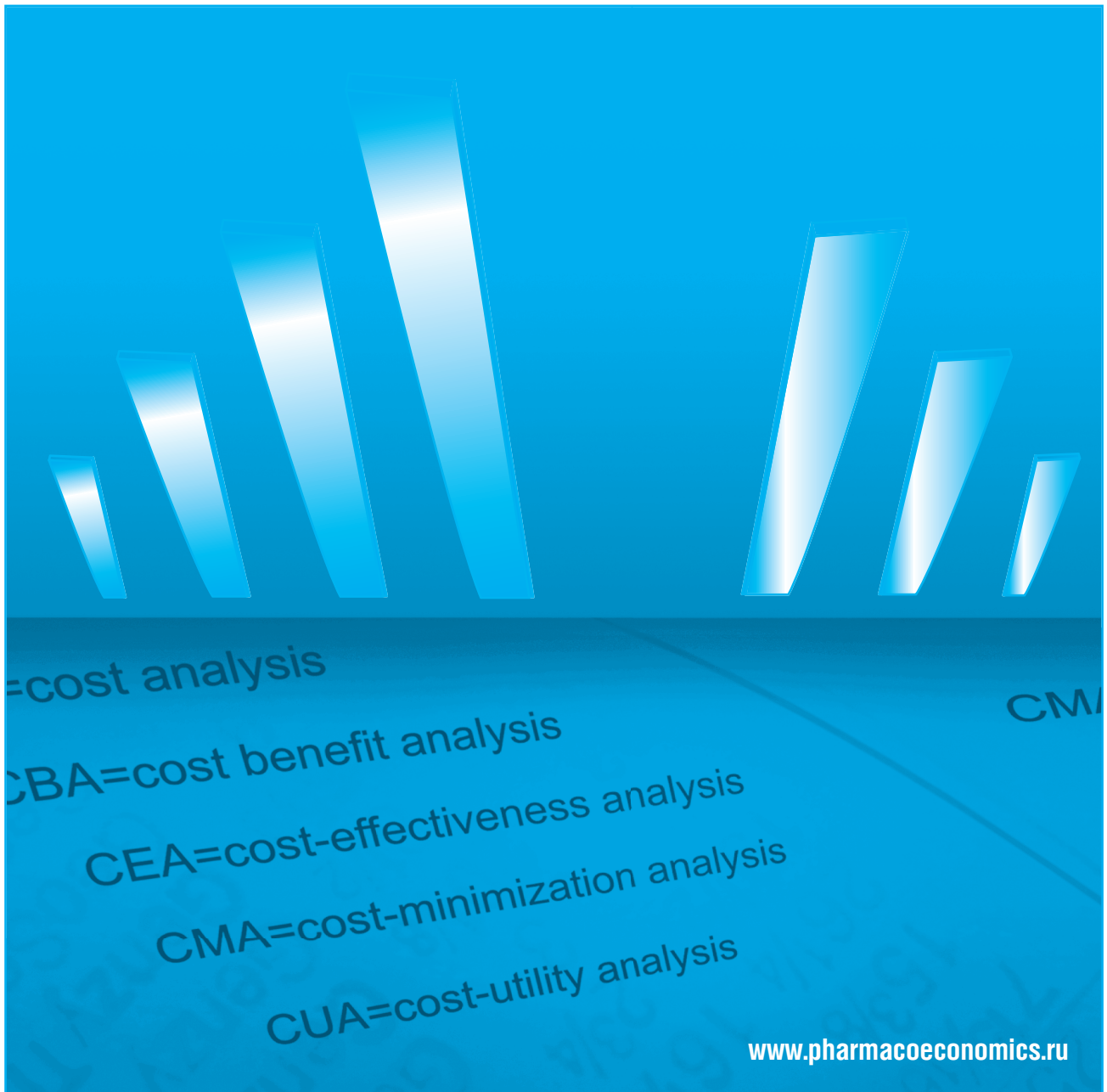


# Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



**FARMAKOEkONOMIKA**  
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2021 Vol. 14 No. 1

№1

Том 14

2021



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.059>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

# История контролируемых испытаний в медицине: реальные приоритеты малоизвестны. Сообщение 1. Основные понятия, термины и дисциплины, использующие медицинский эксперимент: исторические и философские истоки

Котеров А.Н., Тихонова О.А., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России (ул. Живописная, д. 46, Москва 123182, Россия)

Для контактов: Котеров Алексей Николаевич, e-mail: [govorilga@inbox.ru](mailto:govorilga@inbox.ru)

## РЕЗЮМЕ

Обзор из трех сообщений посвящен истории развития клинических испытаний, контролируемых испытаний (англ. controlled trials, CT) и рандомизированных контролируемых испытаний (англ. randomized controlled trials, RCT), а также истории включения этих экспериментальных подходов в дисциплины, связанные со здоровьем как отдельных индивидуумов, так и популяций (медицина и эпидемиология). В сообщении 1 рассмотрены вопросы терминологии применительно к CT и RCT, истоки затрагиваемых понятий и актуальных по теме дисциплин. Показано, что термины control и trial начинают встречаться в экспериментальной литературе только в конце XIX в., CT – в 1-й трети или четверти XX в., а название RCT стало повсеместно внедряться только с 2000-х гг. Обнаружено, что подходы с CT и RCT нередко включают даже в классическую эпидемиологию, что устраняет специфичность отличий между наблюдательными и экспериментальными дисциплинами и смазывает различие между индуктивными и дедуктивными методологиями. Рассмотрены также научно-философские, понятийные и исторические аспекты для трех областей, в которые включают CT и RCT: эпидемиология, клиническая эпидемиология и доказательная медицина (англ. evidence-based medicine, EBM). Сделан вывод, что классическая эпидемиология, использующая преимущественно индуктивные подходы, – это, во-первых, не сфера применения настоящих медицинских экспериментов, а во-вторых, цели ее прогноза не направлены на отдельного человека. В то же время и клиническая эпидемиология, и EBM, использующие в основном дедуктивные подходы, предусматривают эксперименты, позволяя делать прогнозы для конкретного пациента. Предложенная суммирующая схема исторических истоков и философских основ дисциплин, направленных на поиск и доказательство медико-биологических эффектов (англ. health effects) с помощью наблюдательных и экспериментальных подходов, отражает рассмотренные проблемы и охватывает отдельные временные вехи, которые, как правило, не названы в современных пособиях по эпидемиологии и другим дисциплинам.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

История экспериментальной медицины, клинические испытания, контролируемые испытания, рандомизированные контролируемые испытания, классическая эпидемиология, клиническая эпидемиология, доказательная медицина, индукция и гипотетико-дедуктивный метод.

Статья поступила: 22.06.2020 г.; в доработанном виде: 01.12.2020 г.; принята к печати: 15.03.2021 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

## Финансирование

В рамках более широкой бюджетной темы НИР ФМБА России.

## Для цитирования

Котеров А.Н., Тихонова О.А., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. История контролируемых испытаний в медицине: реальные приоритеты малоизвестны. Сообщение 1. Основные понятия, термины и дисциплины, использующие медицинский эксперимент: исторические и философские истоки. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021; 14 (1): 72–98. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.059>.

## History of controlled trials in medicine: real priorities are little-known. Report 1. Basic concepts, terms, and disciplines that use medical experiment: historical and philosophical sources

Koterov A.N., Tikhonova O.A., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.

Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency (46 Zhivopisnaya Str., Moscow 123182, Russia)

**Corresponding author:** Aleksey N. Koterov, e-mail: govovilga@inbox.ru

### SUMMARY

The three-report review was aimed at describing the historical development of clinical trials, controlled trials (CT) and randomized controlled trials (RCT), and the inclusion of these experimental approaches in disciplines related to both the health of individuals and populations (medicine and epidemiology). In Report 1, the authors consider the terminology issues applied to CT and RCT, the sources of the involved concepts, and relevant disciplines. It was shown that the terms 'control' and 'trial' appeared in experimental literature only at the end of the 19<sup>th</sup> century, 'CT' appeared in the first third or quarter of the 20<sup>th</sup> century, and the term 'RCT' appeared only in 2000s. It was found that approaches with CT and RCT were often included even in classical epidemiology, and this fact eliminates the specificity of differences between observational and experimental disciplines and blurred the difference between inductive and deductive methodologies. Scientific, philosophical, conceptual, and historical aspects were also considered for three areas that included CT and RCT: epidemiology, clinical epidemiology and evidence-based medicine (EBM). It was concluded that classical epidemiology, using predominantly inductive approaches, was not the scope of real medical experiments, in the first place, and, secondly, its prognosis was not aimed at the individual. At the same time, both clinical epidemiology and EBM, which mainly use deductive approaches, involve experiments, making it possible to make prognosis for a particular patient. The proposed summarizing scheme of the historical origins and philosophical foundations of disciplines aimed at finding and proving health effects using observational and experimental approaches reflects the problems considered and covers individual time milestones, which, as a rule, are not named in modern epidemiology textbooks and textbooks of other disciplines.

### KEYWORDS

History of experimental medicine, clinical trials, controlled trials, CT, randomized controlled trials, RCT, classical epidemiology, clinical epidemiology, evidence-based medicine, EBM, induction and hypothetical-deductive method.

**Received:** 22.06.2020; **in the revised form:** 01.12.2020; **accepted:** 15.03.2021

### Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

### Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

### Funding

Within the broader budget research theme of the FMBA of Russia.

### For citation

Koterov A.N., Tikhonova O.A., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. History of controlled trials in medicine: real priorities are little-known. Report 1. Basic concepts, terms, and disciplines that use medical experiment: historical and philosophical sources. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (1): 72–98 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.059>.

## 1. ВВЕДЕНИЕ К ЦИКЛУ СООБЩЕНИЙ / INTRODUCTION TO REPORT CYCLE

История экспериментальных исследований на людях насчитывает не одну тысячу лет (в данном разделе ссылки, которые можно найти ниже и в Сообщениях 2 и 3, как правило, не приводятся). От неких заранее спланированных экспериментов по эффектам ядов, как групповых (царь Атталос: преступники), так и дизайна N-of-1, то есть чередования «на единственном пациенте» (царь Митридат: сам), методология исследований почти сразу начала предусматривать разделение на контроль и опыт. Первоначально подобное разделение было произвольным, и сохранилось от пророка Даниила до некоторых авторов даже XX в. Но исследователи всегда

понимали, что обе группы должны быть равнозначны, сопоставимы, и уже в 1648 г. J.B. Van Helmont (известный своей теорией самозарождения мышей) предложил делить пациентов на «контроль» и «опыт» с помощью жребия. Однако в реальной медицине никто этого делать так и не стал в течение последующих почти 400 лет (не считая проверки эффектов гомеопатии и месмеризма). Хотя J.T. Hart в своей Кокрейновской лекции 1997 г. и отмечал, что «поколения, предававшие мечу целые города, должны были иметь немного сомнений относительно простых экспериментов на людях» [1]<sup>1</sup> (примечания представлены после основного текста\*), тем не менее сомнения явно оставались, поскольку, вероятно, с мечом были одни, а с экспериментами – другие. Использовать, так сказать, вожеватовскую «орлянку» (А.Н. Островский) для рас-

\* Мы представляем большинство оригинальных англоязычных цитат вследствие важности материала и возможности искажений его при нашем переводе. Надеемся, обзор послужит в том числе и справочным руководством по теме (и не только для русскоязычных работ), поскольку содержит не всегда доступную информацию из первоисточников (прим. авторов).

### Основные моменты

#### Что уже известно об этой теме?

- ▶ По истории контролируемых испытаний (CT) и рандомизированных контролируемых испытаний (RCT) с 1951 г. (диссертация J.P. Bull, Англия) много англоязычной литературы; есть онлайн-библиотека James Lind Library (JLL, Эдинбург). Отечественных исследований мало (9 в базе из более 260 источников по теме)
- ▶ Основные временные вехи и приоритеты по истории CT и RCT в обзорах, пособиях и учебном материале ныне не всегда соответствуют реальности
- ▶ В русскоязычных источниках представлены только основные вехи, с пропусками в истории дизайнов CT и др. В отечественной литературе по истории CT и RCT имеются ошибки

#### Что нового дает статья?

- ▶ На основе оригиналов публикаций с XIX в., обзоров, JLL, пособий и диссертаций выполнен систематический обзор по истории CT и RCT: эксперименты без алгоритма деления на контроль и опыт, с чередованием (квазирандомизация) и рандомизацией (RCT)
- ▶ Изложена история терминологии для CT и RCT, истоки понятий и актуальных по теме дисциплин. Рассмотрены научно-философские, понятийные и исторические аспекты для эпидемиологии, клинической эпидемиологии и доказательной медицины
- ▶ Показано, что классическая эпидемиология – это не сфера медицинских экспериментов, в то время как клиническая эпидемиология и доказательная медицина предусматривают эксперименты, позволяя давать прогнозы для конкретного пациента

#### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Обнаруженное наличие в мире до настоящего времени всех трех типов дизайна CT (включая отсутствие рандомизации и чередование) может расширить возможности выполнения в экстремальных ситуациях общественно-необходимых экспериментов, отличных по методике от истинных RCT, которые по каким-либо причинам невозможны

### Highlights

#### What is already known about this subject?

- ▶ The history of controlled studies (CT) and randomized controlled trials (RCT) starts from 1951 (dissertation by J.P. Bull, England). There are numerous English publications, the on-line James Lind Library (JLL, Edinburgh), and few Russian studies (9 out of 260 in the database on this subject)
- ▶ The milestones and priorities in the history of CT and RCT in the reviews and textbooks do not always reflect the reality
- ▶ Russian publications contain only the main milestones and lack the data from the history of CT designs, etc. There are some mistakes in Russian history on CT and RCT

#### What are the new findings?

- ▶ Based on the original publications from the 19th century, reviews, JLL, reference books, and dissertations, the systematic review was fulfilled on the history of CT and RCT: experiments without the algorithm of the division into control and test groups, with alterations (quasi-randomization) and randomization (RCT)
- ▶ The Report 1 contains information on the history of terminology for CT and RCT, the sources of terms, and acute issues. The authors reviewed scientific-philosophic aspects for three areas that include CT and RCT: epidemiology, clinical epidemiology, and evidence-based medicine
- ▶ It was shown that classic epidemiology does not lie in the area of medical experiments. At the same time, clinical epidemiology and evidence-based medicine involves experiments providing a prognosis for a certain patient

#### How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The revealed presence of all three types of CT design (including the lack of randomization and alteration) can expand the possibilities to conduct socially required trials different from true RCT in extreme conditions

пределения тяжелобольных на группу с терапией и без нее медики в подавляющем большинстве психологически не были готовы, по словам А.В. Hill, даже в 1930-х гг., когда этот автор создавал первое руководство по медицинской статистике.

Поэтому, вероятно, вместо собственноручной жеребьевки, как бы налагающей личную ответственность, исследователи предложили функции распределения судьбе. Пациентов стали распределять по названным выше группам либо путем чередования в порядке поступления, либо по датам рождения (четная/нечетная), больничным номерам и т.п. Предполагалось, что при значительных выборках будет достигнута равнозначность групп. Но даже на такой усеченный подход, оставляющий возможность смещения отбора (англ. selection bias) за счет субъективизма исследователей и попыток подгонки, врачи осмелились только спустя почти 200 лет после предложения J.B. Van Helmont.

Прошло еще около 100 лет, в течение которых многие авторы высказывались за необходимость истинной рандомизации групп при клинических испытаниях. И наконец в 1920–1930 гг. было проведено несколько по сути настоящих рандомизированных контролируемых испытаний (англ. randomized controlled trials, RCT), ныне малоизвестных. В нашей подборке источников 9 таких исследований, выполненных (или начатых) до канонизированной хроноосновы RCT как таковых, т.е. определения эффекта стрептомицина при туберкулезе Советом по медицинским исследованиям (Medical Research Council, MRC) Великобритании в 1946–1948 гг.

В исторических разделах публикаций по контролируемым испытаниям (англ. controlled trials, CT), равно как и в учебных пособиях, нередко подразумевается, что с этого времени, по крайней мере с 1950-х гг., RCT заменили собой и CT, и все прочие методы оценки эффектов фармпрепаратов, терапии и даже хирургии. Настоящий обзор из трех сообщений показывает, однако, что RCT не стали преобладающими даже в 1960-х гг., в то время как распределение пациентов на «контроль» и «опыт» путем чередования, раскритикованное еще в 1930-х гг., полностью не исчезло, встречается даже в нынешнее время (1990–2019 гг.), и всегда отмечается при селекции работ в Cochrane Reviews.

Углубленный анализ доступных первоисточников продемонстрировал, что, хотя истории CT и RCT посвящены разделы в пособиях по доказательной медицине (англ. evidence base medicine, EBM), эпидемиологии и клинической эпидемиологии, объемные обзоры за период с начала 1950-х гг., ряд западных диссертаций, онлайн-материалы от фармакологического и медицинских организаций (на русском и на английском языках), не считая массы статей, тем не менее в большинстве случаев представлен ограниченный набор устоявшихся вех, фигур и приоритетов, не всегда отвечающий той реальности, которая стала ясна в последние десятилетия, когда масса работ, в т.ч. прошлых столетий, была оцифрована. Широко известная онлайн-библиотека James Lind Library (JLL) (Эдинбург, Великобритания) содержит много источников по истории клинических испытаний, CT и RCT



(им и посвящена), и она все время пополняется. По сравнению с предыдущим десятилетием прибавилось значительное число как публикаций прошлых лет/столетий, так и соответствующих обзоров. Большинство фактов, не укладывающихся в официальную картину истории, к примеру, RCT, в JLL можно найти (хотя и не все из известных нам), но они, похоже, никак не влияют на «сдвиг парадигм» и «смену вех» в плане приоритетов. JLL, судя по всему, во многом пока является маловостребованным архивом.

Поэтому в российских источниках можно увидеть, скажем, такие фразы: «Сейчас продолжаются длительные споры о том, кто и когда провел в медицине первое RCT» (2016 г.) [3]. Не продолжают такие споры. В зарубежных публикациях подобное не встречается, но в большинстве таковых авторы просто не отходят от давно установленных, не всегда корректных хронореферов.

Представленный в трех сообщениях настоящий обзор был выполнен попутно; он возник из более близкой авторам темы использования RCT в области радиационных эффектов. В процессе поиска информации были обнаружены многие факты, не укладывающиеся не только количественно, но даже порой и качественно в принятую картину истории CT и RCT. Объем проанализированной нами литературы весьма велик: только по экспериментам в медицине прошлых времен и по их обзорам – более 260 публикаций, причем почти все они в полных оригиналах, будь то статьи XIX в. – начала XX в., западные пособия или диссертации. Просмотрена по темам и библиотека JLL.

За малым исключением (не слишком известные факты) в нашем обзоре не ставится цель беллетристического изложения медицинских опытов прошлых лет, принятого во многих публикациях. Ниже и в Сообщениях 2 и 3 нельзя будет найти, как в массе западных и российских работ/пособий/монографий по CT подробностей, к примеру, того, как хирург James Lind давал одним матросам с цингой лимоны с апельсинами, а другим – разные, порой неожиданные смеси, в т.ч. с серной кислотой (англ. elixir of vitriol) или уксусом. И насколько первые чувствовали себя лучше вторых. Равным образом вряд ли целесообразно приводить подробности опыта военного хирурга Ambroise Pare, который перестал обрабатывать раны от аркебузных пуль кипящим маслом (оно закончилось), а взял скипидар с прочим, и какой благой эффект от этого получили его раненые.

Многими такими подробностями наполнены известные источники по истории CT, причем и изложение в них ведется порой в стиле романов, без напрашивающихся разделов/подразделов, списков и таблиц<sup>2</sup>. Интересующихся подробностями мы отсылаем к этим часто интересным и информативным источникам [4–7], к JLL и, наконец, к Интернету.

**Цель** – привести систематизированные данные, по возможности в наиболее полном виде, выявить количественные и качественные закономерности исторического развития CT и RCT вкупе с соответствующими понятиями о соответствующих терминах и дисциплинах, а также обратить внимание на важные несовпадения реальных вех и приоритетов с ныне принятыми. Зачем это нужно? Данный вопрос мы адресуем историкам медицины, которыми не являемся. Считаем также, что обзор может послужить информационным материалом тем из российских авторов, которые, даже работая в области фармакологии, не всегда представляют себе, почему важна настоящая рандомизация [8, 9].

Однако сначала придется рассмотреть суть и историю понятий, терминологии, а также исторически сложившееся место CT и RCT в медицине, эпидемиологии, клинической эпидемиологии и EBM. Этим вопросам и посвящено Сообщение 1.

## 2. CT И RCT. ПОНЯТИЯ, ТЕРМИНЫ И ИХ ИСТОРИЯ / CT AND RCT. CONCEPTS, TERMS AND THEIR HISTORY

Заметим сразу, что в нашем обзоре аббревиатура CT соответствует наименованию «контролируемое испытание» (англ. controlled trial), а не «клиническое испытание» (англ. clinical trial). Аналогично RCT – это тоже дизайн, предусматривающий контроль.

### 2.1. Клиническое испытание и контролируемое испытание / Clinical trial and controlled trial

В руководстве по эпидемиологии издательства Springer за 2014 г. объемом 2498 страниц указано, что рандомизированное клиническое испытание (англ. randomized clinical trial) – это особый (англ. special) случай RCT (англ. randomized controlled trial), поскольку последнее представляет собой «эпидемиологический эксперимент». А эпидемиология имеет дело с популяциями, в то время как клиника – с более ограниченными группами пациентов. Отсюда и соподчинение [10]. Мы не готовы комментировать эти рассуждения из вводной главы, написанной в т.ч. двумя редакторами тома. Отчасти данный момент рассмотрен ниже.

### 2.2. Клиническое испытание и клиническое исследование / Clinical trial and clinical study

В пособии по клиническим исследованиям О.Г. Мелихова 2013 г. [11] указано, что термины «клиническое исследование» и «клиническое испытание» являются синонимами. Английская конструкция clinical study, хотя и представляется необычной, тем не менее, согласно PubMed, все же встречается. Однако она всего три раза обнаруживается в упомянутом руководстве по эпидемиологии, в то время как clinical trial – 188 раз [10]. Таким образом, все же наиболее употребительными остаются два термина: clinical trial и CT.

Может показаться, что раз такие эксперименты в медицине проводились уже столетия назад, то и эти термины должны иметь долгую историю. Но все оказывается не совсем так, даже для простого понятия trial.

### 2.3. Испытание / Trial

Термином trial в JLL переведено, судя по всему, латинское сочетание methodo curative («лечебный метод») из упоминавшегося выше трактата J.B. Van Helmont 1648 г. Это представляется неуместным анахронизмом. Попытки выяснить, когда к экспериментам в медицине стал применяться термин trial, предпринятые с использованием PubMed и нашей базы первоисточников по CT, показали минимум начало XIX в., но только в смысле «суд» над кем-то (судебная медицина), а не испытание. Первая обнаруженная статья, посвященная испытанию терапии, оказалась датированной только 1896 г. [12]<sup>3</sup>.

