

УДК 616:612.017.1 (045)

*Е.Ю. Столярова, П.В. Иванов, Н.Н. Абишева, А.С. Терентьев, Л.В. Бедулева, И.В. Меньшиков***ГЕТЕРОГЕННОСТЬ РЕВМАТОИДНОГО ФАКТОРА¹**

Ревматоидный фактор первоначально был определен как аутоантитела против Fc-фрагментов аутологичного IgG и маркер ревматоидного артрита. Сегодня представление о его функции сведено к догме, согласно которой ревматоидный фактор – артритогенный фактор, усиливающий воспаление, и его высокий уровень в крови служит фактором риска развития и прогресса заболеваний суставов. Однако анализ литературы показал, что ревматоидный фактор - гетерогенная по специфичности и свойствам группа антител. Детерминанты, узнаваемые ревматоидным фактором на Fc-области IgG, можно разделить на конститутивные и индуцируемые. Специфичность ревматоидного фактора не ограничена Fc-областью IgG. Ревматоидный фактор взаимодействует с Fab-фрагментами иммуноглобулинов, вступает в идиотип-антиидиотипические взаимодействия с антителами разной специфичности. Как минимум, некоторые популяции в группе антител, называемых ревматоидным фактором, являются факторами нормальной регуляции иммунного ответа.

Ключевые слова: ревматоидный фактор, специфичность, функции.

Разнообразие специфичности ревматоидного фактора

Ревматоидный фактор первоначально был определен как аутоантитела против Fc фрагментов IgG. Сегодня ревматоидный фактор рассматривают как гетерогенную по специфичности и свойствам группу антител. Детерминанты, узнаваемые ревматоидным фактором на Fc-области IgG или Fc-фрагментах IgG, разнообразны. Их можно разделить на конститутивные и индуцируемые (неоантигенные). Кроме того, детерминанты ревматоидного фактора найдены в области переменных доменов Fab-фрагментов антигенспецифических антител. Гетерогенность РФ и использование для его выявления множества методов, для большинства из которых специфичность антигена, используемого для связывания РФ, не установлена, породили проблему противоречивости и несопоставимости результатов исследований ревматоидного фактора, полученных разными авторами.

Конститутивные детерминанты ревматоидного фактора. Среди конститутивных детерминант выделяют аллотипические, изотипические, видоспецифические. К аллотипическим детерминантам РФ относят Gm (a)-, Gm (g)-детерминанты IgG. РФ, обладающий анти-Gm (a), (g)-специфичностью, обнаруживается у больных ревматоидным артритом людей, не несущих аллотипы Gm (a) или Gm (g) на нативном IgG. Такой ревматоидный фактор назвали гетероклитичным [1].

К изотипическим детерминантам РФ человека можно отнести детерминанты, узнаваемые ревматоидным фактором, выделенным из синовиальной жидкости больных артритом. В отличие от сывороточного РФ, который имеет преимущественную реактивность к кроличьему IgG и человеческому IgG1, синовиальный РФ имеет высокое сродство к IgG3 человека. Детерминанты для ревматоидного фактора, продуцируемого синовиальными лимфоцитами, локализованы в СН3 домене IgG3 [2]. Всесторонне данная популяция РФ рассмотрена в обзоре А. Wong [3].

РФ человека может взаимодействовать с нативным IgG кролика. Детерминанты, узнаваемые РФ на IgG кролика, можно отнести к видоспецифическим детерминантам. Показано, что увеличение РФ специфичного к IgG кролика предшествует клинической манифестации ревматоидного артрита человека и служит фактором риска прогресса заболеваний суставов, в том числе развития внесуставных проявлений [4; 5]. Некоторые исследователи рекомендуют использовать IgG кролика вместо IgG человека в качестве антигена для диагностики ревматоидного артрита [6-9].

Индукцируемые детерминанты ревматоидного фактора. Индуцируемые детерминанты ревматоидного фактора на Fc-области IgG не представлены на мономерной нативной молекуле гомологичного IgG и экспонируются на Fc-области при тепловой агрегации гомологичного IgG, образовании иммунных комплексов или на Fc-фрагментах гомологичного IgG в ходе протеолиза.

