

# Современный взгляд на гомеостаз кальция и беременность

И.Ю.Торшин, А.Н.Громов, О.А.Громова

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Москва, Российская Федерация

Систематизированы исследования по эффектам кальция и его дефицита на систему «мать–плацента–плод», описаны специфические молекулярно-биологические механизмы реализации адаптогенных эффектов кальция. Повышение обеспеченности кальцием способствует снижению артериального давления и стресса у беременных, профилактике преэклампсии, остеопении и остеопороза, инсулинорезистентности и имеет долговременные последствия для потомства.

**Ключевые слова:** гомеостаз кальция, беременность, стресс, адаптация, анализ данных, остеотропные нутрицевтики

**Для цитирования:** Торшин И.Ю., Громов А.Н., Громова О.А. Современный взгляд на гомеостаз кальция и беременность. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2024; 23(3): 56–65. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-3-56-65

## Current perspectives on calcium homeostasis and pregnancy

I.Yu.Torshin, A.N.Gromov, O.A.Gromova

Federal Research Center “Computer Science and Control”, Moscow, Russian Federation

Studies on the effects of calcium and its deficiency on the maternal-placental-fetal system are systematized, specific molecular and biological mechanisms of calcium adaptogenic activity are described. The increase in calcium intake helps to reduce blood pressure and stress in pregnant women, prevent pre-eclampsia, osteopenia and osteoporosis, insulin resistance and has long-term effects on the offspring.

**Key words:** calcium homeostasis, pregnancy, stress, adaptation, data analysis, osteotropic nutraceuticals

**For citation:** Torshin I.Yu., Gromov A.N., Gromova O.A. Current perspectives on calcium homeostasis and pregnancy. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2024; 23(3): 56–65. (In Russian). DOI: 10.20953/ 1726-1678-2024-3-56-65

**К**альций – основной минеральный макроэлемент организма взрослого человека (9% массы тела). Подавляющая часть кальция в организме сконцентрирована в виде фосфоатитов костной ткани и зубов (>99%). Несмотря на то, что в паренхиме различных органов (печень, мозг, почки, сердце, плацента, мышцы и др.) и в плазме крови находится <1% кальция, его биологическое значение трудно переоценить, особенно в период беременности [1].

Систематический анализ всего массива данных о белках протеома человека показал, что из 23 500 белков протеома функции 2145 белков зависят от уровней кальция (например, изменяются уровни экспрессии белка), а 625 из 2145 белков непосредственно связывают  $\text{Ca}^{2+}$  как кофактор. К этим белкам относятся, например, факторы свертывания крови, сигнальные  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые белки, белки, стабилизирующие мембраны тучных клеток, белки регуляции артериального давления (АД), обмена сахаров и др. [2]. Прини-

мая во внимание столь обширные взаимодействия ионов кальция с протеомом, неудивительно, что концентрации общего кальция плазмы крови и свободного (не связанного с белками) кальция поддерживаются в весьма узком диапазоне (общий кальций: 2,2–2,6 ммоль/л, свободный кальций: 1–1,2 ммоль/л) [1].

В период беременности плод забирает от матери ~35 г кальция путем активного транспорта через плаценту. С 15-й недели гестации концентрация ионизированного  $\text{Ca}^{2+}$  в сыворотке крови плода становится существенно выше, чем у матери, – на 40% [3]. В частности, в III триместре плод усваивает ~200 мг/сутки элементного кальция [4]. В результате резко повышается потребность организма матери и развивающегося плода в кальции и в других микронутриентах.

В России значительная пропорция женщин репродуктивного возраста характеризуется недостаточным потребле-

### Для корреспонденции:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук

Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42

Телефон: (499) 135-2489

ORCID: 0000-0002-7663-710X; Scopus Author ID: 7003589812;

ResearcherID: J-4946-2017; SPIN-код: 6317-9833

Статья поступила 19.03.2024, принята к печати 28.06.2024

### For correspondence:

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Federal Research Centre “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences

Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation

Phone: (499) 135-2489

ORCID: 0000-0002-7663-710X; Scopus Author ID: 7003589812;

ResearcherID: J-4946-2017; SPIN: 6317-9833

The article was received 19.03.2024, accepted for publication 28.06.2024

нием кальция, магния и ряда микроэлементов. Проведенное в 2014 г. крупномасштабное исследование женщин 20–45 лет ( $n = 2141$ ) показало, что среднее потребление кальция россиянками без беременности составило  $760 \pm 522$  мг/сутки (при норме 1000 мг/сутки), причем недостаточное потребление отмечалось у 81% обследованных. Потребление кальция беременными составило  $1033 \pm 648$  мг/сутки (при рекомендации Всемирной организации здравоохранения – 1500–2000 мг/сутки, не позднее чем с 20-й недели) [5].

К факторам особого риска дефицита кальция относятся выраженные нарушения диеты (например, строгое вегетарианство), т.н. «хрупкая конституция» и патология соединительной ткани (в т.ч. вследствие генетических нарушений – синдром Элерса–Данло, гомоцистурия, лизинурия), хроническое состояние стресса, многоплодная беременность, ранняя беременность, переломы, гиподинамия, повышенное АД, длительный прием гепарина, антидепрессантов бензодиазепинового ряда, глюкокортикоидов и др. [6].

Таким образом, профилактика дефицита кальция и эффективная компенсация уже сформированного дефицита кальция – насущная проблема нутрицевтической поддержки беременности. Далее последовательно рассмотрены результаты фундаментальных исследований кальция при беременности, системно-биологического анализа кальций-зависимых белков протеома человека, взаимосвязи низкой обеспеченности кальцием с риском артериальной гипертензии (АГ), преэклампсии (ПЭ), гестационного диабета (ГД), нарушений обмена костной ткани, неблагоприятных исходов родов, а также относительные роли коррекции диеты и использования дотаций препаратов кальция для коррекции дефицита кальция у беременных [7–9].

### **Фундаментальные исследования кальция при беременности**

Систематический анализ 11 641 фундаментального исследования ролей кальция при беременности указал на комплекс наиболее информативных терминов, описывающих эффекты кальция у беременных (эти термины выделены далее курсивом) [2]. Более детальная аргументация приводимых ниже утверждений представлена в работе [2].

Кальций – неотъемлемый компонент  $\text{Ca}^{2+}$ -фосфорного гомеостаза организма, который регулируется паращитовидной железой, витамином  $\text{D}_3$ , необходимый для оссификации костей, предотвращения кариеса и поддержания структуры хряща. Эти эффекты кальция осуществляются посредством  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающих белков (остеокальцин, кадхерины, кальретинин, кальретикулин, кальбиндин),  $\text{Ca}^{2+}$ -регулирующего гормона кальцитонина (действие которого противоположно паратиреоидному гормону) [1]. Гомеостаз  $\text{Ca}^{2+}$  связан с гомеостазом калия, магния, натрия, железа, цинка, меди, необходимых для поддержания структуры кости и соединительной ткани в системе «мать–плацента–плод», и с обменом полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК).

Контроль за уровнями  $\text{Ca}^{2+}$  в крови осуществляется посредством  $\text{Ca}^{2+}$ -чувствительного рецептора (CASR). Уровни свободного кальция в крови важны для насыщения ионами  $\text{Ca}^{2+}$  белков протеома человека, необходимых для осуществления эффектов гормонов стресса катехоламинов, ацетил-

холина и других нейротрансмиттеров (включая внутриклеточную передачу сигнала от нейротрансмиттерных рецепторов через цАМФ/фосфатидилинозитол/ $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые сигнальные каскады). Нарушения активности этих каскадов приводят к весьма разнообразным клиническим проявлениям гипокальциемии (E83.5.1 по МКБ-10): повышается нервно-мышечная возбудимость, возникают судороги, парестезии, отмечаются характерные изменения электрокардиограммы и нарушения адаптации (астения, повышенная утомляемость), особенно на фоне недостаточного потребления молочных продуктов [10].