### 2.4. Клиническое испытание / Clinical trial

Согласно А.М. Lilienfeld (1982 г.) [13]<sup>4</sup>, термин clinical trial появился в отчете MRC за 1928–1929 гг. (хотя сам комитет формально образовался только в 1931 г. [24]). Наш поиск выявил первый соответствующий источник только за 1932 г. До этого, вероятно, использовалась конструкция clinical experimentation, которую можно видеть, в частности, в концептуальной статье T. Sollmann (1912 г.) [25], где сделан вывод об обязательной равнозначности экспериментальных подходов к людям и другим объектам.

### 2.5. Контроль / Control

Здесь мы не будем рассматривать понятие «исторического контроля», который в клинических испытаниях можно применять только в случае очевидных, значительных эффектов препарата

или терапии, поскольку контролем из прошлого исследователь не может манипулировать и подход остается полуописательным [26]<sup>5</sup>. Со шкалами градации величины эффекта (риски и коэффициенты корреляции) можно ознакомиться в наших работах [28, 29]. Большинство испытателей прошлого при оценке действия лекарств явно исходили именно из исторического контроля, но речь пойдет об одновременной группе сравнения.

Параллельные контрольные группы предусматривались исследователями на протяжении тысячелетий. В часто цитируемой в обзорах по истории СТ библейской книге пророка Даниила (рассмотрена в Сообщении 2) трое отроков оказались как раз контролем. В IX в. персидский врач Абу Бакр Мухаммад ар-Рази (al-Razi) написал про свой опыт с эффектом кровопускания, что он намеренно не сделал эту процедуру группе пациентов, чтобы сравнить последствия [5, 30]. Если вспомнить еще опыты на животных (первые эксперименты на крысах известны минимум с XVI в. [31]), в сельском хозяйстве и животноводстве, то становится ясно, что не только научное, но и кухонно-стихийное понятие о контроле было почти всегда. Однако сам термин не имеет столь длительной истории.

В уже упомянутом обзоре А.М. Lilienfeld 1982 г. [13] приводится цитата из монографии по экспериментальной медицине С. Bernard 1865 г. [32], согласно которой надо «сравнивать факты и судить о них по другим фактам, используемым в качестве контроля»<sup>6</sup>. Автор обзора отмечает, что использование термина «контроль» без какого-либо разъяснения предполагает его достаточную известность уже в 1865 г. Тем не менее для экспериментальных статей наименование «контрольная группа» (мышей) обнаружено не ранее чем в работе 1890 г. (Великобритания) [33]. Нам также не удалось идентифицировать более ранние подобные публикации.

### 2.6. Контролируемое испытание / Controlled trial

Диссертация M.V. Edwards (Лондон, Великобритания) 2004 г. [16] и соответствующая монография 2006 г. [17]<sup>\*</sup> посвящены попытке проследить то, насколько названные «контролируемыми» терапевтические испытания 1918–1948 гг. в Великобритании были действительно контролируемы. Автор приходит к выводу, что на деле многие исследования MRC никаких корректных контролей не предусматривали, а именовались так, поскольку у названного комитета как бы «все было под контролем»: «MRC... последовательно называл свои испытания “контролируемыми” в течение первой половины XX века». Термин «контролируемый» охватывает эклектичный набор методологий и передает ряд различных значений, иногда одновременно<sup>7</sup>. И так вплоть до 1948 г. [16, 17].

В критической статье 2010 г. [34]<sup>2</sup> на монографию M.V. Edwards 2006 г. [17] высказано мнение, что автору последней не удалось показать бессмысленность усилий MRC, поскольку комитет, например, в 1920-х гг., не требовал контрольных групп, а только контролирования всех вариантов, кроме исследуемой. Как это можно себе представить без параллельного контроля, трудно сказать; наверное, имелся в виду исторический контроль.

Относительно термина СТ в работе M.V. Edwards [16] указано, что именно это название было в ходу у MRC вплоть до 1970-х гг. Про истоки термина в статье найти ничего не удалось, да и нет смысла, исходя из интерпретации автором сути подобных ранних исследований. Учитывая также, что сам термин control, как было сказано выше, появляется в эксперименте только в 1890-х гг. [33], а MRC (точнее пре-MRC), согласно M.V. Edwards [16], начал свое «эклектичное» использование понятия с 1920-х гг. [16, 34], становится ясно, в какой период мог появиться термин.

Первая статья, которую можно найти в PubMed на искомую конструкцию, вышла в 1949 г. В диссертации по истории клинических исследований J.P. Bull 1951 г. [4] есть уже целая глава по технике controlled trial. Поиск по текстам нашей базы источников (за период 1890–1955 гг.), включая четыре наиболее важных сообщения MRC (1934–1955 гг.) [35–38], выявил только две статьи, причем именно MRC, с термином controlled trial. Одна – публикация MRC 1948 г. [36], названная официальная хроновеха для RCT, то есть исследование эффекта стрептомицина при туберкулезе. В этой работе наблюдается нестабильность понятия: trial встречается 49 раз, из которых clinical trials – 2 раза, controlled clinical trials – 1 раз и, наконец, controlled trial – 4 раза. В публикации MRC 1951 г. [37] на 86 упоминаний trial имеется всего три интересных, но уже только искомого сочетания controlled trial. Однако в сообщении MRC 1955 г. [38] обнаруживается некий регресс: 18 trial, из них 3 clinical trials, 1 химерная конструкция controlled clinical trials, а более – ничего.

В результате можно прийти к выводу, что термин controlled trial систематически появился поздно – в процессе исследования эффекта стрептомицина при туберкулезе (1946–1948 гг.) [36] и не сразу устоялся. Хотя в своих работах M.V. Edwards [16, 17] настаивает, что понятие controlled MRC использовал и ранее, это, вероятно, имело место в иной форме.

### 2.7. Случайное [распределение] / Random [distribution]

Имеется в виду – при распределении исследуемых по группам, а не в ином смысле (например, «случайная ошибка»). Как уже было сказано, идея о рандомизированном (по жребию) распределении пациентов на группы контроля и опыта высказывалась еще в XVII в. [6, 30, 39]. Далее идея рандомизации повторялась в XVIII в. [30, 40], XIX в. [6, 30, 41] и первой четверти XX в. [42, 43]. Некоторые исследователи даже выполнили по сути RCT (иногда и с «ослеплением» [30, 44]) задолго до определения MRC эффекта стрептомицина в 1946–1948 гг. [36]. Вначале осмелились использовать жребий (lot) при проверке действия гомеопатии в 1835 г. [30] и 1880 г. [44]), а также в области психофизиологии в 1884 г. [45]. Потом в 1925 г. проверили эффект модной тогда светотерапии на варикозные язвы и «ослабленных» детей (текущая парадигма была отвергнута) [46] (цитировано по [16, 47]). Далее наступили 1930–1940-е гг., и, как опять же было отмечено ранее, до официальной вехи основания RCT (1948 г.) [36] появился ряд малоизвестных RCT для терапии порой уже серьезных патологий (см. в Сообщении 3).

Нас, однако, интересует здесь вопрос о появлении самого термина random при СТ, причем в корректном смысле, как именно случайное, в принципе независимое от исследователей распределение, а не псевдорандомизация путем чередования пациентов при поступлении или использование каких-то их характеристик (четные/нечетные даты, годы рождения, больничные номера и т.п.) [26, 30, 48, 49], что позволяет подгонку. Наш анализ публикаций по самым ранним RCT не выявил в них термина random, только в исследовании C.S. Peirce и J. Jastrow (1884 г.) [45], в котором проверяли психофизиологические эффекты, в нужном контексте встречалось слово chance.

В некоторых работах из библиотеки JLL (1997–2012 гг.) [30, 50–52] содержатся рассуждения о том, что в ранние времена определение random нередко произвольно относили к распределению пациентов путем чередования<sup>8</sup>. В качестве примера приведена статья 1938 г. [53], но у нас имеется намного больше примеров. И это примеры за все десятилетия, от 1930-х гг. до 2019 г. (табл. 1).

<sup>\*</sup> Монография [17] была нам недоступна, но ее суть реконструирована по аналогичной диссертации [16] и критической публикации [34] (прим. авторов).

Вряд ли наша подборка может охватить все такие факты; в частности, пробел в данных за 40-летний период (1958–1998 гг.) явно не отражает реальность. Были обнаружены также 34 кохрейновских обзора на различные темы (2000–2018 гг.), в которых селекция источников предусматривала отдельный подход к RCT и работам с распределением путем чередования. Таким образом, проблема до сих пор актуальна, а недостаточное понимание истинной рандомизации характерна для отдельных авторов даже из развитых стран (см. табл. 1).

Обращает на себя внимание (см. строку 2 табл. 1) ситуация со считающимися классическими, новаторскими [60] работами А.В. Хилл (1897–1991, Великобритания) 1937 г. [55], положившими начало его руководству *Principles of Medical Statistics* [55, 60]<sup>9</sup>, которое с 1937 по 1991 г. выдержало 12 изданий. А.В. Хилл офици-

ально признан исследователем, внедрившим истинную рандомизацию в СТ [7, 21, 62–66]: «новая эра в медицине» [7, 65], «пионерское достижение Хилл» [65], «RCT – британское изобретение» [62, 63]). При этом, хотя испытания кратко упоминались в первом издании его руководства 1937 г., только в 6-м издании 1955 г. была введена глава, посвященная *clinical trial*.

В указанном издании 1955 г. понятие об RCT было изложено в современном виде, но у истоков, как видно из таблицы 1, сам А.В. Хилл считал распределение путем чередования вполне рандомизированным<sup>10</sup>. На это обратили внимание ряд исследователей [30, 64, 69, 70]. Начало было положено, вероятно, Р. Армитаге в 1992 г. [71] (цитировано по [70])<sup>11</sup>. Эти авторы (все из Великобритании) удовлетворились объяснением, которое 92-летний А.В. Хилл дал за год до смерти в работе 1990 г. «Воспоминания о британском испы-

Таблица 1. Примеры исследований, в которых псевдорандомизация называется рандомизацией (alternate allocation – распределение чередованием)\*  
Table 1. Examples of studies in which pseudo-randomization is called randomization (alternate allocation – alternation by distribution)\*

Автор(ы), год (страна) / Author(s), year (country)	Метод распределения (цитаты)** / Distribution method (quotes)**
J.B. Ellison, 1932 (Великобритания) [54] J.B. Ellison, 1932 (UK) [54]	'...a perfectly <i>random</i> distribution of cases... the cases admitted...between October, 1931, and April, 1932, received the concentrate, <i>while all cases... as controls</i> '
A.V. Hill, 1937 (Великобритания) [55] A.V. Hill, 1937 (UK) [55]	'...a <i>random</i> allocation of individuals – e.g., by cases being <i>alternately</i> placed in the treated and untreated groups'
H.S. Diehl et al., 1938 (США) [53] H.S. Diehl et al., 1938 (USA) [53]	'At <i>random</i> '. Согласно [30, 50–52] – <i>alternate</i> allocation / According to [30, 50–52] – <i>alternate</i> allocation
R.G. Ferguson, A.V. Simes, 1941 (Канада) [56] R.G. Ferguson, A.V. Simes, 1941 (Canada) [56]	БЦЖ детям индейцев. '...one member of each such pair was allotted at <i>random</i> to one of two groups'. Согласно [57], протоколы исследований указывают, что для удобства вакцинации опытную группу составляли дети, родившиеся в больнице, а контрольную – родившиеся дома / BCG given to Indian children. According to [57], research protocols indicate that for the convenience of vaccination, the experimental group consisted of children born in the hospital, and the control group – of those born at home
Ministry of Health (1941–1946). File MH 56/232 (Великобритания) Ministry of Health (1941–1946). File MH 56/232 (UK)	' <i>randomly</i> assigned by <i>alternation</i> ' (цитировано по [58]) / (quoted by [58])
R. Paterson, 1958; R. Paterson, M.J. Russell, 1959 (Великобритания) R. Paterson, 1958; R. Paterson, M.J. Russell, 1959 (UK)	'...individual <i>random</i> allocation was employed, the criterion has been the patient's <i>birthday</i> , <i>odd</i> or even, for the date of the day of the birthday'
B. Hrobjartsson et al., 1998 (Дания) [59] B. Hrobjartsson et al., 1998 (Denmark) [59]	'A large <i>randomised</i> <sup>***</sup> clinical trial was performed as early as 1898". "Patients were allocated to serum or no serum according to <i>day of admittance</i> '
J.P. Delaney et al., 2002 (Великобритания) J.P. Delaney et al., 2002 (UK)	'... <i>randomized</i> to treatment or control by alternate allocation'
M. Alexiades-Armenakas, 2008 (США) M. Alexiades-Armenakas, 2008 (USA)	'...were <i>randomly</i> assigned by alternate allocation'
F. Hambiliki et al., 2011 (Швеция) F. Hambiliki et al., 2011 (Sweden)	'A prospective <i>randomized</i> sibling-oocyte study'. '...women were divided via <i>alternate</i> allocation'
C.M. Taylor et al., 2015 (Великобритания) C.M. Taylor et al., 2015 (UK)	' <i>Randomised</i> by <i>alternate</i> allocation'
C. Garcia-Bravo, 2016 (Испания) C. Garcia-Bravo, 2016 (Spain)	'Allocation: <i>randomized</i> '. 'The patients were divided into three groups with <i>alternate</i> allocation'
D. Pinto et al., 2019 (Индия) D. Pinto et al., 2019 (India)	' <i>Randomization</i> was done by <i>alternate</i> allocation of the patients'

**Примечание.** \* Полные ссылки для работ, не относящихся к основной теме обзора, не приводятся. \*\* Несоответствия реально использованного дизайна распределения заявленной рандомизации показаны в тексте курсивом. \*\*\* Следует обратить внимание, что, помимо более часто встречающегося написания *randomized*, возможно и написание *randomised* (см. также в PubMed). Это может привести к ошибкам при поиске по тексту.

**Note.** \* Full references for works not related to the main subject of the review are not presented. \*\* Discrepancies in the actual allocation design of the stated randomization are shown in the text with italics. \*\*\* It should be noted that in addition to a more traditional spelling '*randomized*', '*randomised*' is also possible (see also PubMed). This can lead to errors when searching through the text.



тании стрептомицина при туберкулезе: первое рандомизированное клиническое испытание» [72]: «В то время я сознательно исключил термины “рандомизация” и “числа произвольной выборки”, потому что пытался убедить врачей выполнить контролируемые испытания в самой простой форме, а [иначе] я мог их напугать. Думаю, что понятие “рандомизация”... и “числа произвольной выборки” немного странны для... неспециалистов, когда дело доходит до статистики. Я считал, что было бы лучше сначала заставить врачей ходить, а потом пытаться заставить их бежать»<sup>12</sup>.

То есть надо верить, что врачи, как уже отмечалось, пугались некой «орлянки» вплоть до 1937 г. В отечественном обзоре по истории экспериментальной медицины М.В. Авксентьевой 2011 г. [6] после этой информации об испуганных врачах поставлен восклицательный знак (а надо бы вопросительный). Следует отметить, что врачи учились «ходить» к тому времени уже почти 60 лет: задокументированное распределение пациентов путем чередования использовалось, по имеющимся у нас источникам, минимум с 1878 г., и число таких публикаций к 1937 г. по всему миру достигло порядка 50 (вновь по нашим данным; конечно, источников может быть и больше; подробнее см. в Сообщении 3).

Надо сказать, что это уже второй известный нам случай неожиданных объяснений в воспоминаниях А.В. Hill. Предыдущий (от 1988 г.) касался ответа на вопрос, почему в его также эпохальной работе по критериям причинности для хронических патологий 1965 г. [73] не упомянут ни один из предшественников-разработчиков (восемью критериев из девяти; подробнее см. в [14])<sup>13</sup>.

Несколько отойдя от темы, мы обязаны уточнить, что ни в какой мере не умаляем заслуг А.В. Hill, о чем одним из нас уже говорилось ранее [14]. Глубокие знания и нетривиальная практическая хватка этого исследователя (пилота Первой мировой войны [14]), позволившие ему получить международное признание как основателя и эпидемиологических подходов, и главной методологии ЕВМ, и медицинской статистики, делают его отчасти похожим на Р. Амундсена, открывшего, по сути, и Южный, и Северный полюсы.

Однако вернемся к вопросу о времени появления термина *random* для СТ. Годом основания теории рандомизированного подхода в экспериментальной и описательной статистике называют 1923 г., а авторами – J. Neuman (Польша, США) [75, 76] и R.A. Fisher (Великобритания) [4, 5, 13, 15–18, 22, 58, 64, 69, 77–80] (последний разработал F-критерий, уровень значимости  $p=0,05$ , ANOVA и др.). Это, так сказать, стандартные, учебные основы: среди 17 приведенных только что ссылок 4 пособия и 4 диссертации. Но даже из изложенного выше ясно, что для медицины рандомизированный подход (по жребию) был предложен задолго до известных чайных и сельскохозяйственных опытов R.A. Fisher. И на это не раз указывал такой авторитет в истории СТ (см. прим. 11), как I. Chalmers [30, 50, 67, 70]<sup>14</sup>, да и другие авторы [58, 69].

В оригинальной публикации по статистике J. Neuman 1923 г., которая была издана на польском языке и переведена на английский, судя по всему, только в 1990 г. [42], слова *random* в переводе нет, хотя его и достаточно в поясняющих комментариях. В работе же R.A. Fisher 1926 г. [43], описывающей его опыты в сельском хозяйстве, начатые в 1923 г.<sup>15</sup>, указанный термин в нужном смысле встречается часто (англ. *random arrangements*, *carefully randomized*, *randomized blocks*, *randomization* и др.). Итак, термин «рандомизация» в точном смысле введен именно R.A. Fisher. Отсюда, вероятно, и выводы, что на его работах была основана и сама рандомизация в экспериментальной медицине. Уместно упомянуть, что А.В. Hill в 1988 г. отрицал значительное влияние идей R.A. Fisher на RCT по исследованию эффекта стрептомицина [70]<sup>16</sup>. Ранее одним из нас этот момент был упущен [14].

## 2.8. Рандомизированные контролируемые испытания / RCT

«Основная парадигма клинических исследований. Многие считают RCT самой важной медицинской разработкой XX в., поскольку их результаты используются для определения клинической практики» (кембриджское пособие по ЕВМ 2010 г.) [81]<sup>17</sup>.

Иногда вместо RCT можно встретить термин *randomized clinical trial*, причем повсеместно в источниках прошлых десятилетий (хотя используется он и в настоящее время, как правило, вперемешку с RCT, и последний термин сильно преобладает [10, 26, 65, 80, 81]). Например, это пособие по клинической эпидемиологии A.R. Feinstein 1985 г. [15] (данный автор из США считается одним из основателей указанной дисциплины [82]; см. ниже), пособие по клиническим исследованиям S. Piantadosi в изданиях 1977 и 2005 г. [83], а также публикации A.V. Hill 1990 г. [72] и D.L. Sackett et al. 1975 г. [84] (последний – один из основателей как клинической эпидемиологии, так и ЕВМ [80]; см. ниже). Вплоть до 1966 г. А.В. Hill вообще не использовал вышеназванный термин из трех слов [48, 55, 73, 85], а для периода 1966–1990 гг. мы сведений не имеем.

Таким образом, наименование RCT (напомним, «контролируемое», а не «клиническое», что принципиально по семантике) имеет относительно недавнюю историю. Нам не удалось найти его в нашей базе источников по истории СТ, которая ограничена 1960-ми годами. Поиск в PubMed на точное словосочетание *randomized controlled trial* (то есть с кавычками) не оказался специфичным – нашлось более 500 тыс. публикаций. На 1960–80-е гг. полное наименование было обнаружено только в редчайших работах: даже для конца этого периода, 1990 г., подобные ссылки составляли всего порядка 2% (оценено по первым 1000 источникам в PubMed из около 7000 имеющихся на указанный год). Самое раннее использование аббревиатуры RCT было выявлено в 1988 г. в руководстве G. Guyatt et al. [86]; в 1989 и 1990 г. такая аббревиатура в отдельных публикациях уже обнаруживается.

Таким образом, можно сделать следующие выводы.

– До 1990-х гг. (то есть до основания самой ЕВМ [65, 80, 81]) термин RCT в полном виде встречается в единичных случаях (но все же встречается). Авторы, включая D.L. Sackett, обычно используют либо неполное сочетание *randomized trial*, либо *randomized clinical trial*, либо *randomized study*, либо просто *clinical trial*. Очень редко можно видеть сборную конструкцию *randomized controlled clinical trial*.

– В 1990-х гг. наименование RCT (в полном виде) появляется уже систематически.

– С начала 2000-х гг. термин *randomized controlled trial*, или RCT, настолько входит в обиход, что фигурирует в пособиях по ЕВМ даже в названиях соответствующих разделов [65, 80, 81].

## 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ RCT. ЗОЛОТОЙ ЛИ СТАНДАРТ? / THE PREVALENCE OF RCT. IS IT THE GOLD STANDARD?

Дизайн RCT, помимо медицины, постепенно вошел в исследования в областях образования [87, 88], социологии [88, 89], экономики и государственной политики [88], психологии [88, 90], психиатрии [91] и пр. (англ. *improvement science* [92]).

Ныне RCT рассматриваются как «золотой стандарт» в ЕВМ [3, 6, 7, 10, 15, 23, 26, 70, 77, 88, 92] (приведены только ранее использованные источники). Согласно [93], определение «золотой стандарт» впервые было предложено в работе A.R. Feinstein и R.I. Horwitz 1982 г. [94], и, судя по тексту последней, это действительно так. В то же время многие авторы призывают не абсолютизировать RCT [15, 65, 77, 85, 95, 96–102]. По названиям публикаций:



- «Золотой ли стандарт?» [97];
- «Золотой стандарт или золотой теленок?» [98];
- «Золотой стандарт или недостижимый софизм?» [99];
- «Золотой или позолоченный стандарт?» [100];
- «Золотой стандарт или просто стандарт?» [101];
- «Золотой стандарт, который таковым не является» [102] (это название главы: 'The gold standard that wasn't').

Приведенные источники достаточно весомы.

Сомнения в абсолютности RCT связаны с рядом неустраимых недостатков и ограничений этого дизайна: редукционизмом (как правило, возможно изучение только одного вмешательства) [1, 103], трудностью долгосрочных исследований [3, 15, 65, 88, 96, 101, 102], равно как и проблематичностью определения редких побочных эффектов [3, 11, 15, 65, 68, 95], часто неоправданной дороговизной [10, 65, 88, 99, 100, 102] и пр. (англ. biases) [15, 65, 81, 98, 99]. Данные моменты мы здесь рассматривать не будем, упомянем только наиболее важное – недостаточную внешнюю валидность (англ. external validity), то есть нередкую нерепрезентативность данных, полученных на ограниченной группе пациентов или добровольцев, для всей популяции [1, 3, 10, 15, 77, 81, 83, 85, 88, 90, 92, 96, 97, 99, 100, 102, 104]. Известны случаи, когда это приводило к многочисленным жертвам<sup>18</sup>.

#### 4. МОЖНО ЛИ РАССМАТРИВАТЬ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ, СТ И RCT КАК ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ? / CAN CLINICAL TRIALS, CT, AND RCT BE CONSIDERED AN EPIDEMIOLOGICAL EXPERIMENT?