С. S. Henney было показано, что тепловые агрегаты IgG человека, преципитирующие РФ, несут свободные SH-группы (0,5 групп/mol IgG (Mr 160 кДа)) [10]. Количество этих групп возрастает при

¹ Работа поддержана грантами Министерства образования и науки РФ [грант МД-1159.2013.4; государственное задание № 2054; грант № 14.В37.21.0211, грант № 14.В37.21.0564].

прогревании IgG в интервале температур 45–63 °С. Формирование тепловых агрегатов предотвращается в присутствии пара-хлормеркурибензоата, который блокирует сульфгидрильные группы. Поэтому С. S. Henney предположил, что при 63 °С межцепочечные S–S-связи в Fc-области IgG разрываются и участвуют в формировании межмолекулярных мостиков, что ведет к агрегации молекул IgG. Важным условием появления детерминант является агрегация не менее 6 молекул IgG. Сами по себе свободные SH-группы не необходимы для взаимодействия с РФ, так как их алкилирование не препятствует взаимодействию агрегатов с РФ. Однако наличие свободных SH-групп на агрегатах служит маркером наличия детерминант для РФ на тепловых агрегатах IgG. Показано, что IgG, вступающий во взаимодействие с РФ, имеет изменения третичной структуры, вызванные агрегацией. Сайт связывания ревматоидного фактора на агрегатах IgG несут также папаиновые фрагменты IgG [10].

Детерминанты для РФ могут появляться на Fc-области IgG после связывания антитела с антигеном [11]. Однако их несут иммунные комплексы только с определенными параметрами. Henney показал, что ревматоидный фактор преципитирует иммунные комплексы, содержащие антитела с измененной в результате связывания антигена четвертичной структурой. К таковым относятся иммунные комплексы типа AG_3AT_2 . Иммунные комплексы типа AG_2AT не взаимодействуют с РФ [10].

Fc-фрагменты IgG человека, полученные папаиновым протеолизом, также взаимодействуют с РФ. F.A. Nardella и соавт. [12] показали, что сайт связывания ревматоидного фактора класса M и класса G от больных ревматоидным артритом находится на Fc-фрагментах IgG и идентичен сайту связывания протеина A *Staphylococcus aureus* или располагается достаточно близко к нему [12]. Эпитоп расположен между C γ 2-C γ 3-доменами IgG и состоит из трех полипептидных петель, две из них расположены в C γ 2-домене и одна в C γ 3-домене [13; 14]. A.L. Corper и соавт. [15], получив кристаллическую структуру Fab-фрагментов IgM ревматоидного фактора в комплексе с Fc IgG4 человека, подтвердили, что эпитоп, узнаваемый РФ, включает в себя область C γ -2/C γ -3 расщелины Fc-фрагмента IgG.

Некоторые из рассмотренных антигенных детерминант ревматоидного фактора демонстрируют сходство. Показано, что популяция РФ человека, выделенная при нейтральном pH и вступающая во взаимодействие с тепловыми агрегатами IgG человека, также с высокой константной связывается с мономерным иммуноглобулином G кролика. Предполагается, что на мономерной молекуле IgG кролика в готовом виде присутствуют детерминанты, которые на IgG человека появляются только при тепловой агрегации. Такие детерминанты назвали «rabbit-like» детерминанты [6]. В то же время, по данным I. Oreskes [16], с детерминантами, формирующимися на тепловых агрегатах гомологичного IgG, реагирует популяция РФ, определяемая методом агглютинации танализированных нагруженных гомологичным IgG эритроцитов. Данная популяция РФ и популяция РФ, выявляемая методом иммуноферментного анализа, где антигеном выступает IgG кролика, – разные по специфичности антитела [17]. Поэтому можно предположить, что в ходе тепловой агрегации на IgG человека могут появляться детерминанты разной специфичности, в зависимости от степени денатурации IgG. Одни из них похожи на детерминанты, найденные на IgG кролика, другие нет. В пользу данного предположения свидетельствуют данные F. Milgrom и соавт. [18], показавшие существование трех типов ревматоидного фактора: РФ, вступающего во взаимодействие только с IgG человека; РФ, вступающего во взаимодействие только с IgG кролика, и РФ вступающего во взаимодействие как с IgG кролика, так и с IgG человека.

