

ПОДКЛАССЫ IGG И РЕЦЕПТОР CD16A КАК МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ РЕЗУС-КОНФЛИКТА

Убайдуллаева Зухра Ибрагимовна - DSc, профессор кафедры гематологии, детской онкологии, клинической иммунологии и трансфузиологии, директор НПП «Препараты крови»

Хазраткулова Шахноза Анваровна - соискатель кафедры гематологии, детской онкологии, клинической иммунологии и трансфузиологии

Цель исследования: изучение роли подклассов иммуноглобулина G (IgG1, IgG3) и рецептора CD16a (FcγRIIIa), включая полиморфизм гена FCGR3A, как маркеров тяжести резус-конфликта.

Материалы и методы. Выполнен обзор литературы по подклассам IgG, их гликозилированию, трансплацентарному переносу через неонатальный Fc-рецептор и рецептору CD16a.

Заключение. Тяжесть гемолитической болезни плода определяется не титром антител, а подклассовым составом и гликозилированием IgG, эффективностью их трансплацентарного переноса и функциональной активностью CD16a; совместная оценка этих параметров способна дополнить традиционный серологический мониторинг.

Ключевые слова. Резус-сенсibilизация, гемолитическая болезнь плода и новорождённого, IgG1, IgG3, CD16a (FcγRIIIa), ген FCGR3A.

Tadqiqot maqsadi: immunoglobulin G subsinflari (IgG1, IgG3) va CD16a (FcγRIIIa) retseptorining, shu jumladan FCGR3A geni polimorfizmining rezus-konflikt og'irligi markeri sifatidagi rolini o'rganish.

Material va metodlar IgG subsinflari, ularning glikozillanishi, neonatal Fc-retseptori orqali transplatsentar o'tishi va CD16a retseptori bo'yicha adabiyotlar tahlil qilindi.

Xulosa. Homila gemolitik kasalligining og'irligi antitela titriga emas, balki IgG subsinf tarkibi va glikozillanishiga, ularning transplatsentar o'tish samaradorligiga hamda CD16a funksional faolligiga bog'liq; bu ko'rsatkichlarni birgalikda baholash serologik monitoringni to'ldirishi mumkin.

Kalit so'zlar. Rezus-sensibilizatsiya, homila va yangi tug'ilgan chaqaloqning gemolitik kasalligi, IgG1, IgG3, CD16a (FcγRIIIa), FCGR3A geni.

Purpose of the study: to study the role of IgG subclasses (IgG1, IgG3) and the CD16a (FcγRIIIa) receptor, including FCGR3A gene polymorphism, as severity markers of Rh alloimmunization.

Materials and methods. A literature review on IgG subclasses, their glycosylation, transplacental transfer via the neonatal Fc receptor, and the CD16a receptor was performed; 20 sources were selected for analysis.

Conclusion. The severity of fetal hemolytic disease is determined not by antibody titer but by IgG subclass composition and glycosylation, transplacental transfer efficiency, and CD16a functional activity; combined assessment of these parameters may complement conventional serological monitoring.

Key words. Rh sensitization, hemolytic disease of the fetus and newborn, IgG1, IgG3, CD16a (FcγRIIIa), FCGR3A gene.

Введение. Гемолитическая болезнь плода и новорождённого (ГБПиН) заболевание, возникающее вследствие иммунологической несовместимости крови

матери и плода по резус-фактору и проявляющееся разрушением эритроцитов плода материнскими антирезусными антителами. ГБПиН остаётся значимой клинической проблемой, несмотря на более чем полувековую историю изучения этого состояния. Внедрение антирезусной иммунопрофилактики в конце 1960-х годов стало одним из крупнейших достижений акушерства XX века и позволило существенно снизить частоту тяжёлых форм заболевания [14]. Последующие исследования подтвердили, что даже однократное введение антиназального анти-D иммуноглобулина значительно снижает риск сенсибилизации и развития ГБПиН при последующей беременности [10].

