

УДК 617(092)

# Роберт-Бенджамин Грінблат: досягнення створювача тестостерону

С.В. Головка

Національний військовий медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Стаття присвячена канадському лікарю та медичному досліднику Роберт-Бенджаміну Грінблату, який спеціалізувався в галузі репродуктивної ендокринології.

Внесок д-ра Грінблата у розвиток замісної гормональної терапії, зокрема створення депо тестостерону, забезпечив клініцистам міцну основу щодо формування загальної моделі лікування чоловічого гіпогонадізму.

Роботи д-ра Грінблата з репродуктивної медицини є унікальними і продовжують допомагати чоловікам та жінкам і сьогодні. Багато наукових та практичних досягнень д-ра Грінблата поширюються далеко за межі акушерства та гінекології, серед яких особливо слід відзначити безпрецедентні розробки в сфері хірургії, інфекційних хвороб, урології та інших розділах медицини.

Опубліковані роботи Грінблата включають сотні повнометражних наукових статей.

**Ключові слова:** репродуктивне здоров'я, ендокринологія, Роберт-Бенджамин Грінблат, тестостерон.

## Robert-Benjamin Greenblatt: achievements of the creator of testosterone

S.V. Golovko

The article is dedicated to the Canadian physician and medical researcher Robert-Benjamin Greenblatt, who specialized in reproductive endocrinology.

Dr. Greenblatt's contributions to the development of hormone replacement therapy, especially the creation of testosterone depots, have provided clinicians with a solid foundation to form a common treatment model for male hypogonadism.

Dr. Greenblatt's work in reproductive medicine is unique and continues to help men and women today. Many of Dr. Greenblatt's scientific and practical achievements extend far beyond obstetrics and gynecology, among which unprecedented developments in the field of surgery, infectious diseases, urology and other branches of medicine should be noted.

Greenblatt's published work includes hundreds of full-length scientific articles.

**Keywords:** reproductive health, endocrinology, Robert-Benjamin Greenblatt, testosterone.

## Роберт-Бенджамин Грінблат: достижения создателя тестостерона

С.В. Головка

Статья посвящена канадскому врачу и медицинскому исследователю Роберт-Бенджамину Грінблат, который специализировался в области репродуктивной эндокринологии.

Вклад д-ра Грінблата в развитие заместительной гормональной терапии, особенно создание депо тестостерона, обеспечил клиницистам прочную основу для формирования общей модели лечения мужского гипогонадизма.

Работы д-ра Грінблата по репродуктивной медицине являются уникальными и продолжают помогать мужчинам и женщинам и сегодня. Многие научные и практические достижения д-ра Грінблата распространяются далеко за пределы акушерства и гинекологии, среди которых особенно следует отметить беспрецедентные разработки в сфере хирургии, инфекционных болезней, урологии и других разделах медицины.

Опубликованные работы Грінблата включают сотни полнометражных научных статей.

**Ключевые слова:** репродуктивное здоровье, эндокринология, Роберт-Бенджамин Грінблат, тестостерон.

### Освіта

Роберт-Бенджамин Грінблат народився 12 жовтня 1906 року в Монреалі (Канада). Вищу медичну освіту він отримав в Університеті McGill, який закінчив у 1932 році [1]. Після завершення навчання доктор Грінблат почав медичну практику в галузі акушерства та гінекології. У 1935 році він переїхав на південь країни та був прийнятий на роботу у Медичний Коледж Джорджії (MCG) в Аугусті.

Перші роки д-р Грінблат поєднував заняття акушерством та гінекологією з дослідницькою роботою патоморфолога, після чого був направлений медичним офіцером на військово-морський флот. Звичайно, що питання здоров'я жінок відійшло у цей період на другий план. Молодий військовий лікар багато часу присвячував лікуванню пахової гранульоми у солдатів та був серед перших фахівців, що вивчали медичні наслідки застосування атомної бомби [1].