Вопрос связан с выяснением исторического приоритета: что появилось раньше – клинические испытания, СТ для пациентов в медицине, или же эпидемиологические подходы для населения в рамках общественного здравоохранения? Ведь все определения эпидемиологии, в отличие от медицины, касаются эффектов именно на популяции<sup>19</sup>.

С одной стороны, как уже неоднократно упоминалось, первое задокументированное СТ содержится в книге пророка Даниила, датированной VI в. до н.э. [118]. С другой стороны, основателем эпидемиологии называют Гиппократ с его этиологической теорией факторов окружающей среды и образа жизни, обуславливающих заболевания. Гиппократ жил, правда, в IV–V вв. до н.э. [10, 111], то есть несколько позже пророка Даниила, но для столь глубоких временных периодов, так сказать, «кто их считает». Полезно воспользоваться здесь подходом Научного комитета по действию атомной радиации ООН (НКДАР ООН), хотя и совсем для иной области. Данный подход направлен на избежание «излишней точности» (англ. undue precision) [119]: когда разница в эффектах двух реперных доз воздействия не могла быть ни доказана, ни биологически обоснована, реперы были приняты равными [119, 120] (конечно, это никакой не стандартный и не канонический подход названного Комитета, а просто пример).

Отсюда логично сделать вывод, что проблема, связанная с тем, что появилось раньше – медицина (как медицина, а не магия [4, 5, 62]) или здравоохранение, однозначного решения не имеет. Поэтому ответ на основной вопрос данного раздела зависит только от того, к какой области дисциплин относить собственно эпидемиологию.

##### 4.1. Индукция и дедукция / Induction and deduction

Вначале придется повторить общеизвестный факт: естественнонаучные дисциплины относятся, если брать в целом, либо к описательным («наблюдательные» – англ. observational [10,

121], experience [10, 113], empiricism [113], то есть «эмпирические», «из опыта» [122]), либо к экспериментальным [123] (на деле многие области являются смешанными, но нам важна только суть). В первом случае основным является метод индукции, который заключается в формировании концептуального вывода исходя из частных повторяющихся примеров (случаев, наблюдений) [81, 124, 125]. Однако еще D. Hume (Дэвид Юм) отмечал, что наблюдением причинную связь установить нельзя [10, 126, 127]. Затем K.R. Popper указывал, что настоящие доказательства не могут основываться только на индукции: сколько бы белых лебедей кто ни наблюдал, его вывод о том, что «все лебеди белые» будет неверен. Ибо нет гарантии, что где-то не обитают лебеди иного цвета (и действительно, есть черные лебеди, которые просто более редки) [125, 127, 128].

В результате для корректного познания остается метод дедукции (гипотетико-дедуктивный метод), заключающийся в выведении из предварительно сформированной гипотезы через логику или экспериментальную проверку частного заключения (правила, каузальной связи). По K.R. Popper, это экспериментальная проверка исходных концептуальных гипотез/моделей с последующим выводом об их подтвержденности/неподтвержденности (фальсификация гипотез) [125, 127, 128]. Дедукция – основное поле для экспериментальных дисциплин, проверка того, остаются ли действительными исходно выдвинутые гипотезы [81, 124], хотя и здесь получение абсолютного знания о причинности невозможно [10, 126]<sup>20</sup>.

В отечественном обзоре 2011 г. по ЕВМ сказано по данному поводу следующее [104]: «В соответствии с принципами доказательной медицины научные исследования можно разделить на две категории: одни проводятся для выдвижения гипотез, другие – для их проверки. Для проверки гипотез годятся только RCT. Остальные служат прежде всего для выдвижения гипотез, и именно с этих позиций следует относиться к их результатам. Это не означает ущербности одних исследований по сравнению с другими, они просто служат разным целям».

Вероятно, имеются в виду исследования в медицине, иначе заявление совсем уж категорично. Но все равно выходит, что все дисциплины, в которых невозможно провести СТ или RCT (из области профессиональной медицины и экологии – токсиканты, физические агенты, радиационные воздействия и т.д.), «годятся только для выдвижения гипотез» и никакие практические шаги по безопасности персонала и населения не имеют здесь под собой чего-то весомого. Кроме того, упускается из виду, что даже для клинической медицины основные на настоящий момент виды терапии и препараты открыты и разработаны без RCT [95, 105, 133–135], а также нередкая невозможность и/или неэтичность использования дизайна СТ [3, 23, 65, 88]. Как не раз отмечалось, абсолютизирование RCT носит порой почти религиозный характер (англ. clinical trials as a religion [136], quasi-religious devotion [15], religious overtones [93], religious sanctification [137]).

##### 4.2. Классическая эпидемиология – наблюдательная дисциплина, основанная в первую очередь на индуктивном подходе / Classical epidemiology is an observational discipline based primarily on the inductive approach

Термин «классическая эпидемиология» встретился нам в ряде западных источников [10, 15, 111, 138–141]<sup>21</sup>, включая словарь по эпидемиологии под редакцией J.M. Last [107]. В отличие от J. Olsen et al. [138] (до 1940-х гг.), мы распространяем это определение на все времена как достаточно специфичное. Термин был введен, по всей видимости, A.R. Feinstein не позднее 1968 г. [15, 139].

Начиная, повторим, с этиологической теории факторов окружающей среды и образа жизни, предложенной Гиппократом [10, 111, 121, 130, 138, 142–144], эпидемиология долгое время оставалась чисто наблюдательной дисциплиной, хотя и использующей вспомогательные лабораторные эксперименты (особенно на раннем, инфекционном этапе [10]). Это следует из многих западных пособий, обзоров и лекций по эпидемиологии (поскольку вопрос принципиальный, в примечаниях приведены оригинальные цитаты, хотя перевод некоторых из них и представляется однозначным).

«Эпидемиологию можно классифицировать как “описательную” или “аналитическую” [дисциплину]» (2019 г., пособие по эпидемиологии) [103]<sup>22</sup>.

«В эпидемиологии... делается акцент на эмпиризм, то есть изучение явлений научными методами, детальным наблюдением и точным измерением» (2019 г., пособие по эпидемиологии) [113]<sup>23</sup>.

«Подавляющее большинство эпидемиологических исследований попадают в категорию наблюдений» (2015 г., пособие по эпидемиологии) [121]<sup>24</sup>.

«В эпидемиологии наблюдательные исследования являются наиболее распространенными» (2010 г., пособие по эпидемиологии) [143]<sup>25</sup>.

«...в эпидемиологии, как обнаружено и в иных наблюдательных дисциплинах...» (2011 г., глава в монографии по каузальности в различных науках) [145]<sup>26</sup>.

«Иногда эпидемиология подвергается критике как наблюдательная...» (2016 г., пособие по эпидемиологии) [146]<sup>27</sup>.

«В эпидемиологии научные исследования часто проходят индуктивно» (2010 г., монография по каузальности из Johns Hopkins University, США) [147]<sup>28</sup>.

«Сущность эпидемиологии заключается в неэкспериментальном изучении причин заболевания через наблюдательное исследование популяционных групп» (2005 г., обзор по каузальности в эпидемиологии) [148]<sup>29</sup>.

«Индуктивные методы составляют сущность стандарта эпидемиологических текстов...» (1995 г., обзор L.R. Karhausen (Франция) по критике подходов K.R. Popper в эпидемиологии) [149]<sup>30</sup>.

«Конечно, эпидемиологи генерируют гипотезы путем индукции из массивов описательных данных и существующих знаний, с которых их исследования обязательно должны начинаться» (1986–1988 гг., два обзора M. Susser (США), то есть исследователя, параллельно с А.В. Хилла внедрявшего критерии причинности в медико-биологические дисциплины, автора первой в мире монографии по каузальности в эпидемиологии (1973 г.; см. в [14]) [125, 150]<sup>31</sup>.

«...эпидемиологические выводы являются лишь частью более широкого (индуктивного) эпидемиологического процесса» (1988 г., обзор M. Jacobsen (Эдинбург, Шотландия), одного из ведущих в то время авторов в области философии эпидемиологии) [151]<sup>32</sup>.

«В эпидемиологии эксперимент играет относительно незначительную роль» (1975 г., публикация C. Buck (Канада), считающаяся первой, в которой было предложено использовать подходы K.R. Popper в эпидемиологии) [152]<sup>33</sup>.

«Большинство проектов начинаются как простые наблюдательные исследования...» (1967 г., лекция по истории эпидемиологии) [116]<sup>34</sup>.

«...эпидемиология по сути является индуктивной дисциплиной, которая занимается не просто описанием распределения болезней, но в равной или большей степени приспособлением их к последовательной философии» (1936 г., монография W.H. Frost (США), первого американского профессора по эпиде-

миологии [10], который разработал дизайн когортных исследований [10, 153] и ввел сам термин «когорты» [154]) [155] (цитировано по [156])<sup>35</sup>.

Помимо пособий, обзоров и лекций ведущих авторов, можно привести цитату из сообщения ранее упоминавшегося НКДАР ООН: «Эпидемиология... по природе более наблюдательная, чем экспериментальная [дисциплина]» (2008 г.) [157]<sup>36</sup>.

В рассмотренном выше обзоре по дефинициям предмета эпидемиологии [108] (см. прим. 19) неоднократно повторяется слово *observation*, но совсем нет слова *experiment*. В упоминавшейся эпохальной публикации А.В. Хилла 1965 г. [73], посвященной девяти критериям причинности в эпидемиологии (см. прим. 13), один из критериев представляет собой «Эксперимент», но это природный, «полуэкспериментальный» (англ. *semi-experimental*) критерий, то есть наблюдение за эффектом при спонтанной, неконтролируемой отмене воздействия или изменении его уровня [73]. Определяется подобный дизайн как «контрафактический (англ. *counterfactual*) подход в эпидемиологии» [131]<sup>37</sup>.

Видно, что это не контролируемый эксперимент, хотя в настоящее время многие авторы неправомерно расширили критерий Хилла «Эксперимент» на все обычные эксперименты, включая *in vitro*, на животных и RCT [103, 157–159], в т.ч. и мы ранее [160], хотя и повторив за НКДАР ООН [157]. На самом деле указанные эксперименты на разных уровнях биологической организации могут обеспечивать значимость только весьма вспомогательного для эпидемиологии критерия «Биологическое правдоподобие» [73, 113, 159, 160].

Таким образом, эпидемиологию многие авторы (и мы тоже) причисляют преимущественно к наблюдательным дисциплинам, использующим для формирования выводов в первую очередь индукцию [125, 149, 150, 151, 155] (разумеется, без дедуктивного подхода тоже не обходится – ведь даже выбор дизайна исследования и моделирование [161], стратификация по группам [152, 161], а также формальный статистический вывод (доверительный интервал) [161], – это уже дедукция [152, 161]).

Однако занятие «преимущественно индуктивной дисциплиной» по всем признакам может вызывать комплекс неполноценности: «ненастоящая наука» по K.R. Popper (см. подраздел 4.1), «второсортная наука эпидемиология» (англ. *second-rate science*) [162]<sup>38</sup>. И это при том, что мы все живем и действуем в нашем мире в основном по вероятностному, индуктивному принципу<sup>39</sup>. Выше была приведена цитата из пособия 2016 г. [146] о том, что эпидемиология подвергается критике как «наблюдательная». Автор тут же отвергает эту критику, указывая, что в современной эпидемиологии используется и экспериментальный подход, хотя и редко. Сходные осторожные утверждения можно найти и в некоторых других пособиях [144, 158]. Но большинство подобного рода изданий (кроме цитированных здесь выше) осторожность опускают и однозначно указывают, что данный предмет использует и наблюдения, и истинный эксперимент [10, 110, 112, 130, 138, 142, 159, 165–167] (включая ранее названное пособие по эпидемиологии издательства Springer за 2014 г. [10]).

Что же рассматривается в качестве эксперимента? Понятно, что СТ, RCT и, как отмечено в [10], обычно ничего более («Часто экспериментальная эпидемиология просто приравнивается к RCT»<sup>40</sup>).

В пособиях [142, 167] в качестве экспериментов в эпидемиологии помимо СТ и RCT приводятся также *field trials* (в российском пособии [166] – «полевые испытания») и *community trials*. В качестве примера из первой области называют иммунизацию/неиммунизацию миллионов групп населения при испытаниях вакцин [142, 166]. Это все же узкая сфера полевой эпидемиологии, ко-

тая, согласно профильному изданию по данному предмету, является почти целиком наблюдательной дисциплиной [167]<sup>41</sup>. Что же касается community trials, то это практически то же самое, что в первом случае, и пример в [142] приводится также с иммунизацией/неиммунизацией по округам целой страны. Отмечено множество ограничений данного дизайна, поскольку трудно создать равноценные группы-округа [142] и эксперимент во многом превращается в экологический (корреляционный) наблюдательный опыт, не имеющий доказательной силы в эпидемиологии<sup>42</sup>.

В результате попытки привязать к собственно эпидемиологии (классической эпидемиологии) экспериментальную составляющую можно назвать отчасти формальными. Какие доли от эпидемиологических исследований составляют названные field trials и community trials? В пособии 2010 г. указано, что испытания вакцин насчитывают не более 10–20% от всех эпидемиологических исследований на здоровых популяциях [143].

Применительно же к СТ и RCT в эпидемиологии возникает вопрос: что тогда представляет из себя клиническая эпидемиология, что – клиническая фармакология, что – фармакоэпидемиология, а что – EBM, и почему они все, предусматривая эксперименты на людях, вдруг вливаются в эпидемиологию? Зачем такая экспансия, вызванная, вероятно, упомянутым комплексом, основанным на догматически понимаемой «научности»?

Даже с приведенной выше значительной подборкой цитат мы не можем оспаривать утверждения из десятков других, названных и не названных здесь (но имеющих у нас) западных и российских пособий по эпидемиологии, согласно которым все эксперименты в клинике и вообще вся экспериментальная медицина – это как бы эпидемиология. Ситуация напоминает приведенную во второй книге про Ходжу Насреддина<sup>43</sup>, но нам остается только констатировать этот факт и изложить соответствующую информацию.

В 1998 г. известный историк эпидемиологии и становления критериев причинности Mark Parascandola (США) также отмечал: «Хотя некоторые исследователи рассматривают клинические испытания с использованием экспериментальных вмешательств как часть эпидемиологии, это не общее мнение» [162]<sup>44</sup>.

Тем не менее термин «экспериментальная эпидемиология» присутствует во многих источниках, порой единично и без объяснений [10, 103, 107, 110, 112, 121, 142, 144, 167] (представлены только использованные ранее ссылки).

## 5. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ – ВНЕДРЕНИЕ СТАТИСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ИССЛЕДОВАНИЯ НА ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ В МЕДИЦИНЕ / CLINICAL EPIDEMIOLOGY IS THE INTRODUCTION OF STATISTICAL METHODS INTO GROUP STUDIES OF PATIENTS IN MEDICINE

В этом заголовке – вся суть и история предмета, который многословно и не всегда ясно определен в ряде современных источников на тему (ниже). Мы располагали оригиналами таких источников – как статей, так и монографий (пособий), начиная с первого, в котором был предложен сам термин [168].

Фактическим основателем предмета называют Р.С.А. Луис (1787–1872, Франция) [4–6, 13, 15, 41, 65, 139–141]. «Численный метод» (фр. la methode numerique [169]) этого автора, который, собрав большой массив данных, применил статистику к оценке эффекта кровопускания на группах пациентов с пневмонией в 1835 г., рассматривается во всех основных публикациях по истории СТ [4–6, 13, 16, 41, 77]. Применение статистического анализа, до этого использованного в эпидемиологии (J. Graunt в 1662 г. и другие авторы XVIII–XIX вв. [10]), а не в медицине, имеющей дело с индивидуаль-

ным пациентом [41,65], и обусловило то, что ведущие клинические эпидемиологи называют именно Р.С.А. Луис основателем своего предмета [13, 15, 139–141, 170, 171]<sup>45</sup>. «Его вклад в клиническую эпидемиологию состоял в том, что он основывал рекомендации для терапии на результатах коллективного опыта, а не на ограниченном индивидуальном опыте, традиции или теории» [65]<sup>46</sup>.

Итак, клиническая эпидемиология – это просто логичный и научный подход в медицинской практике. В 1938 г. J.R. Paul (США) ввел сам термин для предмета, расширив понятие о профилактической (превентивной) медицине и определил его так [168]: «Клиническая эпидемиология... – это наука, касающаяся [внешних] условий, являются ли они “функциональными” или “органическими”, при которых болезнь человека склонна развиваться. Это наука, связанная с экологией болезней человека»<sup>47</sup>.

То есть, если ранее от эпидемиологии был взят статистический анализ, то в 1938 г. к медицине добавилось влияние факторов окружающей среды. А.Р. Feinstein в 1985 г. подчеркивал, что J.R. Paul попытался расширить пределы эпидемиологии от инфекционных заболеваний до хронических, где велико влияние именно этиологических факторов окружающей среды [15].

Дальнейшее развитие дисциплины связывают с именами D.L. Sackett (он же один из создателей EBM; см. ниже), который в 1967 г. сформировал в США первое отделение клинической эпидемиологии [10, 170, 171], и А.Р. Feinstein (соответствующая публикация 1968 г. [139]; монографии 1967 г. [172] и 1985 г. [15]). Что изменилось в определении? В работах D.L. Sackett 1967 и 1969 г. [170, 171] видно возвращение к истокам XVIII в.: просто применение в медицине и терапии эпидемиологических и биометрических методов (в [170] – биостатистических), совмещение эпидемиологии и клинической медицины<sup>48</sup>. В обзоре 2002 г., посвященном истории становления клинической эпидемиологии [141], D.L. Sackett не дал новых определений, а сконцентрировался на дефинициях А.Р. Feinstein.

Эти дефиниции, судя по тематической монографии А.Р. Feinstein 1985 г. [15], достаточно общие. Основной смысл в том, что ныне клиницисты используют эпидемиологические методы статистики, когда сравнивают своих текущих пациентов с группами ранее пролеченных, и назначают профилактические мероприятия, которые «традиционно расцениваются как эпидемиологические», а также в расширении интересов от общего здравоохранения (классическая эпидемиология) на ведение индивидуального пациента [15]<sup>49</sup>. В целом определения не совсем четки и непонятны с позиции практики. В результате сам D.L. Sackett, рассматривая эволюцию определений предмета за 60 лет, приходит к выводу, что их «лучше всего читать справа налево» [141]. Имеется в виду, вероятно, хронологический подход, но формулировка весьма иллюстративна.

В не раз упоминавшемся выше объеме пособия по эпидемиологии от 2014 г. приведено множество определений клинической эпидемиологии (J.R. Paul – А.Р. Feinstein – D.L. Sackett – R.H. Fletcher – N. Weiss), причем у каждого исследователя почти полностью свои, самобытные понятия [10]. Далее авторы излагают уже собственное кредо: «Мы характеризуем клиническую эпидемиологию, концентрируясь на ее цели: обеспечение того, чтобы практика и принятые решения клиницистами основывались на фактических данных. Принятие клинических решений требует ответов на вопросы о диагностике, терапии, профилактике и вреде, предоставления оценки прогноза и получения объективных и точных оценок эффектов вмешательства» [10]<sup>50</sup>.

В отечественном обзоре по истории клинической эпидемиологии (Н.И. Брико и др., 2012 г. [173]) этот предмет понимается так: «Клиническую эпидемиологию» можно рассматривать как раздел эпиде-



миологии, включающий в себя методологию получения в эпидемиологических исследованиях научно-обоснованной доказательной информации о закономерностях клинических проявлений болезни, методах диагностики, лечения и профилактики для принятия оптимального клинического решения в отношении конкретного пациента. Соответственно, целью клинической эпидемиологии является оптимизация процесса диагностики, лечения и профилактики в отношении конкретного пациента на основе результатов оценки лечебно-диагностического процесса с использованием данных эпидемиологических исследований. Главный постулат клинической эпидемиологии таков: каждое клиническое решение должно базироваться на строго доказанных научных фактах».

Все приведенные конструкции мало отличимы от EBM (см. ниже).

А вот еще «определение» из пособия по собственно клинической эпидемиологии (издательство Springer, 2015 г.): «Клиническая эпидемиология – это дисциплина по исследованию патологий человека, сфокусированная на проблемах, наиболее важных для пациентов: диагнозе, прогнозе и менеджменте» [174]<sup>51</sup>.

R.H. Fletcher с соавторами названы в обзоре [141] создателями первого современного пособия по клинической эпидемиологии 1982 г. В русском переводе 1998 г. 3-го издания этого пособия (1996 г.) интересующий нас предмет определен так [140]: «Клиническая эпидемиология (англ. clinical epidemiology) – это наука, позволяющая осуществлять прогнозирование для каждого конкретного пациента на основании изучения клинического течения болезни в аналогичных случаях с использованием строгих научных методов изучения групп больных для обеспечения точности прогнозов. Цель клинической эпидемиологии – разработка и применение таких методов клинического наблюдения, которые дают возможность делать справедливые заключения, избегая влияния систематических и случайных ошибок. В этом заключается важнейший подход к получению информации, необходимой врачам для принятия правильных решений».

Заметим, что пособия по клинической эпидемиологии [140, 174] практически не отличимы по материалу от всех пособий по классической эпидемиологии.

Приведенные конструкции-«определения», состоящие отчасти из прописных истин и общих фраз, равно как и призывов к действиям, не всегда понятно, как и кем применимых на практике, напоминают труды из области исторического материализма. Можно полагать также, что средневековые врачи полностью бы их одобрили и сказали бы, что они именно так всегда и поступают.

Поэтому мы рекомендуем вернуться к заголовку и началу данного раздела, чтобы уяснить основную суть понятия (то есть «справа налево», по образному выражению D.L. Sackett [141]).

И самое главное. Очевидно, что подходы в области клинической эпидемиологии должны предусматривать и СТ, и RCT, то есть эксперименты, дедукцию, поскольку дело касается клиники, в которой контролируемые эксперименты поставить можно. Такие эксперименты на значительных группах людей выполняются с использованием статистического и вероятностного аппарата, разработанного исходно в рамках классической эпидемиологии. Наверное, именно это будет главным отличием клинической эпидемиологии от классической, равно как показателем эволюции научного подхода в целом от индукции к дедукции, но в более узких рамках клиники, в отличие от исследований для всей популяции. На ограничение RCT только клиникой и испытаниями только препаратов (это касается и упомянутых ранее дисциплин клинической фармакологии и фармакоэпидемиологии<sup>52</sup>) и средств терапии было указано не раз [65, 176, 177], хотя хирургия тоже возможна [178].

Как заявил А.В. Hill в 1966 г. [85]: «Любая вера, что СТ является единственным путем, будет означать не то, что маятник качнулся слишком далеко, а то, что он сорвался с крючка»<sup>53</sup>.

## 6. EBM – РАЗВИТИЕ ОСНОВНОГО ПРИНЦИПА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ / EBM – THE DEVELOPMENT OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY CORE PRINCIPLE

Очевидно, что начало EBM подобно зомби: она реанимирована из трупа клинической эпидемиологии.