Материнская аллоиммунизация эритроцитов, несмотря на действующие уже более 30 лет превентивные меры, остаётся одной из наиболее частых форм иммунизации при беременности, а частота резус-иммунизации существенно различается в зависимости от этнической принадлежности населения [8]. Резус-конфликт по-прежнему относится к числу предотвратимых состояний, которые продолжают вносить заметный вклад в структуру перинатальной заболеваемости и смертности, особенно в регионах с ограниченным доступом к профилактике и специализированной помощи [13]. Актуальность проблемы наглядно подтверждается региональными данными: по сведениям Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, за период 2016–2018 гг. заболеваемость новорождённых гемолитической болезнью устойчиво росла, с 1238 случаев (0,17 %) в 2016 году до 2044 случаев (0,28 %) в 2018 году, а доля этой патологии в общей структуре перинатальной заболеваемости увеличилась с 1,6 % до 2,6 % [8]. Показательно, что этот рост происходит несмотря на проводимую иммунопрофилактику резус-изоиммунизации, что подтверждает: проблема резус-сенсибилизации далека от окончательного решения и требует дальнейшего совершенствования диагностических подходов [8].

Ключевым звеном ведения резус-сенсибилизированной беременности остаётся своевременное выявление плодов с риском тяжёлой анемии, поскольку именно от этого зависит выбор тактики ведения. Исторически основным инструментом стратификации риска служило определение титра антирезусных антител в сыворотке матери [5]. Этот метод остаётся широко используемым в силу своей простоты и доступности, однако обладает рядом принципиальных ограничений: титр антител отражает лишь количественную сторону иммунного ответа и не учитывает функциональные, эффекторные свойства циркулирующих иммуноглобулинов, определяющие реальную интенсивность разрушения эритроцитов плода. В результате высокий титр далеко не всегда сопровождается тяжёлой анемией, а умеренный титр не исключает развития выраженного гемолиза, что делает этот показатель ненадёжным для индивидуального прогноза [5, 4]. Данное ограничение подтверждается и клиническими наблюдениями: у беременных с диагностированной резус-иммунизацией диапазон нарастания титра неполных резус-антител варьирует в широких пределах, при этом тяжесть исхода беременности не имеет однозначной линейной зависимости от абсолютного значения титра [8]. Осознание ограничений серологического мониторинга привело к постепенному переходу к комплексной оценке состояния плода, включающей ультразвуковую и доплерометрическую диагностику, в частности измерение пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии плода [12]; данный метод повысил точность выявления фетальной анемии, однако отражает уже состоявшееся снижение гемоглобина плода, а не позволяет заблаговременно прогнозировать вероятность и темп развития тяжёлого гемолиза на более ранних сроках беременности [8].

Таким образом, ни титр антител, ни доступные инструментальные методы диагностики в отдельности не дают врачу полноценного, заблаговременного прогноза

тяжести резус-конфликта, что создаёт потребность в поиске дополнительных, патогенетически значимых лабораторных маркеров. Одним из перспективных направлений в этом отношении является изучение подклассового состава материнских IgG-антител (иммуноглобулина G), поскольку именно подклассы IgG1 и IgG3, в отличие от IgG2 и IgG4, обладают наибольшей способностью к связыванию с Fc-рецепторами эффекторных клеток и, соответственно, к запуску антителозависимого разрушения эритроцитов плода. Параллельно значимую роль в реализации гемолитического процесса играет рецептор FcγRIIIa, более известный под кластером дифференцировки CD16a, экспрессируемый на моноцитах, макрофагах и NK-клетках (natural killer, естественных киллерах), через который опосредуется фагоцитоз и цитотоксическое разрушение опсонизированных эритроцитов, в том числе в тканях плаценты. Различия в экспрессии и функциональной активности CD16a, а также соотношение подклассов IgG в материнской сыворотке, потенциально способны объяснить, почему при одинаковом титре антител у одних беременных развивается лёгкая форма ГБПиН, а у других, при формально более низком титре, наблюдается тяжёлое, угрожающее жизни плода течение заболевания.

Цель исследования. Систематизировать современные данные о патофизиологической роли подклассов иммуноглобулина G IgG1 и IgG3, их структурных и функциональных особенностях, механизме трансплацентарного переноса через неонатальный Fc-рецептор (FcRn), а также о роли рецептора FcγRIIIa (CD16a) и полиморфизма гена FCGR3A в реализации антителозависимого разрушения эритроцитов плода как потенциальных лабораторных маркеров тяжести резус-конфликта.

