Памяти лауреата Нобелевской премии по физиологии и медицине за 1977 г. д-ра Rosalyn Yalow (Розалин Ялоу)

Проф. Н.П. ГОНЧАРОВ

In memory of Rosalyn Yalow, the 1977 Nobel Prize winner in Physiology and Medicine

N.P. GONCHAROV

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава РФ, Москва

Краткое содержание рассказа Розалин Ялоу об истории создания метода радиоиммуноанализа на совместном симпозиуме ВОЗ и Международного агентства по атомной энергии в 1985 г.

Высокочувствительный метод радиоиммуноанализа (РИА) обеспечил определение биологически активных веществ, циркулирующих в крови в очень низких концентрациях, их определение было недоступно для существующих в то время химико-физических методов. РИА-методы обеспечили стремительное развитие эндокринологии и прогресс всей медико-биологической науки и смежных дисциплин.

В своей лекции Розалин Ялоу изложила результаты исследований и теоретических предпосылок, которые привели к созданию методов РИА. Началом послужила работа I. Mirsky (1952) [1], в которой он выдвинул гипотезу о быстрой деградации экзогенного инсулина под действием инсулиназы у взрослых больных сахарным диабетом.

Для проверки этой гипотезы д-р Р. Ялоу внутривенно вводила инсулин, меченый ^{131}I, больным сахарным диабетом и здоровым людям. К удивлению исследователей, была обнаружена более низкая скорость элиминации меченого инсулина из крови у больных, чем у здоровых добровольцев. Результаты этой работы были опубликованы в 1956 г. При тщательном анализе результатов авторы убедились, что обнаруженная разница обусловлена длительностью предварительного лечения инсулином. На **рис. 1** представлена фармакокинетика введенного инсулина у больных диабетом и здоровых людей (рисунок воспроизводит оригинал из статьи S. Berson, R. Yalow, A. Bauman и соавт., 1956) [3]. Особенно четко видна разница в скорости выведения инсулина из крови у больного MN до назначения инсулиновой терапии (кривая MN1) и после 4-месячной терапии инсулином (кривая MN 2).

У одних больных сахарным диабетом, получающих инсулиновую терапию имело место замедленное выведение инсулина из крови, тогда как у других отмечалось ускоренное его выведение. Авторы предположили, что замедленная элиминация инсулина обусловлена не деградацией гормона, а его связыванием с антителами, образующимися при инсулинотерапии.

Уровень образующихся антител мог быть недостаточным для их количественного определения классическими биохимическими методами. Поэтому авторы разработали радиоизотопный метод, обладающий значительно более высокой аналитической чувствительностью для определения растворимого комплекса антиген—антитело. С помощью этого метода удалось продемонстрировать, что у людей, получавших инсулиновую терапию, инсулин плазмы связан с глобулином, который по своим характеристикам был схож с антителами. У людей, не получавших инсулин, характеристика инсулина плазмы соответствовала параметрам пептида с низким молекулярным весом и с физико-химическими свойствами, типичными для свободного инсулина.

Эти данные явились первым доказательством антигенности инсулина, что противоречило догматам того времени. Авторитетный ученый Felix Haurowitz [4] еще в 1950 г. опубликовал работу, в которой утверждал, что инсулин, равно как и пептидные гормоны гипофиза с относительно низким молекулярным весом, не могут быть антигенами.

На воспроизведенном из оригинальной работы 1956 г. рис. 1 (*ompeting reactions that form the basis o radioimmunoassay*) представлена конструкция, отражающая принцип работы метода РИА, который не претерпел принципиальных изменений до настоящего времени. Однако вплоть до 1959—1960 гг. научное сообщество не было готово принять доказательства антигенности инсулина и выработки иммунной системой к нему эндогенных антител. Только после того, как была подтверждена антигенность инсулина, работы R. Yalow и S. Berson были опубликованы в двух журналах: Nature (London) и J Clin Invest [5, 6].