Досягнення у військовій та цивільній медицині сприяли призначенню д-ра Грінблата консультантом Головного хірурга Американської служби охорони здоров'я та Головного хірурга військово-повітряних сил США. Він прослужив на цій посаді

три роки та під кінець служби проявив активне бажання повернутись до медичної практики в галузі гормональної фізіології та ендокринології, що почали активно розвиватись. У 1946 році д-р Грінблат повернувся до MCG та був призначений на посаду завідувача вперше створеної кафедри ендокринології [1]. Саме тут відомий вчений присвятив багато часу вирішенню проблеми жіночого репродуктивного здоров'я, став піонером у цій надважливій галузі та залишив наукову спадщину, що продовжує жити.

### Досягнення у створенні тестостерону

Спочатку молодий науковець став відомим завдяки своїм роботам, присвяченим особливостям жіночого репродуктивного стану (а саме – розробленню препарату кломіфену та пероральним контрацептивам). Водночас д-р Грінблат був менш відомим своїми гендерними розробками, зокрема, створенням препарату тестостерон. Гранули тестостерону, що імплантувались через маленький розтин або спеціальний інжектор, були первинно задумані як засіб лікування різних гінекологічних проблем та в подальшому їх застосовували у пацієнтів, що перенесли оофоректомію.

Перед тим як ухвалити рішення щодо застосування тестостерону в лікуванні відповідних хворих, д-р Грінблат провів численні дослідження щодо оцінювання якості гормонального препарату безпосередньо на собі. Разом зі своїми колегами він помітив небажаний ефект андрогенів, що негативно впливав на жінок. Цю дію він класифікував як «контрасексуальну» [2]. Однак вчений не дозволив таким побічним ефектам, як акне та гірсутизм призупинити його подальші дослідження. Він був впевненим дослідником, прагнення до досягнення результату стимулювало його йти до успіху.

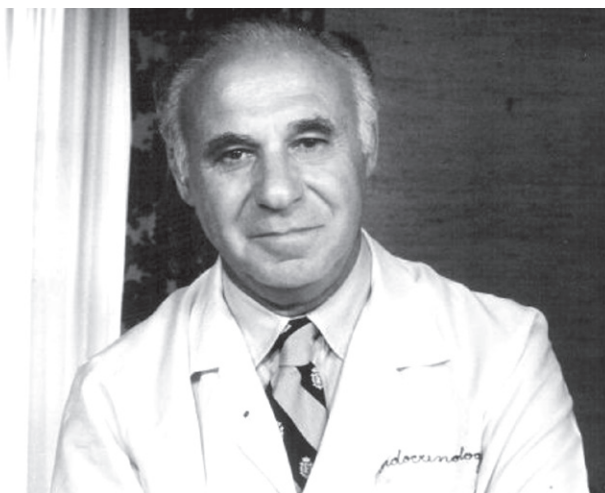
У статті, що була опублікована в JAMA, д-р Грінблат описав механізм дії депо тестостерону. Він пояснив, що запропонований метод доставки препарату порівняно з традиційним парентеральним шляхом має достатню дозу, але вільний від нефізіологічної побічної дії [2]. На підставі результатів дослідження на тваринах він довів, що повільне виділення гормону з тестостеронової гранули порівняно зі швидким його вивільненням, що відбувалось після звичайної гормональної ін'єкції, може забезпечити необхідний ефект тестостерону без небажаних явищ гірсутизму або вірилізації.

Він присвятив декілька досліджень аналізу частоти абсорбції, механізму дії та побічним ефектам різних форм тестостерону [2–6]. Усі дослідження підтвердили, що швидкість абсорбції тестостерону або будь-яких інших гормональних препаратів залежить від площі поверхні гранули та кількості препарату, що імплантується. До того ж тривалість часу, протягом якого продовжується абсорбуюча дія, залежить від розміру та маси гранули. Крім визначення максимальної фізіологічної відповіді на введення гормонального препарату, д-р Грінблат ретельно розробив метод його доставки. Після спостереження за великою кількістю хворих, у яких спостіргали відторгнення гранул, що були імплантовані хірургічним методом, д-р Грінблат виявив, що <2% пацієнтів відзначали цей побічний ефект у випадку застосування спеціального імплантаційного інжектора Кернса [3].