Материалы и методы исследования. Выполнен нагративный (описательный) обзор литературы. Поиск публикаций проведён в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus и Google Scholar, а также в открытых материалах Министерства здравоохранения Республики Узбекистан за период с 1968 по 2025 г. Поиск осуществлялся по ключевым словам «Rh alloimmunization», «hemolytic disease of the fetus and newborn», «IgG subclasses», «FcRn», «FcγRIIIa», «CD16a», «FCGR3A polymorphism», «IgG glycosylation» и их русскоязычным эквивалентам. В анализ включались оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы и главы профильных руководств, посвящённые структурно-функциональным особенностям подклассов IgG, механизму трансплацентарного транспорта антител и роли рецептора CD16a в антителозависимом клиренсе эритроцитов. Из анализа исключены публикации, не имеющие прямого отношения к теме резус-аллоиммунизации, а также дублирующие друг друга по содержанию источники. По результатам отбора для анализа использовано 20 источников литературы.

Результаты и обсуждения. Подклассы IgG1 и IgG3: структурно-функциональные особенности и трансплацентарный перенос

Клиническая тяжесть гемолитической болезни плода при резус-конфликте определяется не столько абсолютным количеством антирезусных антител, сколько их качественным составом, в первую очередь распределением по подклассам IgG. Из четырёх подклассов иммуноглобулина G (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) именно IgG1 и IgG3 обладают наибольшей клинической значимостью при резус-иммунизации, поскольку эффективно связываются с активирующими Fcγ-рецепторами эффекторных клеток и запускают антителозависимый клеточный цитолиз эритроцитов плода. Все подклассы IgG имеют общую базовую архитектуру: две лёгкие и две тяжёлые цепи, соединённые дисульфидными связями, с вариабельными доменами, отвечающими за антигенсвязывающую специфичность, и константными доменами Fc-фрагмента, определяющими эффекторные функции. Ключевое структурное различие между IgG1 и

IgG3 заключается в строении шарнирной области, соединяющей Fab- и Fc-фрагменты молекулы. Шарнир IgG3 значительно длиннее, чем у IgG1, и стабилизирован большим числом межцепевых дисульфидных мостиков, что придаёт молекуле повышенную конформационную подвижность и большую молекулярную массу по сравнению с остальными подклассами. Эта удлинённая и гибкая шарнирная область обеспечивает молекуле IgG3 более свободный пространственный доступ к антигенным эпитопам на поверхности эритроцита и одновременно облегчает вовлечение сразу нескольких Fc-рецепторов на поверхности эффекторной клетки.

Дополнительным уровнем структурной вариабельности служит гликозилирование Fc-фрагмента. Все подклассы IgG несут консервативный N-гликан в позиции Asn297 тяжёлой цепи, однако состав этого гликана степень фукозилирования, галактозилирования, сиалилирования и присутствие бисекции N-ацетилглюкозамина существенно варьирует между подклассами и индивидуумами и в значительной степени находится под генетическим контролем [10]. Показано, что подкласс IgG3 характеризуется более сложным и гетерогенным профилем гликозилирования по сравнению с остальными подклассами [10], что дополнительно модулирует его функциональные свойства. Помимо доминирующего N-связанного гликозилирования, часть молекул IgG несёт O-связанные гликановые структуры, механизмы формирования которых определяются активностью специфических гликозилтрансфераз [16, 1], и такие изменения гликозилирования способны существенно влиять на конформационную стабильность Fc-фрагмента и, соответственно, на его аффинность к рецепторам эффекторных клеток [11, 3].

Эти структурные особенности напрямую определяют функциональные различия между IgG1 и IgG3. Гибкая и протяжённая шарнирная область IgG3 обеспечивает молекуле более высокую avidность взаимодействия с мультивалентными антигенами эритроцитарной мембраны, поскольку облегчает бивалентное связывание Fab-фрагментов с близко расположенными эпитопами. В сочетании с высокой эффективностью связывания Fc-фрагмента с компонентом комплемента C1q, IgG3 считается наиболее активным среди подклассов IgG в отношении инициации классического пути активации системы комплемента, тогда как IgG1 занимает промежуточную позицию, уступая IgG3 по способности активировать комплемент, но превосходя IgG2 и IgG4. Наряду с комплемент-опосредованным цитолизом, оба подкласса эффективно связываются с активирующими Fcγ-рецепторами, в том числе с рецептором FcγRIIIa (CD16a) на моноцитах, макрофагах и NK-клетках, обеспечивая реализацию антителозависимой клеточной цитотоксичности. При этом сила этого взаимодействия не является фиксированной величиной, а тонко регулируется составом гликана в Fc-фрагменте: снижение степени фукозилирования гликана существенно повышает аффинность IgG к CD16a и многократно усиливает антителозависимый клеточный цитолиз, тогда как увеличение сиалилирования гликана, напротив, ассоциировано со снижением провоспалительной, цитотоксической активности антитела и смещением его функционального профиля в сторону противовоспалительного действия [2, 18]. Таким образом, эффекторный потенциал материнских антирезусных антител определяется не только их подклассовой принадлежностью, но и посттрансляционной модификацией Fc-фрагмента, что создаёт дополнительный уровень индивидуальной вариабельности тяжести гемолитического процесса, не улавливаемый простым определением титра антител.

