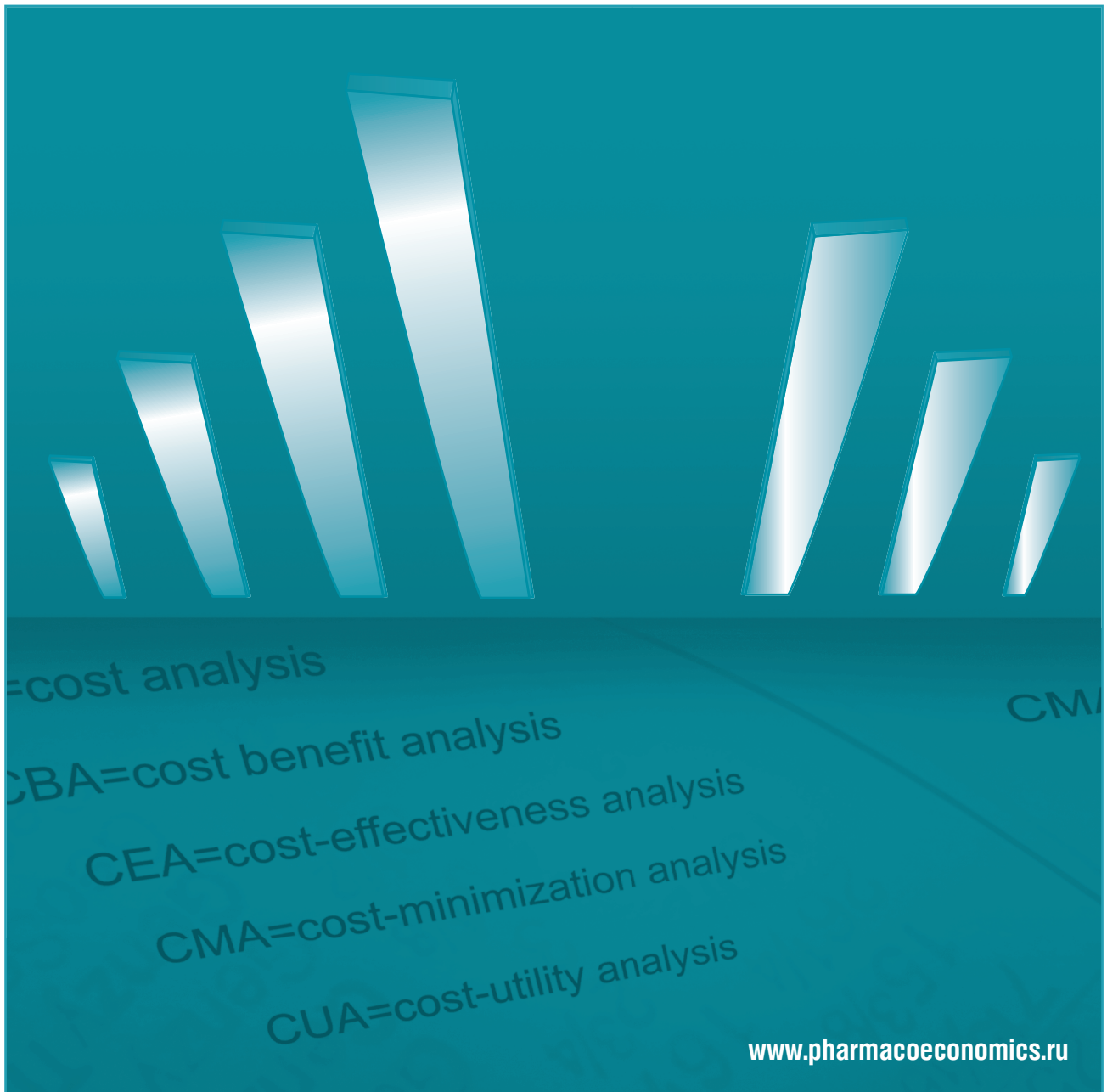


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2021 Vol. 14 No. 4

№4

Том 14

2021



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.091>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

История контролируемых испытаний в медицине: реальные приоритеты малоизвестны. Сообщение 3. Квазирандомизированные и рандомизированные испытания на людях и животных

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 имени 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

РЕЗЮМЕ

Обзор из трех сообщений посвящен историческому развитию клинических испытаний, контролируемых испытаний (англ. controlled trials, CT) и рандомизированных контролируемых испытаний (англ. randomized controlled trials, RCT), а также включению этих подходов в дисциплины, связанные со здоровьем (медицина и эпидемиология). В Сообщении 3 представлены сводки данных по историческим хроновехам (идеи и исследования) для квазирандомизированных CT (распределение путем чередования – ‘alternate allocation’; 88 хроновех) и RCT (37 хроновех). Обнаружено, что, хотя идеи обоих дизайнов уходят в прошлое (от A. Lesassier Hamilton (1816 г.) и J.B. Van Helmont (1648 г.) соответственно), основная часть испытаний выполнена в XX в., когда оба дизайна существовали параллельно. В целом чередование использовалось почти втрое дольше, чем рандомизация.

Анализ источников показал, что первым RCT в медицине является работа D. Colebrook 1925 г. (Великобритания), а первым близким к современному RCT с рандомизацией по таблице случайных чисел – испытание J.A. Bell 1941 г. (США). Называемое часто «новой эрой в CT» и «началом RCT» исследование эффектов стрептомицина при туберкулезе в 1946–1948 гг., дизайн которого разработан в т.ч. A.V. Hill, является только 13-м известным RCT, только 9-м в медицине и только 2-м с современной рандомизацией. Обнаружены другие факты недостаточного отражения приоритетов и реальной истории CT/RCT в зарубежных и отечественных публикациях, включая десятки западных пособий по эпидемиологии и доказательной медицине последних десятилетий. Истинные приоритеты нередко опускаются, а наиболее часто встречающиеся упоминания по истории CT (по нарастающей) – это опыт пророка Даниила, опыт хирурга J. Lind и определение эффекта стрептомицина при туберкулезе в 1946–1948 гг.

На основе поиска в PubMed/MEDLINE представлена сводка данных по числу CT с чередованием и RCT за период 1960–1990 гг. и до 2020 г. В первом случае обнаружены единичные публикации, но важен сам факт доживания дизайна чередованием до наших дней. Для RCT начиная с 1990-х гг. выявлено увеличение числа работ (до десятков тысяч в год). Приведены данные для общего количества выполненных RCT по странам, континентам и частям света на 2020 г. По вычисленному индексу отношения числа RCT к удельному количеству врачей (на 100 тыс. населения) среди 45 стран Евразии (от Франции до Таджикистана) Россия занимает 12-е место. Обзор из трех сообщений, выполненный с учетом оригиналов почти всех публикаций с конца XIX в. и включающий необходимые ссылки и цитаты, может послужить справочно-сверочным руководством по историческому развитию CT и смежным вопросам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

История экспериментальной медицины, клинические испытания, распределение чередованием, квазирандомизированные и рандомизированные контролируемые испытания.

Статья поступила: 14.04.2021 г.; **в доработанном виде:** 17.09.2021 г.; **принята к печати:** 11.11.2021 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., Бiryukov А.П. История контролируемых испытаний в медицине: реальные приоритеты малоизвестны. *Сообщение 3. Квазирандомизированные и рандомизированные испытания на людях и животных. ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021; 14 (4): 593–631. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.091>.

History of controlled trials in medicine: real priorities are little-known. Report 3. Quasi-randomized and randomized trials in humans and animals

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: govorilga@inbox.ru

SUMMARY

The three-report review is aimed to describe the historical development of clinical trials, controlled trials (CT) and randomized controlled trials (RCT), and the inclusion of these approaches in health-related disciplines (Medicine and Epidemiology). Report 3 summarizes historical milestones (ideas and studies) for quasi-randomized CT ('alternate allocation'; 88 milestones) and RCT (37 milestones). It was found that although the ideas of both designs are a thing of the past (from A. Lesassier Hamilton (1816) and J.B. Van Helmont (1648), respectively), the bulk of the tests were carried out in the 20th century, when both designs existed in parallel. Overall, the alternate allocation was used nearly three times longer than randomization.

Analysis of the sources showed that the first RCT in medicine was the work of D. Colebrook, 1925 (Great Britain), and the first close to the modern RCT, including randomization according to the table of random numbers, was J.A. Bell, 1941 (USA). Often referred to as the 'new era in CT' and 'the origine of RCT', a study of the effects of streptomycin on tuberculosis in 1946–1948, which was also designed by A.B. Hill is only 13th known RCT, only 9th RCT in medicine and only the 2nd with modern randomization. Other facts of insufficient reflection of the priorities and real history of CT/RCT in West and Russian publications were found, including dozens of Western textbooks on epidemiology and evidence-based medicine of recent decades. True priorities are often omitted, and the most frequent references to the history of CT (progressively) are the experience of the prophet Daniel, the experience of the surgeon J. Lind, and the study on the effect of streptomycin on tuberculosis in 1946–1948.

Based on a PubMed/MEDLINE search, a summary of alternate allocation CT, and RCT for the period 1960–1990 to 2020 is provided. In the first case, single publications were found, but the fact that design with alternation survives to this day is important. For RCT, since 1990s, an increase in the number of papers (up to tens of thousands per year) has been revealed. The data are given for the total number of RCTs performed by countries, continents and parts of the world for 2020. According to the calculated index of the ratio of the number of RCTs to the specific number of doctors (per 100,000 population) among 45 countries of Eurasia (from France to Tajikistan), Russia ranks 12th.

A three-report review based on the originals of nearly all publications from the late 19th century and including the necessary references and citations can serve as a reference guide to the historical development of CT and related topics.

KEYWORDS

History of experimental medicine, clinical trials, alternate allocation, quasi-randomized and randomized controlled trials.

Received: 14.04.2021; **in the revised form:** 17.09.2021; **accepted:** 11.11.2021

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 3. Quasi-randomized and randomized trials in humans and animals. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология / ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021; 14 (4): 593–631 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.091>.

1. ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Представленное исследование, состоящее из трех сообщений, посвящено истории развития контролируемых испытаний (англ. controlled trial, CT) и рандомизированных контролируемых испы-

таний (англ. randomized controlled trials, RCT) в медицине, включая доказательную медицину (англ. evidence-based medicine, EBM), и эпидемиологии. В Сообщении 1 были рассмотрены вопросы терминологии применительно к CT и RCT, истоки затрагиваемых понятий и актуальных по теме направлений — эпидемиологии,

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ По истории контролируемых испытаний (СТ) 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 хронологии и приоритеты по истории СТ и RCT в обзорах, пособиях и учебном материале ныне не всегда соответствуют реальности
- ▶ В русскоязычных источниках представлены только ключевые вехи по истории СТ и RCT и имеются ошибки. Про исследования дизайна СТ путем чередования (квазирандомизация, псевдорандомизация) данные практически отсутствуют

Что нового дает статья?