© Н.П. Гончаров, 2013

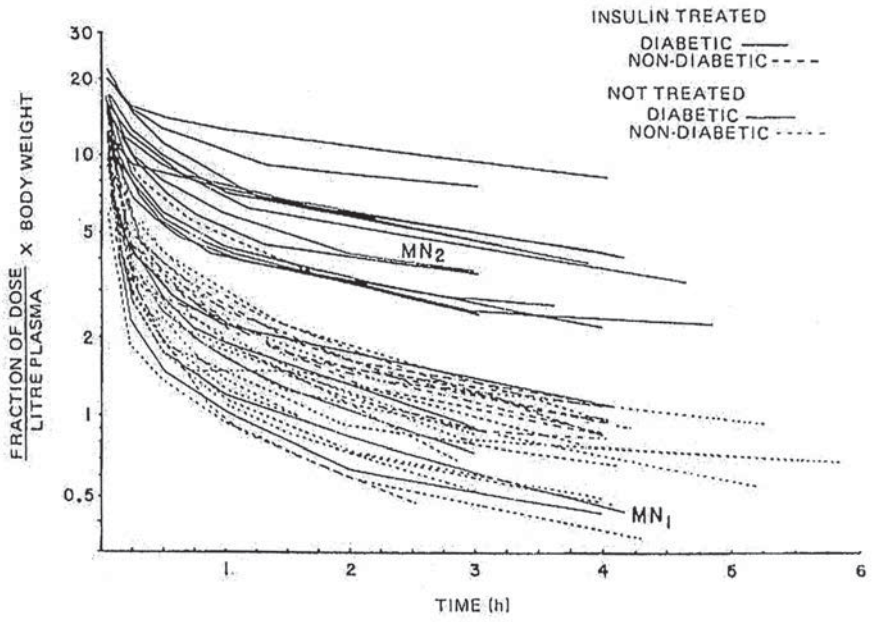

FIG.1. Trichloroacetic acid precipitable radioactivity in plasma as a function of time following intravenous administration of ^{131}I-insulin to insulin treated and untreated subjects. The disappearance of labelled insulin was retarded in the insulin treated subjects irrespective of whether they had received the hormone for treatment of diabetes or for shock therapy for schizophrenia. The retarded rate is a consequence of binding to insulin antibodies generated in response to administration of animal insulins. Note the slower disappearance from the plasma of patient MN after 4 months of insulin therapy (curve MN_2) than prior to such therapy (curve MN_1).

Рис. 1.

Новая технология — метод РИА — завоевала в научном сообществе общее признание и получила быстрое развитие. Вскоре этот метод стали использовать для определения практически любых биохимических маркеров. Для соединений низкого молекулярного веса (стероиды и др.) были получены гаптены, и их антигенность достигалась ковалентной связью гаптенов с крупными белками (например, альбумин). Очень быстро методы РИА начали использовать для определения вирусных, бактериальных и других антигенов. Развитие технологии получения высокоспецифичных поликлональных и особенно моноклональных антител привело к проникновению методов РИА во все отрасли медицины, биологии, физиологии, ветеринарии.

Создание альтернативных неизотопных методов с использованием в качестве метки флюоресцирующих, хемилюминесцентных соединений еще больше расширило возможности использования иммуноанализа. Однако основной принцип их работы основывается на формуле, разработанной R. Yalow и S. Berson в 1956 г. **(рис. 2)**. Появились варианты метода с введением метки не в антиген, а в антитела к нему, что обеспечило более высокую чувствительность определений. Эти методы получили название иммунометрических.

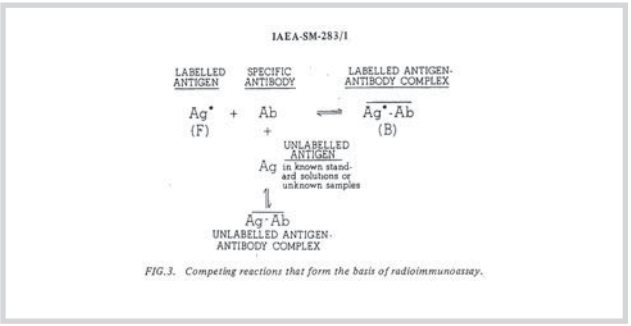

FIG.3. Competing reactions that form the basis of radioimmunoassay.

Рис. 2.

Новаторской работе Р. Ялоу (в девичестве Р. Суссман) помогло ее образование. В 19 лет она окончила школу при университете Нью-Йорка, а затем аспирантуру, одновременно выполняя обязанности ассистента кафедры физики в Университете Иллинойса. После получения ученой степени доктора по ядерной физике в 1945 г. она вернулась в Hunter College при Университете Нью-Йорка на

преподавательскую работу и начала работать волонтером в медицинской лаборатории при Колумбийском университете в области лучевой терапии. В 1950 г. она встретила д-ра Соломона Берсона, с которым проработала 22 года. После его смерти в 1972 г. она продолжала публиковать работы с его именем. Это был очень продуктивный союз: Р. Ялоу — специалист в области регистрации радиоактивного сигнала и С. Берсон — клиницист-диабетолог. Д-р Р. Ялоу особо интересовалась инсулином, так как ее муж был болен сахарным диабетом. Именно с помощью радиоизотопного метода была впервые доказана иммуногенность инсулина, что и привело к созданию новой технологии — метода РИА.

Д-р Р. Ялоу получила Нобелевскую премию в области физиологии и медицины в 1977 г., одновременно с A. Schally и R. Guillemin. Д-р С. Берсон, безусловно, также должен был получить премию, но не дожил до 1977 г.

Р. Ялоу ушла из жизни в 90 лет (1921—2011). Ее имя навсегда останется в науке, поскольку ее научное наследие получило глобальное применение во всех областях биологии и медицины, и прежде всего — в эндокринологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Mirsky I.A.* Recent Progr Horm Res 1952; 7: 437—467.
2. *Wrenshall G.A., Bogach A., Richie R.C.* Diabetes 1952; 1: 87—107.
3. *Berson S.A., Yalow R.S., Bauman A. et al.* J Clin Invest 1956; 35: 170—190.
4. *Haurowitz F.* Chemistry and Biology of proteins. New York: Academic Press 1950; 374.
5. *Yalow R.S., Berson S.A.* Nature. London 1959; 184: 1648—1649.
6. *Yalow R.S., Berson S.A.* J Clin Invest 1960; 39: 1157—1175.