### **Кальций и зачатие**

Уровни кальция в эндометрии изменяются на протяжении нормофизиологической беременности, что влияет на экспрессию генов эндометрия. Уровень кальция в эндометрии увеличивается в середине и конце беременности (в основном в эпителиальных клетках эндометрия и хориона). Накопление кальция в первую очередь обнаруживалось в местах прикрепления между эпителиальными клетками эндометрия и клетками трофобласта. Увеличение уровня кальция в эндометрии снижает экспрессию эстроген-зависимых генов эндометрия *AKR1B1*, *ESR1*, *FGF7*, *IL1RAP*, *LPAR3*, *S100G*, *SPP1*, *STC1* и увеличивает экспрессию генов, связанных с синтезом и транспортом простагландинов (*PTGES*, *PTGS2*, *SLCO5A1*). Повышение уровней кальция в эндометрии влияет на экспрессию генов, связанных с имплантацией ооцита [11].

Ретроспективное исследование показало, что добавление дигидрата хлорида кальция при ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) улучшает показатели оплодотворения и беременности у пациенток, неоднократно проходивших процедуру ИКСИ ( $n = 178$ ). Группа была разделена на подгруппу с низким уровнем оплодотворения (<50% оплодотворения в предыдущих циклах:  $n = 66$ ) и подгруппу пациенток с оплодотворением >50% ( $n = 122$ ). Дотации кальция значительно увеличивали как оплодотворение (50%, контроль – 29%,  $p < 0,0001$ ), так и частоту клинической беременности (25%, контроль – 5%,  $p < 0,05$ ) в когорте с низким уровнем оплодотворения [12].

### **Системно-биологический анализ кальций-зависимых белков протеома человека**

Гипокальциемия беременных сопровождается нарушениями активности более чем 2000  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых вне- и внутриклеточных белков [2]. Анализ  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимого сектора протеома человека показал, что нарушения активности этих белков приводят к АГ, ПЭ, атеросклерозу, ГД, нарушениям функции почек, усугубляют дисплазию соединительной ткани и остеопению (рис. 1).

В ходе рассмотрения  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимых белков протеома человека в работах [1, 2, 10] были изучены взаимосвязи этих белков с патофизиологией 6025 заболеваний, зарегистрированных в базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), и с 5422 диагнозами по МКБ-10. Проведенный анализ данных установил, что наиболее кальций-специфичными группами исследованных патологий являлись нарушения гомеостаза, пороки развития различных органов, нарушения функции щитовидной и паращитовидной железы, патологии

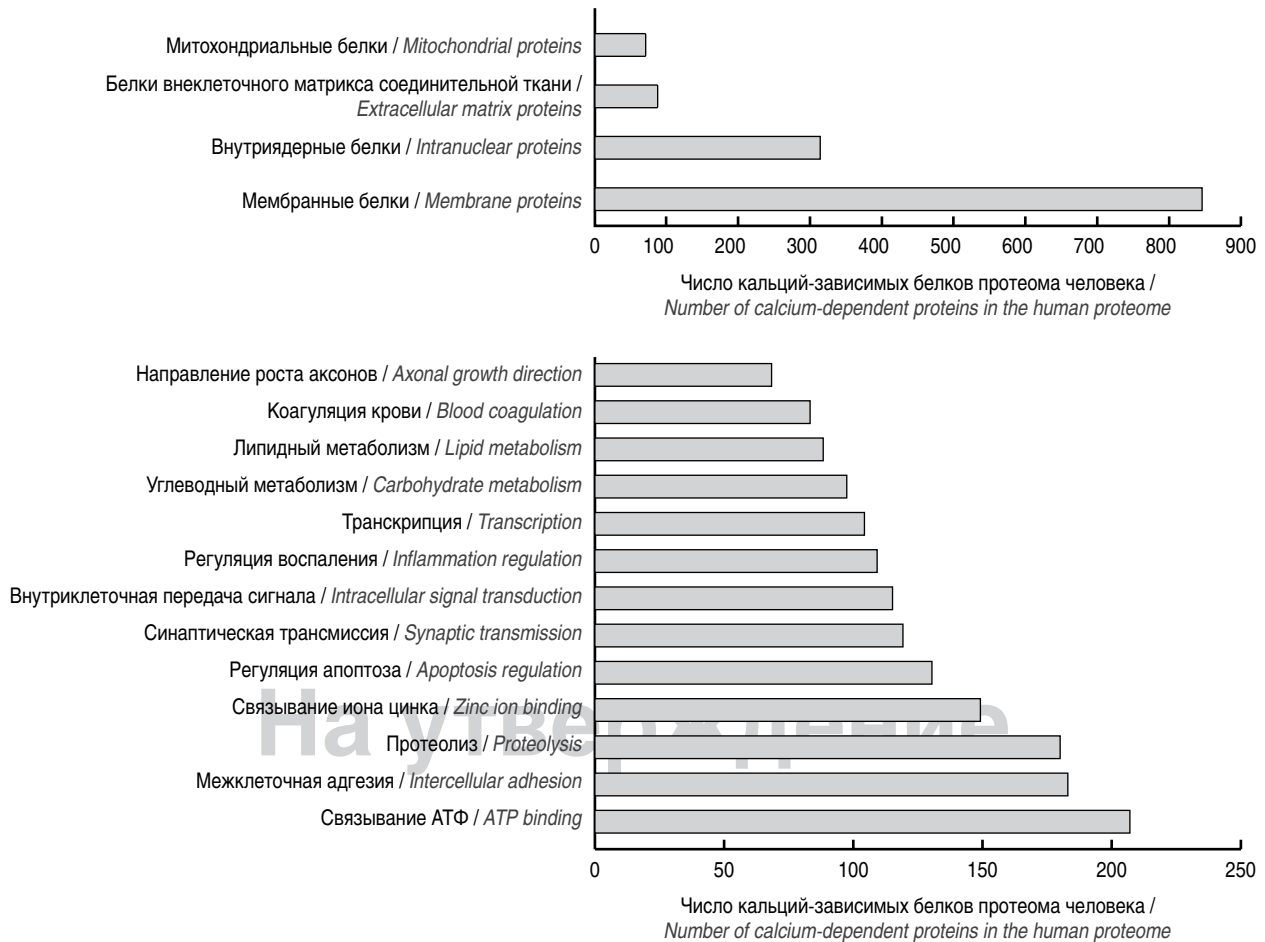


Рис. 1. Молекулярно-физиологические роли кальций-связывающих белков.

Fig. 1. Molecular and physiological roles of calcium-binding proteins.

соединительной ткани. С точки зрения поддержки беременности наиболее перспективными для дальнейшего рассмотрения представляются белки, нарушение активности которых связано с регуляцией АД, АГ, ПЭ и ГД.

#### Низкая обеспеченность кальцием и артериальная гипертензия

К  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимым белкам, вовлеченным в процессы регуляции артериального давления, относятся 5-липоксигеназа (ALOX5, синтез лейкотриенов и противовоспалительных простаноидов из  $\omega$ -3 ПНЖК), калмодулин (CALM1, сигнальный белок, активирует синтетазу оксида азота NO), ГТФ-циклогидроксилаза 1 (GCH1, повышение синтеза NO), активатор 2В-гуанилатциклазы (GUCA2B, внутриклеточная передача сигнала от NO), синтетаза оксида азота NO (NOS1/3, синтез NO из аргинина), фосфолипазы А2 (PLA2G4A, синтез лейкотриенов и противовоспалительных простаноидов из  $\omega$ -3 ПНЖК).

Дефицит кальция повышает чувствительность сосудов к воздействию вазопрессора ангиотензина на 30%. При этом воздействие ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) нейтрализует повышение АД при дефиците кальция. Экспериментальная диета с низким содержанием кальция приводит к гипертензии через 2 нед. Напротив, диета, обогащенная солями кальция, способствует вазоре-

лаксации при гипертензии посредством повышения чувствительности эндотелиоцитов к оксиду азота (NO) и снижения биосинтеза вазоконстрикторов простагландинового ряда. В частности, кальций-зависимый фермент 5-липоксигеназа преобразует эссенциальные жирные кислоты в лейкотриены. При этом из арахидоновой кислоты и других  $\omega$ -6 ПНЖК синтезируются провоспалительные и вазоконстрикторные лейкотриены, а из  $\omega$ -3 ПНЖК – противовоспалительные и вазодилаторные [13].