- ▶ На основе оригиналов публикаций с XIX в., обзоров, JLL, пособий и диссертаций выполнен систематический обзор по истории СТ и RCT: эксперименты без алгоритма деления на «контроль» и «опыт», с чередованием (квазирандомизация) и рандомизацией (RCT)
- ▶ В наиболее полном и систематическом виде изложена история СТ квазирандомизированного (путем чередования) и рандомизированного (RCT) дизайнов
- ▶ Обнаружено, что реальные исторические хронологии становления СТ и RCT не совпадают с названными в большинстве обзоров и пособий; первое RCT следует относить к 1925 г., а не к испытанию эффектов стрептомицина при туберкулезе в 1946–1948 гг.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Наличие в мире до настоящего времени всех трех типов дизайна СТ (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
- ▶ Представление истинных исторических хронологий формирования СТ и RCT должно послужить базой для исправления неточностей в учебных пособиях по эпидемиологии и доказательной медицине

Highlights

What is already known about the 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 online 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
- ▶ In Russian sources, only key milestones are presented and there are mistakes in history of CT and RCT. There are practically no data on CT design by alternation (quasi-randomization, pseudo-randomization)

What are the new findings?

- ▶ Based on original publications dated from 19th century, reviews, JLL, guidelines, and dissertations, a systematic review on the history of CT and RCT was performed: experiments without algorithm of division into the control and test groups, with alternate allocation (quasi-randomization) and randomization (RCT)
- ▶ The history of CT quasi-randomized (by alternate allocation) and randomized (RCT) designs is presented in the most complete and systematic way
- ▶ It was found that the real historical milestones of CT and RCT do not coincide with those named in most sources; the first RCT should be attributed to 1925, and not to the trial of the effects of streptomycin on tuberculosis in 1946–1948

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

- ▶ The presence of all three types of CT design (including the lack of randomization and alternate allocation) can expand the possibilities to conduct socially required trials in extreme conditions different from true RCT, which for some reasons are impossible
- ▶ The presentation of the true historical milestones of the formation of CT and RCT should serve as a basis for correcting inaccuracies in educational textbooks on epidemiology and evidence-based medicine

клинической эпидемиологии и EBM. Исследовались также научно-философские, понятийные и исторические аспекты этих дисциплин, предусматривающих СТ и RCT [1].

В Сообщении 2 была приведена характеристика информационной базы, которая использовалась при выполнении обзора: как известной библиотеки James Lind Library (JLL), так и сформированной нами базы источников по теме, оказавшейся почти полностью англоязычной (среди более чем 260 источников только 9 принадлежат русскоязычным авторам, не считая 2 работ по истории плацебо) [2].

Предметом исследования Сообщения 2 являлись СТ как таковые, без попыток рандомизации и даже квазирандомизации путем чередования. Сформированная наиболее полная тематическая подборка по нерандомизированным СТ включила исследования от полумифического китайского императора Shen Nung (2373 г. до н.э.) и пророка Даниила (VI в. до н.э.) до прививки БЦЖ детям канадских индейцев (1941–1949 гг.). Поиск в PubMed/MEDLINE продемонстрировал, что подобные, считающиеся неприемлемыми, в частности в Cochrane Reviews [3]¹ (примечания представлены после основного текста), работы дожили до нашего времени, и их частота за год характеризуется повышающимся трендом (до 40 статей в 2019 г.) [2].

В Сообщении 3, вновь на основе сформированной базы источников, проведен исторический анализ СТ с дизайнами, предусматривающими квази- и истинную рандомизацию (т.е. распределе-

ние чередованием и RCT). Обнаружены значительные пробелы и даже некорректности в плане приоритетов для канонизированных хронологий (этапов) в пособиях, обзорах и образовательных публикациях на данную тему.

Приводятся также данные по RCT на экспериментальных животных.

2. НЕОБХОДИМОСТЬ ИСТИННОЙ РАНДОМИЗАЦИИ ПРИ СТ / THE NEED FOR TRUE RANDOMIZATION IN CT

Идеальной целью рандомизации ('random allocation') является создание экспериментальных групп, которые во всех отношениях эквивалентны, за исключением изучаемого вмешательства [4] (как животные в лаборатории). Это предполагает также устранение влияния неизвестных (и неопределимых в принципе) вмешивающихся факторов (конфаундеров) [5]. Но данная цель недостижима в клинике (где выборки ограничены) в связи с очевидной генетической и социально-физиологической гетерогенностью популяции человека, в отличие, например, от линейных животных [6].

На рисунке 1 представлено влияние генетического разнообразия на эффект вмешательства. Из сравнения кривых видно, что в случае беспородных мышей чувствительность к облучению широко «размазана» по дозовой шкале. Т.е. как для весьма малых доз находятся особи, которые их не переносят, так и для весьма больших доз – которые их переносят. Напротив, для линейных,

инбредных животных кривая зависимости от дозы воздействия лежит в узком диапазоне, поскольку эти особи однородны. Эффект более гомогенен.

Добиться второй ситуации с людьми на практике невозможно, поэтому реальная цель рандомизации – предотвращение потенциальных смещений (англ. bias) со стороны исследователей, заключающихся в их влиянии на распределение участников по различным группам. Когда подопытные распределяются рандомизированно, причем без участия человека, решения о назначении терапии выводятся из-под контроля исследователей [9].

Насколько могут влиять на такое назначение лица, координирующие и выполняющие в клинике конкретные манипуляции? В работе K.F. Schulz (1995 г.) [10] было проведено анонимное анкетирование триалистов ('trialists' [11], т.е. выполняющие испытания), из которого следовало, что угадывание распределения, подделка назначений, просвечивание конвертов с их номерами, взламывание компьютерных баз с файлами распределения и прочее в этом роде оказалось обычной практикой. В 2002 г. все это было еще раз рассмотрено в журнале Lancet, причем авторы относят данные явления к «любопытности человеческой природы» [11].

Называют и еще причины необходимости настоящей рандомизации, начиная с применения статистического сравнения Фишера на основе случайных (равновероятных) выборок [12], но это более из теоретической области.

Как сказано в пособии по СТ [13], в настоящее время единственным признанным и одобренным методом рандомизации является использование компьютерных кодов. Компьютерная программа на основании таблицы случайных чисел генерирует последовательность распределения пациентов по группам, что происходит далеко от исследовательского подразделения, и отгадать алгоритм невозможно (потому что алгоритма нет).

Забегая вперед, можно отметить, что впервые рандомизация с использованием таблицы случайных чисел была проведена в 1941 г. Joseph A. Bell (США) [14] и только потом, в 1946–

1948 гг., – под эгидой Совета по медицинским исследованиям Великобритании (Medical Research Council, MRC) [15, 16] (см. также в Сообщении 1 [1]).

3. КВАЗИРАНДОМИЗАЦИЯ: РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЧЕРЕДОВАНИЕМ / QUASI-RANDOMIZATION: ALTERNATE ALLOCATION

3.1. Терминология / Terminology

'Quasi-randomised', 'quasirandomised', 'quasi randomized', 'quasi-random', 'quasirandom', 'quasi-experiments'. Это разнообразие можно встретить в англоязычной литературе. Синоним – 'pseudo-randomisation' [17] («псевдорандомизированные» [18]).

Распределение чередованием: 'alternate allocation' [19] (самое распространенное название), 'allocation by alternation' [20], 'alternating assignments' [21] или просто 'alternation' [19, 22]. Редко – 'rotation' [21, 22].

3.2. Способы чередования при назначении пациентов / Alternation methods for patients' appointment

Выделяют следующие способы чередования:

- простое чередование [23–25] (см. ниже);
- по дню месяца (четный/нечетный), месяцу или году поступления в клинику [5, 9, 24, 26];
- по дню недели поступления (понедельник – воскресенье, через один день и пр.) [24, 25];
- по дате рождения (четная/нечетная) [5, 24–27];
- по номеру больницы (четная/нечетная последняя цифра) [5, 24–27];
- сложная система из даты и часа госпитализации [28];
- сложная система для групп из букв с последующей ротацией (исследователи, однако, запутались сами) [29].

3.3. Недостатки / Limitations

В примечании 10 Сообщения 1 [1] мы приводили критику распределения путем чередования Austin Bradford Hill (1897–1991, Великобритания) из 6-го издания Principles of Medical Statistics (1955 г.) в русском переводе [30]. До сих пор нам не встретилось объяснений полнее. Кратко: «...если включение или невключение больного в испытание зависит от оценки его состояния или если клиницист, производящий эту оценку, знает, к какой группе будет отнесен данный больной. Зная это, он вольно или невольно может предвзято относиться к решению вопроса о принятии больного 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» [30].

В работе [31] отмечается, что не только чередование, алгоритм которого известен персоналу, но даже попытки рандомизации путем жребия – монетой или игральными костями, несет в себе риск подделки, поскольку может возникнуть искушение *переделать* процедуру так, чтобы она подходила к «нужному» пациенту.

Выше уже говорилось о «любопытности» триалистов [11], которые могут подделывать назначения, просвечивать конверты с их номерами и, ночью, осуществлять попытки взломать базы с файлами распределения. Последний пример приведен в [10, 11], правда, только со слов интервьюируемой, орудовавшей ранее, так сказать, в преступной группе с руководителем. Одной любопытностью, конечно, дело не исчерпывается – эти «недостатки человеческой природы» [11] обусловлены коррупцией от фарм-фирм, которая, судя по монографиям ведущих исследователей [32] и медицинских журналистов [33], ныне только нарастает.