Противоречивы также данные о сходстве детерминант, индуцируемых на агрегированном IgG и на IgG, связанном с антигеном. T. Ota, E.J. Brown [19; 20] показали, что на человеческом IgG, связанном с антигеном, присутствуют новые антигенные детерминанты, узнаваемые антиглобулиновыми антителами IgM-класса, т.е. ревматоидным фактором, тогда как на тепловых агрегатах таких детерминант обнаружено не было. В то же время показано, что детерминанты, индуцируемые на IgG в ходе тепловой агрегации и при связывании антигена, идентичны друг другу и аллотипическим Gm детерминантам ревматоидного фактора [1].

Идиотип-антиидиотипические взаимодействия между ревматоидным фактором и антигенспецифическими антителами. Антитела к Fc-фрагментам IgG (ревматоидный фактор) и антитела к Fab-фрагментам IgG традиционно рассматриваются как различные группы антител. Однако показано, что у здоровых людей и людей с аутоиммунными заболеваниями обнаруживаются антитела к IgG с двойной специфичностью, узнающие как Fab-, так и Fc фрагменты человеческого IgG [21]. Более того, показано, что РФ вступает в идиотип-антиидиотипические взаимодействия с антителами

различной специфичности. Идиотип-антиидиотипические взаимодействия были обнаружены между РФ и антителами против тиреоглобулина [22]. С. Nordling [23] обнаружил моноклональный РФ, который взаимодействует с Fab-фрагментами аутоантител к коллагену II типа. Р.М. Johnson [24] выявил идиотип-антиидиотипические взаимодействия между РФ и антителами против пептидогликанов из клеточной стенки *Streptococcus*. IgM РФ человека реагирует с Fab-фрагментами моноклональных антител против гликопротеина Е вируса герпеса 1 типа и вируса герпеса 2 типа [25; 26]. РФ несет внутренний образ Fc-связывающих белков бактерий и вирусов, таких как белок А *Staphylococcus aureus*, Fc-связывающие белки стрептококков А, С и G [12], Fc-gamma-связывающий сайт GP68 белка цитомегаловируса [27] и может вступать в идиотип-антиидиотипические взаимодействия с антителами к Fc-связывающим микробным белкам. Есть данные, что моноклональные антитела SJ2, являющиеся ревматоидным фактором, несут идиотоп 7B4 (NKYY) – образ V3-петли gp120 белка ВИЧ-2 и штаммов ВИО [28], что указывает на возможность РФ вступать в идиотипические взаимодействия с антителами против V3 петли gp120 белка. В собственных исследованиях мы обнаружили, что РФ-содержащая сыворотка, полученная от крыс, иммунизированных бычьим коллагеном, конкурирует с бычьим коллагеном за связывание с антителами против коллагена; РФ-содержащая сыворотка, полученная от крыс, иммунизированных ЛПНП, конкурирует с ЛПНП за связывание с антителами к ЛПНП, РФ-содержащая сыворотка, полученная от крыс, иммунизированных основным белком миелина, конкурирует с основным белком миелина за связывание с антителами к нему [29].

Способность РФ вступать в идиотип-антиидиотипические взаимодействия с огромным разнообразием антигенспецифических антител и в то же время связываться с Fc-областью IgG может быть объяснена в рамках следующей гипотезы [29]. Молекулы РФ несут 2 типа паратопов – индивидуальные и общие. Индивидуальные паратопы уникальны для каждой молекулы РФ, представляют собой внутренний образ антигена и служат для узнавания идиотипов антигенраспознающих молекул (антител и T-клеточных рецепторов). Общие паратопы одинаковы для РФ разной специфичности. В то же время существует ограниченное разнообразие общих паратопов. Детерминантами для общих паратопов РФ служат индуцируемые и конститутивные детерминанты на Fc-области IgG.

Разнообразие свойств и функций ревматоидного фактора

Сегодня представление о функции ревматоидного фактора сведено к догме, согласно которой РФ – артритогенный фактор, усиливающий воспаление, и его высокий уровень в крови служит фактором риска развития и прогресса заболеваний суставов. В связи с этим множество исследований посвящено поиску подходов блокирования синтеза ревматоидного фактора в организме [30]. Данное представление сложилось на основании фактов присутствия высокого уровня РФ при ревматоидном артрите, усилении артрита и появления внесуставных проявлений у мышей после введения человеческих моноклональных ревматоидных факторов [31], ретроспективных исследований, показавших связь между наличием высокого уровня РФ в крови и последующим развитием артрита [4; 5]. Так как РФ представляет собой аутоантитела, которые не имеют отношения к суставным антигенам, объяснить механизм вовлеченности РФ в аутоиммунный процесс при заболеваниях суставов так и не удалось. Предполагается, что РФ участвует в формировании иммунных комплексов, которые откладываются в суставах и вызывают воспаление [32-34].