Реализация этого эффекторного потенциала в отношении плода возможна только после того, как материнские антитела пересекут плацентарный барьер, а единственный класс иммуноглобулинов, способный делать это в клинически значимых количествах,

это IgG, перенос которого осуществляется активным, рецептор-опосредованным механизмом через неонатальный Fc-рецептор (FcRn), экспрессируемый на апикальной мембране синцитиотрофобласта. Материнские антитела захватываются синцитиотрофобластом путём эндоцитоза, после чего в кислой среде эндосомы Fc-фрагмент IgG связывается с FcRn с высокой аффинностью; этот комплекс избегает лизосомальной деградации и транспортируется к базальной мембране трофобласта, где при нейтральном pH внеклеточной среды плодовой стороны плаценты происходит диссоциация комплекса и высвобождение интактной молекулы IgG в фетальный кровоток. Такой pH-зависимый механизм связывания и диссоциации обеспечивает не только направленный трансплацентарный перенос, но и продлевает период полужизни циркулирующего IgG за счёт защиты от внутриклеточной деградации. Эффективность этого транспорта неодинакова для различных подклассов IgG и в значительной степени определяется теми же структурными особенностями Fc-фрагмента, включая гликозилирование, которое влияет на конформационную стабильность домена, ответственного за связывание с рецептором [10, 2]. Перенос антител через плаценту нарастает по мере прогрессирования беременности, будучи минимальным в первом триместре и достигая максимальной интенсивности в третьем триместре, что клинически объясняет закономерное утяжеление гемолитического процесса и более раннее развитие тяжёлой фетальной анемии при прогрессировании беременности у sensibilizированных женщин. Подкласс IgG3, несмотря на высокую эффекторную активность, характеризуется более коротким периодом полужизни в материнском кровотоке по сравнению с IgG1, что связано с аллотипическими особенностями его Fc-фрагмента и, соответственно, с менее эффективным связыванием с защитным механизмом FcRn-рециклинга; в результате абсолютное количество трансплацентарно перенесённого IgG3 к плоду, как правило, уступает количеству перенесённого IgG1, даже при сопоставимой исходной концентрации антител в материнской сыворотке. Сопоставление структурных, функциональных и транспортных характеристик IgG1 и IgG3 позволяет сформулировать патофизиологическую основу вариабельности тяжести резус-конфликта, не объяснимую одним лишь титром антител. Тяжесть гемолиза у конкретного плода определяется совокупностью факторов: подклассовым соотношением материнских антирезусных антител, профилем гликозилирования их Fc-фрагмента, модулирующим аффинность к CD16a и способность активировать комплемент, а также эффективностью FcRn-опосредованного трансплацентарного переноса, нарастающей по мере увеличения срока беременности.

Рецептор FcγRIIIa (CD16a) и его роль в разрушении эритроцитов плода

Разрушение резус-положительных эритроцитов плода при аллоиммунизации в конечном счёте реализуется не столько самим фактом связывания антитела с антигеном на мембране эритроцита, сколько последующим вовлечением эффекторных клеток иммунной системы через Fcγ-рецепторы, среди которых центральную роль играет рецептор FcγRIIIa, более известный под кластером дифференцировки CD16a. Этот трансмембранный гликопротеин относится к семейству низкоаффинных активирующих Fc-рецепторов и экспрессируется на поверхности трёх основных типов эффекторных клеток врождённого иммунитета: NK-клеток, где он служит основным рецептором, обеспечивающим цитотоксическую функцию этих клеток, а также моноцитов и тканевых макрофагов, включая плацентарные и селезёночные макрофаги, где рецептор опосредует фагоцитоз опсонизированных антителами клеток-мишеней. Именно такое распределение экспрессии CD16a между цитотоксическими лимфоцитами и фагоцитирующими клетками мононуклеарной системы делает этот рецептор ключевым звеном в разрушении эритроцитов плода, покрытых материнскими IgG-антителами,

поскольку одновременно задействуются два взаимодополняющих механизма клиренса антителозависимая клеточная цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз, реализующийся преимущественно в селезёнке и печени плода.