*B.G. Charlton, профессор теоретической медицины (Великобритания), 2009 г. [179]<sup>54</sup>*

EBM действительно является развитием клинической эпидемиологии (не из трупа, конечно). Это следует в т.ч. из того, что стоящий у истоков первой дисциплины D.L. Sackett, как уже было сказано, оказался одним из основателей и EBM [180].

Однако термин evidence base medicine впервые был введен иным автором – G.H. Guyatt (Канада) в 1991 г. В сообщении на одну страницу [181]<sup>55</sup> была представлена только краткая суть, заключающаяся в использовании врачом (почему-то конкретно женского пола) системы PubMed для более точного поиска, к примеру, уместных тестов на анемию. Предполагался запрос найденных через Интернет ссылок по факсу в библиотеку и последующее получение оттисков.

В 1992–1993 гг. образовалась рабочая группа по EBM, разработавшая философию дисциплины [10, 180, 182]. В наиболее краткой форме она выражена так (T. Greenhalgh, 2001 г.): «Доказательная медицина — это медицина, основанная на доказательствах» [183].

Самым же популярным (согласно, к примеру, также популярному пособию [183]) можно считать определение, данное в работе D.L. Sackett et al. 1996 г. [184]: «EBM – это честное, точное и здоровое использование лучших имеющихся доказательств при принятии решений о терапии отдельных пациентов. Практика EBM означает интеграцию индивидуальной клинической экспертизы с лучшими доступными внешними клиническими данными систематического исследования»<sup>56</sup>.

То есть это сплав в т.ч. индивидуального клинического опыта (на основе личной практики) с данными широких фундаментальных и клинических исследований других авторов. Подчеркивается, что по отдельности каждого подхода недостаточно, тем более малое значение придается опоре только на авторитеты [10, 184].

В общем суть понятна, хотя многие авторы и дают разные варианты определения [104, 105, 183, 185]. Вновь можно заметить, что средневековые врачи полностью согласились бы и с определением EBM (если не упоминать слабость опоры на авторитеты) и также бы утверждали, что они всегда используют как свой, так и чужой научный опыт, даже проводят симпозиумы. Но в отличие от расплывчатых определений клинической эпидемиологии, для EBM разработана детальная система иерархии доказательств («чужой опыт»), подразумевающая вполне определенные типы дизайнов исследования. Начало было положено в Канаде в 1979 г. [186] (см. также отечественные обзоры О.Ю. Реброва 2001 г. [104] и Н.С. Андреева и др. 2012 г. [187]). На самом вершине иерархии – RCT (точнее метаанализ RCT, но это по сути одно и то же) [3, 26, 104, 105, 121, 146, 159, 173, 183, 184, 186, 187]. Нередко EBM приравнивают к использованию почти исключительно RCT.

«RCT... подвели базу под то, что ныне именуется 'EBM'» (2007 г.) [65]<sup>57</sup>.

«RCT – основа доказательной медицины». «Внедрение RCT явилось первым шагом превращения клинической медицины



из искусства в науку и создало отдельную науку, получившую хорошо известное сейчас название “доказательная медицина”» (2016 г.) [3]. Здесь уместно вспомнить, что превознесение RCT порой принимает, по выражению ряда авторов, почти религиозный характер [15, 93, 136, 137] и что большинство используемых ныне препаратов и средств терапии исходно разработаны без RCT [95, 105, 133–135], а также слова А.В. Hill про сорвавшийся маятник [85].

Однако дизайн исследования выбирается в зависимости от задач [184, 187], и для многих воздействий (к примеру, токсикантов, радиации и т.п.), а также эффектов (например, редких побочных) выполнение как СТ, так и RCT затруднительно или вовсе невозможно. Здесь необходимо использовать обсервационные эпидемиологические дизайны (когортные, случай–контроль и др.), которые в данных ситуациях по практической доказательности не будут уступать RCT, о чем говорилось еще в основополагающей работе D.L. Sackett et al. 1996 г. [184]. Более того, в некоторых случаях вследствие упомянутой выше недостаточной внешней валидности RCT (см. раздел 3 и прим. 18) для отдельных исключительных пациентов или групп иерархия доказательности, как указывает ряд авторов [179, 188, 189], должна быть перевернута «с ног на голову». И на вершине оказывается клиническое суждение по поводу конкретного пациента (то есть персонализированная медицина [93, 189]). Но это тема не нашего обзора<sup>58</sup>.

Главным же, как и в предыдущем разделе, все же остается факт превалирования в ЕВМ сугубо экспериментального подхода – СТ и RCT, то есть дедукции.

**7. КРАТКАЯ СХЕМА ИСТОРИЧЕСКИХ ИСТОКОВ И ФИЛОСОФСКИХ ОСНОВ ДИСЦИПЛИН, НАПРАВЛЕННЫХ НА ПОИСК И ДОКАЗАТЕЛЬСТВО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ / A BRIEF SCHEME OF HISTORICAL ORIGINS AND PHILOSOPHICAL FOUNDATIONS OF DISCIPLINES AIMED AT RESEARCHING AND PROVING HEALTH EFFECTS**

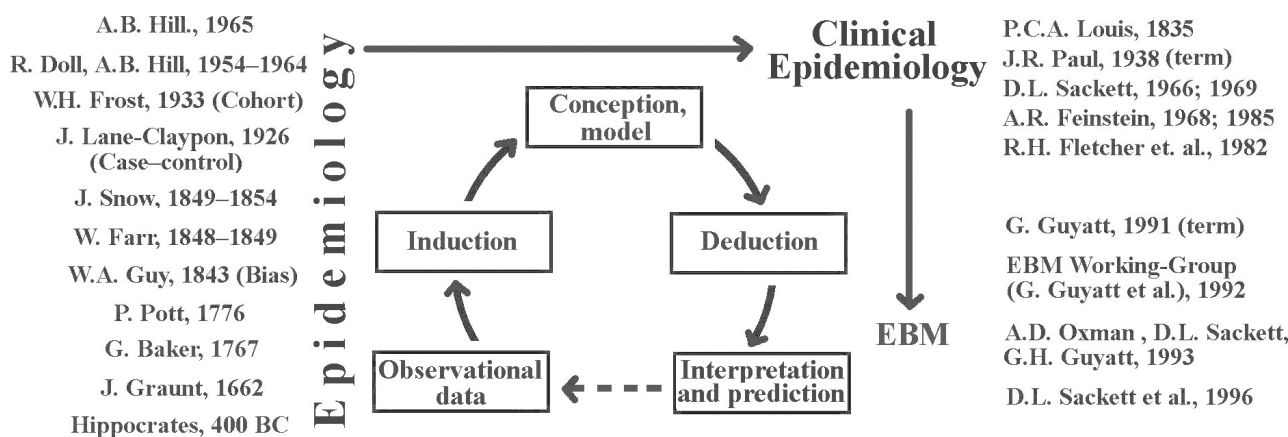
Суммируя вышесказанное, можно предложить следующую общую схему, универсальную как для исторических, так и для фи-

лософских аспектов поисковых/доказательных, описательных/экспериментальных дисциплин в области эффектов для здоровья человека и популяций (рис. 1).

Наша схема вобрала в себя практически все вехи, упоминаемые в источниках по истории эпидемиологии и других названных дисциплин. В таблице 2 приведены более подробные данные по развитию эпидемиологии, то есть для левой части схемы (для исторических персоналий, упоминаемых практически во всех пособиях, оригинальные источники не представлены). Что же касается ключевых работ по истории клинической эпидемиологии и ЕВМ (правая часть схемы), то они уже были рассмотрены выше.

Из правого столбца таблицы 2 следует, что почти ни один источник, включая множество использованных в нашем обзоре западных и отечественных пособий по эпидемиологии и клинической эпидемиологии, не охватывает все основные персоналии. Исключением является информативная монография M. Susser и Z. Stein 2009 г. [165], посвященная эрам в эволюции эпидемиологии. Однако в эту монографию включены также и основные вехи истории клинических испытаний (рассмотрены нами в Сообщениях 2 и 3) – и все «под флагом» эпидемиологии, чем часто грешат и другие подобные источники. О не слишком уместном смешивании эпидемиологии с другими дисциплинами мы уже говорили выше (подраздел 4.2). Тем не менее такое общепринятое смешивание может послужить оправданием для представления здесь, в обзоре по истории СТ и RCT, таблицы 2 с хроновехами развития эпидемиологии.

Если вернуться к схеме, представленной на рисунке 1, то очевидно, что основным методологическим подходом для СТ и RCT (то есть для клинической эпидемиологии и ЕВМ) является дедукция или гипотетико-дедуктивный метод К.Р. Поппера. Об этом свидетельствуют в т.ч. специальные философские исследования СТ и RCT [199, 200]. Сложнее с эпидемиологией, для которой, используется комбинация из индукции и дедукции. Комбинация также очевидна, но о том, что должно превалировать, индуктивизм (позитивизм) или гипотетико-дедуктивный метод фальсификации гипотез К.Р. Поппера [128], ранее велись долгие и многословные дискуссии, начиная с упомянутой выше пионерской



**Рисунок 1.** Схема исторических истоков и философских основ дисциплин, направленных на поиск и доказательство медико-биологических эффектов (health effects). Философская часть для индукции и дедукции – по мотивам [191], с модификациями.

Epidemiology – эпидемиология; Clinical epidemiology – клиническая эпидемиология; EBM – evidence base medicine (доказательная медицина); Observational data – данные наблюдений; Induction – индукция; Conception, model – концепция, модель; Deduction – дедукция; Interpretation and prediction – интерпретация и предсказание

**Figure 1.** Scheme of historical sources and philosophical foundations of disciplines aimed to finding and proving of health effects. The philosophical part for induction and deduction is according to motif from [191]; with modifications.

EBM – evidence base medicine

Таблица 2. Исторические вехи развития эпидемиологии

Table 2. Historical milestones in the development of epidemiology

Автор исторического этапа (страна), год / Author of the historical stage (country), year	Сущность этапа The essence of the stage	Источники упоминания* Sources of mention*
Гиппократ (Греция), 400 г. до н.э. Hippocrates (Ancient Greece), 400 BC	Этиологическая теория факторов окружающей среды и образа жизни, обуславливающих заболевания / Etiological theory of environmental and lifestyle factors that cause diseases	Пособия [10, 15, 26, 111, 121, 130, 138, 142–144, 146, 158, 159], монография [165], словарь [107] / Guidebooks [10, 15, 26, 111, 121, 130, 138, 142–144, 146, 158, 159], monograph [165], dictionary [107]
John Graunt (Великобритания), 1692 John Graunt (UK), 1692	Статистические списки умерших от чумы (англ. bills of mortality). На их основе (территориальной) – рекомендации по избеганию заражения / Statistical lists of the plague-related deaths (Bills of Mortality). Recommendations for avoiding infection based on them (territorial aspect)	Пособия [10, 15, 121, 130, 138, 143, 144, 146, 158, 159], монографии [129, 165], словари [107, 110] / Guidebooks [10, 15, 121, 130, 138, 143, 144, 146, 158, 159], monographs [129, 165], dictionaries [107, 110]
George Baker (Великобритания), 1767 George Baker (UK), 1767	Причина эндемичной брюшной колики от сидра в Девоншире – местное использование свинца в прессах и цистерне [192] / The cause of endemic Intestinal colic from cider in Devonshire is the local use of lead in presses and cisterns [192]	Не обнаружены сведения в пособиях и словарях, за исключением монографий [129, 165] / No information found in guidebooks and dictionaries, except for monographs [129, 165]
Percival Pott (Великобритания), 1776 Percival Pott (UK), 1776	Чрезвычайное (в 200 раз) учащение рака мошонки у трубочистов сравнительно с иными рабочими / Extreme (200-fold) increase of scrotal cancer cases among chimney-sweeps compared to other workers	Пособия [10, 130, 138, 144], монография [165] / Guidebooks [10, 130, 138, 144], monograph [165]
William Augustus Guy (Великобритания), 1843 William Augustus Guy (UK), 1843	Первое определение bias («субъективное смещение», «уклон»). Профессиональный самоотбор в зависимости от здоровья [193] / The first definition of bias (subjective bias). Professional individual selection depending on health [193]	Пособие [121], монография [165], словарь [107], публикация [194] / Guidebook [121], monograph [165], dictionary [107], publication [194]
William Farr (Великобритания), 1848–1849 William Farr (UK), 1848–1849	Обратная ассоциация между высотой проживания выше уровня моря и смертностью от холеры / Inverse association between living altitude above sea level and cholera mortality	Пособия [10, 15, 26, 121, 130, 138, 144, 158, 159], монографии [129, 165], словари [107, 110] / Guidebooks [10, 15, 26, 121, 130, 138, 144, 158, 159], monographs [129, 165], dictionaries [107, 110]
John Snow (Великобритания), 1849–1854 John Snow (UK), 1849–1854	Связь между конкретной водоразборной колонкой и заболеваемостью холерой. Контрафактический эксперимент: отключение колонки привело к снижению заболеваемости / Relationship between a specific standpipe and cholera incidence. Counterfeit experiment – disabling the standpipe led to a decrease in the incidence	Пособия [10, 15, 26, 111, 112, 121, 122, 130, 138, 140, 142–144, 146, 158, 159], монографии [129, 165], словари [107, 110] / Guidebooks [10, 15, 26, 111, 112, 121, 122, 130, 138, 140, 142–144, 146, 158, 159], monographs [129, 165], dictionaries [107, 110]
Janet Lane-Clayton (Великобритания), 1926 Janet Lane-Clayton (UK), 1926	Первое исследование дизайна «случай–контроль» (причины рака молочной железы) [195] / First case-control study (causes of breast cancer) [195]	Пособия [10, 159], монография [165], публикация [196] / Guidebooks [10, 159], monograph [165], publication [196]
Wade Hampton Frost (США), 1933 Wade Hampton Frost (USA), 1933	Когортное исследование семейного туберкулеза [153]. Термин «когорты» (1935) [154] / A cohort study of familial tuberculosis [153]. The term 'cohort' (1935) [154]	Пособия [10, 15, 26, 146, 158, 159], монографии [129, 165] / Guidebooks [10, 15, 26, 146, 158, 159], monographs [129, 165]
Richard Doll, Austin Bradford Hill (Великобритания), 1954–1964 Richard Doll, Austin Bradford Hill (UK), 1954–1964	Проспективное когортное исследование частоты рака легкого у курящих врачей [197, 198] / A prospective cohort study of lung cancer incidence in physicians who smoke [197, 198]	Все источники по теории и практике эпидемиологии / All sources on theory and practice of epidemiology
Austin Bradford Hill (Великобритания), 1965 Austin Bradford Hill (UK), 1965	Список из 9 критериев причинности для описательных дисциплин [73]** / List of 9 causality criteria for descriptive disciplines [73]**	Все источники по теории и практике эпидемиологии / All sources on theory and practice of epidemiology

**Примечание.** \* Для общеизвестных персоналий приведены ссылки только на те пособия и монографии, которые использовались здесь ранее. Разумеется, что таких ссылок можно найти еще много. \*\* О предшествующих создателях почти всех критериев говорилось выше (см. подраздел 2.7, прим. 13 и обзор [14]).

**Note.** \* For well-known personalities, references are given only to textbooks and monographs that were used earlier. It is clear that there are many more such references. \*\* About the previous developers of almost all the criteria mentioned above (see subsection 2.7, note 13 and review [14]).

работы С. Виск 1975 г. [152] по внедрению взглядов К.Р. Поррер в эпидемиологию. Концептуальная суть подобного подхода, активно и безальтернативно предлагавшегося позднее и другими авторами (см. в [201]), состоит в том, что эпидемиолог обязан начинать свое исследование/наблюдение не просто так, собирая материал, а имея предварительную гипотезу по поводу того, что он должен в результате увидеть/получить, чтобы опровергнуть/сфальсифицировать ее или нет [127, 152, 156]<sup>59</sup>. Дискуссии начались в 1975–1976 гг. со множества откликов на статью С. Виск 1975 г. [152] и активно продолжались в 1980-х гг. Некоторые авторы выражали поддержку такого подхода [127, 156], а некоторые указывали на его практическую неконструктивность, особенно в области мероприятий для здравоохранения [125, 150, 151, 203]. В 1985 г. в США на базе Society for Epidemiologic Research был создан соответствующий симпозиум (так сказать, Поррер – поп Поррер epidemiology), который вызвал тогда чрезвычайный интерес [127]. Материалы 13 ведущих авторов были опубликованы в ныне доступном сборнике 1988 г. [201] и до сих пор являются основными на данную тему. В 1990-х гг. работ по подходу К.Р. Поррер в эпидемиологии стало много меньше, а в 2000-х гг. и позже – еще меньше<sup>60</sup>.

К нынешнему времени, судя по десяткам западных пособий, вопрос почти потерял актуальность, и даже в объемных изданиях по эпидемиологии (например, 2014 г. [10], 2016 г. [146] и 2020 г. [66]) весьма кратко приведено то, что мы только что рассмотрели, преимущественно со все теми же дискуссионными ссылками 1970–80-х гг. [125, 127, 151, 152, 156, 201, 203]. Основной вывод, на котором, видимо, специалисты и сошлись, не изменился – использование в эпидемиологии и индуктивных, и дедуктивных подходов [66, 110, 122]<sup>61</sup>.

## 8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ИНФОРМАЦИЯ О СООБЩЕНИЯХ 2 И 3 / CONCLUSION AND INFORMATION ON REPORTS 2 AND 3

Данный обзор из трех сообщений посвящен историческому развитию СТ и RCT и включению этих экспериментальных подходов в основные дисциплины, связанные со здоровьем конкретных индивидуумов и целых популяций (медицина и общественное здравоохранение). Казалось бы, на эту тему уже достаточно обзоров, глав в пособиях и монографиях, а также диссертаций (западных) и онлайн-материалов в Интернете, но выяснилось, что полной и детализированной картины, в особенности с реальными приоритетами вкпе с соответствующими хронологическими датами, пока не сложилось.

Затрагиваемые моменты предусматривают знакомство с великим множеством источников, в т.ч. прошлых столетий. Тема объемна, и это потребовало разделения обзора на три части. В представленном сообщении 1 были рассмотрены вопросы терминологии применительно к СТ и RCT, а также истоки затрагиваемых понятий и актуальных по теме дисциплин. Обнаружено, что даже термины control и trial начинают появляться в собственно экспериментальной литературе только в конце XIX в. Намного позже самой экспериментальной медицины возникли понятия clinical

trial и CT (1-я треть или четверть XX в.), а что касается столь известной ныне аббревиатуры RCT (randomized controlled trial), то этот термин, единично появившись к середине 1990-х гг., стал широко внедряться только с 2000-х гг. Хотя похожая конструкция randomized clinical trial употреблялась уже с 1970-х гг. и рудименты ее использования можно наблюдать до сих пор.

Какие дисциплины включают подходы, предусматривающие СТ и RCT? Этот вопрос на первый взгляд кажется тривиальным, и любой гипотетический собеседник ответит: «Конечно, экспериментальная медицина, особенно ЕВМ». Оказывается, однако, что многие авторы, в т.ч. объемных пособий, включают СТ и RCT даже в общую (классическую) эпидемиологию, что устраняет специфичность отличий между наблюдательными и экспериментальными медико-биологическими дисциплинами и размывает различия между преимущественно индуктивными и дедуктивными методологиями.

В сообщении 1 были рассмотрены научно-философские, понятийные и исторические аспекты для трех областей, в которые традиционно включают подходы с СТ или RCT: классической эпидемиологии, клинической эпидемиологии и ЕВМ (попутно в кратком виде воспроизведены также понятия о клинической фармакологии и фармакоэпидемиологии). Показано, что классическая эпидемиология, использующая преимущественно индуктивные подходы, – это, во-первых, не сфера применения настоящих медицинских экспериментов, а во-вторых, цели прогноза данной дисциплины (связанные в основном с общественным здравоохранением) не направлены на отдельного человека. Два эти положения в той или иной степени разделяют и другие авторы [125, 150, 162, 203]. В то же время и клиническая эпидемиология, и ЕВМ, использующие в основном дедуктивные подходы, не могут мыслиться без экспериментов, позволяя при этом делать прогнозы и для конкретного пациента.

Предложенная нами схема исторических истоков и философских основ дисциплин, направленных на поиск и доказательство медико-биологических эффектов (health effects), отражает рассмотренные проблемы. Несмотря на ее краткость, схема охватывает и такие временные вехи, которые, как правило, не названы даже в десятках западных профильных пособий по эпидемиологии.

В сообщениях 2 и 3 обзора запланировано рассмотрение уже конкретной истории работ, которые относят к СТ или RCT, причем за период, составляющий около 2600 лет. Медицинские эксперименты за все времена можно разделить на три группы: просто клинические испытания (clinical trial), СТ и RCT. Для этих групп мы предполагаем по возможности применить наибольший охват данных в отношении как персоналий, так и полученных результатов. Заранее следует отметить (и об этом уже упоминалось выше), что некоторые устоявшиеся и как бы «стандартизированные» исторические вехи-приоритеты либо вызывают большие сомнения, либо прямо опровергаются. Систематизированное обнародование реальных и обоснованных данных, не укладывающихся в текущие парадигмы, – это долг каждого исследователя, даже если такие факты или данные встретились ему попутно. Возможно, именно с этим связаны популярность и постоянное пополнение библиотеки JLL.

### ПРИМЕЧАНИЯ / NOTES

1. 'Generations which thought little of putting entire cities to the sword would have had few scruples about simple human experiments' [1]. Julian Tudor Hart (1927–2018, Великобритания) – автор «обратного закона здравоохранения»: «Доступность качественной медицинской помощи, как правило, изменяется обратно пропорционально потребности в ней у обслуживаемого населения» ('The availability of good medical care tends to vary inversely with the need for it in the population served' (1971) [2]. Здесь и далее – перевод А.К. Котерова.
2. К примеру, это поныне широко цитируемые диссертация J.P. Bull (1951 г.) [4] и соответствующий обзор 1959 г. [5]; есть и более современные подобные работы [6, 7].