Данные клинических исследований полностью подтверждают результаты фундаментальных исследований, наглядно демонстрируя, что повышение обеспеченности кальцием способствует нормализации повышенного АД у беременных. Потребление карбоната кальция во время беременности ( $n = 60$ ) снижало диастолическое (ДАД) и систолическое АД (САД) при родах ( $p < 0,05$  по сравнению с контролем) [13]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование показало, что прием низких доз кальция (500 мг/сутки, 12 нед.) значительно снижал САД (на 3,1 мм рт. ст., 95% ДИ 0,8–5,4) у небеременных женщин с ПЭ в анамнезе ( $n = 810$ ) [14].

В крупномасштабном когортном исследовании ( $n = 11\ 387$ ) беременные, принимавшие 500 мг/сутки кальция в течение >6 мес., характеризовались снижением риска развития АГ на 45% по сравнению с плацебо (ОР 0,55, 95% ДИ 0,33... -0,93) [15].

Мета-анализ 12 рандомизированных исследований ( $n = 15\,470$ ) показал, что прием препаратов кальция в дозе 1000–1500 мг/сутки (в расчете на элементный кальций) до 37-й недели беременности снижал риск повышенного АД на 35% (ОР 0,65, 95% ДИ 0,53–0,81), а риск ПЭ – на 55% (ОР 0,45, 95% ДИ 0,31–0,65) [16]. Мета-анализ 10 рандомизированных исследований показал, что прием препаратов кальция во время беременности приводил к снижению риска развития гипертонии беременных на 45% (ОР 0,55, 95% ДИ 0,36–0,85), а риска ПЭ – на 59% (ОР 0,41, 95% ДИ 0,24–0,69) [17].

Мета-анализ 13 исследований ( $n = 15\,730$ ) подтвердил, что, по сравнению с плацебо, прием кальция в дозах  $\geq 1000$  мг/сутки снижает риск гипертонии на 35% (ОР 0,65, 95% ДИ 0,53–0,81), ПЭ – на 55% (ОР 0,45, 95% ДИ 0,31–0,65), особенно у женщин с диетой с низким содержанием кальция (ОР 0,36, 95% ДИ 0,20–0,65). При этом риск материнской смертности или тяжелой патологии беременности снижались на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,66–0,98), преждевременных родов – на 24% (ОР 0,76, 95% ДИ 0,60–0,97) [18].

#### Низкая обеспеченность кальцием и преэклампсия

ПЭ – особое гипертоническое и интоксикационное состояние беременных, патогенез которого зависит, в частности, от обеспеченности организма беременной кальцием и магнием [19]. ПЭ сопровождается патологией почек, являясь одной из основных причин материнской смертности и осложнений родов. Установленными рисками развития ПЭ являются не только ожирение и сахарный диабет, но и низкая обеспеченность организма кальцием.

Повышенные уровни мочевой кислоты и сниженные уровни кальция в сыворотке крови являются предикторами ПЭ. Сравнение данных для 110 женщин на 34-й неделе беременности с ПЭ с данными для 110 женщин в контрольной группе (с нормальным АД) показало, что средние значения уровней мочевой кислоты при АГ составили  $6,8 \pm 2,72$  мг/дл (контроль  $4,42 \pm 1,42$  мг/дл,  $p < 0,05$ ), кальция –  $8,61 \pm 0,78$  мг/дл при АГ ( $8,94 \pm 0,6$  мг/дл в контрольной группы,  $p < 0,05$ ). Женщины с ПЭ с более высоким содержанием мочевой

кислоты и низким содержанием кальция имели неблагоприятный перинатальный исход по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Средний вес новорожденных при рождении составил  $2560 \pm 421$  г при АГ и  $2810 \pm 295$  г в контроле [20].

Ежедневные дотации кальция рекомендуются беременным на сроке от 20 нед. для предотвращения ПЭ в группах населения с низким потреблением кальция с пищей [21]. В группе высокого риска ПЭ, особенно на фоне низкого диетарного потребления кальция ( $< 600$  мг/сутки), препараты кальция следует принимать в дозе 1000 мг/сутки в течение всей беременности для профилактики ПЭ и улучшения исходов беременности [22].

У небеременных женщин с ПЭ в анамнезе ( $n = 201$ ) прием препаратов кальция (500 мг/сутки) вызывал только общую тенденцию к снижению АД на 1–2,5 мм рт. ст., без статистической значимости [20]. Мета-анализ 27 исследований ( $n = 18\,064$ ) показал, что, в отличие от дозы 1000 мг/сутки, прием более низких доз кальция (как правило, порядка 500 мг/сутки) снижает риск ПЭ (ОР 0,38, 95% ДИ 0,28–0,52), высокого АД (ОР 0,53, 95% ДИ 0,38–0,74), госпитализации в отделение интенсивной терапии новорожденных (ОР 0,44, 95% ДИ 0,20–0,99), но не риск преждевременных родов (ОР 0,83, 95% ДИ 0,34–2,03), мертворождения или смертности новорожденных (ОР 0,48, 95% ДИ 0,14–1,67) [18].

В мета-анализе, включившем 10 исследований ( $n = 24\,787$ ), прием препаратов кальция во время беременности снижал риск ПЭ на 38% (ОР 0,62; 95% ДИ 0,47–0,81) (рис. 2). При этом наибольшая эффективность препаратов кальция наблюдалась в подгруппе женщин с самым низким диетарным потреблением кальция (ОР 0,42, 95 ДИ 0,23–0,76) и у пациенток, относящихся к группе риска АГ (ОР 0,36, 95% ДИ 0,10–0,98) [23].

#### Кальций, инсулинорезистентность и гестационный диабет

Клинические исследования указывают на взаимосвязь между нарушениями гомеостаза кальция, атеросклерозом и инсулинорезистентностью [24]. Ретроспективное когортное

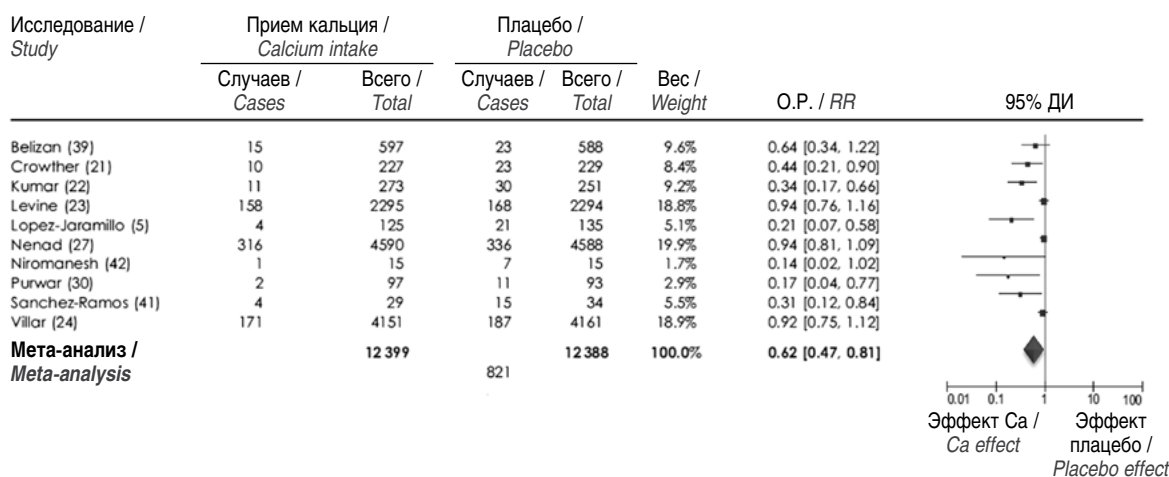


Рис. 2. Мета-анализ 10 рандомизированных исследований указал на снижение риска ПЭ при приёме кальция во время беременности.

Fig. 2. Meta-analysis of 10 randomized studies showed a reduction in the risk of PE with calcium intake during pregnancy.