Смертность, %
Mortality, %

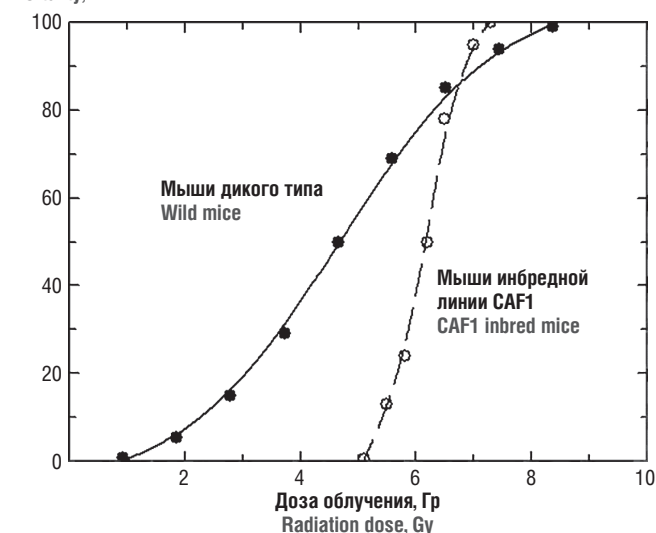


Рисунок 1. Влияние генетического разнообразия на эффект вмешательства: 30-дневная смертность беспородных мышей (дикого типа) и мышей инбредной линии CAF1 после общего облучения. Кривые построены авторами (Statistica 10, StatSoft, США) и сведены воедино после оцифровки (GetData Graph Digitizer 2.26.0.20) оригинальных кривых из работ [7] и [8] соответственно

Figure 1. The influence of genetic diversity on the effect of intervention: 30-day mortality of random-bred (wild) mice and CAF1 inbred mice after total irradiation. The curves were constructed by authors (Statistica 10, StatSoft, USA) and put together after digitization (GetData Graph Digitizer 2.26.0.20) of the original curves from [7] and [8], respectively

В случаях же, приведенных в списке в подразделе 3.2, ничего криминального триалистам совершать не надо, поскольку априори все нужное уже известно. Здесь не рассматривается «ослепление» (маскировка), но алгоритмизированные способы распределения таковы, что они могут быть отгаданы, несмотря на «ослепление» [10, 11].

Тем не менее квазирандомизированное распределение пациентов при СТ – это значительный, прогрессивный этап перехода к истинной рандомизации [34, 35], и к нему шли, как уже указывалось в Сообщении 1 [1], в течение многих столетий.

4. О ПЕРВОМ ВОЗМОЖНОМ СТ С ЧЕРЕДОВАНИЕМ / ABOUT FIRST POSSIBLE ST WITH ALTERNATION

Из Сообщения 2 следовало, что СТ даже без квазирандомизации продолжают жить в наше время и использоваться [2]. Тем не менее идея о том, что для чистого медицинского эксперимента пациентов следует распределять на контрольную и опытную группы с помощью жребия (точнее, путем жребия определять статус уже сформированных двух групп), впервые по известным нам источникам была предложена в 1648 г. John Baptiste Van Helmont (Фламандия) [36]. Затем идея рандомизации повторялась в XVIII в. (1781 г.) [37], XIX в. (1836 г.) [38] и в первой четверти XX в. (1923 г.) [39, 40]. Относительно идеи чередования есть сразу такое исследование – возможно, проведенное спустя 168 лет после J.B. Van Helmont.

В 1816 г. военный хирург Alexander Lesassier Hamilton (1787–1839, Шотландия) сообщил в своей диссертации [41], что в прежнее время использовал чередование для создания параллельных групп сравнения в СТ по оценке эффекта кровопускания, проведенном им и еще двумя хирургами. В диссертации подчеркивалось (цит. по [42]), что больные солдаты принимались поочередно, так что у каждого хирурга получилась одна треть от всех, и содержали солдат потом в как можно более равных условиях. Сам A. Lesassier Hamilton и «мистер Anderson» «не использовали ланцет», в то время как третий хирург использовал. Первый потерял четырех, второй – двух, а у третьего умерли 35 пациентов [41, 42].

И все бы было понято однозначно, если бы не два момента. Во-первых, не имелось документальных свидетельств о подобном опыте, кроме приведенных самим A. Lesassier Hamilton в диссертации. Во-вторых, оказалось, что доктор A. Lesassier Hamilton отличался ветреностью и не отдавал долги. Были подняты документы по бракоразводному процессу, который затеяла его жена, нашлись также показания кредиторов, «многочисленных партнеров-женщин» [42, 43]. В общем мистер A. Lesassier Hamilton был вначале признан не настолько надежным, чтобы доверять его словам о первом в мире СТ квазирандомизированного дизайна [42]. Однако дальнейшее углубление в профессиональную жизнь указанного исследователя продемонстрировало его скрупулезность и пунктуальность: следуя строгому распорядку дня, он вел дневник, куда все записывал, включая подробные данные по каждому из пациентов, за которого он нес когда-либо ответственность. Кроме того, A. Lesassier Hamilton требовал, чтобы контролируемые им военные госпитали ежедневно к 7 ч утра представляли «выписки, билеты и журналы учета» больных и раненых. За административную работу он получал поощрения руководства [43]. Но в его подробных дневниках предательски отсутствовали упоминания за соответствующие даты о рассматриваемом СТ [42]. На этом целесообразно закончить, добавим только заключение из [42], согласно которому, даже если опыт

и был выдуман, сама правильная и оригинальная идея, включенная в диссертацию, явно должна была впечатлить диссертационный совет.

Следующая информация о чередовании согласно нашей базе источников появилась только в 1838 г., причем эти данные опубликованы исключительно в пособии по эпидемиологии от 2013 г. под редакцией J. Van den Broeck и J.R. Brestoff [44]. Первый автор (Нидерланды; другое написание – Vandenbroucke) – один из ведущих эпидемиологов мира, входит в актив Библиотеки Джеймса Линда (James Lind Library, JLL) (см. Сообщение 2 [2]). Нам не удалось найти никаких иных источников для приведенного факта, но, вероятно, можно поверить пособию издательства Springer в следующем: на научном конгрессе в Пизе в 1838 г. была выдвинута идея распределения чередованием ('alternating allocation' [44]) средств терапии как способа, позволяющего лучше показать превосходство новых методов лечения [44]. В JLL данных про конгресс в Пизе нет, хотя этот этап принципиален – вторая идея о распределении чередованием.

Впрочем, 1838 г. – уже слишком поздно: между ним и диссертацией A. Lesassier Hamilton лежит хроновеха «почти» RCT эффектов гомеопатии (1834–1835 гг.), а также идея о рандомизации P.C.A. Louis (1836 г.; см. о нем в Сообщении 1 [1]). Эти исследования рассмотрены ниже.

5. СВОДКА ДАННЫХ ПО СТ С ДИЗАЙНОМ, ПРЕДУСМАТРИВАЮЩИМ ЧЕРЕДОВАНИЕ / ST DATASET FOR ALTERNATION DESIGN

Как мы уже отмечали [2], распределение чередованием при СТ порой считают каким-то коротким эпизодом [34] или же вовсе не упоминают о нем, как почти во всех русскоязычных источниках по истории СТ или с разделами по этой истории [45–49]. Такая же картина наблюдается во множестве западных пособий по эпидемиологии² и даже в некоторых руководствах по RCT [50]. Тем не менее по длительности использования (с 1816 г. до наших дней) дизайн с чередованием далеко обходит RCT. Среди хроновех в нашей базе по истории СТ и RCT чередованию принадлежат 88, а RCT – 37 (вплоть до 1965 г.). На преобладание чередования в JLL обратили внимание I. Chalmers et al., в статье которых от 2012 г. [23] перечислены 16 стран, где проводились такие СТ. Указывалось, что JLL якобы содержит порядка 200 таких исследований [23]. Но, как мы уже указывали [2], поисковая система библиотеки – не самая лучшая. Во всяком случае нам на 'alternate allocation' столько найти не удалось, а то, что было найдено, вошло в нашу базу и хроновехи (14 записей, 36 статей).

Напомним также, что ошибочное отождествление распределения чередованием (квазирандомизация) и истинной рандомизации встречается и по сей день: в Сообщении 1 имеется соответствующая подборка источников из разных стран (1932–2019 гг.) [1].

В настоящей публикации мы можем привести все 88 хроновех по СТ с чередованием, но не можем указать все ссылки. Поэтому, за особыми исключениями (частично добавлены и ранее использованные источники), далее в **таблице 1** представлены только авторы, год и страна. Не всегда удалось идентифицировать даже полные имена авторов, хотя для почти всего материала с конца XIX в. имеются оригиналы публикаций. Странным образом в старых западных журналах часто приводились только инициалы. Но интересующиеся всегда найдут по фамилиям и именам/инициалам вкупе с годом издания исходные источники – если не в JLL и PubMed/MEDLINE, то через Google, добавив соответствующие ключевые слова. Дополняет таблицу **рисунок 2**.

Таблица 1 (начало). Сводные данные (хроновехи) по контролируемым испытаниям с использованием распределения чередованием

Table 1 (beginning). Summary of data (milestones) for controlled trials with the use of alternate allocation