В то же время существует не меньше фактов, противоречащих догме о патологической роли РФ. Так, например, показано, что морские свинки, иммунизированные нативным бычьим коллагеном II типа, продуцируют высокий уровень РФ специфичного к Fc-фрагментам IgG кролика, но не проявляют симптомов полиартрита [35]. А. Franch [36] показал, что в крови крыс, устойчивых к адьювантному артриту (устойчивость возникает в результате интраперитонеальной инъекции микобактерий), наблюдается высокий уровень РФ по сравнению с заболевшими артритом крысами. Линия крыс резистентных к пристановому артриту до индукции артрита имела более высокий уровень РФ, чем чувствительная [37]. P.G. Coulie [38] показана вовлеченность РФ, специфичного к иммунным комплексам, в нормальный иммунный ответ к чужеродным антигенам. В печени и селезенке плода найдены антитела, которые ведут себя как РФ. Авторы предполагают, что аутореактивные (РФ+)-В-клетки играют роль в формировании предиммунного репертуара антител [39]. Замечена ассоциация между продукцией РФ и защитным действием олигогликопротеина *E. coli* от повреждения печени у мышей, вызванного четыреххлористым углеродом [40].

На моделях экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита крыс, коллаген-индуцированного артрита крыс, атеросклероза крыс было обнаружено, что животные оказываются устойчивы к возникновению аутоиммунного заболевания (то есть сохраняют естественную толерантность), если иммунизация антигеном-индуктором вызывает продукцию ревматоидного фактора. Продукция РФ при этом предшествует появлению антител к антигену-индуктору. Напротив, если в ответ на иммунизацию не происходит повышения уровня РФ, опережающего продукцию антител к антигену-индуктору, то развивается соответствующее аутоиммунное заболевание [29]. У большей части исследованных устойчивых крыс наблюдалась продукция РФ, определяемого методом агглютинации танализированных нагруженных гомологичным IgG эритроцитов [29], у небольшой части животных данная популяция не выявлялась, и устойчивость была ассоциирована с продукцией РФ специфичного к IgG кролика (неопубликованные данные). Эти экспериментальные данные позволяют ревматоидному фактору претендовать на роль фактора антиидиотипической регуляции, сдерживающего экспансию активированных лимфоцитов, в том числе аутореактивных.