исследование ( $n = 8396$ ) показало, что протромботические состояния (ОШ 2,38, 95% ДИ 1,61–3,52) и дефицит кальция (ОШ 1,23, 95% ДИ 1,02–1,49) на ранних сроках беременности являются факторами риска гестационного сахарного диабета [25]. Системно-биологический анализ кальций-зависимой части протеома человека позволил выявить белки, недостаточная активность которых, возникающая как результат дефицита кальция, приводит к инсулинорезистентности и атеросклерозу у беременных [2]. Кальций-зависимые белки, снижение активности которых связано с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом, включают:

- кальпаин-10 (CAPN10, лизосомальная тиоловая протеаза, осуществляющая регуляцию сигнальных каскадов, в т.ч. сигнального каскада рецептора инсулина);
- белок бета с двойным С2-подобным доменом (DOC2B, сенсор уровней кальция в крови, регулирует слияние транспортных везикулов с клеточной мембраной; вовлечен в стимулируемую глюкозой секрецию инсулина);
- $\text{Ca}^{2+}$ /кальмодулин-зависимую киназу (CAMK2G, регулирует передачу сигнала по  $\text{Ca}^{2+}$ /кальмодулин-зависимым маршрутам, секрецию инсулина в островках Лангерганса);
- сигнальный белок CBL-C (осуществляет передачу сигнала от рецептора инсулина);
- киназу фактора элонгации 2 (EEF2K, регулирует синтез белка, участвует в передаче сигнала от рецептора инсулина).

Прием кальция (1000 мг/сутки) и витамина  $\text{D}_3$  (25 000 МЕ/нед.) на сроке от 20 до 32 нед. беременности улучшал метаболические профили и биомаркеры воспаления у беременных с риском ПЭ ( $n = 60$ ). По сравнению с плацебо дотации кальция приводили к значительному снижению уровня глюкозы в плазме крови натощак (-5,7 мг/дл, плацебо -0,6 мг/дл,  $p = 0,04$ ), концентрации инсулина в сыворотке (-2,8 МЕ/мл, плацебо 7,7 МЕ/мл,  $p < 0,001$ ), оценки по модели гомеостаза НОМА-IR (-0,8, плацебо +1,6,  $p < 0,001$ ), оценки по гомеостатической модели «функция  $\beta$ -клеток» (-8,2, плацебо +32,6,  $p < 0,001$ ). Кроме того, дотации кальция и холекальциферола повышали уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в сыворотке (+4,6 мг/дл, плацебо -2,9 мг/дл,  $p = 0,001$ ) и концентрации общего глутатиона в плазме (+23,4 мкМ, плацебо -94,8 мкМ,  $p = 0,001$ ) [26].

### Состояние костной ткани и $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые белки

При рождении общее количество кальция в организме новорожденного составляет ~25 г что в среднем соответствует ежесуточному усвоению кальция плодом в количестве 90–100 мг [27]. С 15-й недели гестации содержание общего и ионизированного  $\text{Ca}^{2+}$  в сыворотке плода становится существенно выше, чем у матери, примерно на 40% [6]. Очевидно, что потребности плода в кальции и фосфоре удовлетворяются полностью за счет материнского организма. В результате содержание общего кальция в сыворотке крови беременной систематически снижается начиная с I триместра, на фоне усиления всасывания кальция в кишечнике беременной и увеличения экскреции  $\text{Ca}^{2+}$  с мочой [28, 29]. В период лактации потери кальция организмом матери достигает максимума, ведь кормящая мать ежедневно обеспечивает младенца кальцием в количестве 200–400 мг в составе грудного молока [6].

Параллельно, интенсивность костной резорбции беременной (оцениваемой по величине экскреции биохимических маркеров этого процесса – пиридинолина, дезоксипиридинолина, аминоконцевого телопептида) нарастает от I к III триместру. Таким образом, для того чтобы обеспечить растущие запросы будущего ребенка в кальции, в организме беременной повышаются темпы всасывания  $\text{Ca}^{2+}$ , поступающего с пищей, и скорость поступления  $\text{Ca}^{2+}$  из материнского скелета к плоду, начиная с ранних сроков гестации [30].

Проведенный в работе [2] анализ позволил идентифицировать  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые белки, активность которых падает на фоне дефицита  $\text{Ca}^{2+}$ , приводя к нарушениям метаболизма кости:

- белок, ассоциированный с периодонтальным лигаментом (ASPN, регулирует минерализацию периодонтального лигамента и резорбцию кости);
- тироксинаксидаза (DUOX2, синтезирует перекись водорода для синтеза тиреоидных гормонов – ферментов тиреоидной пероксидазы);
- фибриллин-2 (FBN2, структурный компонент эластичных волокон соединительной ткани);
- матричный Gla-белок (MGP, ассоциирован с матричной основой кости и хряща);
- протеинкиназа-C-связывающий белок (NELL1, регулирует рост и дифференциацию остеобластов, принимает участие в минерализации кости);
- остеокальцин (BGLAP, составляет 1–2% массы кости, связывается с апатитом);
- тромбоспондин-3 (THBS3, белок клеточной адгезии, опосредует взаимодействия клеток с матрицей соединительной ткани кости).

В частности, матричный Gla-белок (MGP) ассоциирован с соединительнотканной основой кости и хряща. Кальций-связывающие остатки  $\gamma$ -карбоксиглутамата (Gla) в этом белке формируются под воздействием витамина  $\text{K}_2$ . Именно благодаря Gla-остаткам белок MGP характеризуется высоким сродством к гидроксиапатиту костей [31]. В эксперименте делеция гена *MGP* приводит к оссификации хряща и кальцинозу артерий [32]. Важно отметить, что экспрессия гена *MGP* регулируется рядом факторов, в т.ч. ретиноевой кислотой, витамином  $\text{D}_3$  и внеклеточным кальцием [33]. Таким образом, функция даже одного  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимого белка MGP зависит от обеспеченности не только кальцием, но и остеотропными витаминами  $\text{K}_2$ , A,  $\text{D}_3$ .

Результаты этих и других фундаментальных исследований подтверждаются результатами клинических исследований применения препаратов кальция. Общеизвестно, что прием солей кальция оказывает положительное влияние на состояние костной ткани. По данным доказательной медицины, неорганический карбонат кальция хоть и способствует профилактике остеопороза [34], но без одновременного приема остеотропного витамина  $\text{D}_3$  не приводит к воспроизводимым результатам [35].

Прием дотаций кальция способствует улучшению структуры кости даже при условии достаточного потребления беременными кальция с диетой. Например, дотации кальция в дозе 1200 мг/сутки женщинам с адекватным потреблением

ем кальция с пищей ( $n = 670$ ) проводились в течение всей беременности и в раннем послеродовом периоде. В результате было установлено достоверное снижение резорбции кости по сравнению с плацебо: уровни специфического маркера резорбции кости, сшитых N-телопептидов коллагена I-го типа в моче, снизились в среднем на 15,8% ( $p < 0,001$ ) [36].

Подчеркнем еще раз, что для поддержки метаболизма костной ткани у беременной и плода важны не только кальций и витамин D<sub>3</sub>, но и другие остеотропные витамины и микроэлементы. Витамин K<sub>2</sub> повышает связывания ионов Ca<sup>2+</sup> с коллагеном, регулируя скорость резорбции кости. Витамин А контролирует кишечную абсорбцию кальция, фосфора, витамина D. Витамин С важен для синтеза коллагена (гидроксилирование пролина коллагена в оксипролин) и, наряду с витамином В<sub>2</sub>, необходим для биосинтеза активной формы витамина D<sub>3</sub> в печени и в почках. Витамин В<sub>6</sub> вместе с ионом меди входит в состав лизилоксидазы, формирующей «поперечные сшивки» между белковыми цепями коллагена. Фолаты влияют на процессы клеточной пролиферации в кости. Витамины В<sub>12</sub>, В<sub>1</sub>, РР, В<sub>5</sub> обеспечивают энергетически зависимые процессы путем активации биологического окисления [37].