Автор(ы) (год публикации), страна/город // Author(s) (year of publication), country/city	Год(ы) / Year(s)	Суть исследования или идеи / Summary of the study or idea
Alexander Lesassier Hamilton (1816), Шотландия Alexander Lesassier Hamilton (1816), Scotland	1816	Упоминание в диссертации чередования солдат при терапии кровопусканием. Реальность выполнения под вопросом [42, 43] It was mentioned in a dissertation that soldiers alternated during blood-letting therapy. Reality of the case is doubtful [42, 43]
Epidemiology... Под ред. J. Van den Broeck, J.R. Brestoff (2013) Epidemiology... Ed. by J. Van den Broeck, J.R. Brestoff (2013)	1838	Конгресс в Пизе: идея распределения чередованием для изучения превосходства новых препаратов. Единственный источник [44]. В JLL отсутствует Congress in Pisa: idea with alternate allocation to study the superiority of new drugs. The only publication [44]. Not found in JLL
Ignaz Philipp Semmelweis (1840–1846), Австро-Венгрия Ignaz Philipp Semmelweis (1840–1846), Austro-Hungary	1847	Дезинфекция рук при входе в родильное отделение. Случайное СТ: чередование рожениц при поступлении в две клиники Hand disinfection before entering a delivery ward. Random CT: alternation of pregnant women during admission to two clinics
Thomas Graham Balfour (1854), Великобритания Thomas Graham Balfour (1854), Great Britain	1854	Эффект белладонны при скарлатине [35] Beladonna effect in patients with scarlatina [35]
Oscar Wanscher (1877), Дания Oscar Wanscher (1877), Denmark		Диссертация: идея чередования при трахеотомии по поводу дифтерии [23, 51] Dissertation: idea of alternation in patients with tracheotomy for diphtheria
Thomas Keith (1878), Шотландия Thomas Keith (1878), Scotland	1878	Овариоэктомия по поводу сепсиса Ovariectomy for sepsis
Berkeley Hill (1879), Великобритания Berkeley Hill (1879), Great Britain	1878	Хирургия уретры Urethral surgery
Louis Pasteur (1881), Франция Louis Pasteur (1881), France	1894	Хирургия катаракты Cataract surgery
Soren Thorvald Sorensen (1896), Дания Soren Thorvald Sorensen (1896), Denmark	1896	Терапия антисывороткой дифтерии Therapy for diphtheria with antiserum
Joseph E. Winters (1896), США Joseph E. Winters (1896), USA	1896	Терапия антисывороткой дифтерии Therapy for diphtheria with antiserum
Povi Heiberg (1897), Дания Povi Heiberg (1897), Danmark	1897	Идея чередования («день госпитализации») для устранения статистических флуктуаций [51] Idea of alternation ('day of hospitalization') for removing statistical fluctuations [51]
Johannes Fibiger (1898), Дания Johannes Fibiger (1898), Denmark	1898	Терапия антисывороткой дифтерии. Наиболее известный пример чередования («день госпитализации»), часто принимаемый за пионерский [34, 51–53]. Неправомерно Therapy for diphtheria with antiserum. The most famous example of alternation ('day of hospitalization'), frequently acknowledged as pioneer [34, 51–53]. Illicit
Анонимный (1898), Франция Anonymous (1898), France	1898	Обработка хлором или антисывороткой при дифтерии [54] Treatment with chlorine or antiserum for diphtheria [54]
F.H. Williams (1899), США F.H. Williams (1899), USA	1899	Терапия шелушения кожи глицерином и H ₂ O ₂ при скарлатине Therapy for skin sloughing with glycerin and H ₂ O ₂ in patients with scarlatina
John Langton (1899), Великобритания John Langton (1899), Great Britain	1899	Хирургия грыжи у детей Hernia surgery in children
William H. Park (1900), США William H. Park (1900), USA	1900	Терапия антисывороткой дифтерии Therapy for diphtheria with antiserum
Angelo Celli (1900), Италия Angelo Celli (1900), Italy	1900	Чередование защищенных тюлевыми рамками и незащищенных от комаров домов вдоль железнодорожного пути при профилактике малярии Alternation of houses unprotected and protected with mosquito net frames that are located along railroads to prevent malaria
Nasarwanji Hormusji Choksy (1900), Британская Индия (см. [2]) Nasarwanji Hormusji Choksy (1900), British Raj (see [2])	1900	Терапия антисывороткой чумы, холеры и оспы в Индии Therapy for plague, cholera, and smallpox with antiserum in India

Таблица 1 (продолжение). Сводные данные (хроновехи) по контролируемым испытаниям с использованием распределения чередованием

Table 1 (continuation). Summary of data (milestones) for controlled trials with the use of alternate allocation

Автор(ы) (год публикации), страна/город // Author(s) (year of publication), country/city	Год(ы) / Year(s)	Суть исследования или идеи / Summary of the study or idea
Waldemar Mordecai Haffkine (1900), Россия (уроженец; см. [2]) Waldemar Mordecai Haffkine (1900), Russia (born in Russia, see [2])	1900	Терапия антисывороткой чумы и холеры в Индии Therapy for plague and cholera with antiserum in India
A. Lustig, G. Galeotti (1901), Италия A. Lustig, G. Galeotti (1901), Italy	1901	Терапия антисывороткой чумы в Индии Therapy for plague with antiserum in India
G. Polverini (1903), Италия G. Polverini (1903), Italy	1903	Терапия антисывороткой чумы в Индии Therapy for plague with antiserum in India
Ernest E. Waters (1903), Великобритания Ernest E. Waters (1903), Great Britain	1903	Терапия малярии хинином в тюрьме на Андамане Therapy for malaria with quinine in Andaman's prison
Karl Pearson (1904), Великобритания Karl Pearson (1904), Great Britain	1904	Идея чередования при иммунизации против брюшного тифа [35] Idea of alternation during immunization against abdominal typhoid [35]
Maurice Cousin (1905); Arnold Netter (1906), Франция Maurice Cousin (1905); Arnold Netter (1906), France	1905–1906	Исследование «сывороточной болезни» [23] The study of 'serum disease' [23]
William Fletcher (1907), Великобритания William Fletcher (1907), Great Britain	1907	Эффект диеты (полированный и неполированный рис) при бери-бери в Малайзии The effect of diet (polished and unpolished rice) in patients with beri-beri in Malasia
Advisory Committee on Plague Investigations in India (1912), Великобритания Advisory Committee on Plague Investigations in India (1912), Great Britain	1912	Терапия антисывороткой чумы в Индии Therapy for plague with antiserum in India
Almroth Wright (1914), Великобритания Almroth Wright (1914), Great Britain	1914	Терапия антисывороткой пневмонии в Африке Therapy for pneumonia with antiserum in Africa
Anna I. Von Sholly (1917), Великобритания Anna I. Von Sholly (1917), Great Britain	1917	Исследование вакцины против коклюша The study of vaccine against pertussis
Adolf Bingel (1918), Германия Adolf Bingel (1918), Germany	1918	Терапия антисывороткой дифтерии Therapy for diphtheria with antiserum
Eugen Bleuler (Paul Eugen Bleuler) (1919), Швейцария Eugen Bleuler (Paul Eugen Bleuler) (1919), Switzerland	1919	Идея распределения чередованием в теории исследования в медицине The idea of alternate allocation in the theory of medical studies
Russel L. Cecil (1922–1930), США Russel L. Cecil (1922–1930), USA	1922–1930	Терапия антисывороткой пневмонии Therapy for pneumonia with antiserum
Nicolas Kopeloff (1922), США Nicolas Kopeloff (1922), USA	1922	Проверка терапии психических заболеваний хирургическими операциями по удалению органов и зубов, что практиковалось Н. Cotton на основе идеи об отравлении токсинами [23] Therapy for psychic diseases with surgical removal of organs and teeth, which was practiced by H. Cotton based on the idea of intoxication [23]
Maxwell Finland (1924–1929), США Maxwell Finland (1924–1929), USA	1924–1929	Терапия антисывороткой пневмонии Therapy for pneumonia with antiserum
Wade W. Oliver, E.A. Stoller (1925), США Wade W. Oliver, E.A. Stoller (1925), USA	1925	Терапия антисывороткой пневмонии Therapy for pneumonia with antiserum
William Fletcher (1925), Великобритания William Fletcher (1925), Great Britain	1925	Терапия малярии хинином Therapy for malaria with quinine
Martin Arrowsmith (1925) (герой романа S. Lewis), США Martin Arrowsmith (1925) (fiction character by S. Lewis), USA	1925	В романе: терапия чумы бактериофагом In a novel: therapy for plaque with bacteriophage

Таблица 1 (продолжение). Сводные данные (хроновехи) по контролируемым испытаниям с использованием распределения чередованием

Table 1 (continuation). Summary of data (milestones) for controlled trials with the use of alternate allocation

Автор(ы) (год публикации), страна/город // Author(s) (year of publication), country/city	Год(ы) / Year(s)	Суть исследования или идеи / Summary of the study or idea
William H. Park (1925), США William H. Park (1925), USA	1926	Терапия антисывороткой скарлатины Therapy for scarlatine with antiserum
John Alexander Sinton (1926–1929), Великобритания John Alexander Sinton (1926–1929), Great Britain	1926–1929	Терапия хинином и пр. малярии Therapy for malaria with quinine, etc.
William H. Park, Jesse G.M. Bullowa (1928), США William H. Park, Jesse G.M. Bullowa (1928), USA	1928	Терапия антисывороткой пневмонии Therapy for pneumonia with antiserum
John Wyckoff (1930), США John Wyckoff (1930), USA	1930	Терапия наперстянкой пневмонии Therapy for pneumonia with digitalis
Murray Lyon et al. (1931–1933), Эдинбург; Stanley Davidson et al. (1931–1933), Абердин; John Cowan et al. (1931–1933), Глазго; Richard R. Armstrong, R. Sleigh Johnson (1930–1933), Лондон [52, 55] Murray Lyon et al. (1931–1933), Edinburgh; Stanley Davidson et al. (1931–1933), Aberdeen; John Cowan et al. (1931–1933), Glasgo; Richard R. Armstrong, R. Sleigh Johnson (1930–1933), London [52, 55]	1930–1933	Терапия антисывороткой пневмонии. Мультицентровое: Эдинбург, Абердин, Глазго, Лондон. Конечная публикация MRC, 1934 г. [55] (подробно см. [29, 52, 55]) Therapy for pneumonia with antiserum. Multicenter: Edinburgh, Aberdine, Glasgo, London. Final publication of MRC, 1934 [55] (see [29, 52, 55])
H.N. Green et al. (1931), Великобритания H.N. Green et al. (1931), Great Britain	1931	Витаминопрофилактика (А и D) сепсиса при беременности Prevention of sepsis with vitamins (A and D) in pregnant women
Julius Wagner-Jauregg (1931), Австрия Julius Wagner-Jauregg (1931), Austria	1931	Терапия лихорадкой сифилиса Fever therapy for syphilis
Paul Martini (1932), Германия Paul Martini (1932), Germany	1932	Монография по теории терапии: идея исследований путем чередования Monography of the theory of therapy: idea of the studies with alternations
Chassar Moir (1932–1936), Великобритания Chassar Moir (1932–1936), Great Britain	1932–1936	Эффект окситоциновых препаратов (эрготамин и пр.) при родах Effect of oxytocin-containing drugs (ergotamin, etc.) for women in labor
J.B. Ellison (1932)	1932	Витаминотерапия при кори Vitamin therapy for chickenpox
Institute for Medical Research (Kuala Lumpur) (1932–1934), Великобритания Institute for Medical Research (Kuala Lumpur) (1932–1934), Great Britain	1932–1934	Терапия малярии хинином Therapy for malaria with quinine
J.W. Field (1934), J.W. Field et al. (1937), Великобритания J.W. Field (1934), J.W. Field et al. (1937), Great Britain	1934–1937	Терапия атебрином (акрихином) малярии Therapy for malaria with atebtrin (acrichine)
E.P. Hicks, S. Diwan Chand (1935), Британская Индия E.P. Hicks, S. Diwan Chand (1935), British Raj	1935	Терапия малярии алкалоидами хинной корки (Totaquina) или хинином Therapy for malaria with Totaquina alkaloids or quinine
James A. Doull, Gerald S. Shibley, Joseph E. McClelland (1936), США James A. Doull, Gerald S. Shibley, Joseph E. McClelland (1936), USA	1936	Вакцинирование от коклюша Vaccination against pertussis
D. Stewart Middleton (1936), Шотландия D. Stewart Middleton (1936), Scotland	1936	Сравнение эффектов дубильной кислоты и крепко заваренного чая при ожоге Comparison of tannin acids and strong tea effects on burns