3. Публикация 1896 г. [12] была обнаружена в нашей базе источников, причем термин *trial* в ее названии не фигурировал, а был только в тексте (*impartial trial*). Впрочем, по списку PubMed первая публикация, в которой присутствовало слово *trial* в нужном смысле, оказалась датирована близким годом (1901 г.).
4. Abraham Morris Lilienfeld (1920–1984, член АН США, Университет Джона Хопкинса) – один из авторитетов в эпидемиологии хронических заболеваний, авторов-разработчиков критериев причинности для описательных исследований (1953–1964 гг.), которые сейчас имеют наименование «критерии Хилла» (подробнее см. в [14], а также прим. 13). Обзор А.М. Lilienfeld (1982 г.) по эволюции клинических испытаний [13] часто цитируется западными [15–22] и отечественными [23] историками экспериментальной медицины, включая пособия [21, 22] и диссертации [16, 18].
5. В исследовании 1982 г. [27] сравнили испытания одной и той же терапии, в которых использовались исторические контроли (46 работ), с RCT (50 работ). Первый дизайн давал более оптимистичные результаты: эффект зарегистрировали в 79% исследований с историческим контролем и только в 20% RCT.
6. ‘...compare the facts and judge them by other facts used as controls’ [32] (цитировано по [13]).
7. ‘But the MRC nevertheless referred consistently to its own trials as “controlled” throughout the first half of the twentieth century. The term “controlled” encompassed an eclectic assortment of methodologies, and conveyed a number of different meanings, sometimes simultaneously’ [16, 17] ([17] – цитировано по [34]).
8. ‘However, the phrase “at random” was at that time often used loosely, to imply some form of non-selective assignment, without the connotation of strict randomization’ [50].
9. Шестое издание (А.В. Hill, 1955 г.) в 1958 г. было переведено на русский язык [61].
10. Критику распределения на группы путем чередования можно видеть в упоминавшемся 6-м издании руководства А.В. Hill (1955 г.). В русском переводе [61]: «При проведении многих испытаний распределение с успехом осуществлялось путем отнесения больных в порядке их поступления то в подопытную, то в контрольную группу. Однако подобный метод может не удовлетворять требованию случайной выборки, если включение или исключение пациента в испытание зависит от оценки его состояния или если клиницист, проводящий эту оценку, знает, к какой группе будет отнесен данный больной. Зная это, он вольно или невольно может предвзято отнестись к решению вопроса о принятии пациента на испытание или об отказе от него, или на его суждение может повлиять сама боязнь предвзятости. Боязнь эта может быть столь же частым источником ошибок, как и сама предвзятость, но на нее гораздо чаще не обращают должного внимания. Исходя из этого, лучше избегать метода поочередного отбора и пользоваться “числами для случайной выборки”». Аналогичные понятия есть уже в статье А.В. Hill (1951 г.) [48]. Приведенными рассуждениями охвачена вся критика несовершенства названного дизайна, и последующие авторы спустя даже полвека мало что прибавили, кроме иллюстраций субъективизма исследователей в некоторых СТ [15, 22, 49, 65, 67, 68].
11. Peter Armitage (род. в 1924) – специалист по медицинской статистике из Великобритании, автор многих текстов по истории разработки критериев причинности и RCT. Цитируемая в работе I. Chalmers (2003 г.) [70] публикация P. Armitage 1992 г. [71] недоступна даже в виде реферата. Но ссылка заслуживает доверия: Iain Geoffrey Chalmers (род. в 1943) является авторитетом – одним из основателей Cochrane Collaboration и основателем JLL (1998 г.).
12. ‘I deliberately left out the words “randomization” and “random sampling numbers” at that time, because I was trying to persuade the doctors to come into controlled trials in the very simplest form and I might have scared them off. I think the concepts of “randomization” and “random sampling numbers” are slightly odd to the layman, or, for that matter, to the lay doctor, when it comes to statistics. I thought it would be better to get doctors to walk first, before I tried to get them to run’ [72].
13. Также престарелый А.В. Hill ответил в 1988 г. на вопрос о приоритетах для критериев причинности, что ему в 1965 г. это не было важно, главное – суть (‘...it does not matter a damn to me’; см. в [14]). В нашем исследовании [14] рассмотрена в т.ч. ситуация с авторством «критериев Хилла». Первые восемь были предложены (по отдельности и группами, вплоть до пяти, а если по сути – то и до шести) целым рядом авторов из США в 1953–1963 гг. (всего восемь фамилий). Но ныне об этом знают только узкие специалисты, историки вопроса о причинности. Вместо США авторство уже 55 лет остается за Великобританией, хотя А.В. Hill только собрал критерии в самый большой комплекс, добавив последний по списку пункт (который часто опускается), и кратко изложил суть каждого [14]. Сходная ситуация, как будет описано в сообщении 3, и с дизайном RCT. За 5 лет до испытания стрептомицина при туберкулезе аналогичный подход, включая рандомизацию по таблице случайных чисел, был использован исследователем из США J.A. Bell (1941 г.) [74], хотя и на пациентах из Великобритании. Не наша задача защищать приоритеты авторов из США, но все-таки...
14. «Прискорбно, что вокруг рандомизации выросла некая мистика. Похоже, что это отражает необоснованные выводы о влиянии R.A. Fisher на структуру медицинских исследований, хотя история попыток провести беспристрастные сравнения лечения в медицине предшествует Fisher на века» (‘It is regrettable that a certain mystique has grown up around randomisation. This seems to reflect unwarranted inferences about RA Fisher’s influence on the design of medical research, even though the history of efforts to make fair treatment comparisons in medicine predates Fisher by centuries’) [67].
15. Иногда называют как исходный для открытия R.A. Fisher не 1923 г., а 1926 г. [22, 64]. Это год издания публикации [43], но не исследования.
16. «Конечно, позже Fisher, возможно, оказал на меня влияние, но не очень – на самом деле в его знаменитом эксперименте “чай и молоко”, я думаю, он ошибался (А.В. Hill, письмо I. Chalmers от 7 августа 1988 г.) (‘Of course later I may have been influenced by Fisher but not very much - in fact in his famous “tea and milk” experiment I think he was wrong’) [70].
17. ‘RCT is the ultimate paradigm of clinical research. Many consider the RCT to be the most important medical development of the twentieth century, as their results are used to dictate clinical practice’ [81].
18. В начале 1980-х гг. был разработан нестероидный противовоспалительный препарат *beпоxаргоfen* для терапии артрита, мышечно-скелетной боли [96, 105] (под коммерческими названиями *Оргеп* в Европе и *Огафлекс* в США [105]). Проведенное масштабное RCT на контингенте в возрасте 18–65 лет продемонстрировало эффективность препарата, и путем агрессивного маркетинга его стали продвигать в Великобритании и США. Однако у тысяч престарелых пациентов наблюдались тяжелые побочные эффекты, отмечено множество смертей от гепаторенальной недостаточности [96, 105] (согласно парламентскому отчету, только в Великобритании – 77 смертей [106]).
19. Помимо этимологии термина (греч. *epi* – «на», *demos* – «люди», *logos* – «исследование») [66, 107] минимум с 1850 г. существует множество определений сути предмета «Эпидемиология» [66, 107, 108]. В 1978 г. им был посвящен обзор, в котором собраны 23 дефиниции за период 1927–1976 гг. [108]. До 1950-х гг. суть связывали только с инфекционными патологиями, но далее понятие стало охватывать и хронические заболевания (то есть все) [108]. Действительно, согласно одному из ведущих исследователей причинности в медико-биологических дисциплинах M.W. Susser (США), Вторая мировая война – это «удобный водораздел» (англ. *convenient watershed*) для отделения эпидемиологии преимущественно инфекционных заболеваний от эпидемиологии неинфекционных и хронических патологий [109]. (События 2020 г. показали, однако, что указанный «водораздел» оказался эфемерным.) Определений дисциплины «Эпидемиология» много, и все они охватывают эффекты именно на популяции, на населении. В имеющихся у нас примерно 30 западных пособий по собственно эпидемиологии (есть еще отраслевые эпидемиологии) преимущественно последнего десятилетия наиболее часто приводятся конструкции из двух оксфордских словарей по данному предмету: под редакцией J.M. Last [107] и M. Porta [110]. В данном русском переводе первого словаря: «Эпидемиология – это наука о распространении относящихся к здоровью (человека) состояний или событий в определенных популяциях и их детерминант, а также применение этих исследований в контроле над проблемами здоровья» [107]. Но намного чаще в западных пособиях используется определение из второго словаря, которое в нашем переводе/редакции звучит так [110]: «[Эпидемиология – это] исследование возникновения и распространения связанных со здоровьем событий, состояний и про-



- цессов в интересующих группах населения, включая изучение детерминант, влияющих на указанные [события, состояния и] процессы, а также применение выявленных закономерностей для контроля соответствующих проблем со здоровьем» ('The study of the occurrence and distribution of health-related events, states, and processes in specified populations, including the study of the determinants influencing such processes, and the application of this knowledge to control relevant health problems'). Здесь следует отметить важный момент: оба определения расширены с событий патологии до событий со здоровьем (сразу вспоминаются спортсмены). Исходно (и до настоящего времени) многие пособия ограничивают сферу эпидемиологии только заболеваниями (к примеру, [26, 66, 111–113]), истоки чего, вероятно, кроются в первом мировом пособии по эпидемиологическим методам В. MacMahon et al. (1960 г.) [114], причем, судя по источникам цитирования [10, 108] – во 2-м издании 1970 г. [115]. Из подборки в упомянутом выше обзоре 1978 г. по дефинициям [108] следует, что все определения за 1927–1976 гг. включали только термины *disease* или *ill* (было одно исключение 1967 г. – *health or ill health* [116]). Однако нам известна работа J.N. Morris 1955 [117], в которой определение вполне современно: «Эпидемиология может быть определена как исследование здоровья и заболеваний населения в связи с окружающей средой и образом жизни» ('Epidemiology may further be defined as the study of health and disease of populations in relation to their environment and ways of living').
20. Никакой сколь угодно точный эксперимент со сколь угодно корректным контролем не дает абсолютного вывода о причинности, поскольку невозможно достижение контрафактического идеала (англ. *counterfactual ideal*) [10, 66, 110, 129, 130]. Термин введен, судя по всему, K.J. Rothman et al. в 1986 г., в 1-м издании пособия [129]. «Контрафактический идеал», или «контрафактический контраст» (англ. *counterfactual contrast*) [131] – это теоретический сценарий, когда индивидуум или группа людей, подвергавшихся воздействию, сравниваются с тем же самым индивидуумом или с той же самой группой, но без воздействия, причем в то же самое время ('A causal contrast compares disease frequency under two exposure distributions, but in one target population during one etiologic time period' [131]) [10, 66, 130, 131]. Поскольку подобный сценарий на деле невозможен, то используется замена идеального «контрафактического контраста» на реально возможные суррогатные группы сравнения, то есть контроли [131]. «Пытаемся подобраться настолько близко, насколько это возможно, к достижению контрафактического идеала» [130]. Заметим здесь, что дизайн N-of-1, то есть чередование подходов на одном и том же пациенте [26, 85, 81, 132], все равно не позволяет достигнуть «идеала», так как не соблюдается аутентичность временного периода.
  21. 'In contrast to classical epidemiology, molecular and genetic epidemiology...' [10]; 'Clinical epidemiology differs from classical epidemiology' [10]; '... classical epidemiology, traditionally oriented toward general strategies in the public health of community groups' [15]; «Классическая эпидемиология ищет причины и измеряет риски заболевания, в то время как клиническая эпидемиология использует информацию из классической эпидемиологии, чтобы помочь принятию решений в выявленных случаях заболевания» (перевод [107]); 'Some people distinguish between classical epidemiology and clinical epidemiology' [111]; '...classical epidemiology, from around 1830 to the 1940s' [138]. Следует отметить, что термин *classical epidemiology* встречается все же в немногих из имеющих у нас примерно 30 западных пособий по общей эпидемиологии.
  22. 'Epidemiology can be classified as either "descriptive" or "analytical"' [103].
  23. 'In epidemiology, as we shall see, there is an emphasis on empiricism that is, the study of observable phenomena by scientific methods, detailed observation, and accurate measurement' [113].
  24. 'The vast majority of epidemiologic studies fall into the observational category' [121].
  25. 'By contrast, within epidemiology, observational studies are by far the most common' [143].
  26. '...in epidemiology, one found in other observational sciences...' [145].
  27. 'Finally, sometimes epidemiology is criticized as being observational' [146].
  28. 'In epidemiology, scientific investigations often proceed inductively' [147].
  29. '...epidemiology is essentially an inductive science, concerned not merely with describing the distribution of disease, but equally or more with fitting it into a consistent philosophy' [148].
  30. 'Inductive methods constitute the substance of standard epidemiological texts such as Rothman's, Kahn's, Miettinen's etc.' [149].
  31. 'Certainly epidemiologists are in the habit of generating hypotheses by induction from the arrays of descriptive data and existing knowledge with which their studies are bound to begin' [150].
  32. 'My reply is that epidemiologic inferences are but a part of a wider (inductive) epidemiologic process' [151].
  33. 'The reason for this is that in epidemiology the experiment plays a relatively minor role' [152].
  34. 'Most projects begin as simple observational studies' [116].
  35. '...epidemiology is essentially an inductive science, concerned not merely with describing the distribution of disease, but equally or more with fitting it into a consistent philosophy' [155] (цитировано по [156]).
  36. 'Epidemiology... is by its nature observational rather than experimental' [157].
  37. Имеется формальное совпадение термина с рассмотренным в прим. 20 «контрафактическим идеалом», или «контрастом».
  38. Интересно, что если западным эпидемиологам, согласно [162], был присущ некий комплекс «второсортности» (связанный с преимущественно наблюдательным характером дисциплины), то для западных психологов характерен комплекс неполноценности уже сравнительно с медицинскими и эпидемиологическими дисциплинами. Исследования в области последних воспринимались ими как серьезная (англ. *hard*) наука, в то время как для области психологии таковые рассматривались как «облегченная» (англ. *soft*) наука (подробнее см. в нашей работе [29]).
  39. Стандартный пример [163, 164]: каждый раз мы ожидаем, что солнце взойдет и завтра, раз оно ежедневно восходило ранее, но это никак не гарантировано. Каждый рабочий день кто-то идет к метро или на остановку автобуса, ожидая, что и метро, и автобус будут функционировать, как и вчера (или вообще будут). Наконец, подбросив камень, мы ожидаем, что он упадет на землю, хотя не имеем никаких данных ни о механизме сил притяжения, ни о том, всегда ли они действуют. Сходные рассуждения есть и у других авторов: «...кто считает, что мы используем индукцию каждый день, чтобы улаживать все аспекты нашего окружения» ('...who believe that we all use induction every day to negotiate through every aspect of our environment') [127]; «Индуктивные методы – это часть структуры нашей жизни, природы человека» ('Inductive methods are part of the framework of our life, of human nature') [149]; «Говорить о законности индукции бессмысленно, потому что индуктивные аргументы служат для определения того, что такое рациональные аргументы» ('Justifying induction would be pointless because inductive arguments serve to define what rational arguments are all about') [149]; «Если мы действительно ограничимся дедуктивными рассуждениями, мы будем вынуждены отбросить большинство своих представлений о мире и отказаться от всякой надежды на знание природы, не говоря уже о надежде на улучшение здоровья людей» ('If we truly limit ourselves to deductive reasoning, we will be forced to throw away most of our beliefs about the world and to give up all hope of knowledge of nature, not to mention any hope for improving peoples' health') [162].
  40. 'Often experimental epidemiology is simply equated with randomized controlled trials' [10].
  41. '...the book will be addressing issues relating to observational epidemiology – not experimental epidemiology'. '...almost all studies conducted by field epidemiologists are observational studies, in which the epidemiologists document rather than determine exposures' [167]. То есть – «природные», полу-эксперименты.
  42. Трудно создать географические группы населения, равнозначные и сопоставимые по известным/неизвестным вмешивающимся факторам (конфандерам [107]). Поэтому эксперимент экологического дизайна (корреляционный) служит только для формирования гипотез [26, 122, 142]. Следует обратить внимание, что в качестве примеров *field trials* и *community trials* в [142, 166] приводится вакцинирование против инфекционного агента, то есть против заболевания, имеющего, в отличие от хронических патологий, необходимую причину (возбудитель) среди компонентного причинного комплекса необходимых и достаточных причин [122, 129, 163]. В подобном случае эффекты вмешивающихся факторов могут сказываться меньше.

43. «Вот, например, видишь – плющ!.. – Тоже волшебный! И вон тот лопух – тоже! Кругом – волшебная трава! Простой даже и нет, все – волшебная» (Л.В. Соловьев «Очарованный принц»).
44. 'Although some researchers consider clinical trials that employ experimental interventions part of epidemiology, this is not the common view' [162].
45. Основателем клинической эпидемиологии P.C.A. Louis впервые назвал в 1967 г. A.R. Feinstein [139] (цитировано по [41]), сам являющийся одним из основателем этого предмета в XX в. [15, 172].
46. 'His contribution to clinical epidemiology was to base recommendations for therapy on the results of collective experience, rather than on limited individual experience, tradition, or theory' [65].
47. 'Clinical Epidemiology... it is a science concerned with circumstances, whether they are "functional" or "organic", under which human disease is prone to develop. It is a science concerned with the ecology of human disease' [168].
48. 'I define clinical epidemiology as the application, by a physician who provides direct patient care, of epidemiologic and biometric methods to the study of diagnostic and therapeutic process in order to effect an improvement in health. I do not believe that clinical epidemiology constitutes a distinct or isolated discipline but, rather, that it reflects an orientation arising from both clinical medicine and epidemiology' [171].
49. D.L. Sackett в 2002 г. [141] воспроизвел рыхлое определение A.R. Feinstein из публикации 1968 г. [139], которое в оригинале звучит так: «Область [клинической эпидемиологии] – это клинко-статистическое исследование популяций людей с патологиями. Интеллектуальная активность этой области включает в себя следующее: частота возникновения и географическое распространение заболевания; закономерности природных и пост-терапевтических событий, которые составляют различные клинические проявления в разнообразном спектре патологий; и клиническая оценка терапевтических агентов» ('The territory is the clinicostatistical study of diseased populations. The intellectual activities of this territory include the following: the occurrence rates and geographic distribution of disease; the patterns of natural and posttherapeutic events that constitute varying clinical courses in the diverse spectrum of a disease; and the clinical appraisal of therapeutic agents').
50. 'We characterize clinical epidemiology by focusing on its purpose: to ensure that clinicians' practice and decision-making is evidence-based. Clinical decision-making requires answering questions about diagnosis, therapy, prevention, and harm, providing estimates of prognosis and obtaining unbiased and precise estimates of intervention effects' [10].
51. 'Clinical epidemiology is the science of human disease investigation, with a focus on problems of most interest to patients: diagnosis, prognosis, and management' [174].
52. Согласно западной монографии по фармакоэпидемиологии 2000 г. [175], клиническая фармакология – это исследование эффектов препаратов на людях. В то время как фармакоэпидемиология – это исследование применения и эффектов препаратов на большом числе людей ('Pharmacoepidemiology is the study of the use of and the effects of drugs in large numbers of people'). Очевидно, что в обоих случаях предусматриваются СТ или RCT.
53. 'Any belief that the controlled trial is the only way would mean not that the pendulum had swung too far but that it had come right off its hook' [85].
54. '...it is obvious that EBM was, from its very inception, a Zombie science: reanimated from the corpse of Clinical Epidemiology' [179].
55. Об этом свидетельствует сам G.H. Guyatt, указывая на свое пилотное сообщение [181] в соответствующей главе из многократно цитировавшегося нами пособия по эпидемиологии от 2014 г. [10].
56. 'Evidence based medicine is the conscientious, explicit, and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients. The practice of evidence based medicine means integrating individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research' [184].
57. '...randomized trial... have become the underlying basis for what is currently called "evidence-based medicine" [65].
58. Обратим внимание, что среди весомых источников авторитетных исследователей в области эпидемиологии и ЕВМ, равно как среди пособий и документов, можно при желании отыскать поддержку почти любой конъюнктуры. И на все будут неопровергаемые ссылки – и для RCT как вершины доказательности, и для RCT как слабого и узкого дизайна. Следует, однако, учитывать наиболее общие закономерности и текущие мнения всего научного сообщества (на что указывал философ науки T.S. Kuhn [190]), не вырывая проблемы из конкретного функционального контекста, то есть из практики.
59. Трудно себе представить, какие априорные гипотезы могли иметь исследователи канцерогенных эффектов, например, в японской когорте пострадавших от атомных бомбардировок в 1945 г. Эта когорта прослеживается пожизненно (до сих пор). Вкупе с другими исследованиями, в основном больных после радиотерапии (вторичные новообразования), было обнаружено, что ряд раков очень явно связан с радиационным воздействием (щитовидной и молочной железы), ряд – связан как правило (легкого, желудка, толстой кишки, пищевода), ряд – связан редко (почки, кожи, прямой кишки, матки, кости и др.), а ряд – вообще никогда не связан (не выявлено для поджелудочной, простаты, семенников, шейного отдела и некоторых других сайтов) [202]. Почему рак поджелудочной железы, простаты и семенников не зависит от облучения, в то время как, скажем, рак почки, желудка и пищевода – зависим? Не прослеживается никаких механизмов и закономерностей, а потому откуда здесь могут быть априорные гипотезы? Конечно, поставив себя на позицию школьника, можно придумать что угодно (например, что исходная гипотеза была как раз о разной лучевой атрибутивности различных раков), но подобный подход и неконструктивен, и не имеет практической значимости. На игры с попытками притянуть во всех случаях гипотетико-дедуктивные методы к практической эпидемиологии указывал еще M. Susser в 1988 г.: «Превратите "смутно сформулированные ожидания" в теорию, переименуйте процесс индуктивного мышления в "воспроизведение", и трансформация завершена» ('Elevate "vaguely formulated expectations" into theory, rename the inductive reasoning process "reproduction", and the transformation is accomplished') [203].
60. Судя по всему, мы располагаем исчерпывающей подборкой источников на тему философии гипотетико-дедуктивного метода в эпидемиологии (более 50 публикаций). Подробный разбор истории данного вопроса не входит в задачу настоящего исследования, хотя, как было видно выше, мы разделяем мнение M. Susser [125, 150, 203], M. Jacobsen [151], M. Parascandola [162], L.R. Karhausen [149] и некоторых других эпидемиологов об особой важности для практических решений именно индуктивного подхода.
61. 'Today, most practicing epidemiologists use a combination of inductive and deductive reasoning to learn about the factors that cause and prevent disease' [66].

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Hart J.T. Cochrane Lecture 1997. What evidence do we need for evidence based medicine? *J Epidemiol Community Health*. 1997; 51 (6): 623–9. <https://doi.org/10.1136/jech.51.6.623>.
2. Hart J.T. The inverse care law. *Lancet*. 1971; 1 (7696): 405–12. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)92410-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)92410-x).
3. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Рандомизированные клинические исследования и наблюдательные исследования: соотношение в иерархии доказательств эффективности лекарств. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12 (5): 567–73. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573>.
4. Bull J.P. A study of the history and principles of clinical therapeutic trials. *M.D. thesis, University of Cambridge*. 1951; 80 p. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/bull-19511.pdf> (дата обращения 15.03.2021).