У своєму дослідженні, що проаналізувало результати введення різних доз тестостерону у 64 жінок, д-р Грінблат відзначив, що незважаючи на те, що лікування було спрямоване на усунення гінекологічних порушень (дисменореї, функціональних піхвових кровотеч, менопаузи та інших), фіксували покращення лібідо. Він звернув увагу на зміни лібідо та інші сексуальні розлади та провів додаткові дослідження зазначених станів. Вченим було виявлено, що корекція приведених порушень потребує більш активної гормональної терапії.

Власну експертну оцінку дії тестостерону д-р Грінблат надав у статті (JAMA), в якій пояснив дію препарату на сексуальні розлади: «Неможливо підвищити лібідо фригідним жінкам, які ніколи не мали сексуального бажання. Однак багато заміжніх жінок можуть надати інформацію, що втрата сексуального бажання призводить до подружніх розбіжностей. Після імплантації депо тестостерону мало місце повернення коїтального задоволення, що часто закінчувалось оргазмом. За пробудженням інтересу до чоловіка звичайно слідувало покращення взаємних почуттів та повноцінне кохання» [2].

Після завершення декількох досліджень з визначення ідеального методу доставки тестостерону та його дози, д-р Грінблат зробив наступні рекомендації щодо гормональної депо-терапії у жінок: необхідно використовувати 75 мг гранули для хворих у менопаузі (що не відповідають на введення естрогенів), пацієнок з дисменореєю, фібромами, ноктурією, поширеним раком легень, хворобою Адісона (у комбінації з глюкокортикоїдами), а також жінкам, що «не є фізіологічно фригідними», але бажають покращити своє лібідо [3]. Принципи його терапії сексуальних розладів були надалі застосовані до чоловіків та продовжують використовуватись і сьогодні. Д-р Грінблат ймовірно був би розчарований тим, що що



препарати тестостерону ще й досі не схвалені Адміністрацією ліків та харчування США в якості офіційної терапії інших сексуальних розладів у жінок.

Сьогодні гормональна замісна терапія у формі тестостеронових гранул регулярно застосовується у чоловіків [7]. Сучасні дослідження свідчать, що орієнтовно 6% чоловічої популяції у США мають андрогенний дефіцит [8]. Хоча клінічні симптоми гіпогонадизму не завжди корелюють з біохімічним гіпогонадизмом, сучасні керівництва довели, що медикаментозне заміщення тестостерону повинне починатись у хворих з відповідною клінікою при рівні загального тестостерону <8 нмоль/л. Для чоловіків з рівнем тестостерону в межах 8–12 нмоль/л рішення щодо проведення замісної терапії повинне бути прийнято на підставі консенсусу лікаря та пацієнта [9]. Замісна терапія тестостероном не вільна від побічних ефектів, однак без урахування фундаментальних досліджень д-ра Грінблата вибір методу корекції гіпогонадизму на сучасному етапі важко уявити.

### Інші наукові досягнення

Наукова спадщина д-ра Грінблата існує не тільки завдяки його роботам, присвяченим замісній терапії тестостероном. Необхідно згадати багато інших напрямків досліджень відомого фахівця щодо здоров'я жінок. Його роботи варіюють від лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПІСШ), до проблем менопаузи та численних хвороб, що знаходились між вказаними патологічними станами. Він розробив перший навчальний посібник, присвячений виключно питанням репродуктивної ендокринології.