Таблица 1 (продолжение). Сводные данные (хроновехи) по контролируемым испытаниям с использованием распределения чередованием

Table 1 (continuation). Summary of data (milestones) for controlled trials with the use of alternate allocation

Автор(ы) (год публикации), страна/город // Author(s) (year of publication), country/city	Год(ы) / Year(s)	Суть исследования или идеи / Summary of the study or idea
W.R. Snodgrass, T. Anderson (1936–1939), Шотландия W.R. Snodgrass, T. Anderson (1936–1939), Scotland	1936–1939	Терапия рожистого воспаления сульфаниламидами Therapy for erysipelatous inflammation with sulphanilamides
Лига Наций (1937) League of Nations (1937)	1937	Исследование препаратов для терапии малярии в разных странах, в т.ч. в СССР (в 'Bolshevo'; подробнее см. [2]) и в Румынии The study of drugs for malaria treatment in different countries, including the USSR (in 'Bolshivo', see [2]) and Romania
G. Bastianelli, E. Mosna, A. Canalis (1937), Италия G. Bastianelli, E. Mosna, A. Canalis (1937), Italy	1937	Исследование препаратов для терапии малярии The study of drugs for malaria therapy
Thomas Anderson (1937–1938), Шотландия Thomas Anderson (1937–1938), Scotland	1937–1938	Терапия кори сульфаниламидами Therapy for chickenpox with sulphanilamides
B.A. Peters, R.V. Havard (1937), Великобритания B.A. Peters, R.V. Havard (1937), Great Britain	1937	Терапия скарлатины сульфаниламидами Therapy for scarlatina with sulphanilamides
J.C. Hogarth (1937), Великобритания J.C. Hogarth (1937), Great Britain	1937	Терапия скарлатины сульфаниламидами Therapy for scarlatina with sulphanilamides
B.A. Peters, I.M. Cullum (1937), Великобритания B.A. Peters, I.M. Cullum (1937), Great Britain	1937	Терапия нефрита, развившегося после скарлатины, щелочью Therapy for nephritis developed after scarlatina with alkali
F.F. Schwentker, J. Waghelstein (1938), Великобритания F.F. Schwentker, J. Waghelstein (1938), Great Britain	1938	Терапия скарлатины сульфаниламидами Therapy for scarlatina with sulphanilamides
G.M. Evans, W.F. Gaisford (1938), Великобритания G.M. Evans, W.F. Gaisford (1938), Great Britain	1938	Терапия пневмонии сульфаниламидами Therapy for scarlatina with sulphanilamides
R.W. Johnstone (1938), Шотландия R.W. Johnstone (1938), Scotland	1938	Использование сульфаниамидов при родах The application of sulphanilamides in women during delivery
B.A. Peters (1938), Великобритания B.A. Peters (1938), Great Britain	1938	Терапия дифтерии антисывороткой Therapy for diphtheria with antiserum
N.I. Nissen (1938), Германия N.I. Nissen (1938), Germany	1938	Терапия пневмонии антисывороткой Therapy for pneumonia with antiserum
W.T. Harrison, J.P. Franklin, Joseph Asbury Bell (1938), Великобритания W.T. Harrison, J.P. Franklin, Joseph Asbury Bell (1938), Great Britain	1938	Вакцинирование от коклюша (начато в 1936 г.). Чередование по первым буквам фамилии Vaccination against pertussis (began in 1936). Alteration by the first letters of the last name
Harold S. Diehl (1938), США Harold S. Diehl (1938), USA	1938	Иммунизация вакциной при простуде. Распределение названо 'random', но на деле было чередование (подробнее см. [1]) Immunization with a vaccine in patients with cold. The distribution was called 'random' but in fact it was alternation (see [1])
Stanley Banks (1938–1939), США Stanley Banks (1938–1939), USA	1938–1939	Терапия менингита антисывороткой Therapy for meningitis with antiserum
People's League of Health (1938–1939), Великобритания People's League of Health (1938–1939), Great Britain	1938–1939	Витаминотерапия при беременности: влияние на исходы и грудное вскармливание Vitamin therapy in pregnant women: influence on the outcomes and breast feeding

Таблица 1 (продолжение). Сводные данные (хроновехи) по контролируемым испытаниям с использованием распределения чередованием

Table 1 (continuation). Summary of data (milestones) for controlled trials with the use of alternate allocation

Автор(ы) (год публикации), страна/город // Author(s) (year of publication), country/city	Год(ы) / Year(s)	Суть исследования или идеи / Summary of the study or idea
Е.С. Бенн (1939), Великобритания E.C. Benn (1939), Great Britain	1939	Терапия скарлатины сульфаниламидами Therapy for scarlatina with sulphanilamides
Maud L. Menten (1940), США Maud L. Menten (1940), USA	1940	Терапия пневмонии сульфаниламидами Therapy for pneumonia with sulphanilamides
Margaret R. Price (1940), Великобритания Margaret R. Price (1940), Great Britain	1940	Эффекты витаминизации у детей Effects of vitaminization in children
F.H. Top, D.C. Young (1941)	1941	Сравнение терапии скарлатины антисывороткой, конвалесцентной сывороткой и сульфаниламидами Comparison of therapy for scarlatina with antiserum, convalescent serum, and sulphanilamides
P.M. Wagle et al. (1941), Великобритания P.M. Wagle et al. (1941), Great Britain	1941	Терапия чумы сульфаниламидами в Индии Therapy for plague with sulphanilamides in India
Министерство здравоохранения (1941–1946), Великобритания Ministry of Health (1941–1946), Great Britain	1941–1946	Исследование эффектов витаминов при питании школьников The study of effects of vitamins in schoolchildren diet
Lucy Wills et al. (1947), Великобритания Lucy Wills et al. (1947), Great Britain	1943	Эффекты препаратов железа для беременных Effects of iron-containing drugs for pregnant women
John Guyett Scadding (1943–1944), Великобритания John Guyett Scadding (1943–1944), Great Britain	1943–1944	Терапия дизентерии сульфаниламидами Therapy for dysentery with sulphanilamides
W.A. Hopkins (1943), Великобритания W.A. Hopkins (1943), Great Britain	1943	Испытание патулина (антибиотик) при простуде в военно-морском флоте Англии The study of patuline (antibiotic) in patients with cold in English naval fleet
C.H. Stuart-Harris, A.E. Francis, J.M. Stansfeld (1943), Великобритания C.H. Stuart-Harris, A.E. Francis, J.M. Stansfeld (1943), Great Britain	1943	Испытание патулина при простуде в армии Англии The trial of patuline in patients with cold in the army of England
MRC (1944), Великобритания [56] MRC (1944), Great Britain [56]	1944	Многоцентровое испытание патулина при простуде, рассматриваемое как одна из наиболее важных вех истории СТ [29, 34, 35, 46, 52, 56] Multicenter trial of patuline in patients with cold considered as one of the most important milestones in the history of CT [29, 34, 35, 46, 52, 56]
Thomas Anderson, Margaret S. Ferguson (1945), Шотландия Thomas Anderson, Margaret S. Ferguson (1945), Scotland	1945	Сравнительная терапия пневмонии сульфаниламидами и пенициллином Comparative therapy for pneumonia with sulphanilamides and penicillin
Eino Elovainio and Gustaf Ostling (1945–1947), Финляндия Eino Elovainio and Gustaf Ostling (1945–1947), Finland	1945–1947	Использование строфантина при хирургии (см. [2]) The application of strophanthin in surgery (see [2])
Clifford Wilson, M.R. Pollock, A.D. Harris (1945), Великобритания Clifford Wilson, M.R. Pollock, A.D. Harris (1945), Great Britain	1945	Эффекты метионина при гепатите Effects of methionine in patients with hepatitis
G. Higgins et al. (1945), Великобритания G. Higgins et al. (1945), Great Britain	1945	Эффекты метионина при гепатите Effects of methionine in patients with hepatitis
R.D.C. Johnstone (1946), Великобритания R.D.C. Johnstone (1946), Great Britain	1946	Терапия малярии палудрином Therapy for malaria with paludrine
T. Anderson, J.B. Landsman (1946–1947), Шотландия T. Anderson, J.B. Landsman (1946–1947), Scotland	1946–1947	Сравнение способов введения пенициллина при простуде Comparison of ways of penicillin administration in patients with cold

Таблица 1 (окончание). Сводные данные (хроновехи) по контролируемым испытаниям с использованием распределения чередованием

Table 1 (end). Summary of data (milestones) for controlled trials with the use of alternate allocation

Автор(ы) (год публикации), страна/город // Author(s) (year of publication), country/city	Год(ы) / Year(s)	Суть исследования или идеи / Summary of the study or idea
Esmond R. Long, Shirley H. Ferebee (1947), США Esmond R. Long, Shirley H. Ferebee (1947), USA	1947	Терапия туберкулеза стрептомицином Therapy for tuberculosis with streptomycin
I.S. Wright, C.D. Marple, D.F. Beck (1948), США I.S. Wright, C.D. Marple, D.F. Beck (1948), USA	1948	Эффект антикоагулянтов при инфаркте миокарда Effect of anticoagulant therapy for myocardial infarction
Gustav Herdan (1955), Германия [57] Gustav Herdan (1955), Germany [57]	1955	Согласно [58], G. Herdan (1955 г.) [57] – автор первой в мире монографии по СТ. Описано распределение чередованием ('method of alternates') и рандомизация по таблице случайных чисел According to [58], G. Herdan (1955) [57] published the first monography on CT. It described the alternate allocation by the 'method of alternates' and randomization by the table of random numbers
Ralston Paterson (1958–1959), Великобритания [58] Ralston Paterson (1958–1959), Great Britain [58]	1958–1959	Методика распределения [59] при СТ по оценке эффектов радиотерапии [60]. Спутаны рандомизация и чередование: '...using individual random allocation by the date of birth' [59]. В JLL не представлено The method of allocation [59] in CT on the evaluation of radiotherapy effects [60]. The terms 'randomization' and 'allocation' are confused '...using individual random allocation by the date of birth' [59]. Not found in JLL
PubMed/MEDLINE, поиск на точное сочетание 'alternate allocation' PubMed/MEDLINE, search for publications for the exact combination of 'alternate allocation'	1990–2020	66 публикаций, 1990–2020 гг. (см. рис. 2). На 01.12.2020 (результат зависит от даты) 66 publications, 1990–2020 (see Fig. 2). Valid on 01.12.2020 (results depend on the date)

Примечание. СТ (англ. controlled trial) – контролируемое испытание; JLL (англ. James Lind Library) – библиотека Джеймса Линда; MRC (англ. Medical Research Council) – Совет по медицинским исследованиям Великобритании.