Противоречивость данных о роли РФ может быть объяснена функциональной неоднородностью РФ. Многие авторы высказывают идею о существовании популяций патологического и физиологического РФ [38; 41]. Однако следует заметить, что РФ, наделенный патологической ролью, выявляется методом иммуноферментного анализа, где антигеном служит IgG кролика, и методом агглютинации с использованием иммунных комплексов в качестве антигена. РФ, выявляемый у устойчивых к артриту животных, и РФ, отнесенный некоторыми исследователями к физиологическому, были измерены теми же методами. Не найдено различий и в аффинности РФ к Fc-фрагментам IgG, полученного от больных ревматоидным артритом и от здоровых людей. Экспрессия перекрестно реагирующих идиотипов ревматоидного фактора также мало отличается между больными и здоровыми [42]. Таким образом, представленные данные служат основанием полагать, что как минимум некоторые популяции в группе антител, называемых ревматоидным фактором, являются фактором нормальной регуляции иммунного ответа, а их высокий уровень, наблюдаемый при артрите, – следствие нарушения в системе регуляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Williams R.C. Jr., Malone C.C., Casali P. Heteroclitic polyclonal and monoclonal anti-Gm(a) and anti-Gm(g) human rheumatoid factors react with epitopes induced in Gm(a-), Gm(g-) IgG by interaction with antigen or by non-specific aggregation. A possible mechanism for the in vivo generation of rheumatoid factors // *J Immunol.* 1992. Vol. 149. P.1817-1824.
2. Robbins D.L., Benisek W.F., Benjamini E., Wistar R. Jr. Differential reactivity of rheumatoid synovial cells and serum rheumatoid factors to human immunoglobulin G subclasses 1 and 3 and their CH3 domains in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 1987. Vol. 30. P. 489-497.
3. Wong A., Kenny T.P., Ermel R., Robbins D.L. IgG3 reactive rheumatoid factor in rheumatoid arthritis: etiologic and pathogenic considerations // *Autoimmunity.* 1994. Vol. 19. P. 199-210.
4. Halldórsdóttir H.D., Jónsson T., Thorsteinsson J., Valdimarsson H. A prospective study on the incidence of rheumatoid arthritis among people with persistent increase of rheumatoid factor // *Ann Rheum Dis.* 2000. Vol. 59. P. 149-151.
5. Vittecoq O., Pouplin S., Krzanowska K., Jouen-Beades F., Me'nard F.J., Gayet A., Daragon A., Tron F., Le Loet X. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients // *Rheumatology* 2003. Vol. 42. P. 939–946.
6. Dissanayake S., Hay F. C., Roitt I. M. The binding constants of IgM rheumatoid factors and their univalent fragments for native and aggregated human IgG // *Immunology.* 1977. Vol. 32. P. 309-318.
7. Kleveland G., Egeland T. Lea T. Quantitation of rheumatoid factors of IgM, IgA and IgG isotypes by a simple and sensitive ELISA. Discrimination between false and true IgG-RF // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1988. Vol. 75. P. 15-24.
8. Stone R., Coppock J.S., Dawes P.T., Bacon P.A., Scott D.L. Clinical value of ELISA assays for IgM and IgG rheumatoid factors // *J. Clin. Pathol.* 1987. Vol. 40. P. 107-111.
9. Tuomi T. Which antigen to use in the detection of rheumatoid factors? Comparison of patients with rheumatoid arthritis and subjects with 'false positive' rheumatoid factor reactions // *Clin. Exp. Immunol.* 1989. Vol. 77. P. 349-55.
10. Henney C. S., Stanworth D. R. The Reactivity of Rheumatoid Factor with Human Gamma G Globulin // *Immunology.* 1965. Vol. 9. P. 139-150.
11. Nemazee D.A. Immune complexes can trigger specific, T cell-dependent, autoanti-IgG antibody production in mice // *J. Exp. Med.* 1985. Vol. 161. P. 242-256.