Среди важнейших остеотропных микроэлементов выделяют магний, цинк, медь, марганец и бор. Магний регулирует остеогенез, функцию паратиреоидного гормона (ПТГ), образование кристаллов оксиапатита, обмен витамина D, кальция [38]. Цинк влияет на кальцитриол в клетках, образует комплексы с цистеином, которые формируют изгибы цепочки белка, через «цинковые пальцы», модулирует ядерных рецепторы кальцитриола. Ионы меди необходимы для синтеза и созревания коллагена через кофактор витамин В<sub>6</sub>-зависимой лизилоксидазы. Марганец необходим для активации гликозилтрансфераз и ксилозилтрансфераз, синтеза протеогликанов костной и хрящевой ткани, профилактики анемии [36]. Бор влияет на процессы остеогенеза посредством регуляции обмена витамина D, кальция и баланс эстрогенов [39].

### Кальций и исходы родов

В эксперименте у мышей снижение потребления кальция и витамина D<sub>3</sub> с пищей приводило к нарушениям морфогенеза плаценты и преждевременным родам [40]. Дефицит кальция во время беременности влияет на резистентность к инсулину у потомства за счет нарушения регуляции экспрессии генов (в частности, 11-гидроксистероиддегидрогеназы, которая катализирует внутриклеточное превращение кортизона в кортизол) [41].

Дотации кальция оказывают положительное влияние на течение беременности не только в смысле снижения риска ПЭ и ГД, но и улучшая разрешение беременности и состояние плода. Кросс-секционное исследование ( $n = 1074$ ) показало, что беременные с уровнями ионизированного кальция в плазме крови  $< 1,3$  ммоль/л значительно повышают вероятность развития гипертонии (ОШ 2,47, 95% ДИ 1,63–3,74,  $p = 0,0001$ ), рождения ребенка с низким весом (ОШ 2,02, 95% ДИ 1,33–3,61,  $p = 0,002$ ), низким ростом (ОШ 2,00, 95% ДИ 1,34–2,99,  $p = 0,001$ ), низкой оценкой ( $< 7$  баллов) по шкале Апгар на 1-й (ОШ 3,08, 95% ДИ 1,70–5,59,  $p = 0,0001$ ) и 5-й минуте (ОШ 2,86, 95% ДИ 1,32–6,16,  $p = 0,007$ ). Прием препаратов кальция снижал риск низкой оценки по шкале Апгар на 1-й (ОШ 0,42, 95% ДИ 0,24–0,72,  $p = 0,002$ ) и 5-й минуте (ОШ = 0,25, 95% ДИ 0,12–0,50,  $p = 0,0001$ ) [42].

В крупномасштабном исследовании беременных ( $n = 7195$ ) недостаточное потребление кальция с пищей наблюдалось у 86% участниц. Прием добавок кальция матерью приводил к снижению риска преждевременных родов (ОШ 0,72, 95% ДИ 0,60–0,87,  $p = 0,001$ ), особенно среди женщин, которые принимали кальций и во II, и в III триместре (ОШ 0,62, 95% ДИ 0,42–0,91,  $p = 0,015$ ) [43].

Дотации кальция во время беременности и лактации ( $n = 1752$ ) влияют на микробиоту кишечника у новорожденных: содержание лактобактерий в подгруппе детей, рожденных от матерей, получавших кальций, было достоверно выше ( $20 \pm 5\%$ ), чем в контроле ( $15 \pm 4\%$ ,  $p < 0,05$ ) [44]. В крупномасштабном исследовании ( $n = 7634$ ) более высокое потребление кальция было ассоциировано со снижением

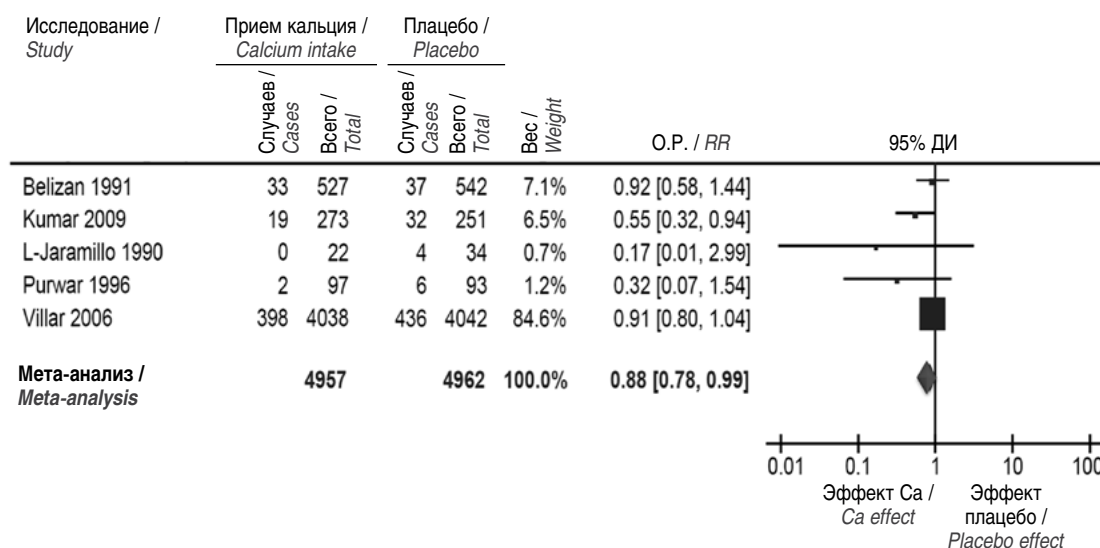


Рис. 3. Мета-анализ риска преждевременных родов при приеме препаратов кальция.

Fig. 3. Meta-analysis of the risk of preterm birth with calcium intake.

ем риска преждевременных родов (ОР 0,76, 95% ДИ 0,65–0,88), в т.ч. крайне преждевременных родов (ОШ 0,63, 95% ДИ 0,47–0,86), и неонатальной смертности (ОШ 0,59, 95% ДИ 0,37–0,92) (рис. 3) [45].

Мета-анализ 10 рандомизированных исследований подтвердил, что прием препаратов кальция во время всей беременности приводит к снижению смертности новорожденных (на 30%, ОР 0,70, 95% ДИ 0,56–0,88) и риска преждевременных родов (на 12%, ОР 0,88, 95% ДИ 0,78–0,99, рис. 3) [17]. Другой мета-анализ 21 исследования ( $n = 16\ 602$ ) указал на достоверно более высокую массу недоношенных новорожденных при приеме препаратов кальция (+65 г, 95% ДИ 16–113,  $n = 8287$ ) [46].

Ряд исследований показали, что недостаточное потребление кальция во время беременности может приводить к долговременным отклонениям в развитии детей. Например, достаточное потребление кальция во время беременности связано со снижением риска эмоциональных проблем у детей в возрасте 5 лет ( $n = 1199$ ). По сравнению с самым низким квартилем потребления кальция матерью, самый высокий был достоверно связан со снижением риска эмоциональных проблем и гиперактивности у детей (ОШ 0,46, 95% ДИ 0,27–0,79,  $p = 0,01$ ) [47].

Потребление кальция матерью во время беременности влияет на АД у детей в возрасте 6 лет ( $n = 854$ ). По сравнению с детьми, матери которых потребляли кальций во время беременности в самом низком квартиле, у детей матерей, чье потребление кальция во время беременности находилось в самом высоком квартиле, отмечено достоверное снижение ДАД (в среднем на 2,8 мм рт. ст., 95% ДИ 0,3–5,3 мм рт. ст.,  $p = 0,009$ ) [48].

Крупномасштабное исследование ( $n = 60\ 027$ ) показало, что низкое потребление кальция в середине беременности связано с развитием АГ у детей в возрасте 10 лет. Самый низкий квартиль потребления кальция (<738 мг/сутки) по сравнению с самым высоким квартилем (>1254 мг/сутки) соответствовал повышению риска АГ на 34% (ОР 1,34, 95% ДИ 1,05–1,70) для детей от матерей с нормальным давлением во время беременности и на 62% (ОР 1,62, 95% ДИ 1,14–2,35) для детей, рожденных от матерей с АГ. При этом женщины с АГ в квартиле самого низкого потребления кальция характеризовались более высоким потреблением натрия [49].