Note. CT – controlled trial; JLL – James Lind Library; MRC – Medical Research Council of Great Britain.

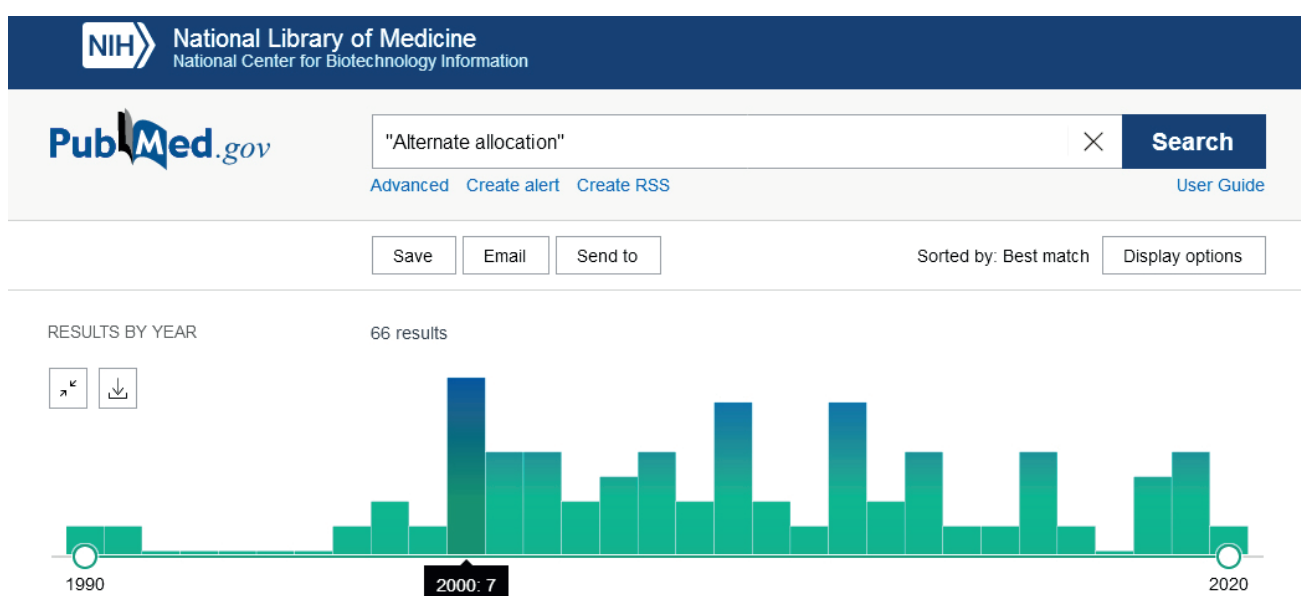


Рисунок 2. Результаты поиска публикаций через PubMed/MEDLINE на точное сочетание 'alternate allocation'. Скриншот графика из базы данных (поиск на 01.12.2020)

Figure 2. Results of PubMed/MEDLINE search of publications for the exact combination of 'alternate allocation'. Screenshot of the graph from the database (search on 01.12.2020)

Как следует из последней строки в таблице 1 и из рисунка 2, распределение путем чередования, равно как и отсутствие распределения вообще (Сообщение 2 [2]), официально дожили до наших дней. Хотя для СТ с чередованием видно (см. рис. 2), что это скорее случайные публикации, число которых очень мало (единичные в мире) и не зависит от года. Но, вероятно, если бы мистер А. Lesassier Hamilton узнал, что дизайнерская идея из его диссертации прожила еще 200 с лишним лет, он был бы удивлен.

Анализ данных таблицы 1 показывает всю картину борьбы с опасными инфекционными заболеваниями, от попыток использовать кровопускание и белладонну до антисыворотки, сульфаниламидов и, наконец, антибиотиков (правда, с патулином ощутимый эффект при простуде обнаружен не был [29, 35, 46, 52, 56]). Перечисленные этапы на протяжении около полутора сотен лет включали СТ с чередованием, так что, повторим, это был совсем не какой-то мелкий эпизод между СТ пророка Даниила и эффектом стрептомицина от MRC и A.B. Hill.

При изучении данных таблицы 1 возникает логичный вопрос. СТ с чередованием по исследованию эффектов лошадиной антисыворотки при дифтерии длилось 42 года (1896–1938 гг.), а лошадиной антисыворотки при пневмонии – 24 года (1914–1938 гг.). Пневмония в то время была серьезной патологией. К примеру, в работе W.H. Park et al. (1928 г.) [61] приводятся впечатляющие значения смертности от этого заболевания в клинике Гарлема: в контроле смертности в 1927–1928 гг. составила 60–80% для позитивных на пневмококк ('positive blood culture'), а с антисывороткой – около 30–45% (наша визуальная оценка по диаграмме из [61]).

Эффект виден, и непонятно, почему доктора-триалисты Великобритании, США и Германии (см. табл. 1) 24 года не могли закончить этот эксперимент и вынести окончательное решение о том, работает антисыворотка или нет и оправдывает ли ее эффект сывороточную болезнь (для последней, как видим из таблицы, тоже был поставлен опыт). Еще более серьезная ситуация, наверное, была с дифтерией, где ставили эксперименты с антисывороткой 42 года. Если какой-то эффект имелся, как можно было чередованием лишить его больных детей, скажем, после 10 лет исследования? И наоборот, если брать побочное действие чужеродной сыворотки, неясно, как могли столько десятилетий не вынести окончательных решений. Наверное, не имелось стабильности ни в самих антисыворотках, ни в их эффектах, но и по этому вопросу должен был быть сделан своевременный вывод³.

6. РАННИЕ ЭТАПЫ СТАНОВЛЕНИЯ РАНДОМИЗАЦИИ ПРИ СТ / EARLY STAGES FOR THE DEVELOPMENT OF ST RANDOMIZATION

6.1. Кто впервые предложил? / Who first suggested?

До первой трети XIX в. встречаются только идеи истинной рандомизации, которую тогда понимали как распределение по жребью. Про труд фламандского естествоиспытателя John Baptiste Van Helmont (1580–1644), опубликованный в 1648 г. [36], уже говорилось ранее. В нем предлагалось сначала распределить пациентов (лихорадка, плевриты и т.д.) на две равные группы, а затем по жребью разделить их между гипотетическим врачом и самим J.B. Van Helmont. Последний не предполагал использовать общепринятые методы типа кровопускания в противовес официальной медицине того времени. Целью было сравнение эффекта по смертности [23, 34, 36, 37, 51, 63].

В 1658 г. George Starkey (1628–1665), алхимик и естествоиспытатель из США, основывал свое учение и практику, в частности,

на идеях J.B. Van Helmont. G. Starkey также предлагал гипотетический опыт при дискуссии с официальной медициной (с «галенистами», от Galen). Больных следовало разделить между ним и «галенистом» на группы, поочередно выбирая по 5 пациентов из 10, а остальных в десятке оставляя оппоненту. Т.е. предусматривался некий тип случайного распределения [23, 63].

В 1780–1781 гг. идея рандомизации выдвигалась при формировании методики по подтверждению месмеризма (Anton Mesmer, 1734–1815, Австрия) [37], который позже, в 1784 г., опровергла Benjamin Franklin (посол США во Франции), Antoine Lavoisier и другие члены комиссии Королевской Академии Наук Франции [64]. А. Mesmer (через врача королевской семьи, члена факультета медицины в Сорбонне) в 1780 г. предложил факультету разделить пациентов на две группы, из которых одну лечили бы «обычными методами», а другую предоставили бы ему. Чтобы избежать каких-либо рассуждений о «возрасте, темпераменте, заболевании или симптомах», пациенты должны были распределяться на группы путем жеребьевки (lot). Но парижский факультет не желал иметь дело с А. Mesmer и отклонил это методически прогрессивное предложение [37]. В 1781 г. А. Mesmer написал соответствующую работу (см. [37]). Известно, что через некоторое время, в 1784 г., опровержение было осуществлено Королевской комиссией иными способами, включая использование «ослепления» и плацебо [64].

Что из всего этого содержится в пособиях и общих источниках по истории СТ? Насколько мы могли видеть, в основном то, что А. Mesmer с его ошибочным магнетизмом был успешно опровергнут великими учеными В. Franklin, А. Lavoisier и прочими с помощью их прогрессивного СТ, в котором использовались и «ослепление», и плацебо. Но реальность была несколько шире, что мало где отражено. Специальный тематический обзор в JLL, находящийся там с 2005 г. (на его основе – публикация [37]), так и не приобрел известность. Как и последующая работа на данную тему от 2012 г. [23]. Однако именно А. Mesmer является третьим после J.B. Van Helmont и G. Starkey (второй к тому же опирался на первого [63]), кто предложил прото-RCT.

Среди русскоязычных авторов наиболее приблизился к пониманию указанной ситуации, судя по всему, П. Талантов в своей научно-популярной монографии [65], но и в ней главная суть упущена, а говорится только о «прогрессивном предложении Месмера провести контролируемый эксперимент», то есть СТ. СТ к тому времени уже проводились сотни лет (см. в Сообщении 2 [2] и выше).

6.2. Кто первым приблизился к выполнению? Гомеопатия, психофизиология и статистика / Who was the first to get close to fulfilment? Homeopathy, psychophysiology and statistics

Пока речи не идет о полностью современном RCT; достаточно только, чтобы распределение групп попытались осуществить случайно, без алгоритма.

Предпосылки имели место при проверке эффекта гомеопатии в Нюрнберге в 1834–1835 гг.: сравнение действия гомеопатических препаратов и «снежной воды» (плацебо), причем одинаковые флаконы с тем и другим перед отправлением пациентам перемешивались [23, 34, 66].