12. Nardella F.A., Oppliger I.R., Stone G.C., Sasso E.H., Mannik M., Sjöquist J., Schröder A.K., Christensen P., Johansson P.J., Björck L. Fc epitopes for human rheumatoid factors and the relationships of rheumatoid factors to the Fc binding proteins of microorganisms // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1988. Vol. 75. P. 190-198.
13. Nardella F.A., Teller D.C., Barber C.V., Mannik M. IgG rheumatoid factors and staphylococcal protein A bind to a common molecular site on IgG // *J. Exp. Med.* 1985. Vol. 162. P. 1811-1824.
14. Oppliger I.R., Nardella F.A., Stone G.C. Human rheumatoid factors bear the internal image of the fc binding region of staphylococcal protein A // *J. Exp. Med.* 1987. Vol. 166. P. 702-710.
15. Corper A.L., Sohi M.K., Bonagura V.R., Steinitz M., Jefferis R., Feinstein A., Beale D., Taussig M.J., Sutton B.J. Structure of human IgM rheumatoid factor Fab bound to its autoantigen IgG Fc reveals a novel topology of antibody-antigen interaction // *Nat Struct Biol.* 1997. Vol. 4. P. 374-381.
16. Oreskes I., Mandel D. Reactivity of sized thermal aggregates of immunoglobulin G with IgM rheumatoid factor // *Immunology.* 1984. Vol. 51. P. 115-121.
17. Столярова Е.Ю., Бедулева Л.В., Меньшиков И.В., Храмова Т.В., Никонова Ю.В. Специфичность регуляторной популяции ревматоидного фактора // *Вестн. Удм. ун-та. Сер. Биология. Науки о Земле.* 2012. Вып. 3. С. 85-92.
18. Milgrom K., Witebsky E., Goldstein K., Loza U. Studies on the rheumatoid factor and related serum factors // *JAMA.* 1962. Vol. 181. P. 476-484.
19. Ota T. Present status and problems with rheumatoid factor as a laboratory test // *Rinsho Byori.* 2003. Vol. 51. P. 649-655.
20. Brown E.J., Bekisz J. Neoantigens appear in human IgG upon antigen binding: detection by antibodies that react specifically with antigen-bound IgG // *J. Immunol.* 1984. Vol. 132. P. 1346-1352.
21. Hunt Gerardo S., Persselin J.E., Stevens R.H. Human IgG anti-F(ab')₂ antibodies possess rheumatoid factor activity // *Clin. Exp. Immunol.* 1990. Vol. 81. P. 293-230.
22. Kojima K., Yamada T., Ohgaki S., Tanaka H. Crossreaction of monoclonal antiidiotypic antibodies specific for human antithyroglobulin antibody with the Fc portion of human IgG // *J. Rheumatol.* 1988. Vol. 15. P. 587-592.
23. Nordling C., Holmdahl R., Klareskog L.A. Monoclonal anti-idiotypic antibody with rheumatoid factor activity defines a cross-reactive idiotope on murine anticollagen antibodies // *J. Immunol.* 1991. Vol. 146. P. 4258-4263.
24. Johnson P.M., Smalley H.B. Idiotypic interactions between rheumatoid factors and other antibodies // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* 1988. Vol. 75. P. 93-96.
25. Tsuchiya N., Malone C., Hutt-Fletcher L.M., Williams R.C. Rheumatoid factors react with Fab fragments of monoclonal antibodies to herpes simplex virus types 1 and 2 Fc gamma-binding proteins // *Arthritis. Rheum.* 1991. Vol. 34. P. 846-855.
26. Johansson P.J., Malone C., Swietnicki W., Dunn B.M., Williams R.C. Fv structure of monoclonal antibody II-481 against herpes simplex virus Fc gamma-binding glycoprotein gE contains immunodominant complementarity determining region epitopes that react with human immunoglobulin M rheumatoid factors // *J. Exp. Med.* 1994. Vol. 180. P. 1873-1888.
27. Sprague E.R., Reinhard H., Cheung E.J., Farley A.H., Trujillo R.D., Hengel H., Bjorkman P.J. The human cytomegalovirus Fc receptor gp68 binds the Fc CH2-CH3 interface of immunoglobulin G // *J. Virol.* 2008. Vol. 82. P. 3490-3499.
28. Zigent-Reed L.M., Fairley C.A., Chow K.H., Yucel F., Cirakoglu B., Thompson K.M., Suleyman S., Pinchuk G. Cross-reaction of anti-simian immunodeficiency virus envelope protein antibodies with human immunoglobulins // *Scand. J. Immunol.* 2003. Vol. 57. P. 239-245.
29. Beduleva L., Menshikov I., Stolyarova E., Fomina K., Lobanova O., Ivanov P., Terentiev A. The rheumatoid factor in idiotypic regulation of autoimmunity // *International Journal of Rheumatic Diseases.* 2014. doi. 10.1111/1756-185X.12335.
30. Maier E., Reipert B., Novy-Weiland T., Auer W., Baumgartner B. Induction of immune tolerance by oral IVIG // *Int. Immunopharmacol.* 2007. Vol. 7. P. 351-359.
31. Ezaki I., Okada M., Yoshikawa Y., Fujikawa Y., Hashimoto M., Otsuka M. Human monoclonal rheumatoid factors augment arthritis in mice by the activation of T cells // *Clin Exp Immunol.* 1996. Vol. 104. P. 474-482.
32. Mannik M. Rheumatoid factors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol. Suppl.* 1992. Vol. 32. P. 46-49.
33. Corrigan V.M., Panayi G.S. Autoantigens and immune pathways in rheumatoid arthritis // *Crit. Rev. Immunol.* 2002. Vol. 22. P. 281-293.
34. Vaughan J.H. Pathogenetic concepts and origins of rheumatoid factor in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 1993. Vol. 36. P. 1-6.
35. Wolf B., Bashey R.I., Newton C.D., Jimenez S.A. Development of rheumatoid factors and anti-F(ab')₂ antibodies in guinea pigs immunized with type II bovine collagen // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1986. Vol. 80. P. 214-220.
36. Franch A., Cassany S., Castellote C., Castell M. Time course of antibodies against IgG and type II collagen in adjuvant arthritis. Role of mycobacteria administration in antibody production // *Immunobiology.* 1994. Vol. 190. P. 93-104.
37. Wernhoff P., Olofsson P., Holmdahl R. The genetic control of rheumatoid factor production in a rat model of rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2003. Vol. 48. P. 3584-3596.