Одним із ранніх досягнень д-ра Грінблата було лікування паховинної гранульоми, виразкової хвороби статевих органів, спричинених *Klebsiella granulomatis*. Протягом років його ранньої практики в Аугусті (штат Джорджія) ця хвороба мала ендемічний характер. Поставивши собі завдання ретельно дослідити етіологію, патогенез та лікування цього захворювання, він виявив, що міцини (сьогодні відомі як макроліти) були ефективними антибіотиками у боротьбі з паховинною гранульомою [10]. Д-р Грінблат також підготував статтю щодо лікування іншої ПІСШ, а саме – канкріодної хвороби. До застосування ізоляції та ефективної антимікробної терапії були здійснені спроби лікування цієї хвороби хірургічним шляхом та вакцинацією, але ці методи виявилися неефективними.

У 1937 році на конференції Південної Медичної Асоціації в Новому Орлеані д-р Грінблат уперше запропонував застосування сульфаніламідів [11]. Низка подальших досліджень підтвердили ефективність нових підходів до лікування проблемного захворювання. Д-р Грінблат також довів результа-

ти своїх робіт в умовах MCG, успішно пролікувавши канкродну хворобу у 113 хворих [11].

Практичне значення робіт д-ра Грінблата, пов'язаних з ПСПШ, полягає в тому, що вони впливають на здоров'я майже кожної сім'ї. Можливо, що його відкриття в лікуванні жіночої інфертильності мало випадковий характер. Відомо, що кломіфен не був первинно задуманий з метою корекції цієї функції. Дійсно, сприяння д-ра Грінблата у складній проблемі безпліддя прийшло після невдалого експерименту. Під час його спроб використати модулятори селективних естрогенових рецепторів в якості засобів контрацепції [12] він виявив, що пацієнтки навпаки вагітніли (Paul C. McDonough, 2014). Кломіфен викликав індукцію овуляції та далі став одним з препаратів, що найчастіше призначались з метою стимуляції овуляції.

### Особисті досягнення

Паралельно медичній кар'єрі д-р Грінблат активно цікавився іншими напрямками науки та приділяв багато часу вивченню духовності. Він написав декілька робіт на тему релігії, включаючи «Дослідження Біблії: сучасна медицина та Біблейські видатні особистості». Він також мав достатнє почуття гумору. Його сарказм проявлявся навіть тоді, коли він оглядав важких хворих (які ставилися до лікаря з великою поборжністю) та казав їм: «Приторкнись до мене та будеш вилікуваним» [10].

Відомо, що д-р Грінблат не міг спокійно сидіти на місці, навіть під час пляжного відпочинку. Він був ненаситним читачем і письменником та намагався докопатись глибше розгадки таємниць гормональної фізіології (Paul McDonough, M.D., особисті контакти). Можливо, така спрага до знань і є відповіддю на те запитання, чому він був настільки захопаний у своїх хворих. Більшість з його засобів лікування мали експериментальний характер для того часу, але його хворі безмежно довіряли лікарю. В електронному присвяченні д-ру Грінблату один хворий, що народився із синдромом Кальмана, зазначив, що він «завжди вдячний» д-ру Грінблату, який зробив його життя таким, що «вартує жити». Це сталося після того, як фахівець правильно діагностував хворобу та призначив тестостеронову терапію [13].

Д-р Грінблат також поєднував своє домашнє життя з робочими питаннями. Він одружився на Гвінет Ленде та виховував разом з дружиною двох синів та доньку. Його син Едвард допомагав батькові розробляти тести на вагітність на мишах. Він згадував: «Ми робили ін'єкцію миші чоловічої сечі. Далі ми робили розтин миші та досліджували яєчники. Якщо вони були з ознаками запалення, тварина вважалась вагітною» [10]. Його дружина Гвінет також зіграла важливу роль у медичній кар'єрі д-ра Грінблата. Коли він виїздив за межі міста, Гвінет виписувала медичні рецепти його хворим, що заздалегідь погоджувались з місцевими фармацевтами [10].