Затем опять видны только идеи рандомизации. Таковую идею между делом высказал P.C.A. Louis (1787–1872) из Франции, считающийся основателем клинической эпидемиологии, поскольку именно он внедрил «численный метод» (статистику) в медицину (рассмотрено в Сообщении 1 [1]). Среди массы авторов, описавших исследования P.C.A. Louis (см. [1]), только в публикациях [38,

67] заметили в его работе 1836 г. предпосылки рандомизации при СТ: «Предположим..., что пятьсот больных, *взятых без разбора*, будут подвергаться лечению одного типа, а пятьсот других, *взятых таким же образом*, лечиться другим способом; если смертность среди первых выше, чем среди вторых, не должны ли мы сделать вывод, что лечение было менее целесообразным или менее эффективным в первом случае, чем во втором?» [68]⁴ (*Здесь и далее – пер. А.К.*)

В 1844 г. доктор Elisha Bartlett (1804–1855, США) тоже высказал мысль, что при сравнении эффектов терапии необходимы равнозначные группы: географически, социально и пр. E. Bartlett отметил, что достоверность результатов будет «пропорциональна фиксированному и единообразному характеру сравниваемых параметров и их числу» [69]⁵.

В работе [23] помимо E. Bartlett называется еще ряд исследователей, которые в этот период «подчеркивали необходимость сравнения подобного с подобным»: William Augustus Guy (1810–1885) из Великобритании, Alfred Ephraim из Германии и Louis Denis Jules Gavarret (1809–1890) из Франции. Подробные данные о последнем приведены в обзоре М.В. Авксентьевой (2011 г.) [34].

В 1879–1880 гг. в США был проведен третий известный эксперимент по проверке эффектов гомеопатии (после России [2] и Нюрнберга [23, 34, 66]) с методикой двойного «ослепления». Также использовался случайный выбор лицом, исследующим эффект, среди одного флакона с препаратом и девяти с плацебо [70, 71].

Наконец, появилось почти настоящее RCT (и с «ослеплением»), но только из области психофизиологии. В 1884 г. в Университете Джонса Хопкинса (США) философ, логик и основоположник прагматизма Charles Peirce (1839–1914) совместно с психологом Joseph Jastrow (1863–1944) провели эксперимент по определению той минимальной разницы в массе, которую способен различить человек вслепую. Испытуемый с завязанными глазами по противовесу весов определял, есть ли разница, когда экспериментатор прибавлял к килограмму гирьки по 1 г. Порядок прибавления был случайным: он определялся мастью карты, вынутой из специальной перетасованной колоды [51, 53, 72]. Работа была опубликована в 1884 г., и в ней нет термина 'random', но в нужном контексте два раза повторяется слово 'chance' [73].

Далее следуют воплощенные идеи рандомизации 1923 г. в экспериментальной и описательной статистике от Jerzy Neuman (1894–1981, Польша, США) [39] и Ronald A. Fisher (1890–1962, Великобритания) [40]. Последний провел известные «чайные» и сельскохозяйственные эксперименты с рандомизацией и ввел сам термин (подробнее см. в Сообщении 1 [1]). Эти хроновехи широко известны, и упоминание R.A. Fisher находится (по нашим данным, см. ниже) в литературе по истории СТ и RCT на 4-м месте после испытания стрептомицина при туберкулезе (MRC и A.B. Hill, 1946–1948 гг.) [16], опыта хирурга J. Lind по лечению цинги (1753 г.) [74] и диетологического СТ пророка Даниила [2, 5, 34, 45–47, 52, 53, 67].

Между тем приписывание идей R.A. Fisher как основных при разработке RCT в медицине вряд ли правомерно. Это отрицал A.B. Hill в 1988 г. [29], а позже этим возмущался I. Chalmers в 1999 г. («Прискорбно, что вокруг рандомизации выросла некая мистика. Похоже, что это отражает необоснованные выводы о влиянии R.A. Fisher на структуру медицинских исследований»; оригинальную цитату см. в [1]) [75].

Прошли десятилетия, а реальные факты в общепринятую историю так и не пробились.

7. МЕДИЦИНСКИЕ И ПРОЧИЕ RCT ДО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТА СТРЕПТОМИЦИНА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ОТ MRC И A.B. HILL (1946–1948 ГГ.) / MEDICAL AND OTHER RCTS BEFORE INVESTIGATING THE EFFECT OF STREPTOMYCIN IN TUBERCULOSIS FROM MRC AND A.B. HILL (1946–1948)

7.1. Первое настоящее медицинское RCT (жребий) – за 21 год до A.B. Hill / First real medical RCT (lot) – 21 years before A.B. Hill

В 1903 г. датчанин Niels Finzen получил Нобелевскую премию за лечение интенсивным светом туберкулезной инфекции кожи [76]. Эксперименты с искусственным ультрафиолетовым (УФ) или видимым светом при терапии преимущественно кожных заболеваний продолжались в начале XX в. и вызвали энтузиазм, особенно у промышленников, выпускавших облучающие аппараты. Общественность «стала требовать лечения от всех болезней под солнцем», и оппозиции среди медиков этому практически не было [77].

В 1925 г. Dora Challis Colebrook (1884–1965), работавшая тогда в Лондоне в Центре социального обеспечения младенцев (North Islington Infant Welfare Centre) и применявшая светотерапию, решила через MRC (где работал ее брат, бактериолог L. Colebrook) выполнить СТ по эффектам указанного воздействия. Было решено исследовать два направления, в которых светотерапия считалась полезной: лечение варикозных язв и профилактика «слабых» или «болезненных» детей. С язвами получилось скорее наоборот, а с детьми никакие эффекты светотерапии выявлены не были: ни по улучшению роста, ни по прибавке массы, ни по снижению частоты и продолжительности заболеваний, ни по посещаемости и успеваемости в школе, ни по «общему благополучию» [77].

Но дело не в этом. Эксперимент с детьми предусматривал случайное распределение на группы контроля и опыта с помощью жребия, а также «ослепление» врачей [77–79] (хотя и имелись нюансы: если родители не давали согласия на терапию, детей включали в контрольную группу) [77]. В 1926 г. D. Colebrook отмечала: «Я понимаю, что с учетом всех факторов здоровья... которые могли быть совершенно неконтролируемыми, только случайным образом выбранное большое число могло бы создать впечатление значимости» (цит. по [77])⁶.

На отсутствие эффектов последовала реакция, так сказать, возмущенной медицинской и промышленной общественности, причем нападки носили порой даже гендерный характер. Подробности можно узнать в обзоре и диссертации M.V. Edwards [52, 77]. Важно иное: это было первое RCT в аллопатической медицине. О работе D. Colebrook 1925–1929 гг. [78, 79] как об одном из первых RCT упоминается также в статье историка клинических испытаний Н.М. Marks (2008 г.) [80] и в редакторском эссе JLL «Необходимость сравнения подобного с подобным...» [81].

Поиск других источников, акцентирующих момент первого RCT в работе D. Colebrook, через JLL, PubMed/MEDLINE и Google выявил, причем исключительно через последнюю систему ('Colebrook + First RCT'), еще только немногие работы (2008–2019 гг.) [82–86]. В пособиях по эпидемиологии и ЕВМ ничего обнаружено не было.

7.2. Второе медицинское RCT (лотерейная машина с кубиками) – за 15 лет до A.B. Hill / Second medical RCT (dice lottery, achine) – 15 years before A.B. Hill

В 1931 г. (год публикации [87]) James Angus Doull (1889–1963, США) провел RCT с определением эффекта УФ-света при простуде. По предложению математика и статистика из Института Джонса Хопкинса L.J. Reed, рандомизация участников осуществлялась путем лотереи. Было задумано, что пациенты будут

распределяться на три группы с помощью кубиков: белого, черного и красного. Кубики были перемешаны в лотерейной машине. По алфавитному списку добровольцев из машины вынимали кубик, сверялись с его цветом и таким образом делили контингент на группы А, В и С: один сеанс УФ в неделю, два сеанса УФ в неделю и контроль без терапии [23, 80, 81, 88–90].

В работе [80] указано, что документальные свидетельства о том, почему J.A. Doull и L.J. Reed так желали достичь случайного распределения, отсутствуют. Все, что было обнаружено в результате испытания, – это несколько меньшее число случаев «вторичной лихорадки» в группе с терапией [80, 87].

7.3. Третье медицинское RCT (подбрасывание монеты) – вновь за 15 лет до A.B. Hill / Third medical RCT (coin toss) – again 15 years before A.B. Hill

Опубликованное в 1931 г. исследование James Burns Amberson (1890–1979), В.Т. McMahon и Max A. Pinner (Мичиган, США) было посвящено эффекту санокризина (препарата золота для инъекций) при туберкулезе [91]. Рандомизированное распределение на контроль и опыт осуществлялось на уровне двух заранее сформированных групп путем подбрасывания монеты (какую группу отнести в «опыт», а какую в «контроль»). RCT проводили с двойным «ослеплением» – как пациентов, так и персонала. Исследование показало отсутствие эффекта этой терапии [34, 35, 47, 52, 53, 67, 72, 88, 92, 93] (всего в нашей базе 27 источников по данной теме) с побочным действием на печень и почки [47, 93].

И хотя такая рандомизация на группы (типа блочной рандомизации [24, 25, 48]) не рассматривается некоторыми авторами как полноценная [72, 92], эту работу часто называют «первым RCT» [45, 47, 53, 88, 93, 94]:

– «Рандомизация была впервые зарегистрирована в 1931 г. в клиническом исследовании лечения туберкулеза легких» (2001 г.) [94]⁷;

– «Где в мире было проведено первое RCT в медицине?.. Ответ – Детройт, Мичиган» (2004 г.) [93]⁸;

– «В 1931 г. Джеймс Амберсон провел первое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание» (2012 г.) [45];

– «Amberson с соавторами (1931 г.) считаются первыми, кто использовал некоторую форму рандомизации при проведении клинического исследования» (2018 г.) [88]⁹.

Можно найти и еще подобные утверждения, которые, конечно, неправомерны.

Два из цитированных источников – объемные пособия по нейрологии [94] и клиническим испытаниям [88]. Среди приведенных ссылок, где J.V. Amberson et al. «впервые...», половина – русскоязычные [45, 47, 53] (хотя в обзоре М.В. Авксентьевой 2011 г. [34] такого нет).

7.4. Четвертое RCT, социопсихология (подбрасывание монеты), – за 11 лет до A.B. Hill / Fourth RCT, psychosociology (coin toss), – 11 years before A.B. Hill

Этого исследования, настоящего RCT (правда, без «ослепления», которое было невозможно) [95–97], нет в JLL, хотя, как было видно из таблицы 1, в библиотеку входят работы, например, по терапии психических заболеваний (1922 г.). А при поиске на 'psychiatry' в JLL находят 24 ссылки.

Согласно специальному анализу истории RCT в области социологии, психологии и экономики, данное испытание является первым RCT для социопсихологии [86].