### О коррекции кальция у беременных

Основой поддержания обеспеченности организма беременной кальцием и витамином D3 является, безусловно, адекватный рацион питания. Наиболее предпочтительный пищевой источник кальция для беременных – молоко и кисломолочные продукты (кефир, тан, айран, йогурты, ацидофилин, творог). Содержание кальция в молоке достигает 100–150 мг в 100 г, что позволяет обеспечить суточную норму кальция, выпивая около 1–1,5 л молока в день. Хорошим источником кальция являются бобы (до 100–150 мг кальция в 100 г) [50].

Многие пищевые источники для обеспечения нужного количества кальция – 1000–1200 мг/сутки – мало приемлемы. Содержание кальция в хлебобулочных продуктах, крупах,

мясе, рыбе и овощах не может удовлетворить потребность растущего организма в кальции. Например, ~1200 мг кальция содержится в 12 кг картофеля, 6 кг ягод, 2–6 кг хлеба, 0,5–1,2 кг гороха, 1,5–6 кг рыбы, 650–800 г творога [51].

Кроме того, пищевые продукты естественным образом содержат не только кальций или другие остеотропные микронутриенты, но и многие другие соединения, которые, вообще говоря, не всегда оказывают благоприятное действие на организм беременной. Например, содержание кальция в сыре весьма высоко (600 мг на 100 г), поэтому для восполнения суточной потребности достаточно, казалось бы, 150 г/сутки сыра. В то же время вполне очевидно, что, съев такой кусочек сыра, женщина получит от 80 до 100 г насыщенных жиров и некоторое количество поваренной соли, тем самым увеличивая риск АГ, атеросклероза и расстройств печени. К другим недостаткам использования только пищевых продуктов для обеспечения беременной кальцием относятся аллергии на молочные продукты, непереносимость лактозы, наличие фитатов и оксалатов в Са-содержащих продуктах растительного происхождения и др. [2].

Поэтому для обеспечения беременной достаточным количеством кальция целесообразно сочетать специальную диету (с учетом упоминаемых выше особенностей) с приемом препаратов кальция, обогащенных остеотропными микронутриентами. Факторы, влияющие на реализацию стратегии приема дотаций кальция во время беременности для предотвращения ПЭ, были рассмотрены в систематическом обзоре 18 анкетных исследований. Препятствиями для приема препаратов кальция являлись (1) низкая информированность женщин о клиническом значении приема препаратов кальция для профилактики ПЭ, (2) ошибочные представления о «кальцификации сосудов», «отложении кальция в суставах» и др., (3) неинформированность о правильной дозировке препаратов кальция и других микронутриентов. Напротив, приему препаратов кальция способствовали (1) адекватная информированность об эффективности и безопасности использования препаратов кальция, (2) регулярные напоминания о необходимости приема препаратов кальция, (3) ранний дородовой уход, (4) бесплатное обеспечение препаратами кальция и (5) практическая поддержка со стороны семьи [21].

Многоцентровое когортное исследование ( $n = 2477$ ) адекватности потребления кальция (1000 мг/сутки) на 16, 24 и 34-й неделях беременности показало, что регулярные рекомендации по приему добавок кальция снизили риск недостаточного потребления кальция на 25% (ОШ 0,75, 95% ДИ 0,64–0,88). Факторами риска недостаточного потребления кальция были более молодой возраст и первая беременность [52, 53].

Отметим еще раз, что использование препаратов кальция не стимулирует т.н. «кальцификацию сосудов» (что является слэнговым термином для обозначения атеросклероза). Более того, прием препаратов кальция достоверно снижает сердечно-сосудистый риск [2].

Препараты кальция с синергидными ему микронутриентами эффективны в поддержке структуры кости при метаболических нарушениях. Была проведена оценка влияния препарата кальция Кальцецин Адванс на химический состав

регенерата большеберцовой кости у крыс при повторном переломе на фоне сахарного диабета 2 типа. У животных отмечались признаки оптимизации репаративной регенерации кости, указывающие на восстановление макро- и микроэлементного состава костной ткани [54].

Открытое рандомизированное контролируемое исследование Кальцемина Адванс (12 мес., 2 таб/сут., что соответствует 1000 мг кальция, 400 МЕ холекальциферола, 80 мг магния, 15 мг цинка, 2 мг меди, 3,6 мг марганца и 500 мкг бора в сутки) при остеопении у женщин в постменопаузе ( $n = 100$ ,  $58,7 \pm 4,5$  года) показало, что в группе, получавшей Кальцемина Адванс, отмечалось стабильное ( $0,16 \pm 4,19\%$ ) состояние МПК. В контрольной группе МПК уменьшилась во всех оцениваемых зонах, в особенности в поясничном отделе позвоночника ( $-1,63 \pm 4,47\%$ ,  $p = 0,013$ ). Выявлено значимое снижение болевого синдрома по шкале ВАШ в позвоночнике уже через 3 мес. терапии, которое сохранялось до конца исследования. Отмечено достоверное влияние Кальцемина Адванс на маркеры костного ремоделирования. Препарат хорошо переносится, необходимости в отмене препарата не было [55].

#### Заключение

Поддержка гомеостаза кальция в организме беременной не только профилирует остеопению/остеопороз, но и повышает адаптационные ресурсы системы «мать–плацента–плод», благоприятно воздействуя на течение и исходы беременности. Достаточная обеспеченность кальцием (реализуемая, в частности, приемом специальных препаратов кальция для беременных) снижает риск преэклампсии, гипертонии беременных, гестационного диабета, преждевременных родов, малой массы тела при рождении, смертности новорожденных [53]. Более того, достаточная обеспеченность беременной кальцием способствует формированию долгосрочной программы развития ребенка, профилирует эмоциональные нарушения, гиперактивность, гипертонию у детей в возрасте 5–10 лет. Прием кальция и остеотропных микроэлементов во время беременности также улучшает метаболизм костной ткани зубов, состояние кожи и ее придатков (волосы, ногти).

#### Благодарность

Работа выполнена с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» ФИЦ «Информатика и управление» РАН

#### Gratitude

This study work was conducted using the infrastructure of the Center for Collective Use "High Performance Computing and Big Data", Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences

#### Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

#### Financial support

No financial support has been provided for this work.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

#### Литература / References

1. Громова ОА, Торшин ИЮ. Кальций и его синергисты в контексте перименопаузы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(6):73-82. / Gromova OA, Torshin IYu. Calcium and its synergists in the context of perimenopause. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023;22(6):73-82. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-6-73-82 (In Russian).
2. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК. и др. Современные аспекты применения кальция и витамина D<sub>3</sub> при беременности. Гинекология. 2016;18(4):16-25. / Gromova OA, Torshin IYu, Tetruashvili NK. et al. Modern aspects of the use of calcium and vitamin D<sub>3</sub> during pregnancy. *Gynecology*. 2016;18(3):16-25. (In Russian).
3. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol*. 2000 Mar;27(1):147-70. DOI: 10.1016/s0095-5108(05)70011-7
4. Koo WW, Hockman EM. Physiologic predictors of lumbar spine bone mass in neonates. *Pediatr Res*. 2000 Oct;48(4):485-9. DOI: 10.1203/00006450-200010000-00011
5. Лиманова ОА, Торшин ИЮ, Сардарян ИС, Калачева АГ, Хабарпасhev А, Карпучин Д, Юдина НВ, и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(2):5-15. / Limanova OA, Torshin IYu, Sardaryan IS, Kalacheva AG, Hababpashev A, Karpuchin D, et al. Micronutrient provision and women's health: intellectual analysis of clinicoepidemiological data. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2014;13(2):5-15. (In Russian).
6. Нормальная беременность. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. / Normal pregnancy. *Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*, 2020. (In Russian).
7. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК. Витамины и микроэлементы для нутрициальной поддержки беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(2):115-123. / Gromova OA, Torshin IYu, Tetruashvili NK. Vitamins and trace elements for nutritional support of pregnancy. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023;22(2):115-123. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-2-115-123 (In Russian).
8. Рунова ГЕ, Сердечкина ЮГ, Глинкина ИВ, Фадеев ВВ, Сыч ЮП, Моргунова ТБ. Физиология фосфорно-кальциевого обмена во время беременности и лактации. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(5):62-69. / Runova GE, Serdechkina YuG, Glinkina IV, Fadeev VV, Sych YuP, Morgunova TB. Physiology of calcium and phosphorus metabolism during pregnancy and lactation. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(5):62-69. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-5-62-69 (In Russian).
9. Лошкова ЕВ, Рафикова ЮС, Саприна ТВ, Ким ЛВ, Прудникова ВК, Люлька ТС, и др. Нарушения кальций-фосфорного гомеостаза и костного ремоделирования у недоношенных детей с экстремальной и очень низкой массой тела. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(6):79-85. / Loshkova EV, Rafikova YuS, Saprina TV, Kim LV, Prudnikova VK, Liulka TS, et al. Disorders of calcium and phosphorus homeostasis and bone remodeling in preterm infants with very low and extremely low birth weight. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(6):79-85. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2022-6-79-85