Крім залучення власної сім'ї в окремі медичні справи, він також мав чудові стосунки з оточуючою спільнотою. Відомо, що практична діяльність д-ра Грінблата підтримувалась місцевими готелями та приватними авіакомпаніями, які економічно сприяли різним напрямкам медичної допомоги фахівця в такому відносно невеликому місті, як Аугуста (Джорджія). Він прожив тривале та повноцінне життя та був улюбленцем всіх, з ким зустрівся.

Д-р Грінблат помер після тривалої боротьби з раком легень 27 вересня 1987 року [1]. Його внесок в розвиток медицини ніколи не буде забутий. Визнаючи досягнення д-ра Грінблата, його іменем названа кафедра ендокринології та бібліотека MCG.

### ВИСНОВКИ

Внесок д-ра Грінблата у розвиток замісної гормональної терапії, зокрема створення депо тестостерону, забезпечив клініцистам міцну основу щодо формування загальної моделі лікування чоловічого гіпогонадизму. Ненаситна жага до знань та постійне прагнення до розвитку науки сприяли тому, що д-р Грінблат став засновником сучасної ендокринології. Слід відзначити, що його роботи з репродуктивної медицини є унікальними та продовжують допомагати чоловікам та жінкам і сьогодні. Багато наукових та практичних досягнень д-ра Грінблата поширюються далеко за межі акушерства та гінекології, серед яких особливо слід відзначити безпрецедентні розробки в сфері хірургії, інфекційних хвороб, урології та інших розділах медицини.

### Сведения об авторе

**Головко Сергей Викторович** – Клиника урологии Национального военно-медицинского клинического центра «Главный военный клинический госпиталь», 01133, г. Киев, ул. Госпитальная, 16; тел.: (067) 633-80-03. E-mail: [sgoluro@gmail.com](mailto:sgoluro@gmail.com)

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mahesh VB, Virenda B. Robert B. Greenblatt (1906-1987). New Georgia Encyclopedia. Available at: <http://www.georgian-cyclopedia.org/articles/science-medicine/Robert-b-greenblatt-1906-1987>. Accessed September 7, 2014.
2. Greenblatt RB. Testosterone propionate pellet implantation in gynecic disorders. JAMA. 1943; 121: 17-24.
3. Deansley R, Parkes AS. Proc Roy Soc Lond. 1937; 124: 279.
4. Greenblatt RB, Suran RR. Indication for hormonal pellets in the therapy of endocrine and gynecic disorders. Am J Obstetrics Gynecol. 1949; 57: 294-301
5. Greenblatt RB, Hair LQ. Absorption of pellets of progesterone. J Clin Endocrinol. 1945; 5: 38-39.
6. Greenblatt RB, Hair LQ. Testosterone propionate pellet absorption in the female. J Clin Endocrinol. 1942; 2: 315-317.
7. Slate Pharma, Hair LQ. Testosterone pellet. Human prescription drug label. June 2013.
8. Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 4241-4247.
9. Arver S, Lehtihet M. Current guidelines for the diagnosis of testosterone deficiency. Front Horm Res. 2009; 37: 5-20.
10. Seaman Barbara. The Greatest Experiment Ever Performed on Women: Exploding the Estrogen Myth. Seven Stories Press; 2009.
11. Greenblatt RB, Sanderson ES. Sulfanilamide in cancerous disease. Am J Syphilis, Gonorrhoea, Venereal Dis. 1939; 23: 605-611.
12. Greenblatt RB and Mahesh VB. The clomiphene citrate story. Proceedings from the Sixth World Congress on Fertility and Sterility. Tel Aviv. 1968.
13. Pituitary Disorders: Education and Support. Patient stories. Available at: [www.pituitarydisorders.net](http://www.pituitarydisorders.net). Accessed September 7, 2014.

Статья поступила в редакцию 15.04.2020