5. Bull J.P. The historical development of clinical therapeutic trials. *J Chronic Dis*. 1959; 10 (3): 218–48. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(59\)90004-9](https://doi.org/10.1016/0021-9681(59)90004-9).
6. Авксентьева М.В. Контролируемый эксперимент в медицине. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011; 3: 88–93.
7. Nellhaus E.M., Davies T.H. Evolution of clinical trials throughout history. *Marshall J Med*. 2017; 3 (1): 41–8. <http://dx.doi.org/10.18590/mjm.2017.vol3.iss1.9>.
8. Торшин И.Ю., Громова О.А., Кобалава Ж.Д. О репрессиях  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019; 12 (2): 91–114. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114>.
9. Котеров А.Н. Громкое опровержение показало только правдивость опровергаемого: статья Торшина И.Ю., Громовой О.А., Кобалавы Ж.Д. «О репрессиях  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины» (2019). *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (1): 63–4. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.84-85>.
10. Ahrens W., Pigeot I. (Eds.) *Handbook of epidemiology*. 2nd ed. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer; 2014: 2498 p.
11. Мелихов О.Г. Клинические исследования. 3-е изд. М.: Издательство Атмосфера; 2013: 200 с.
12. Langton J. A discussion on the treatment of hernia in children. *Brit Med J*. 1896; 2 (73): 470–2.
13. Lilienfeld A.M. The Fielding H. Garrison lecture: Ceteris paribus: the evolution of the clinical trial. *Bull Hist Med*. 1982; 56 (1): 1–18.
14. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 2. Постулаты Генле–Коха и критерии причинности неинфекционных патологий до Хилла. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019; 59 (4): 341–75. <https://doi.org/10.1134/S0869803119040052>.
15. Feinstein A.R. *Clinical epidemiology: the architecture of clinical research*. Philadelphia etc.: W.B. Saunders Company; 1985: 812 p.
16. Edwards M.V. Control and the therapeutic trial, 1918–1948. MD thesis. University of London, 2004; 142 p. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/edwards-2004.pdf> (дата обращения 15.03.2021).
17. Edwards M. Control and the therapeutic trial: rhetoric and experimentation in Britain, 1918–1948. Wellcome Series in the History of Medicine, *Clio Medica* 82. Amsterdam, New York; 2006: 221 p.
18. Williams K.J. British pharmaceutical industry, synthetic drug manufacture and the clinical testing of novel drugs 1895–1939. PhD thesis. University of Manchester. 2005; 484 p. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/williams-2005.pdf> (дата обращения 15.03.2021).
19. Marks H.M. The Kendrick–Eldering–(Frost) pertussis vaccine field trial. *J R Soc Med*. 2007; 100 (5): 242–7. <https://doi.org/10.1177/014107680710000516>.
20. Trohler U. The introduction of numerical methods to assess the effects of medical interventions during the 18th century: a brief history. *J R Soc Med*. 2011; 104 (11): 465–74. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.11k025>.
21. Day S. The development of clinical trials. In: *Textbook of clinical trials*. 2nd ed. Chichester; 2006: 3–11.
22. Gallin J.I., Ognibene F.P. (Eds.) *Principles and practice of clinical research*. 4th ed. 2018: 806 p.
23. Петренко А. С миру по нитке: как соединились компоненты клинического исследования. URL: <https://biomolecula.ru/articles/s-miru-po-nitke-kak-soedinilis-komponenty-klinicheskogo-issledovaniia> (дата обращения 15.03.2021).
24. Annotation. Clinical trials of new remedies. *Lancet*. 1931; 218 (5632): 304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)47051-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)47051-0).
25. Sollmann T. Experimental therapeutics. *J Am Med Assoc*. 1912; 58 (4): 242–4. <https://doi.org/10.1001/jama.1912.04260010244004>.
26. Gordis L. *Epidemiology*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc.; 2014: 392 p.
27. Sacks H., Chalmers T.C., Smith H. Jr. Randomized versus historical controls for clinical trials. *Am J Med*. 1982; 72 (2): 233–40. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90815-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90815-4).
28. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019; 64 (4): 5–17. [https://doi.org/10.12737/article\\_5d1adb25725023.14868717](https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717).
29. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019; 64 (6): 12–24. <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24>.
30. Chalmers I., Dukan E., Podolsky S., Davey Smith G. The advent of fair treatment allocation schedules in clinical trials during the 19th and early 20th centuries. *J. R. Soc. Med*. 2012; 105 (5): 221–227. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2012.12k029>.
31. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's. *Int J Prev Med*. 2013; 4 (6): 624–30.
32. Bernard C. An introduction to the study of experimental medicine. (1st ed. 1865). New York: Dover Publications. 1957; 272 p.
33. Hankin E.H. A cure for tetanus and diphtheria. *Nature*. 1890; 43: 121–3. Reprint. *Science*. 1891; 43 (413): 1–3. <https://doi.org/10.1126/science.ns-17.413.1>.
34. Porter T.M. Control and the therapeutic trial: rhetoric and experimentation in Britain, 1918–1948: review of Edwards M. Control and the therapeutic trial: rhetoric and experimentation in Britain, 1918–1948. *Med Hist*. 2010; 54 (3): 421–2.
35. Medical Research Council Therapeutic Trials Committee. The serum treatment of lobar pneumonia. *Br Med J*. 1934; 1 (3814): 241–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)43968-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)43968-1).
36. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *Brit Med J*. 1948; 2 (4582): 769–82. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4582.769>.
37. Medical Research Council. Prevention of whooping-cough by vaccination; a Medical Research Council investigation. *Br Med J*. 1951; 1 (4721): 1463–71. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4721.1463>.
38. Medical Research Council. Rheumatic Fever Working Party of the Medical Research Council of Great Britain, Subcommittee of Principal Investigators of the American Council on Rheumatic Fever and Congenital Heart Disease, American Heart Association. Treatment of acute rheumatic fever in children a co-operative clinical trial of A.C.T.H., cortisone, and aspirin. *Br Med J*. 1955; 1 (4913): 555–74. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.11.3.343>.
39. Donaldson I. George Starkey's 1658 challenge to Galenists to compare their treatment results with his. *J R Soc Med*. 2017; 110 (7): 292–4. <https://doi.org/10.1177/0141076817719816>.
40. Donaldson I.M. Mesmer's 1780 proposal for a controlled trial to test his method of treatment using “animal magnetism”. *J R Soc Med*. 2005; 98 (12): 572–5.
41. Morabia A. P.C.A. Louis and the birth of clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol*. 1996; 49 (12): 1327–33. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00294-6](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00294-6).
42. Neyman J. (1923/1990) Sur les applications de la theorie des probabilités aux expériences agricoles [On the application of probability theory to agricultural experiments: essay on principles (Section 9)]. *Stat Sci*. 1990; 5 (4): 465–72. <https://doi.org/10.1214/ss/1177012031>.
43. Fisher R.A. The arrangement of field experiments. *Journal of the Ministry of Agriculture*. 1926; 33: 503–513. <https://doi.org/10.23637/rothamsted.8v61q>.
44. Kaptschuk T.J. Early use of blind assessment in a homeopathic scientific experiment. *JLL Bulletin*. 2004. URL: <https://www.>



- jameslindlibrary.org/articles/early-use-of-blind-assessment-in-a-homeopathic-scientific-experiment/ (дата обращения 15.03.2021).
45. Peirce C.S., Jastrow J. On small differences of sensation. *National Academy of Sciences Memoirs*. 1884; 43 (1): 75–83.
46. Colebrook D. Report of the work at the North Islington Infant Welfare Centre Light Department. 3 March, FD1/5052. National Archive in Kew, London. 1925.
47. Edwards M. Dora Colebrook and the evaluation of light therapy. *J R Soc Med*. 2011; 104 (2): 84–6. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2010.10k067>.
48. Hill A.B. The clinical trial. *Br Med Bull*. 1951; 7 (4): 278–82. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a073919>.
49. Altman D.G., Bland J.M. Statistics notes. Treatment allocation in controlled trials: why randomise? *Br Med J*. 1999; 318 (7192): 1209. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7192.1209>.
50. Chalmers I. Why the 1948 MRC trial of streptomycin used treatment allocation based on random numbers. *J R Soc Med*. 2011; 104 (9): 383–6. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.11k023>.
51. Armitage P. Randomisation and alternation: a note on Diehl et al. *JLL Bulletin*. 2002. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/articles/randomisation-and-alternation-a-note-on-diehl-et-al/> (accessed March 15, 2021).
52. Waller L.A. A note on Harold S. Diehl, randomization, and clinical trials. *Control Clin Trials*. 1997; 18 (2): 180–3. [https://doi.org/10.1016/s0197-2456\(96\)00140-7](https://doi.org/10.1016/s0197-2456(96)00140-7).
53. Diehl H.S., Baker A.B., Cowan D.W. Cold vaccines; an evaluation based on a controlled study. *J Amer Med Assoc*. 1938; 111 (13): 1168–73.
54. Ellison J.B. Intensive vitamin therapy in measles. *Brit Med J*. 1932; 2 (3745): 708–11. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.3745.708>.
55. Hill A.B. Principles of medical statistics. I. The aim of the statistical method; and General summary and conclusions. *Lancet*. 1937; 1: 41–3, 883–5.
56. Ferguson R.G., Simes A.B. BCG vaccination of indian Infants in Saskatchewan. *Tubercle*. 1949; 30 (1): 5–11. [https://doi.org/10.1016/s0041-3879\(49\)80055-9](https://doi.org/10.1016/s0041-3879(49)80055-9).
57. Houston C.S. Ferguson's BCG research – Canada's first randomized clinical trial? *Clin Invest Med*. 1993; 16 (1): 89–91.
58. Farewell V., Johnson T. Major Greenwood and clinical trials. *J R Soc Med*. 2017; 110 (11): 452–7. <https://doi.org/10.1177/0141076817736028>.
59. Hrobjartsson B., Gotzsche P.C., Gluud C. The controlled clinical trial turns 100 years: Fibiger's trial of serum treatment of diphtheria. *Brit Med J*. 1998; 317 (7167): 1243–5. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1243>.
60. Farewell V., Johnson A. The origins of Austin Bradford Hill's classic textbook of medical statistics. *J R Soc Med*. 2012; 105 (11): 483–9. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2012.12k075-jll>.
61. Хилл Бредфорд А. Основы медицинской статистики. 6-е изд. М.: Медгиз; 1958: 306 с.
62. Green F.H. The clinical evaluation of remedies. *Lancet*. 1954; 267 (6848): 1085–90. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(54\)90649-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(54)90649-2).
63. Lock S. The randomised controlled trial — a British invention. In: Lawrence G. (Ed.) Technologies of modern medicine. London: Science Museum; 1994: 81–7.
64. Doll R. Controlled trials: the 1948 watershed. *Br Med J*. 1998; 317 (7167): 1217–20. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1217>.
65. Jadad A.R., Enkin M.W. Randomized controlled trials. Questions, answers, and musings. 2nd ed. Malden, Oxford, Carlton: BMJ Books; 2007: 136 p.
66. Aschengrau A., Seage G.R. III. Epidemiology in public health. 4th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC; 2020: 528 p.
67. Chalmers I. Why transition from alternation to randomisation in clinical trials? *Br Med J*. 1999; 319: (7221): 1372. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7221.1372>.
68. Vandembroucke J.P. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet*. 2004; 363 (9422): 1728–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16261-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16261-2).
69. Yoshioka A. Use of randomisation in the Medical Research Council's clinical trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis in the 1940s. *Br Med J*. 1998; 317 (7167): 1220–3. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1220>.
70. Chalmers I. UK Medical Research Council and multicentre clinical trials: from a damning report to international recognition. *J R Soc Med*. 2013; 106 (12): 498–509. <https://doi.org/10.1177/0141076813510452>.
71. Armitage P. Bradford Hill and the randomized controlled trial. *Pharm Med*. 1992; 6: 23–37.
72. Hill A.B. Suspended judgment. Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis: the first randomized clinical trial. *Control Clin Trials*. 1990; 11 (2): 77–9. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(90\)90001-i](https://doi.org/10.1016/0197-2456(90)90001-i).
73. Hill B.A. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965; 58 (5): 295–300. <https://doi.org/10.1177/0141076814562718>.
74. Bell J.A. Pertussis prophylaxis with two doses of alum-precipitated vaccine. *Public Health Rep*. 1941; 56 (31): 1535–46. <https://doi.org/10.2307/4583816>.
75. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res*. 2010; 1 (1): 6–10.
76. Wiedermann W., von Eye A. (Eds.) Statistics and causality: methods for applied empirical research. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2016: 438 p.
77. Meldrum M.L. A brief history of the randomized controlled trial. From oranges and lemons to the gold standard. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000; 14 (4): 745–60. [https://doi.org/10.1016/s0889-8588\(05\)70309-9](https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70309-9).
78. Armitage P. The role of randomization in clinical trials. *Stat Med*. 1982; 1 (4): 345–52. <https://doi.org/10.1002/sim.4780010412>.
79. Cox-Maximov D. The making of the clinical trial in Britain, 1910–1945: expertise, the state and the public. PhD thesis. University of Cambridge; 1997: 395 p. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/cox-maksimov-1997.pdf> (дата обращения 15.03.2021).
80. Kulkarni K., Harrison J., Baguneid M., B. Prendergast B. (Eds.) Oxford handbook of key clinical evidence. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2016: 949 p.
81. Mayer D. Essential evidence-based medicine. 2nd ed. Cambridge University Press; 2010: 442 p. URL: <https://www.yumpu.com/en/document/read/56834431/dan-mayer-essential-evidence-based-medicine> (дата обращения 15.03.2021).
82. Morabia A. The controversial controversy of a passionate controversialist. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55 (12): 1207–13. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00526-7](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00526-7).
83. Piantadosi S. Clinical trials: a methodologic perspective. 2nd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2005: 687 p.
84. Sackett D.L., Haynes R.B., Gibson E.S., et al. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet*. 1975; 1 (7918): 1205–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92192-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92192-3).
85. Hill A.B. Reflections on the controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 1966; 25 (2): 107–13. <https://doi.org/10.1136/ard.25.2.107>.
86. Guyatt G., Sackett D., Adachi J., et al. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ*. 1988; 139 (6): 497–503.
87. Shavelson R.J., Towne L. (Eds.) National Research Council. Committee on Scientific Principles for Educational Research. Scientific research in education. Washington, DC: National Academy Press; 2002: 204 p. <https://doi.org/10.17226/10236>.
88. Brass C.T., Nunez-Neto B., Williams E.D. Congress and program evaluation: an overview of randomized controlled trials (RCTs) and related issues. CRS Report for Congress. Order Code RL33301. Congressional Research Service. The Library of Congress; 2006. URL: <https://www.everycrsreport.com/reports/RL33301.html> (дата обращения 15.03.2021).



89. Bloom H.S. The core analytics of randomized experiments for social research. In: Alasuutari P., Bickman L., Brannen J. (Eds.) *The SAGE handbook of social research methods*. London, England: SAGE; 2008: 115–33. <https://dx.doi.org/10.4135/9781446212165>.
90. Stephenson J, Imrie J. Why do we need randomised controlled trials to assess behavioural interventions? *Brit. Med. J.* 1998; 316; (7131): 611–613. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7131.611>.
91. Ahmed I., Soares K.V., Seifas R., Adams C.E. Randomized controlled trials in Archives of General Psychiatry (1959–1995): a prevalence study. *Arch Gen Psychiatry.* 1998; 55 (8): 754–5.
92. O’Cathain A. A practical guide qualitative research with randomized controlled trials. Oxford: Oxford University Press; 2018: 224 p.
93. Jones D.S., Podolsky S.H. The art of medicine. The history and fate of the gold standard. *Lancet.* 2015; 385 (9977): 1502–3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60742-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60742-5).
94. Feinstein A.R., Horwitz R.I. Double standards, scientific methods, and epidemiologic research. *N Engl J Med.* 1982; 307 (260): 1611–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM198212233072604>.
95. Worrall J. Why randomize? Evidence and ethics in clinical trials. In: Gonzalez W.J., Alcolea J. (Eds.) *Contemporary perspectives in philosophy and methodology of science*. Netbiblo; 2006: 65–82.
96. Worrall J. Evidence: philosophy of science meets medicine. *J Eval Clin Pract.* 2010; 16 (2): 356–62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01400.x>.
97. Cartwright N. Are RCTs the gold standard? *Biosocieties.* 2007; 2 (1): 11–20. <https://doi.org/10.1017/S1745855207005029>.
98. Kaptchuk T.J. The double-blind, randomized, placebo-controlled trial: gold standard or golden calf? *J Clin Epidemiol.* 2001; 54 (6): 541–49. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00347-4](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00347-4).
99. Bondemark L., Ruf S. Randomized controlled trial: the gold standard or an unobtainable fallacy? *Eur J Orthod.* 2015; 37 (5): 57–61. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjv046>.
100. Bickman L., Reich S.M. Randomized controlled trials: a gold standard or gold plated? In: Christie C.A., Donaldson S.I., Mark M.M. (Eds.) *Credible and actionable evidence: the foundation for rigorous and influential evaluations*. 2nd ed. Los Angeles: SAGE Publ.; 2015: 83–113. <https://doi.org/10.4135/9781483385839.n7>.
101. Grossman J., Mackenzie F. The randomized controlled trial: gold standard, or merely standard? *Perspect Biol Med.* 2005; 48 (4): 516–34. <https://doi.org/10.1353/pbm.2005.0092>.
102. Bothwell L.E., Greene J.A., Podolsky S.H., Jones D.S. Assessing the gold standard — lessons from the history of RCTs. *N Engl J Med.* 2016; 374 (22): 2175–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMms1604593>.
103. Szklo M., Nieto F.J. *Epidemiology. Beyond the Basics*. 4th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2019: 577 p.
104. Реброва О.Ю. Доказательная медицина (ДМ). Концепция и практика. *Остеопороз и остеопатии.* 2001; 3: 6.
105. Howick J. *The philosophy of evidence-based medicine*. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011: 248 p.
106. Opren. Parliament.uk. Hansard 1803–2005. HC. Deb 20 July 1987, vol. 120. cc. 183–8. Available at: <https://api.parliament.uk/historic-hansard/commons/1987/jul/20/opren> (дата обращения 15.03.2021).
107. Ласт Дж.М. (ред.) *Эпидемиологический словарь*. 4-е изд. М.: ОИЗ; 2009: 316 с.
108. Lilienfeld D.E. Definitions of epidemiology. *Am J Epidemiol.* 1978; 107 (2): 87–90. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112521>.
109. Susser M. Epidemiology in the United States after World War II: the evolution of technique. *Epidemiol Rev.* 1985; 7: 147–77. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036280>.
110. Porta M. (Ed.) *A dictionary of epidemiology*. 6th ed. New York: Oxford University Press; 2014: 344 p.
111. Katz D.L., Elmore J.G., Wild D.M.G., Lucan S.C. *Jekel’s epidemiology, biostatistics, preventive medicine, and public health*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2014: 453 p.
112. Альбом А., Норелл С. Введение в современную эпидемиологию. Таллин; 1996: 122 с.
113. Bruce N., Pope D., Stanistreet D. *Quantitative methods for health research. A practical interactive guide to epidemiology and statistics*. 2nd ed. Oxford: John Wiley & Sons; 2019: 545 p.
114. MacMahon B., Pugh T.F., Ipsen J. *Epidemiologic methods*. Boston: Little, Brown; 1960: 302 p.
115. MacMahon B., Pugh T.F. *Epidemiology: principles and methods*. Boston: Little, Brown & Co.; 1970: 376 p.
116. Taylor I. *Epidemiology 1866–1966. Public Health.* 1967; 82; (1): 31–7. [https://doi.org/10.1016/s0033-3506\(67\)80063-5](https://doi.org/10.1016/s0033-3506(67)80063-5).
117. Morris J.N. Uses of epidemiology. *Br Med J.* 1955; 2 (4936): 395–401. Reprint: *Int J Epidemiol.* 2007; 36 (6): 1165–72. <https://doi.org/10.1093/ije/dym227>.
118. Grimes D.A. Clinical research in ancient Babylon: methodologic insights from the book of Daniel. *Obstet Gynecol.* 1995; 86 (6): 1031–4. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00276-W](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00276-W).
119. Sankaranarayanan K. Estimation of genetic risks of exposure to ionizing radiation: status in the year 2000. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2000; 40 (5): 621–6.
120. UNSCEAR 2001. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex “Hereditary effects of radiation”. United Nations. New York. 2001. Available at: <https://www.unscear.org/unscear/publications.html> (дата обращения 15.03.2021).
121. Schneider D., Lilienfeld D.E. (Eds.) *Lilienfeld’s Foundations of Epidemiology*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2015: 333 p.
122. Власов В.В. *Эпидемиология: учебное пособие*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 464 с.
123. Okasha S. Experiment, observation, and the confirmation of laws. *Analysis.* 2011; 71 (2): 222–32. <https://doi.org/10.1093/analys/anr014>.
124. Hofmann B., Holm S., Iversen J.G. Philosophy of Science. In: Laake P., Benestad H.B., Olsen B.R. (Eds.) *Research methodology in the medical and biological sciences*. London etc.: Academic Press, Elsevier; 2007: 1–32.
125. Susser M. The logic of Sir Karl Popper and the practice of epidemiology. *Am J Epidemiol.* 1986; 124 (5): 711–8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114446>.
126. Юм Д. *Сочинения: в 2 т. Т. 1*. 2-е изд. М.: Мысль; 1996: 733 с.
127. Rothman K.J. Inferring causal connection – habit, faith or logic? In: Rothman K.J. (Ed.) *Causal inference*. Mass., USA: Epidemiology Resources Inc.; 1988: 3–12.
128. Popper K.R. *The logic of scientific discovery*. London and New York: Routledge Classics; 2002: 513 p.
129. Rothman K.J., Greenland S., Poole C., Lash T.L. Causation and causal inference. In: Rothman K.J., Greenland S., Lash T.L. (Eds.) *Modern epidemiology*. 3rd ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer; 2008: 5–31.
130. Van den Broeck J., Brestoff J.R. (Eds.) *Epidemiology: principles and practical guidelines*. Dordrecht: Springer; 2013: 621 p.
131. Maldonado G., Greenland S. Estimating causal effects. *Int J Epidemiol.* 2002; 31 (2): 422–9. <https://doi.org/10.1093/intjepid/31.2.422>.
132. Guyatt G.H., Keller J.L., Jaeschke R., et al. The N-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. *Ann Intern Med.* 1990; 112: 293–9.
133. Weed D.L. Epidemiologic evidence and causal inference. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2000; 14 (4): 797–807. [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70312-9](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70312-9).
134. Vandembroucke J.P. What is the best evidence for determining harms of medical treatment? *CMAJ.* 2006; 174 (5): 645–6. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051484>.
135. Glasziou P., Chalmers I., Rawlins M., McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *Brit Med J.* 2007; 334(7589): 349–51. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
136. Rimm A.A., Bortin M. Clinical trials as a religion. *Biomedicine.* 1978; 28 (Spec No.): 60–3.
137. Favaloro R.G. Critical analysis of coronary artery bypass graft