10. Торшин ИЮ, Громова ОА. 25 мгновений молекулярной фармакологии. О развитии клинико-фармакологического мышления. Иваново: А-Гриф, 2012. 684 с. / Torshin IYu, Gromova OA. 25 mgnovenii molekulyarnoi farmakologii. O razvitiu kliniko-farmakologicheskogo myshleniya. Ivanovo: A-Grif Publ, 2012. 684 p. (In Russian).
11. Choi Y, Jang H, Seo H, Yoo I, Han J, Kim M, et al. Changes in calcium levels in the endometrium throughout pregnancy and the role of calcium on endometrial gene expression at the time of conceptus implantation in pigs. *Mol Reprod Dev*. 2019 Jul;86(7):883-895. DOI: 10.1002/mrd.23166
12. Popkiss S, Horta F, Vollenhoven B, Green MP, Zander-Fox D. Calcium chloride dihydrate supplementation at ICSI improves fertilization and pregnancy rates in patients with previous low fertilization: a retrospective paired treatment cycle study. *J Assist Reprod Genet*. 2022 May;39(5):1055-1064. DOI: 10.1007/s10815-022-02407-1
13. Chen Z, Chen J. The Efficacy of Calcium Carbonate-Vitamin D3 in Pregnant Women for the Prevention of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Aug 11;2022:7971976. DOI: 10.1155/2022/7971976
14. Hofmeyr GJ, Seuc A, Betrán AP, Cormick G, Singata M, Fawcus S, et al. The effect of calcium supplementation on blood pressure in non-pregnant women with previous pre-eclampsia: A randomized placebo-controlled study. *Pregnancy Hypertens*. 2021 Mar;23:91-96. DOI: 10.1016/j.preghy.2020.11.012
15. Khanam F, Hossain B, Mistry SK, Mitra DK, Raza WA, Rifat M, et al. The association between daily 500 mg calcium supplementation and lower pregnancy-induced hypertension risk in Bangladesh. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Oct 17;18(1):406. DOI: 10.1186/s12884-018-2046-0
16. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD001059. DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub2
17. Imdad A, Jabeen A, Bhutta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health*. 2011 Apr 13;11 Suppl 3(Suppl 3):S18. DOI: 10.1186/1471-2458-11-S3-S18
18. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Oct 1;10(10):CD001059. DOI: 10.1002/14651858.CD001059.pub5
19. Громова ОА, Торшин ИЮ. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. 2-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 832 с. / Gromova OA, Torshin IYu. Mikronutrienty i reproduktivnoe zdorov'e. Rukovodstvo. 2-e izd. pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media Publ, 2022. 832 p. (In Russian).
20. Kumar N, Singh AK. Maternal serum uric acid and calcium as predictors of hypertensive disorder of pregnancy: A case control study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019 Mar;58(2):244-250. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.01.014
21. Cormick G, Moraa H, Zahroh RI, Allotey J, Rocha T, Peña-Rosas JP, et al. Factors affecting the implementation of calcium supplementation strategies during pregnancy to prevent pre-eclampsia: a mixed-methods systematic review. *BMJ Open*. 2023 Dec 22;13(12):e070677. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-070677
22. Wolf HT, Hegaard HK, Huusom LD, Pinborg AB. Multivitamin use and adverse birth outcomes in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Oct;217(4):404.e1-404.e30. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.03.029
23. Hofmeyr GJ, Seuc AH, Betrán AP, Purnat TD, Ciganda A, Munjanja SP, et al. The effect of calcium supplementation on blood pressure in non-pregnant women with previous pre-eclampsia: An exploratory, randomized placebo controlled study. *Pregnancy Hypertens*. 2015 Oct;5(4):273-9. DOI: 10.1016/j.preghy.2015.04.001
24. Agarwal S, Cox AJ, Herrington DM, Jorgensen NW, Xu J, Freedman BI, et al. Coronary calcium score predicts cardiovascular mortality in diabetes: diabetes heart study. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):972-7. DOI: 10.2337/dc12-1548
25. Liu Q, Wei S, Wang F. Prothrombotic state and calcium deficiency in early pregnancy are risk factors for gestational diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2022 May;38(5):407-410. DOI: 10.1080/09513590.2022.2047170
26. Samimi M, Kashi M, Foroozanfar F, Karamali M, Bahmani F, Asemi Z, et al. The effects of vitamin D plus calcium supplementation on metabolic profiles, biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *J Hum Nutr Diet*. 2016 Aug;29(4):505-15. DOI: 10.1111/jhn.12339
27. Спиричев ВБ. Витамины и минеральные вещества в комплексной профилактике и лечении остеопороза. Вопросы питания. 2003;1:34-43. / Spirichev VB. Vitaminy i mineral'nye veshchestva v kompleksnoi profilaktike i lechenii osteoporoz. Voprosy pitaniya. 2003;1:34-43. (In Russian).
28. Спиричев ВБ. Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопатии у детей. Вопросы детской диетологии. 2003;1:40-49. / Spirichev VB. Role of vitamins and minerals in osteogenesis and prevention of osteopathy in children. Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition). 2003;1:40-49. (In Russian).
29. Шилин ДЕ. Молоко как источник кальция в питании современных детей и подростков. Педиатрия. Журнал им. Г.Н.Сперанского. 2006;2:68-74. / Shilin DE. Moloko kak istochnik kal'tsiya v pitanii sovremennykh detei i podrostkov. Pediatriya. Zhurnal im. G.N.Speranskogo. 2006;2:68-74. (In Russian).
30. Белая ЖЕ, Белова КЮ, Бирюкова ЕВ, Дедов ИИ, Дзеранова ЛК, Драпкина ОМ, и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4-47. / Belaya ZhE, Belova KYu, Biryukova EV, Dedov II, Dzeranova LK, Drapkina OM. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. Osteoporosis and Bone Diseases. 2021;24(2):4-47. DOI: 10.14341/osteo12930 (In Russian).
31. Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in renal disease. *Clin Nephrol*. 2005 Feb;63(2):146-57. DOI: 10.5414/cnp63146
32. Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, Schoppet M, Dobnig H. Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int*. 2007 Mar;18(3):251-9. DOI: 10.1007/s00198-006-0282-z
33. Proudfoot D, Shanahan CM. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein. *Nephrology (Carlton)*. 2006 Oct;11(5):455-61. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2006.00660.x
34. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents severe falls in elderly community-dwelling women: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *Aging Clin Exp Res*. 2005 Apr;17(2):125-32. DOI: 10.1007/BF03324585
35. Lambert HL, Eastell R, Karnik K, Russell JM, Barker ME. Calcium supplementation and bone mineral accretion in adolescent girls: an 18-mo randomized controlled trial with 2-y follow-up. *Am J Clin Nutr*. 2008 Feb;87(2):455-62. DOI: 10.1093/ajcn/87.2.455
36. Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, Mercado-García A, Kordas K, Wood RJ, Peterson KE, Hu H, Hernández-Avila M, Téllez-Rojo MM. Effect of calcium supplementation on bone resorption in pregnancy and the early postpartum: a randomized controlled trial in Mexican women. *Nutr J*. 2014 Dec 16;13(1):116. DOI: 10.1186/1475-2891-13-116
37. Коденцова ВМ, Рисник ДВ, Мойсеенок АГ. Концепция Спиричева ВБ. D<sub>3</sub> + 12 витаминов. Развитие и внедрение. М.: Библио-Глобус, 2020. 236 с. / Kodentsova VM, Risnik DV, Moiseenok AG. Kontseptsiya Spiricheva VB. D<sub>3</sub> + 12 vitaminov. Razvitie i vnedrenie. M.: Biblio-Globus Publ, 2020. 236 p. DOI: 10.18334/9785907063655 (In Russian).