38. Coulie P.G., Van Snick J. Rheumatoid factor production during anamnestic immune responses in the mouse. III. Activation of RF precursor cells is induced by their interaction with immune complexes and carrier-specific helper T cells // *J. Exp. Med.* 1985. Vol. 161. P. 88-97.
39. Soltys A.J., Axford J. Rheumatoid factors: where are we now? // *Annals of the Rheumatic Diseases.* 1997. Vol. 56. P. 285-286.
40. Nowak U., Gill K., Skamene E., Newkirk M.M. Rheumatoid factor induction in murine models of liver injury // *Clin Exp Immunol.* 2007. Vol. 147. P. 324-329.
41. Van Esch W.J.E., Reparon-Schuijt C.C., Levarht E.W.N., Van Kooten C., Breedveld F.C., and Verweij C.L. Differential requirements for induction of total immunoglobulin and physiological rheumatoid factor production by human peripheral blood B cells // *Clin. Exp. Immunol.* 2001. Vol. 123. P. 496-504.
42. Abderrazik M., Moynier M., Jefferis R., Mageed R.A., Combe B., Sany J., Brochier J. Analysis of monoclonal rheumatoid factors obtained from the B-cell repertoire in rheumatoid arthritis // *Scand. J. Immunol.* 1992. Vol. 35. P.149-157.

Поступила в редакцию 16.06.14

E.Yu. Stolyarova, P.V. Ivanov, N.N. Abisheva, A.S. Terentiev, L.V. Beduleva, I.V. Menshikov
THE HETEROGENEITY OF RHEUMATOID FACTOR

Rheumatoid factor (RF) was originally defined as an autoantibody against the Fc portion of IgG and a marker of rheumatoid arthritis. Current view on rheumatoid factor function is restricted to dogma that RF is an arthritogenic factor that increases inflammation, and its high level in blood is a risk factor for the development and progress of joint disease. Literature review revealed heterogeneity of specificity and function of rheumatoid factor. RF determinants in IgG Fc region can be classified into constitutive and inducible. RF specificity is not limited to IgG Fc region. Rheumatoid factor interacts with the Fab-fragments of immunoglobulins, enters into the idiotype-anti-idiotype interaction with the antibodies of different specificities. At least several populations in the group of antibodies that are called rheumatoid factor are factors of the normal regulation of the immune response.

Keywords: rheumatoid factor, specificity, functions.

Столярова Елена Юрьевна, аспирант
 E-mail: shima12@yandex.ru

Иванов Павел Владимирович, аспирант
 E-mail: aka.ven1k@gmail.com

Абишева Надежда Николаевна, старший преподаватель
 E-mail: Naidik84@mail.ru

Терентьев Алексей Семенович, инженер
 E-mail: alts4m@yandex.ru

Бедулева Любовь Викторовна,
 доктор биологических наук, профессор
 E-mail: blv76@mail.ru

Меньшиков Игорь Викторович,
 доктор биологических наук, профессор
 E-mail: miv140560@yandex.ru

ФГБОУ ВПО «Удмуртский государственный университет»
 426034 Россия, г. Ижевск, ул. Университетская, 1

Stolyarova E.Yu., postgraduate student
 E-mail: shima12@yandex.ru

Ivanov P.V., postgraduate student
 E-mail: aka.ven1k@gmail.com

Abisheva N.N., Senior Lecturer
 E-mail: Naidik84@mail.ru

Terentiev A.S., engineer
 E-mail: alts4m@yandex.ru

Beduleva L.V.,
 Doctor of Biology, Professor
 E-mail: blv76@mail.ru

Menshikov I.V.,
 Doctor of Biology, Professor
 E-mail: miv140560@yandex.ru

Udmurt State University
 Universitetskaya st., 1/1, Izhevsk, Russia, 426034