- surgery: a 30-year journey. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31 (4 Suppl B): 1B–63B. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00559-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00559-7).
138. Olsen J., Greene N., Saracci R., Trichopoulos D. (Eds.) Teaching epidemiology. A guide for teachers in epidemiology, public health, and clinical medicine. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2015: 555 p.
139. Feinstein A.R. Clinical epidemiology. I. The populational experiments of nature and of man in human illness. *Ann Intern Med*. 1968; 69 (4): 807–20. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-69-4-807>.
140. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера; 1998: 352 с.
141. Sackett D.L. Clinical epidemiology. What, who, and whither. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55 (12): 1161–6. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00521-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00521-8).
142. Bonita R., Beaglehole R., Kjellstrom T. Basic epidemiology. 2nd ed. World Health Organization; 2006: 212 p.
143. Saracci R. Epidemiology. A very short introduction. New York: Oxford University Press, Inc.; 2010: 171 p.
144. Holmes L.J. Applied epidemiologic principles and concepts. Clinicians' guide to study design and conduct. New York: Taylor & Francis; 2018: 316 p.
145. Kincaid H. Causal modelling, mechanism, and probability in epidemiology. In: Illari P.M., Russo F., Williamson J. (Eds.) Causality in the sciences. New York: Oxford University Press; 2011: 20 p. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199574131.003.0004>.
146. Bhopal R.S. Concepts of epidemiology: integrated the ideas, theories, principles and methods of epidemiology. 3rd ed. Oxford: University Press; 2016: 442 p.
147. Coughlin S.S. Causal inference and scientific paradigms in epidemiology. Bentham E-book; 2010: 70 p. <https://doi.org/10.2174/97816080518161100101>.
148. Lagiou P., Adami H.O., Trichopoulos D. Causality in cancer epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2005; 20 (7): 565–74. <https://doi.org/10.1007/s10654-005-7968-y>.
149. Karhausen L.R. The poverty of Popperian epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1995; 24 (5): 869–74. <https://doi.org/10.1093/ije/24.5.869>.
150. Susser M. Falsification, verification and causal inference in epidemiology: reconsiderations in the light of sir Karl Popper's philosophy. In: Rothman K.J. (Ed.) Causal inference. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources; 1988: 33–57.
151. Jacobsen M. Inference in epidemiology. In: Rothman K.J. (Ed.) Causal inference. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources; 1988: 105–17.
152. Buck C. Popper's philosophy for epidemiologists. *Int J Epidemiol*. 1975; 4 (3): 159–68. <https://doi.org/10.1093/ije/4.3.159>.
153. Frost W.H. Risk of persons in familial contact with pulmonary tuberculosis. *Am J Public Health Nations Health*. 1933; 23 (5): 426–32. <https://doi.org/10.2105/ajph.23.5.426>.
154. Doll R. Cohort studies: history of the method. I. Prospective cohort studies. *Soz Praventivmed*. 2001; 46 (2): 75–86. <https://doi.org/10.1007/bf01299724>.
155. Frost W.H. Snow on cholera: being a reprint of two papers by John Snow, M.D. together with a biographical memoir by B.W. Richardson and an introduction by Wade Hampton Frost, M.D. The Commonwealth Fund. New York; 1936: 15.
156. Labarthe D.M., Stallones R.A. Epidemiologic inference. In: Rothman K.J. (Ed.) Causal Inference. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources; 1988: 119–29.
157. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. New York; 2008: 17–322. URL: <https://www.unscear.org/unscear/publications.html> (дата обращения 15.03.2021).
158. Webb P., Bain C. Essential epidemiology. An introduction for students and health professionals. 2nd ed. Cambridge etc.: Cambridge University Press; 2011: 445 p.
159. Merrill R.M. Introduction to epidemiology. 7th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2017: 339 p.
160. Koterov A.N., Biryukov A.P. Role of radiobiology for radiation epidemiology using for radiation protection. *Int J Low Radiation (Paris)*. 2010; 7 (6): 473–99. <https://doi.org/10.1504/IJLR.2010.037670>.
161. Maclure M. Popperian refutation in epidemiology. *Am J Epidemiol*. 1985; 121 (3): 343–50. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114005>.
162. Parascandola M. Epidemiology: second-rate science? *Public Health Rep*. 1998; 113 (4): 312–20.
163. Rothman K.J. What is causation. In: Rothman K.J. (Ed.) Epidemiology, an introduction. New York: Oxford University Press; 2002: 8–24.
164. Venable K.M. (Ed.) Current topics in occupational epidemiology. New York: Oxford University Press; 2013: 270 p.
165. Susser M., Stein Z. Eras in epidemiology: the evolution of ideas. New York: Oxford University Press; 2009: 368 p.
166. Покровский В.И., Брико Н.И. (ред.) Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 496 с.
167. Gregg M.B. (Ed.) Field epidemiology. 3rd ed. Oxford University Press; 2008: 572 p.
168. Paul J.R. President's address clinical epidemiology. *J Clin Invest*. 1938; 17 (5): 539–41. <https://doi.org/10.1172/JCI100978>.
169. Louis P.C.A. Researches on the effects of bloodletting in some inflammatory diseases and on the influence of tartarated antimony and vesication in pneumonitis. Boston: Hilliard & Gray; 1836: 208 p.
170. Sackett D.L., Winkelstein W. Jr. The relationship between cigarette usage and aortic atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 1967; 86 (1): 264–70. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120731>.
171. Sackett D.L. Clinical epidemiology. *Am J Epidemiol*. 1969; 89 (2): 125–8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120921>.
172. Feinstein A.R. Clinical judgement. Baltimore: Williams & Wilkins; 1967: 414 p.
173. Брико Н.И., Полибин Р.В., Миндлина А.Я. Клиническая эпидемиология: история становления и перспективы развития. *Медицинский альманах*. 2012; (3): 28–31.
174. Parfrey P.S., Barrett B.J. (Eds.) Clinical epidemiology. Practice and methods. 2nd ed. New York: Humana Press; 2015: 533 p.
175. Strom B.L. (Ed.) Pharmacoepidemiology. 3rd ed. Baffins Lane, Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.; 2000: 858 p.
176. Worrall J. Evidence in medicine. *Compass*. 2007; 2 (6): 981–1022. <https://doi.org/10.1111/j.1747-9991.2007.00106.x>.
177. Krauss A. Why all randomised controlled trials produce biased results. *Ann Med*. 2018; 50 (4): 312–22. <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1453233>.
178. Wartolowska K., Beard D.J., Carr A.J. The use of placebos in controlled trials of surgical interventions: a brief history. *J R Soc Med*. 2018; 111 (5): 177–82. <https://doi.org/10.1177/0141076818769833>.
179. Charlton B.G. The Zombie science of evidence-based medicine: a personal retrospective. A commentary on Djulbegovic, B., Guyatt, G.H. & Ashcroft, R.E. (2009). Cancer Control, 16, 158–168. *J Eval Clin Pract*. 2009; 15(60):930–4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2009.01267.x>.
180. Guyatt G., Cairns J., Churchill D., et al. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *J Am Med Assoc*. 1992; 268 (17): 2420–5. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032>.
181. Guyatt G.H. Evidence-based medicine. *ACP J Club*. 1991; 114 (2): A16.
182. Oxman A.D., Sackett D.L., Guyatt G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The evidence-based medicine working group. *J Am Med Assoc*. 1993; 270 (17): 2093–5. <https://doi.org/10.1001/jama.281.21.2029>.
183. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 240 с.

184. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A., et al. Evidence based medicine: what it is and what isn't. *Brit Med J.* 1996; 312 (7023): 71–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>.
185. Straus S.E., Glasziou P., Richardson W.S., et al. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 5th ed. Edinburgh, etc.: Elsevier; 2019: 406 p.
186. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *Can Med Assoc J.* 1979; 121 (9): 1193–254.
187. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. и др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2012; 4: 10–24.
188. Vandembroucke J.P. Observational research, randomised trials, and two views of medical science. *PLoS Med.* 2008; 5 (3): e67. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050067>.
189. Sturmberg J.P. Evidence-based medicine – not a panacea for the problems of a complex adaptive world. *J Eval Clin Pract.* 2019; 25 (5): 706–16. <https://doi.org/10.1111/jep.13122>.
190. Кун Т.С. Объективность, ценностные суждения и выбор теории. В кн.: Печенкин А.А. (сост.) Современная философия науки. Хрестоматия. М.; 1994: 37–51.
191. Scheutz F., Poulsen S. Determining causation in epidemiology. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1999; 27 (3): 161–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1999.tb02006.x>.
192. Baker G. An essay concerning the cause of the endemial colic of Devonshire. London: Printed by J. Hughs; 1767 (reprint: New York: Delta Omega Society; 1958).
193. Guy W.A. Contributions to the knowledge of the influence of employments upon health. *J Roy Stat Soc.* 1843; 6: 197–211.
194. Vineis P. History of bias. *Soz Praventivmed.* 2002; 47 (3): 156–61. <https://doi.org/10.1007/bf01591887>.
195. Lane-Clayton J.E. A further report on cancer of the breast, with special reference to its associated antecedent conditions. Reports on Public Health and Medical Subjects No. 32. Ministry of Health. London: Published by His Majesty's Stationary Office; 1926.
196. Paneth N., Susser E., Susser M. Origins and early development of the case-control study: part 2. The case-control study from Lane-Clayton to 1950. *Soz Praventivmed.* 2002; 47 (6): 359–65. <https://doi.org/10.1007/s000380200003>.
197. Doll R., Hill A.B. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J.* 1954; 1 (4877): 1451–5. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4877.1451>.
198. Doll R., Hill A.B. Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors. *Br Med J.* 1964; 1 (5395): 1399–410. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5396.1460>.
199. Senn S.J. Falsificationism and the clinical trials. *Stat Med.* 1991; 10 (11): 1679–92. <https://doi.org/10.1002/sim.4780101106>.
200. Bonell C., Moore G., Warren E., Moore L. Are randomised controlled trials positivist? Reviewing the social science and philosophy literature to assess positivist tendencies of trials of social interventions in public health and health services. *Trials.* 2018; 19 (1): 238. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2589-4>.
201. Rothman K.J. (Ed.) Causal inference. Mass., USA: Epidemiology Resources Inc.; 1988: 207 p.
202. Boice J.D. Jr. Ionizing radiation. In: Schottenfeld D., Fraumeni J.F. (Eds.) Schottenfeld and Fraumeni cancer epidemiology and prevention. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006: 259–93.
203. Susser M. Rational science versus a system of logic. In: Rothman K.J. (Ed.) Causal inference. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources; 1988: 189–99.

## REFERENCES:

1. Hart J.T. Cochrane Lecture 1997. What evidence do we need for evidence based medicine? *J Epidemiol Community Health.* 1997; 51 (6): 623–9. <https://doi.org/10.1136/jech.51.6.623>.
2. Hart J.T. The inverse care law. *Lancet.* 1971; 1 (7696): 405–12. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)92410-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)92410-x).
3. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P. Randomised clinical trials and observational studies: the ratio in the hierarchy of evidence of the efficacy of drugs. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2016; 12 (5): 567–73 (in Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-5-567-573>.
4. Bull J.P. A study of the history and principles of clinical therapeutic trials. M.D. thesis, University of Cambridge. 1951; 80 p. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/bull-19511.pdf> (accessed 15.03.2021).
5. Bull J.P. The historical development of clinical therapeutic trials. *J Chronic Dis.* 1959; 10 (3): 218–48. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(59\)90004-9](https://doi.org/10.1016/0021-9681(59)90004-9).
6. Avxentyeva M.V. A controlled trial in medicine. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2011; 3: 88–93 (in Russ.).
7. Nellhaus E.M., Davies T.H. Evolution of clinical trials throughout history. *Marshall J Med.* 2017; 3 (1): 41–8. <http://dx.doi.org/10.18590/mjm.2017.vol3.iss1.9>.
8. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Z.D. Concerning the "repression" of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidence-based medicine. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology.* 2019; 12 (2): 91–114 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114>.
9. Koterov A.N. A clamorous refutation showed only the verity of the refuted: the article by I.Yu. Torshin, O.A. Gromova, and Zh.D. Kobalava "Repressions of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids by adherents of evidence-based medicine" (2019). *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020; 13 (1): 63–4 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.84-85>.
10. Ahrens W., Pigeot I. (Eds.) Handbook of epidemiology. 2nd ed. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer; 2014: 2498 p.
11. Melikhov O.G. Clinical trials. 3rd ed. Moscow: Atmosfera Publ.; 2013: 200 p. (in Russ.)
12. Langton J. A discussion on the treatment of hernia in children. *Brit Med J.* 1896; 2 (73): 470–2.
13. Lilienfeld A.M. The Fielding H. Garrison lecture: Ceteris paribus: the evolution of the clinical trial. *Bull Hist Med.* 1982; 56 (1): 1–18.
14. Koterov A.N. Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 2. Henle-Koch postulates and criteria for causality of non-communicable pathologies before Hill. *Radiation Biology. Radioecology.* 2019; 59 (4): 341–75 (in Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0869803119040052>.
15. Feinstein A.R. Clinical epidemiology: the architecture of clinical research. Philadelphia etc.: W.B. Saunders Company; 1985: 812 p.
16. Edwards M.V. Control and the therapeutic trial, 1918–1948. MD thesis. University of London, 2004; 142 p. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/edwards-2004.pdf> (accessed 15.03.2021).
17. Edwards M. Control and the therapeutic trial: rhetoric and experimentation in Britain, 1918–1948. Wellcome Series in the History of Medicine, Clio Medica 82. Amsterdam, New York; 2006: 221 p.
18. Williams K.J. British pharmaceutical industry, synthetic drug manufacture and the clinical testing of novel drugs 1895–1939. PhD thesis. University of Manchester. 2005; 484 p. Available at: <https://www.pharmacoeconomics.ru>



- www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/williams-2005.pdf (accessed 15.03.2021).
19. Marks H.M. The Kendrick–Eldering–(Frost) pertussis vaccine field trial. *J R Soc Med.* 2007; 100 (5): 242–7. <https://doi.org/10.1177/014107680710000516>.
  20. Trohler U. The introduction of numerical methods to assess the effects of medical interventions during the 18th century: a brief history. *J R Soc Med.* 2011; 104 (11): 465–74. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.11k025>.
  21. Day S. The development of clinical trials. In: Textbook of clinical trials. 2nd ed. Chichester; 2006: 3–11.
  22. Gallin J.I., Ognibene F.P. (Eds.) Principles and practice of clinical research. 4th ed. 2018: 806 p.
  23. Petrenko A. Scraped and borrowed: how the components of a clinical trial came together. Available at: <https://biomolecula.ru/articles/s-miru-po-nitke-kak-soedinilis-komponenty-klinicheskogo-issledovaniia> (accessed 15.03.2021) (in Russ.).
  24. Annotation. Clinical trials of new remedies. *Lancet.* 1931; 218 (5632): 304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)47051-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)47051-0).
  25. Sollmann T. Experimental therapeutics. *J Am Med Assoc.* 1912; 58 (4): 242–4. <https://doi.org/10.1001/jama.1912.04260010244004>.
  26. Gordis L. Epidemiology. 5th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc.; 2014: 392 p.
  27. Sacks H., Chalmers T.C., Smith H. Jr. Randomized versus historical controls for clinical trials. *Am J Med.* 1982; 72 (2): 233–40. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(82\)90815-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90815-4).
  28. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al. Strength of association. Report 1. Graduations of relative risk. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019; 64 (4): 5–17 (in Russ.). [https://doi.org/10.12737/article\\_5d1adb25725023.14868717](https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717).
  29. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al. Strength of association. Report 2. Graduations of correlation size. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2019; 64 (6): 12–24 (in Russ.). <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24>.
  30. Chalmers I., Dukan E., Podolsky S., Davey Smith G. The advent of fair treatment allocation schedules in clinical trials during the 19th and early 20th centuries. *J. R. Soc. Med.* 2012; 105 (5): 221–227. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2012.12k029>.
  31. Sengupta P. The laboratory rat: relating its age with human's. *Int J Prev Med.* 2013; 4 (6): 624–30.
  32. Bernard C. An introduction to the study of experimental medicine. (1st ed. 1865). New York: Dover Publications. 1957; 272 p.
  33. Hankin E.H. A cure for tetanus and diphtheria. *Nature.* 1890; 43: 121–3. Reprint. *Science.* 1891; 43 (413): 1–3. <https://doi.org/10.1126/science.ns-17.413.1>.
  34. Porter T.M. Control and the therapeutic trial: rhetoric and experimentation in Britain, 1918–1948: review of Edwards M. Control and the therapeutic trial: rhetoric and experimentation in Britain, 1918–1948. *Med Hist.* 2010; 54 (3): 421–2.
  35. Medical Research Council Therapeutic Trials Committee. The serum treatment of lobar pneumonia. *Br Med J.* 1934; 1 (3814): 241–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)43968-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)43968-1).
  36. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis: a Medical Research Council investigation. *Brit Med J.* 1948; 2 (4582): 769–82. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4582.769>.
  37. Medical Research Council. Prevention of whooping-cough by vaccination; a Medical Research Council investigation. *Br Med J.* 1951; 1 (4721): 1463–71. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4721.1463>.
  38. Medical Research Council. Rheumatic Fever Working Party of the Medical Research Council of Great Britain, Subcommittee of Principal Investigators of the American Council on Rheumatic Fever and Congenital Heart Disease, American Heart Association. Treatment of acute rheumatic fever in children a co-operative clinical trial of A.C.T.H., cortisone, and aspirin. *Br Med J.* 1955; 1 (4913): 555–74. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.11.3.343>.
  39. Donaldson I. George Starkey's 1658 challenge to Galenists to compare their treatment results with his. *J R Soc Med.* 2017; 110 (7): 292–4. <https://doi.org/10.1177/0141076817719816>.
  40. Donaldson I.M. Mesmer's 1780 proposal for a controlled trial to test his method of treatment using "animal magnetism". *J R Soc Med.* 2005; 98 (12): 572–5.
  41. Morabia A. P.C.A. Louis and the birth of clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49 (12): 1327–33. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00294-6](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00294-6).
  42. Neyman J. (1923/1990) Sur les applications de la theorie des probabilites aux experiences agricoles [On the application of probability theory to agricultural experiments: essay on principles (Section 9)]. *Stat Sci.* 1990; 5 (4): 465–72. <https://doi.org/10.1214/ss/1177012031>.
  43. Fisher R.A. The arrangement of field experiments. *Journal of the Ministry of Agriculture.* 1926; 33: 503–513. <https://doi.org/10.23637/rothamsted.8v61q>.
  44. Kaptchuk T.J. Early use of blind assessment in a homeopathic scientific experiment. *JLL Bulletin.* 2004. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/articles/early-use-of-blind-assessment-in-a-homeopathic-scientific-experiment/> (accessed 15.03.2021).
  45. Peirce C.S., Jastrow J. On small differences of sensation. *National Academy of Sciences Memoirs.* 1884; 43 (1): 75–83.
  46. Colebrook D. Report of the work at the North Islington Infant Welfare Centre Light Department. 3 March, FD1/5052. National Archive in Kew, London. 1925.
  47. Edwards M. Dora Colebrook and the evaluation of light therapy. *J R Soc Med.* 2011; 104 (2): 84–6. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2010.10k067>.
  48. Hill A.B. The clinical trial. *Br Med Bull.* 1951; 7 (4): 278–82. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a073919>.
  49. Altman D.G., Bland J.M. Statistics notes. Treatment allocation in controlled trials: why randomise? *Br Med J.* 1999; 318 (7192): 1209. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7192.1209>.
  50. Chalmers I. Why the 1948 MRC trial of streptomycin used treatment allocation based on random numbers. *J R Soc Med.* 2011; 104 (9): 383–6. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.11k023>.
  51. Armitage P. Randomisation and alternation: a note on Diehl et al. *JLL Bulletin.* 2002. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/articles/randomisation-and-alternation-a-note-on-diehl-et-al/> (accessed 15.03.2021).
  52. Waller L.A. A note on Harold S. Diehl, randomization, and clinical trials. *Control Clin Trials.* 1997; 18 (2): 180–3. [https://doi.org/10.1016/s0197-2456\(96\)00140-7](https://doi.org/10.1016/s0197-2456(96)00140-7).
  53. Diehl H.S., Baker A.B., Cowan D.W. Cold vaccines; an evaluation based on a controlled study. *J Amer Med Assoc.* 1938; 111 (13): 1168–73.
  54. Ellison J.B. Intensive vitamin therapy in measles. *Brit Med J.* 1932; 2 (3745): 708–11. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.3745.708>.
  55. Hill A.B. Principles of medical statistics. I. The aim of the statistical method; and General summary and conclusions. *Lancet.* 1937; 1: 41–3, 883–5.
  56. Ferguson R.G., Simes A.B. BCG vaccination of indian Infants in Saskatchewan. *Tubercle.* 1949; 30 (1): 5–11. [https://doi.org/10.1016/s0041-3879\(49\)80055-9](https://doi.org/10.1016/s0041-3879(49)80055-9).
  57. Houston C.S. Ferguson's BCG research – Canada's first randomized clinical trial? *Clin Invest Med.* 1993; 16 (1): 89–91.
  58. Farewell V., Johnson T. Major Greenwood and clinical trials. *J R Soc Med.* 2017; 110(11): 452–7. <https://doi.org/10.1177/0141076817736028>.
  59. Hrobjartsson B., Gotzsche P.C., Gluud C. The controlled clinical trial turns 100 years: Fibiger's trial of serum treatment of diphtheria. *Brit Med J.* 1998; 317 (7167): 1243–5. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1243>.
  60. Farewell V., Johnson A. The origins of Austin Bradford Hill's classic textbook of medical statistics. *J R Soc Med.* 2012; 105 (11): 483–9. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2012.12k075-jll>.
  61. Bradford Hill A. Principles of medical statistics. 6th ed. London: Lancet; 1955.
  62. Green F.H. The clinical evaluation of remedies. *Lancet.* 1954; 267