38. Громова ОА, Калачева АГ, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Семенов ВА. Диагностика дефицита магния. концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии. Кардиология. 2014;54(10):63-71. / Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, Grishina TR, Semenov VA. Diagnostics of magnesium deficiency and measurements of magnesium concentrations in biosubstrates in norm and in various pathologies. *Kardiologiya*. 2014;54(10):63-71. DOI: 10.18565/cardio.2014.10.63-71 (In Russian).
39. Громова ОА, Торшин ИЮ, Хаджидис АК. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2010;3(1):30-37. / Gromova OA, Torshin IYu, Khadzhdidis AK. Analiz molekulyarnykh mekhanizmov vozdeistviya zheleza (II), medi, margantsa v patogeneze zhelezodefitsitnoi anemii. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoeconomika*. 2010;3(1):30-37. (In Russian).
40. Wilson RL, Phillips JA, Bianco-Miotto T, McAninch D, Goh Z, Anderson PH, et al. Reduced Dietary Calcium and Vitamin D Results in Preterm Birth and Altered Placental Morphogenesis in Mice During Pregnancy. *Reprod Sci*. 2020 Jun; 27(6):1330-1339. DOI: 10.1007/s43032-019-00116-2
41. Takaya J. Calcium-Deficiency during Pregnancy Affects Insulin Resistance in Offspring. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 29;22(13):7008. DOI: 10.3390/ijms22137008
42. Ajong AB, Kenfack B, Ali IM, Yakum MN, Ukaogo PO, Mangala FN, et al. Adverse maternofetal outcomes associated with ionised calcaemia, total calcaemia, albuminaemia, and calcium supplementation in pregnancy. *PLoS One*. 2022 Aug 1;17(8):e0271525. DOI: 10.1371/journal.pone.0271525
43. Liu D, Li S, Lei F, Zhao Y, Cheng Y, Dang S, et al. Associations between maternal calcium intake from diet and supplements during pregnancy and the risk of preterm birth in a Chinese population. *Eur J Clin Nutr*. 2021 Jan;75(1):141-150. DOI: 10.1038/s41430-020-00701-8
44. Chang XL, Shang Y, Liu YJ, Li P, Wang YY, Liang AM, et al. Effects of calcium supplementation during the pregnancy and early infancy stage on the body mass index and gut microbiota in the infants. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2018 Jun 6;52(6):642-646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.06.014
45. Mosha D, Liu E, Hertzmark E, Chan G, Sudfeld C, Masanja H, et al. Dietary iron and calcium intakes during pregnancy are associated with lower risk of prematurity, stillbirth and neonatal mortality among women in Tanzania. *Public Health Nutr*. 2017 Mar;20(4):678-686. DOI: 10.1017/S1368980016002809
46. Puppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J, Ngamjarus C, Laopaiboon M. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Oct 5;(10):CD007079. DOI: 10.1002/14651858.CD007079.pub2
47. Takahashi K, Tanaka K, Nakamura Y, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M, et al. Calcium intake during pregnancy is associated with decreased risk of emotional and hyperactivity problems in five-year-old Japanese children. *Nutr Neurosci*. 2021 Oct;24(10):762-769. DOI: 10.1080/1028415X.2019.1676971
48. Miyake Y, Tanaka K, Okubo H, Sasaki S, Arakawa M. Maternal calcium intake during pregnancy and childhood blood pressure. *Ann Epidemiol*. 2022 Sep;73: 17-21. DOI: 10.1016/j.annepidem.2022.06.035
49. Egeland GM, Skurtveit S, Sakshaug S, Daltveit AK, Vikse BE, Haugen M. Low Calcium Intake in Midpregnancy Is Associated with Hypertension Development within 10 Years after Pregnancy: The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Nutr*. 2017 Sep;147(9):1757-1763. DOI: 10.3945/jn.117.251520
50. Спиричев ВБ, Шатнюк ЛН, Позняковский ВМ. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Наука и технология. Новосибирск: Сибирское университетское изд-во, 2004. 547 с. / Spirichev VB, Shatnyuk LN, Poznyakovskii VM. Obogashchenie pishchevykh produktov vitaminami i mineral'nymi veshchestvami. *Nauka i tekhnologiya*. Novosibirsk: Sibirskoe universitetskoe izd-vo Publ, 2004. 547 p. (In Russian).
51. Скурихина ИМ, Волгарева МН. Химический состав пищевых продуктов. М.: Агропромиздат, 1987. 224 с. / Skurikhina IM, Volgareva MN. Khimicheskii sostav pishchevykh produktov. M.: Agropromizdat, 1987. 224 p. (In Russian).
52. Willemse JPM, Smits LJM, Braat MME, Meertens LJE, van Montfort P, van Dongen MC, et al. Counseling pregnant women on calcium: effects on calcium intake. *J Perinat Med*. 2022 Aug 23;51(3):346-355. DOI: 10.1515/jpm-2021-0376.
53. Кonyshko HA, Морозова ТЕ, Кonyshko ГС. Рацион беременных женщин. Анализ рекомендаций. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(2):64-72. / Konyshko NA, Morozova TE, Konyshko GS. Nutrition during pregnancy. Analysis of recommendations. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023;22(2):64-72. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-2-64-72 (In Russian).
54. Мосягина НА. Влияние препарата кальция Кальцецин Адванс на химический состав регенерата большеберцовой кости у крыс при повторном переломе на фоне сахарного диабета 2 типа. Морфологический альманах имени В.Г.Ковешникова. 2022;20(4):120-126. / Mosyagina NA. The effects of calcium drug Calcemine Advance on chemical composition of tibia regenerated tissue in rats with repeated fracture and type 2 diabetes. *V.G.Koveshnikov Morphological Almanac*. 2022;4:120-126. (In Russian).
55. Никитинская ОА, Торопцова НВ, Аникин СГ, Короткова ТА, Демин НВ, Беневоленская ЛИ. Профилактика первичного остеопороза у женщин комплексным препаратом Кальцецин Адванс (результаты открытого годового исследования). Научно-практическая ревматология. 2008;46(3):73-79. / Nikitinskaya OA, Toroptsova MY, Anikin SG, Korotkova TA, Demin NV, Benevolenskaya LI. Prophylaxis of primary osteoporosis in women with complex drug Calcemine Advance (Results of an open year's study). *Scientific and practical rheumatology*. 2008;46(3):73-79. (In Russian).

**Информация о соавторах:**

Торшин Иван Юрьевич, кандидат физико-математических наук, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН  
ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274; Researcher ID: C-7683-2018; SPIN-код: 1375-1114.

Громов Андрей Николаевич, инженер-исследователь Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН  
ORCID: 0000-0001-7507-191X; Scopus Author ID: 7102053964; ResearcherID: C-7476-2018; SPIN-код: 8034-7910

**Information about co-authors:**

Ivan Yu. Torshin, PhD (in Physics and Mathematics), PhD (in Chemistry), Senior Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences  
ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274; Researcher ID: C-7683-2018; SPIN: 1375-1114

Andrey N. Gromov, Engineer-Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences  
ORCID: 0000-0001-7507-191X; Scopus Author ID: 7102053964; ResearcherID: C-7476-2018; SPIN: 8034-7910