016;62(4):60–84. (In Russ.).
  11. Russian Association of Endocrinologists, Ministry of Health of the Russian Federation. *Vitamin D Deficiency in Adults: Clinical Guidelines*. Moscow; 2016. (In Russ.).
  12. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):582S–586S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.582S
  13. Slominski AT, Kim TK, Li W, et al. The role of CYP11A1 in the production of vitamin D metabolites and their role in the regulation of epidermal functions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144(Pt A):28–39. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.012
  14. Gray RW, Weber HP, Dominguez JH, Lemann J, Jr. The metabolism of vitamin D<sub>3</sub> and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in normal and anephric humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974;39(6):1045–1056. doi: 10.1210/jcem-39-6-1045
  15. Smith JE, Goodman DS. The turnover and transport of vitamin D and a polar metabolite with the properties of 25-hydroxycholecalciferol in human plasma. *J Clin Invest*. 1971;50(10):2159–2167. doi: 10.1172/JCI106710
  16. Vicchio D, Yergey A, O'Brien K, et al. Quantification and kinetics of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> by isotope dilution liquid chromatography/thermospray mass spectrometry. *Biol Mass Spectrom*. 1993;22(1):53–58. doi: 10.1002/bms.1200220107
  17. Jones KS, Schoenmakers I, Bluck LJ, et al. Plasma appearance and disappearance of an oral dose of 25-hydroxyvitamin D<sub>2</sub> in healthy adults. *Br J Nutr*. 2012;107(8):1128–1137. doi: 10.1017/S0007114511004132
  18. Jones KS, Assar S, Harnpanich D, et al. 25(OH)D<sub>2</sub> half-life is shorter than 25(OH)D<sub>3</sub> half-life and is influenced by DBP concentration and genotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3373–3381. doi: 10.1210/jc.2014-1714
  19. Berry D, Hyppönen E. Determinants of vitamin D status: focus on genetic variations. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(4):331–336. doi: 10.1097/MNH.0b013e328346d6ba
  20. Nasiri-Kalmarzi R, Abdi M, Hosseini J, et al. Evaluation of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> pathway in patients with chronic urticaria. *QJM*. 2018;111(3):161–169. doi: 10.1093/qjmed/hcx223

## REFERENCES

## Информация об авторах / Information about the authors

**Кукес Илья Владимирович**, руководитель научно-клинического отдела, АНО «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», кандидат медицинских наук.

Адрес: Российская Федерация, 109147, г. Москва, ул. Малая Калитниковская, д. 2, корп. 1.  
E-mail: [ilyakukes@gmail.com](mailto:ilyakukes@gmail.com)  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1449-8711>

**Борзова Елена Юрьевна**, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор.

**Ilya V. Kukes**, Head of the Scientific and Clinical Department, International Association of Clinical Pharmacologists and Pharmacists, PhD.

Address: 2/1, st. M. Kalitnikovskaya, Moscow, 109147, Russian Federation.  
E-mail: [ilyakukes@gmail.com](mailto:ilyakukes@gmail.com)  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1449-8711>

**Elena Yu. Borzova**, Professor at the Department of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), MD, PhD, Professor.  
Address: 4 building, 2, st. Bolshaya Pirogovskaya, Moscow, 119991, Russian Federation.

Адрес: Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4.  
E-mail: [eborzova@gmail.com](mailto:eborzova@gmail.com)  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5006-1480>

**Ненашева Наталья Михайловна**, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», доктор медицинских наук, профессор.  
Адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.  
E-mail: [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

**Сычев Дмитрий Алексеевич**, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН.  
Адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.  
E-mail: [dimasychev@mail.ru](mailto:dimasychev@mail.ru)  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

E-mail: [eborzova@gmail.com](mailto:eborzova@gmail.com)  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5006-1480>

**Natalya M. Nenasheva**, Head of the Department of Allergology and Immunology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, MD, PhD, Professor.  
Address: 2/1, st. Barrikadnaya, building 1, Moscow, 125993, Russian Federation.  
E-mail: [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

**Dmitriy A. Sychev**, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, MD, PhD, Professor.  
Address: 2/1, st. Barrikadnaya, building 1, Moscow, 125993, Russian Federation.  
E-mail: [dimasychev@mail.ru](mailto:dimasychev@mail.ru)  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

#### Участие авторов

Сбор и обработка материала – Кулес И.В., Борзова Е.Ю., Ненашева Н.М., Сычев Д.А. Написание текста – Кулес И.В., Борзова Е.Ю., Ненашева Н.М., Сычев Д.А. Редактирование – Ненашева Н.М.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Author contributions

I.V. Kukes, E.Yu. Borzova, N.M. Nenasheva, D.A. Sychev – data collection and interpretation. I.V. Kukes, E.Yu. Borzova, N.M. Nenasheva, D.A. Sychev – text writing. N.M. Nenasheva – editing of the draft of the manuscript.

All authors made a significant contribution to the manuscript preparation and approved it before the publication.

#### Funding information

Authors declare no funding.

#### Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose in relation to this article.