- (6848): 1085–90. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(54\)90649-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(54)90649-2).
63. Lock S. The randomised controlled trial — a British invention. In: Lawrence G. (Ed.) Technologies of modern medicine. London: Science Museum; 1994: 81–7.
64. Doll R. Controlled trials: the 1948 watershed. *Br Med J*. 1998; 317 (7167): 1217–20. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1217>.
65. Jadad A.R., Enkin M.W. Randomized controlled trials. Questions, answers, and musings. 2nd ed. Malden, Oxford, Carlton: BMJ Books; 2007: 136 p.
66. Aschengrau A., Seage G.R. III. Epidemiology in public health. 4th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC; 2020: 528 p.
67. Chalmers I. Why transition from alternation to randomisation in clinical trials? *Br Med J*. 1999; 319: (7221): 1372. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7221.1372>.
68. Vandembroucke J.P. When are observational studies as credible as randomised trials? *Lancet*. 2004; 363 (9422): 1728–31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16261-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16261-2).
69. Yoshioka A. Use of randomisation in the Medical Research Council's clinical trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis in the 1940s. *Br Med J*. 1998; 317 (7167): 1220–3. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1220>.
70. Chalmers I. UK Medical Research Council and multicentre clinical trials: from a damning report to international recognition. *J R Soc Med*. 2013; 106 (12): 498–509. <https://doi.org/10.1177/0141076813510452>.
71. Armitage P. Bradford Hill and the randomized controlled trial. *Pharm Med*. 1992; 6: 23–37.
72. Hill A.B. Suspended judgment. Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis: the first randomized clinical trial. *Control Clin Trials*. 1990; 11 (2): 77–9. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(90\)90001-i](https://doi.org/10.1016/0197-2456(90)90001-i).
73. Hill B.A. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965; 58 (5): 295–300. <https://doi.org/10.1177/0141076814562718>.
74. Bell J.A. Pertussis prophylaxis with two doses of alum-precipitated vaccine. *Public Health Rep*. 1941; 56 (31): 1535–46. <https://doi.org/10.2307/4583816>.
75. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res*. 2010; 1 (1): 6–10.
76. Wiedermann W., von Eye A. (Eds.) Statistics and causality: methods for applied empirical research. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2016: 438 p.
77. Meldrum M.L. A brief history of the randomized controlled trial. From oranges and lemons to the gold standard. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000; 14 (4): 745–60. [https://doi.org/10.1016/s0889-8588\(05\)70309-9](https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70309-9).
78. Armitage P. The role of randomization in clinical trials. *Stat Med*. 1982; 1 (4): 345–52. <https://doi.org/10.1002/sim.4780010412>.
79. Cox-Maximov D. The making of the clinical trial in Britain, 1910–1945: expertise, the state and the public. PhD thesis. University of Cambridge; 1997: 395 p. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/cox-maksimov-1997.pdf> (accessed 15.03.2021).
80. Kulkarni K., Harrison J., Baguneid M., B. Prendergast B. (Eds.) Oxford handbook of key clinical evidence. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2016: 949 p.
81. Mayer D. Essential evidence-based medicine. 2nd ed. Cambridge University Press; 2010: 442 p. Available at: <https://www.yumpu.com/en/document/read/56834431/dan-mayer-essential-evidence-based-medicine> (accessed 15.03.2021).
82. Morabia A. The controversial controversy of a passionate controversialist. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55 (12): 1207–13. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00526-7](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00526-7).
83. Piantadosi S. Clinical trials: a methodologic perspective. 2nd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2005: 687 p.
84. Sackett D.L., Haynes R.B., Gibson E.S., et al. Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet*. 1975; 1 (7918): 1205–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92192-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92192-3).
85. Hill A.B. Reflections on the controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 1966; 25 (2): 107–13. <https://doi.org/10.1136/ard.25.2.107>.
86. Guyatt G., Sackett D., Adachi J., et al. A clinician's guide for conducting randomized trials in individual patients. *CMAJ*. 1988; 139 (6): 497–503.
87. Shavelson R.J., Towne L. (Eds.) National Research Council. Committee on Scientific Principles for Educational Research. Scientific research in education. Washington, DC: National Academy Press; 2002: 204 p. <https://doi.org/10.17226/10236>.
88. Brass C.T., Nunez-Neto B., Williams E.D. Congress and program evaluation: an overview of randomized controlled trials (RCTs) and related issues. CRS Report for Congress. Order Code RL33301. Congressional Research Service. The Library of Congress; 2006. Available at: <https://www.everycrsreport.com/reports/RL33301.html> (accessed 15.03.2021).
89. Bloom H.S. The core analytics of randomized experiments for social research. In: Alasuutari P., Bickman L., Brannen J. (Eds.) The SAGE handbook of social research methods. London, England: SAGE; 2008: 115–33. <https://dx.doi.org/10.4135/9781446212165>.
90. Stephenson J, Imrie J. Why do we need randomised controlled trials to assess behavioural interventions? *Brit. Med. J*. 1998. 316; (7131): 611–613. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7131.611>.
91. Ahmed I., Soares K.V., Seifas R., Adams C.E. Randomized controlled trials in Archives of General Psychiatry (1959–1995): a prevalence study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998; 55 (8): 754–5.
92. O' Cathain A. A practical guide qualitative research with randomized controlled trials. Oxford: Oxford University Press; 2018: 224 p.
93. Jones D.S., Podolsky S.H. The art of medicine. The history and fate of the gold standard. *Lancet*. 2015; 385 (9977): 1502–3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60742-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60742-5).
94. Feinstein A.R., Horwitz R.I. Double standards, scientific methods, and epidemiologic research. *N Engl J Med*. 1982; 307 (260): 1611–7. <https://doi.org/10.1056/NEJM198212233072604>.
95. Worrall J. Why randomize? Evidence and ethics in clinical trials. In: Gonzalez W.J., Alcolea J. (Eds.) Contemporary perspectives in philosophy and methodology of science. Netbiblo; 2006: 65–82.
96. Worrall J. Evidence: philosophy of science meets medicine. *J Eval Clin Pract*. 2010; 16 (2): 356–62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01400.x>.
97. Cartwright N. Are RCTs the gold standard? *Biosocieties*. 2007; 2 (1): 11–20. <https://doi.org/10.1017/S1745855207005029>.
98. Kaptchuk T.J. The double-blind, randomized, placebo-controlled trial: gold standard or golden calf? *J Clin Epidemiol*. 2001; 54 (6): 541–49. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00347-4](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00347-4).
99. Bondemark L., Ruf S. Randomized controlled trial: the gold standard or an unobtainable fallacy? *Eur J Orthod*. 2015; 37 (5): 57–61. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjv046>.
100. Bickman L., Reich S.M. Randomized controlled trials: a gold standard or gold plated? In: Christie C.A., Donaldson S.I., Mark M.M. (Eds.) Credible and actionable evidence: the foundation for rigorous and influential evaluations. 2nd ed. Los Angeles: SAGE Publ.; 2015: 83–113. <https://doi.org/10.4135/9781483385839.n7>.
101. Grossman J., Mackenzie F. The randomized controlled trial: gold standard, or merely standard? *Perspect Biol Med*. 2005; 48 (4): 516–34. <https://doi.org/10.1353/pbm.2005.0092>.
102. Bothwell L.E., Greene J.A., Podolsky S.H., Jones D.S. Assessing the gold standard — lessons from the history of RCTs. *N Engl J Med*. 2016; 374 (22): 2175–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMms1604593>.
103. Szklo M., Nieto F.J. Epidemiology. Beyond the Basics. 4th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2019: 577 p.
104. Rebrova O.Yu. Evidence-based medicine. Concept and practice. Osteoporosis and Bone Diseases. 2001; 3: 6 (in Russ.).
105. Howick J. The philosophy of evidence-based medicine. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011: 248 p.

106. Oprea. Parliament.uk. Hansard 1803–2005. HC. Deb 20 July 1987, vol. 120. cc. 183–8. Available at: <https://api.parliament.uk/historic-hansard/commons/1987/jul/20/oprea> (accessed 15.03.2021).
107. Last J.M. (Ed.) A dictionary of epidemiology. Oxford University Press; 2001.
108. Lilienfeld D.E. Definitions of epidemiology. *Am J Epidemiol*. 1978; 107 (2): 87–90. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112521>.
109. Susser M. Epidemiology in the United States after World War II: the evolution of technique. *Epidemiol Rev*. 1985; 7: 147–77. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036280>.
110. Porta M. (Ed.) A dictionary of epidemiology. 6th ed. New York: Oxford University Press; 2014: 344 p.
111. Katz D.L., Elmore J.G., Wild D.M.G., Lucan S.C. Jekel's epidemiology, biostatistics, preventive medicine, and public health. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2014: 453 p.
112. Ahlbom A., Norell S. Introduction to modern epidemiology. 1st ed. Chestnut Hill, MA: Epidemiologic Resources; 1984.
113. Bruce N., Pope D., Stanistreet D. Quantitative methods for health research. A practical interactive guide to epidemiology and statistics. 2nd ed. Oxford: John Wiley & Sons; 2019: 545 p.
114. MacMahon B., Pugh T.F., Ipsen J. Epidemiologic methods. Boston: Little, Brown; 1960: 302 p.
115. MacMahon B., Pugh T.F. Epidemiology: principles and methods. Boston: Little, Brown & Co.; 1970: 376 p.
116. Taylor I. Epidemiology 1866–1966. *Public Health*. 1967; 82; (1): 31–7. [https://doi.org/10.1016/s0033-3506\(67\)80063-5](https://doi.org/10.1016/s0033-3506(67)80063-5).
117. Morris J.N. Uses of epidemiology. *Br Med J*. 1955; 2 (4936): 395–401. Reprint: *Int J Epidemiol*. 2007; 36 (6): 1165–72. <https://doi.org/10.1093/ije/dym227>.
118. Grimes D.A. Clinical research in ancient Babylon: methodologic insights from the book of Daniel. *Obstet Gynecol*. 1995; 86 (6): 1031–4. [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00276-W](https://doi.org/10.1016/0029-7844(95)00276-W).
119. Sankaranarayanan K. Estimation of genetic risks of exposure to ionizing radiation: status in the year 2000. *Radiation Biology. Radioecology*. 2000; 40 (5): 621–6.
120. UNSCEAR 2001. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex “Hereditary effects of radiation”. United Nations. New York. 2001. Available at: <https://www.unscear.org/unscear/publications.html> (accessed 15.03.2021).
121. Schneider D., Lilienfeld D.E. (Eds.) Lilienfeld's Foundations of Epidemiology. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2015: 333 p.
122. Vlasov V.V. Epidemiology: a textbook. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2006: 464 p. (in Russ.)
123. Okasha S. Experiment, observation, and the confirmation of laws. *Analysis*. 2011; 71 (2): 222–32. <https://doi.org/10.1093/analys/anr014>.
124. Hofmann B., Holm S., Iversen J.G. Philosophy of Science. In: Laake P., Benestad H.B., Olsen B.R. (Eds.) Research methodology in the medical and biological sciences. London etc.: Academic Press, Elsevier; 2007: 1–32.
125. Susser M. The logic of Sir Karl Popper and the practice of epidemiology. *Am J Epidemiol*. 1986; 124 (5): 711–8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114446>.
126. Hume D. Essays: in 2 vol. 2nd ed. Vol. 1. Moscow: Mysl'; 1996: 733 p. (in Russ.)
127. Rothman K.J. Inferring causal connection – habit, faith or logic? In: Rothman K.J. (Ed.) Causal inference. Mass., USA: Epidemiology Resources Inc.; 1988: 3–12.
128. Popper K.R. The logic of scientific discovery. London and New York: Routledge Classics; 2002: 513 p.
129. Rothman K.J., Greenland S., Poole C., Lash T.L. Causation and causal inference. In: Rothman K.J., Greenland S., Lash T.L. (Eds.) Modern epidemiology. 3rd ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer; 2008: 5–31.
130. Van den Broeck J., Brestoff J.R. (Eds.) Epidemiology: principles and practical guidelines. Dordrecht: Springer; 2013: 621 p.
131. Maldonado G., Greenland S. Estimating causal effects. *Int J Epidemiol*. 2002; 31 (2): 422–9. <https://doi.org/10.1093/intjpid/31.2.422>.
132. Guyatt G.H., Keller J.L., Jaeschke R., et al. The N-of-1 randomized controlled trial: clinical usefulness. Our three-year experience. *Ann Intern Med*. 1990; 112: 293–9.
133. Weed D.L. Epidemiologic evidence and causal inference. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000; 14 (4): 797–807. [https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70312-9](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70312-9).
134. Vandembroucke J.P. What is the best evidence for determining harms of medical treatment? *CMAJ*. 2006; 174 (5): 645–6. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051484>.
135. Glasziou P., Chalmers I., Rawlins M., McCulloch P. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *Brit Med J*. 2007; 334(7589):349–51. <https://doi.org/10.1136/bmj.39070.527986.68>.
136. Rimm A.A., Bortin M. Clinical trials as a religion. *Biomedicine*. 1978; 28 (Spec No): 60–3.
137. Favalaro R.G. Critical analysis of coronary artery bypass graft surgery: a 30-year journey. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31 (4 Suppl B): 1B–63B. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00559-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00559-7).
138. Olsen J., Greene N., Saracci R., Trichopoulos D. (Eds.) Teaching epidemiology. A guide for teachers in epidemiology, public health, and clinical medicine. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2015: 555 p.
139. Feinstein A.R. Clinical epidemiology. I. The populational experiments of nature and of man in human illness. *Ann Intern Med*. 1968; 69 (4): 807–20. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-69-4-807>.
140. Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H. Clinical epidemiology: the essentials. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1996: 276 p.
141. Sackett D.L. Clinical epidemiology. What, who, and whither. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55 (12): 1161–6. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00521-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00521-8).
142. Bonita R., Beaglehole R., Kjellstrom T. Basic epidemiology. 2nd ed. World Health Organization; 2006: 212 p.
143. Saracci R. Epidemiology. A very short introduction. New York: Oxford University Press, Inc.; 2010: 171 p.
144. Holmes L.J. Applied epidemiologic principles and concepts. Clinicians' guide to study design and conduct. New York: Taylor & Francis; 2018: 316 p.
145. Kincaid H. Causal modelling, mechanism, and probability in epidemiology. In: Illari P.M., Russo F., Williamson J. (Eds.) Causality in the sciences. New York: Oxford University Press; 2011: 20 p. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199574131.003.0004>.
146. Bhopal R.S. Concepts of epidemiology: integrated the ideas, theories, principles and methods of epidemiology. 3rd ed. Oxford: University Press; 2016: 442 p.
147. Coughlin S.S. Causal inference and scientific paradigms in epidemiology. Bentham E-book; 2010: 70 p. <https://doi.org/10.2174/97816080518161100101>.
148. Lagiou P., Adami H.O., Trichopoulos D. Causality in cancer epidemiology. *Eur J Epidemiol*. 2005; 20 (7): 565–74. <https://doi.org/10.1007/s10654-005-7968-y>.
149. Karhausen L.R. The poverty of Popperian epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1995; 24 (5): 869–74. <https://doi.org/10.1093/ije/24.5.869>.
150. Susser M. Falsification, verification and causal inference in epidemiology: reconsiderations in the light of sir Karl Popper's philosophy. In: Rothman K.J. (Ed.) Causal inference. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources; 1988: 33–57.
151. Jacobsen M. Inference in epidemiology. In: Rothman K.J. (Ed.) Causal inference. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources; 1988: 105–17.
152. Buck C. Popper's philosophy for epidemiologists. *Int J Epidemiol*. 1975; 4 (3): 159–68. <https://doi.org/10.1093/ije/4.3.159>.



153. Frost W.H. Risk of persons in familial contact with pulmonary tuberculosis. *Am J Public Health Nations Health*. 1933; 23 (5): 426–32. <https://doi.org/10.2105/ajph.23.5.426>.
154. Doll R. Cohort studies: history of the method. I. Prospective cohort studies. *Soz Pravntivmed*. 2001; 46 (2): 75–86. <https://doi.org/10.1007/bf01299724>.
155. Frost W.H. Snow on cholera: being a reprint of two papers by John Snow, M.D. together with a biographical memoir by B.W. Richardson and an introduction by Wade Hampton Frost, M.D. The Commonwealth Fund. New York; 1936: 15.
156. Labarthe D.M., Stallones R.A. Epidemiologic inference. In: Rothman K.J. (Ed.) Causal Inference. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources; 1988: 119–29.
157. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. New York; 2008: 17–322. Available at: <https://www.unscear.org/unscear/publications.html> (accessed 15.03.2021).
158. Webb P., Bain C. Essential epidemiology. An introduction for students and health professionals. 2nd ed. Cambridge etc.: Cambridge University Press; 2011: 445 p.
159. Merrill R.M. Introduction to epidemiology. 7th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2017: 339 p.
160. Koterov A.N., Biryukov A.P. Role of radiobiology for radiation epidemiology using for radiation protection. *Int J Low Radiation (Paris)*. 2010; 7 (6): 473–99. <https://doi.org/10.1504/IJLR.2010.037670>.
161. Maclure M. Popperian refutation in epidemiology. *Am J Epidemiol*. 1985; 121 (3): 343–50. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114005>.
162. Parascandola M. Epidemiology: second-rate science? *Public Health Rep*. 1998; 113 (4): 312–20.
163. Rothman K.J. What is causation. In: Rothman K.J. (Ed.) Epidemiology, an introduction. New York: Oxford University Press; 2002: 8–24.
164. Venables K.M. (Ed.) Current topics in occupational epidemiology. New York: Oxford University Press; 2013: 270 p.
165. Susser M., Stein Z. Eras in epidemiology: the evolution of ideas. New York: Oxford University Press; 2009: 368 p.
166. Pokrovskiy V.I., Briko N.I. (Ed.) General epidemiology with the basics of evidence-based medicine: a guide to practical exercises. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2012: 496 c. (in Russ.)
167. Gregg M.B. (Ed.) Field epidemiology. 3rd ed. Oxford University Press; 2008: 572 p.
168. Paul J.R. President's address clinical epidemiology. *J Clin Invest*. 1938; 17 (5): 539–41. <https://doi.org/10.1172/JCI100978>.
169. Louis P.C.A. Researches on the effects of bloodletting in some inflammatory diseases and on the influence of tartaric antimony and vesication in pneumonitis. Boston: Hilliard & Gray; 1836: 208 p.
170. Sackett D.L., Winkelstein W. Jr. The relationship between cigarette usage and aortic atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 1967; 86 (1): 264–70. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120731>.
171. Sackett D.L. Clinical epidemiology. *Am J Epidemiol*. 1969; 89 (2): 125–8. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120921>.
172. Feinstein A.R. Clinical judgement. Baltimore: Williams & Wilkins; 1967: 414 p.
173. Briko N.I., Polibin R.V., Mindlina A.Ya. Clinical epidemiology: history of formation and prospects of development. *Medical Almanac*. 2012; (3): 28–31 (in Russ.).
174. Parfrey P.S., Barrett B.J. (Eds.) Clinical epidemiology. Practice and methods. 2nd ed. New York: Humana Press; 2015: 533 p.
175. Strom B.L. (Ed.) Pharmacoepidemiology. 3rd ed. Baffins Lane, Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.; 2000: 858 p.
176. Worrall J. Evidence in medicine. *Compass*. 2007; 2 (6): 981–1022. <https://doi.org/10.1111/j.1747-9991.2007.00106.x>.
177. Krauss A. Why all randomised controlled trials produce biased results. *Ann Med*. 2018; 50 (4): 312–22. <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1453233>.
178. Wartolowska K., Beard D.J., Carr A.J. The use of placebos in controlled trials of surgical interventions: a brief history. *J R Soc Med*. 2018; 111 (5): 177–82. <https://doi.org/10.1177/0141076818769833>.
179. Charlton B.G. The Zombie science of evidence-based medicine: a personal retrospective. A commentary on Djulbegovic, B., Guyatt, G.H. & Ashcroft, R.E. (2009). Cancer Control, 16, 158–168. *J Eval Clin Pract*. 2009; 15 (60): 930–4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2009.01267.x>.
180. Guyatt G., Cairns J., Churchill D., et al. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *J Am Med Assoc*. 1992; 268 (17): 2420–5. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03490170092032>.
181. Guyatt G.H. Evidence-based medicine. *ACP J Club*. 1991; 114 (2): A16.
182. Oxman A.D., Sackett D.L., Guyatt G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The evidence-based medicine working group. *J Am Med Assoc*. 1993; 270 (17): 2093–5. <https://doi.org/10.1001/jama.281.21.2029>.
183. Greenhalgh T. How to read a paper: the basics of evidence based medicine. 1st ed. BMJ Books; 1997: 196 p.
184. Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A., et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Brit Med J*. 1996; 312 (7023): 71–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7023.71>.
185. Straus S.E., Glasziou P., Richardson W.S., et al. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. 5th ed. Edinburgh, etc.: Elsevier; 2019: 406 p.
186. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *Can Med Assoc J*. 1979; 121 (9): 1193–254.
187. Andreeva N.S., Rebrova O.Y., Zorin N.A. et al. Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the soundness of guidelines: comparison and prospects for unification. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2012; 4: 10–24 (in Russ.).
188. Vandembroucke J.P. Observational research, randomised trials, and two views of medical science. *PLoS Med*. 2008; 5 (3): e67. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050067>.
189. Sturmberg J.P. Evidence-based medicine – not a panacea for the problems of a complex adaptive world. *J Eval Clin Pract*. 2019; 25 (5): 706–16. <https://doi.org/10.1111/jep.13122>.
190. Kuhn T.S. Objectivity, value judgment, and theory choice. In: Kuhn T.S. (Ed.) The Essential tension. Chicago: University Chicago Press; 1977: 320–43 (in Russ.).
191. Scheutz F., Poulsen S. Determining causation in epidemiology. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1999; 27 (3): 161–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1999.tb02006.x>.
192. Baker G. An essay concerning the cause of the endemial colic of Devonshire. London: Printed by J. Hughes; 1767 (reprint: New York: Delta Omega Society; 1958).
193. Guy W.A. Contributions to the knowledge of the influence of employments upon health. *J Roy Stat Soc*. 1843; 6: 197–211.
194. Vineis P. History of bias. *Soz Pravntivmed*. 2002; 47 (3): 156–61. <https://doi.org/10.1007/bf01591887>.
195. Lane-Clayton J.E. A further report on cancer of the breast, with special reference to its associated antecedent conditions. Reports on Public Health and Medical Subjects No. 32. Ministry of Health. London: Published by His Majesty's Stationary Office; 1926.
196. Paneth N., Susser E., Susser M. Origins and early development of the case-control study: part 2. The case-control study from Lane-Clayton to 1950. *Soz Pravntivmed*. 2002; 47 (6): 359–65. <https://doi.org/10.1007/s000380200003>.
197. Doll R., Hill A.B. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J*. 1954; 1 (4877): 1451–5. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4877.1451>.
198. Doll R., Hill A.B. Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors. *Br Med J*. 1964; 1 (5395): 1399–410.

<https://doi.org/10.1136/bmj.1.5396.1460>.

199. Senn S.J. Falsificationism and the clinical trials. *Stat Med.* 1991; 10 (11): 1679–92. <https://doi.org/10.1002/sim.4780101106>.

200. Bonell C., Moore G., Warren E., Moore L. Are randomised controlled trials positivist? Reviewing the social science and philosophy literature to assess positivist tendencies of trials of social interventions in public health and health services. *Trials.* 2018; 19 (1): 238. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2589-4>.

201. Rothman K.J. (Ed.) Causal inference. Mass., USA: Epidemiology Resources Inc.; 1988: 207 p.

202. Boice J.D. Jr. Ionizing radiation. In: Schottenfeld D., Fraumeni J.F. (Eds.) Schottenfeld and Fraumeni cancer epidemiology and prevention. 3rd ed. New York: Oxford University Press: 2006: 259–93.

203. Susser M. Rational science versus a system of logic. In: Rothman K.J. (Ed.) Causal inference. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources; 1988: 189–99.

#### Сведения об авторах

*Котеров Алексей Николаевич* – д.б.н., заведующий лабораторией отдела радиационной эпидемиологии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8700-7624>; РИНЦ SPIN-код: 1493-2530.

*Тихонова Ольга Александровна* – к.м.н., заведующая лабораторией мультидисциплинарных клинических исследований ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2255-4667>; РИНЦ SPIN-код: 5904-4013.

*Ушенкова Лилия Николаевна* – к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела радиационной эпидемиологии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8486-8007>; РИНЦ SPIN-код: 1289-9679.

*Бирюков Александр Петрович* – д.м.н., профессор, заведующий отделом радиационной эпидемиологии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2165-6984>; РИНЦ SPIN-код: 5690-5212.

#### About the authors

*Aleksey N. Koterov* – Dr. Biol. Sc., Head of Laboratory, Department of Radiation Epidemiology, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8700-7624>; RSCI SPIN-code: 1493-2530.

*Olga A. Tikhonova* – MD, PhD, Head of Laboratory of Multidisciplinary Clinical Studies, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2255-4667>; RSCI SPIN-code: 5904-4013.

*Liliya N. Ushenkova* – PhD (Biol.), Leading Researcher, Department of Radiation Epidemiology, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8486-8007>; RSCI SPIN-code: 1289-9679.

*Aleksander P. Biryukov* – Dr. Med. Sc., Professor, Head of Department of Radiation Epidemiology, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2165-6984>; RSCI SPIN-code: 5690-5212.