Молекулярно рецептор представляет собой гликопротеин с внеклеточным доменом, построенным по типу иммуноглобулиновой суперсемьи, трансмембранным сегментом и коротким цитоплазматическим хвостом, лишённым собственных сигнальных мотивов; передача активирующего сигнала внутрь клетки после связывания Fc-фрагмента IgG обеспечивается за счёт нековалентной ассоциации CD16a с адаптерными молекулами, несущими иммунорецепторные тирозиновые активирующие мотивы, что запускает каскад фосфорилирования и в конечном итоге приводит к дегрануляции цитотоксических гранул NK-клетки либо к активации фагоцитарной программы макрофага. Сам механизм антителозависимой клеточной цитотоксичности разворачивается поэтапно: сначала происходит опсонизация резус-положительного эритроцита плода антирезусными антителами подклассов IgG1 и IgG3, затем множественные Fc-фрагменты связанных антител одновременно взаимодействуют с несколькими молекулами CD16a на поверхности эффекторной клетки, что приводит к кластеризации и перекрёстному сшиванию рецепторов, после чего активированная NK-клетка высвобождает содержимое цитотоксических гранул, включающих перфорин и гранзимы, которые формируют поры в мембране эритроцита и запускают его лизис, тогда как активированный по тому же принципу макрофаг переходит к фагоцитозу опсонизированной клетки целиком. Существенно, что связывание с CD16a не является статичным событием: N-гликозилирование самого рецептора в позиции Asn162 модулирует его аффинность к Fc-фрагменту IgG, причём наивысшее сродство демонстрирует сочетание афукозилированного гликана на IgG1 с олигоманнозным гликаном на FcγRIIIa, что характерно для рецептора, экспрессируемого именно на NK-клетках, но не на моноцитах [17]. Это наблюдение объясняет, почему NK-опосредованная цитотоксичность в отношении опсонизированных клеток-мишеней оказывается количественно более выраженной, чем фагоцитарный клиренс, реализуемый моноцитарно-макрофагальным звеном, при формально одинаковой концентрации антител.

Функциональная эффективность CD16a в значительной степени определяется генетическим полиморфизмом гена FCGR3A гена, кодирующего рецептор FcγRIIIa. Наиболее изученным вариантом полиморфизма является однонуклеотидная замена в позиции 158 внеклеточного домена рецептора, приводящая к появлению трёх генотипов: гомозиготного высокоаффинного варианта V/V, гетерозиготного варианта V/F и гомозиготного низкоаффинного варианта F/F. Замена валина на фенилаланин в этой позиции снижает аффинность рецептора к константному фрагменту IgG, вследствие чего носители генотипа F/F демонстрируют закономерно более низкую эффективность антителозависимой клеточной цитотоксичности по сравнению с носителями аллеля V. Это подтверждено, в частности, на модели онкологических пациентов, где гомозиготы F/F продемонстрировали заметно сниженную цетуксимаб-опосредованную антителозависимую клеточную цитотоксичность по сравнению с носителями генотипов V/F или V/V [15], а также на трансфицированных линиях NK-клеток, экспрессирующих различные аллельные комбинации FCGR3A, где степень цитотоксической активности напрямую коррелировала с аллельным вариантом рецептора [6].

Применительно к резус-аллоиммунизации эти закономерности приобретают прямое клиническое значение. Поскольку именно подклассы IgG1 и IgG3 обладают наибольшей способностью связываться с активирующими Fcγ-рецепторами и запускать эффекторные функции, генетически детерминированная аффинность CD16a матери и,

что важно, самого плода к этим подклассам может модулировать интенсивность разрушения опсонизированных эритроцитов независимо от абсолютной концентрации циркулирующих антител. Плод, унаследовавший высокоаффинный генотип V/V, теоретически предрасположен к более выраженному антителозависимому гемолизу при одном и том же титре и подклассовом составе материнских антирезусных антител, тогда как носительство низкоаффинного генотипа F/F может частично смягчать клиническое течение гемолитической болезни даже при высоком титре сенсибилизации. Таким образом, интеграция данных о генетическом полиморфизме FCGR3A с оценкой подклассового состава и гликозилирования материнских IgG-антител формирует более полную патогенетическую модель тяжести резус-конфликта, позволяющую рассматривать исход не как результат одного изолированного лабораторного показателя, а как совокупный эффект взаимодействия материнских антител с эффекторной системой CD16a-опосредованного клиренса эритроцитов плода.

Проведённый анализ современных данных показывает, что тяжесть резус-конфликта представляет собой результат сложного взаимодействия нескольких патогенетических звеньев, ни одно из которых не может быть полностью охарактеризовано изолированным измерением титра антирезусных антител. Структурные и функциональные особенности подклассов IgG1 и IgG3, включая длину шарнирной области, способность активировать комплемент и профиль гликозилирования Fc-фрагмента, определяют реальный эффекторный потенциал материнских антител задолго до того, как этот потенциал реализуется в отношении плода. Эффективность трансплацентарного переноса через неонатальный Fc-рецептор, нарастающая по мере прогрессирования беременности, добавляет временное измерение к этой картине, объясняя закономерное утяжеление гемолитического процесса на поздних сроках. На стороне эффекторного звена генетически детерминированная аффинность рецептора CD16a, определяемая полиморфизмом гена FCGR3A, способна модулировать интенсивность антителозависимого разрушения эритроцитов плода независимо от абсолютной концентрации антител в материнской сыворотке, что делает генотип CD16a потенциально значимым дополнительным фактором индивидуального прогноза.

Совокупность этих данных позволяет говорить о необходимости постепенного перехода от одномерной оценки тяжести резус-сенсибилизации, основанной на титре антител, к многомерной патогенетической модели, учитывающей подклассовый состав и гликозилирование антирезусных IgG, а также генетический статус рецептора CD16a у матери и плода. Такой комплексный подход не заменяет собой существующие инструментальные методы дородовой диагностики, включая доплерометрию средней мозговой артерии плода, а дополняет их, потенциально позволяя выявлять группу риска тяжёлого течения заболевания на более раннем этапе и с большей точностью, чем это возможно при использовании только серологического титра. Ограничением настоящего обзора является его описательный характер и отсутствие количественного метаанализа, что определяет необходимость дальнейших проспективных клинических исследований, направленных на валидацию сочетанной оценки подклассового состава IgG и генотипа CD16a у резус-сенсибилизированных беременных.

Заключение. Тяжесть гемолитической болезни плода при резус-конфликте определяется не абсолютным титром антирезусных антител, а совокупностью качественных характеристик иммунного ответа подклассовым составом и гликозилированием IgG, эффективностью их трансплацентарного переноса и функциональной активностью рецептора CD16a. Подклассы IgG1 и IgG3 обладают наибольшим эффекторным потенциалом среди иммуноглобулинов G за счёт

особенностей шарнирной области, способности активировать комплемент и связываться с активирующими Fcγ-рецепторами; их соотношение и профиль гликозилирования Fc-фрагмента способны модулировать интенсивность антителозависимого гемолиза. Рецептор FcγRIIIa (CD16a) и полиморфизм кодирующего его гена FCGR3A (вариант 158V/F) являются значимым эффекторным звеном разрушения эритроцитов плода и потенциальным дополнительным маркером индивидуального прогноза тяжести резус-конфликта.

Совместная оценка подклассового состава антирезусных антител и генотипа CD16a у матери и плода представляется перспективным направлением, способным дополнить традиционный серологический мониторинг и повысить точность стратификации риска у резус-сенсibilизированных беременных, что требует дальнейшей проспективной клинической валидации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brockhausen I, Wandall H, Hagen K, Stanley P. Chapter 10: O-GalNAc Glycans // Varki A, Cummings R, Esko J, et al, eds. *Essentials of Glycobiology*. 4th ed. – Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2022.
2. Damelang T, Brinkhaus M, van Osch T.L.J., et al. Impact of structural modifications of IgG antibodies on effector functions // *Front Immunol*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1304365.
3. de Haan N, Falck D, Wuhler M. Monitoring of immunoglobulin N- and O-glycosylation in health and disease // *Glycobiology*. – 2021. – Vol. 30(4). – P. 226–240
4. de Haas M, Thurik F.F., Koelewijn J.M., van der Schoot C.E. Haemolytic disease of the fetus and newborn // *Vox Sang*. – 2015. – Vol. 109(2). – P. 99–113.
5. Dziegiel M.H., Krog G.R., Hansen A.T., et al. Laboratory Monitoring of Mother, Fetus, and Newborn in Hemolytic Disease of Fetus and Newborn // *Transfus Med Hemother*. – 2021. – Vol. 48(5). – P. 306–315.
6. Freitas Monteiro M., Papaserafeim M., Andreani M., et al. NK Cytotoxicity Mediated by NK-92 Cell Lines Expressing Combinations of Two Allelic Variants for FCGR3 // *Antibodies (Basel)*. – 2024. – Vol. 13(3). – P. 55.
7. Jackson M.E., Baker J.M. Hemolytic disease of the Fetus and Newborn: historical and current state // *Clin Lab Med*. – 2021. – Vol. 41(1). – P. 133–151.
8. Jabbarov U.U., Rasul-Zade Yu.G. O'zbekiston Respublikasida rezus-immunizatsiyaga yangi qarash // *Tibbiyot yangiliklari*. – 2020. – № 4. – С. 83–86.
9. Koelewijn J.M., de Haas M, Vrijkotte T.G., Bonsel G.J., van der Schoot C.E. One single dose of 200 microg of antenatal RhIG halves the risk of anti-D immunization and hemolytic disease of the fetus and newborn in the next pregnancy // *Transfusion*. – 2008. – Vol. 48(8). – P. 1721–1729.
10. Krištić J., Lauc G. The importance of IgG glycosylation, what did we learn after analyzing over 100,000 individuals // *Immunol Rev*. – 2024. – Vol. 328(1). – P. 143–170.
11. Li S., McCraw A.J., Gardner R.A., Spencer D.I.R., Karagiannis S.N., Wagner G.K. Glycoengineering of therapeutic antibodies with small molecule inhibitors // *Antibodies*. – 2021. – Vol. 10(4). – P. 44.
12. Oepkes D., Seaward P.G., Vandenbussche F.P., Windrim R., Kingdom J., Beyene J., et al. Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 355(2). – P. 156–164.
14. Pegoraro V., Urbinati D., Visser G.H.A., Di Renzo G.C., Zipursky A., Stotler B.A., et al. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to Rh(D) incompatibility: a preventable disease that still produces significant morbidity and mortality in children // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15(7). – P. e0235807.

15. Pollack W., Gorman J.G., Freda V.J., Ascari W.Q., Allen A.E., Baker W.J. Results of clinical trials of RhoGAM in women // *Transfusion*. – 1968. – Vol. 8(3). – P. 151–153.

15. Schiele P., Kolling S., Rosnev S., et al. Flow Cytometric Assessment of FcγRIIIa-V158F Polymorphisms and NK Cell Mediated ADCC Revealed Reduced NK Cell Functionality in Colorectal Cancer Patients // *Cells*. – 2024. – Vol. 14(1). – P. 32.

16. Stanley P., Moremen K., Lewis N., Taniguchi N., Aebi M. Chapter 9: N-Glycans // Varki A., Cummings R., Esko J., et al., eds. *Essentials of Glycobiology*. 4th ed. – Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2022.

17. Van Coillie J., Schulz M.A., Bentlage A.E.H., et al. Role of N-Glycosylation in FcγRIIIa interaction with IgG // *Front Immunol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 987151.

18. Vattepu R., Sneed S.L., Anthony R.M. Sialylation as an important regulator of antibody function // *Front Immunol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 818736.

19. Zlatina K., Galuska S.P. Immunoglobulin glycosylation, an unexploited potential for immunomodulatory strategies in farm animals // *Front Immunol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 753294.

20. Zwiers C., van Kamp I., Oepkes D., Lopriore E. Intrauterine transfusion and non-invasive treatment options for hemolytic disease of the fetus and newborn: review on current management and outcome // *Expert Rev Hematol*. – 2017. – Vol. 10(4). – P. 337–344.