В 1935 г. социальный философ и врач Richard Clark Cabot (1868–1939) начал в США программу, направленную на предотвращение преступности. Несколько сотен мальчиков из фабричных районов Массачусетса были включены в проект Cambridge-Somerville Youth Study. Школы, агентства социального обеспечения, церкви и полиция рекомендовали в программу «трудных» и «средних» мальчиков. Эти дети и их семьи прошли медицинский осмотр и были опрошены социальными работниками. Последние оценили каждого таким образом, чтобы позволить отборочной комиссии назначить баллы для оценки потенциальной склонности к преступности. В дополнение к получению оценок предсказания правонарушений отборочный комитет изучил документы на каждого мальчика, чтобы определить пары, которые были похожи по возрасту, истории, склонности к преступлениям, семейному происхождению и домашней обстановке [95] (matching). Путем подбрасывания монеты один мальчик из каждой пары был назначен в группу, которая должна была получать социальную опеку и терапию [95].

Программа имела обратный эффект¹⁰. По-видимому, с задачей смог бы справиться только А.С. Макаренко.

7.5. Пятое RCT, медицина (вытягивание разноцветных бусин), – за 9 лет до A.B. Hill / Fifth RCT, medicine (drawing colored beads), – 9 years before A.B. Hill

Акушер из Великобритании, Geoffrey William Theobald (1896–1977), в 1936–1937 гг. исследовал влияние кальция и витаминов А и D на течение беременности (токсикозы). Разделение на контрольную и опытную группы проводилось вытягиванием участниками двух типов бусин из коробки – белой и синей соответственно. Состояние регистрировали специалисты, не знающие, к какой группе отнесена беременная (т.е. имело место «ослепление») [98]. Это RCT относительно известно [34, 81, 88, 99–101].

7.6. Конец 1930-х – начало 1940-х гг.: идеи рандомизации в пособиях и монографиях – неправильные и правильные / Late 1930s – early 1940s: randomization ideas in manuals and monographs – wrong and right

Далее в качестве хроновехи следует опять 1937 г., когда А.В. Hill издавал цикл статей, положивших начало его выдержавшему 12 изданий руководству Principles of Medical Statistics (1937–1991 гг.) [102, 103]. В них упоминалась рандомизация ('random allocation'), но А.В. Hill отнес к ней и распределение чередованием, за что много позже, в 92-летнем возрасте, оправдывался, что «чисто случайного» врачи могли в те времена испугаться. Это подробно рассматривалось нами в Сообщении [1]; есть данные и в российском обзоре [34].

В 1940 г. фармаколог John Henry Gaddum (1900–1965, Великобритания; эффекты окситриптами и ЛСД) издал руководство по фармакологии, где была глава по клиническим испытаниям Therapeutic Trials on Man [104].

Повторив вслед за Авиценной (см. [2]), что «Эксперименты на человеке – единственный вид эксперимента, который может дать определенные доказательства терапевтического воздействия на человека» [104, 105]¹¹, автор затрагивал вопросы субъективизма при опоре только на собственный опыт, вмешательство в эффекты препаратов самоизлечения и пр. Важным является настаивание на случайном распределении сравниваемых групп: 'random allocation to treatment comparison groups'. Было уделено внимание и сокрытию распределения ('concealing allocation'), причем в этом контексте подвергалось критике распределение чередованием, при котором рандомизация может искажаться исследователем [105].

7.7. Шестое RCT: забытое истинное испытание с рандомизацией по таблице случайных чисел – за 5 лет до А.В. Hill / Sixth RCT: the forgotten true trial with randomization by a random number table – 5 years before A.B. Hill

Как указывал I. Chalmers в 2013 г.: «Исследование со стрептомицином, безусловно, не было первым испытанием, в котором использовалось распределение, основанное на случайных числах» [29]¹². Многие ли знают об этом сейчас?

Речь идет о работе Joseph Asbury Bell (1904–1968, США), проведенной им в Великобритании в 1938–1941 гг. [14]. В апреле 1938 г. Министерство здравоохранения США в сотрудничестве с ассоциацией медсестер в Норфолке (Norfolk City Union of King's Daughters Visiting Nurse Association) приступило к испытаниям вакцины от коклюша: 1954 ребенка с собранной информацией делили на 14 групп по географическому принципу. В каждой группе имена перечислялись в алфавитном порядке для каждого года рождения, а годы рождения были упорядочены хронологически. В конечном счете имена были пронумерованы в указанном порядке. С использованием таблиц случайных чисел ('random sampling numbers'), опубликованных L.H.C. Tippett в 1927 г., номера в каждой из 14 групп были рандомизированно разделены на две равные части, с вакцинацией и без нее. Наблюдение за исходами проводилось до 1941 г. Применяли «ослепление» медсестер, вводящих вакцину, равно как и специалиста, определяющего исходы и симптомы коклюша [14, 106].

Таким образом, это было настоящее RCT (хотя и полевое), довольно масштабное, с двойным «ослеплением» и современным типом рандомизации. Никаких упоминаний MRC или имени А.В. Hill в работе J.A. Bell (1941 г.) [14] нет. В диссертации на ту же тему J.A. Bell (1948 г.) [107] и в другой его публикации за 1948 г. [108] – то же самое. Аналогично, в работах А.В. Hill на тему истории RCT имя J.A. Bell и его исследование не упоминались ни в 1951 г. [109], ни в 1990 г. [110]. Нет ссылки на работу этого автора и в MRC (1948 г.) [16], посвященной эффекту стрептомицина при туберкулезе. В MRC (1951 г.) [15] по RCT для вакцин от коклюша ссылка есть, но без подробностей о дизайне.

I. Chalmers, пытавшийся исправить данную ситуацию в 2007 г. [106], «с удивлением обнаружил», что в статье в память о J.A. Bell, вышедшей в 1969 г. в *American Journal of Epidemiology*, о проведении первого полноценного RCT даже не упоминается. I. Chalmers сообщил также, что ему (в 2007 г.) не были известны ссылки на работу J.A. Bell в публикациях по истории RCT.

Сейчас нам известны на данную тему еще две статьи I. Chalmers et al. от 2012 г. и 2013 г. [23, 29], эссе в JLL [81] и пять публикаций иных авторов (нередко ссылающихся на I. Chalmers) [88, 90, 111–113], из которых только одна – пособие по клиническим исследованиям издания 2018 г. [88].

А ведь именно J.A. Bell из США, вне MRC и А.В. Hill, впервые разработал полный дизайн RCT с двойным «ослеплением» и рандомизацией по таблице случайных чисел. Причем I. Chalmers подробно рассмотрел этот вопрос еще в 2007 г. [106], и материал с 2010 г. находится в открытом доступе в JLL. Мы, как уже говорилось, полагаем десятками западных пособий по эпидемиологии и ЕВМ. Почти все они последнего десятилетия, многие – вообще последних лет. Но хроновехи для RCT остаются там неизменными.

7.8. Седьмое RCT (без указания метода рандомизации) – за 3 года до А.В. Hill / Seventh RCT (no indication of randomization method) – 3 years before A.B. Hill

В 1943 г. в Великобритании Hilda Fowke (1892–1971) и Major Greenwood (1880–1949; ведущий эпидемиолог и медицинский

статистик до А.В. Hill [114]) провели многоцентровое испытание витаминных и минеральных добавок в детских домах Англии (MRC) [114, 115]. В итоговой статье указано, что девочки «были рандомизированно разделены на две примерно равные группы» ('were divided at random into two approximately equal groups'). Более в одностороннем оригинале [115] ничего нет, но важен сам факт, что в это время уже витала идея желательной рандомизации.

7.9. Восьмое RCT, 1944 г. (подбрасывание монеты): эффект препарата при туберкулезе – за 2 года до А.В. Hill / Eighth RCT, 1944 (coin toss): effect of prepartate for tuberculosis – 2 years before A.B. Hill

В 1944 г. Horton Corwin Hinshaw (1902–2000) и William H. Feldman (1892–1974) в клинике Аризоны исследовали эффекты препаратов при терапии туберкулеза. Пациентов делили на пары, сопоставимые по возможным показателям, и на лечение назначали одного из двух с помощью подбрасывания монеты. Контрольной группе вводили плацебо [116].

По нашей базе источников данное исследование рассмотрено на тему распределения в пяти публикациях, причем относительно старых (1982–2000 гг.) [67, 117–120]. Нигде не сказано, что за препарат(ы) вводили H.C. Hinshaw и W.H. Feldman, а сама их статья [116] нам была недоступна. Поиск в JLL на 'Hinshaw' выдал единственную ссылку – на малый фрагмент названной статьи [116], в котором приводятся детали распределения жребием, но нет сведений, что же за «химиотерапия» при туберкулезе там использовалась.

В последующей публикации H.C. Hinshaw et al. (1947 г.) [121] указано, что в декабре 1944 г. в Аризоне было начато испытание стрептомицина при туберкулезе (препарат был открыт тоже в 1944 г. [122]), и пилотное сообщение об этом увидело свет в 1945 г. [123]. Последняя ссылка, т.е. [123], не идентифицируется ни через PubMed/MEDLINE, ни через Google, но цитируется в [67, 118–120, 122].

Судя по всему, в публикации H.C. Hinshaw и W.H. Feldman (1944 г.) [116], на которую ссылается JLL в плане рандомизированного распределения, изучали эффекты сульфона, а не стрептомицина. Об этом свидетельствует, в частности, другая работа H.C. Hinshaw et al. (1944 г.) [124], где туберкулез пытались лечить промином.

Но уже в 1945 г., как сказано, появилось первое сообщение H.C. Hinshaw и W.H. Feldman об эффекте стрептомицина при туберкулезе [123] – т.е. за год до начала «эпохального» исследования MRC и за три года до соответствующей публикации из Великобритании [16]. Статья H.C. Hinshaw и W.H. Feldman (1945 г.) [123] тоже была нам недоступна, и потому узнать, какой метод распределения использовали авторы, не удалось. В конце 1940-х гг. H.C. Hinshaw et al. опубликовали еще ряд работ по эффектам стрептомицина при туберкулезе (выше приводился источник 1947 г. [121]), но, судя по нашему исследованию, детали дизайна там отсутствуют (ссылки не представлены).

Все же обращает на себя внимание тот факт, что какие-либо упоминания об изучении в США эффекта стрептомицина при туберкулезе, выполненном до MRC Великобритании, в JLL отсутствуют до сих пор. Хотя в самой публикации MRC (1948 г.) [16] соответствующие ссылки о предшественниках имеются.

7.10. Девятое RCT (вероятно, таблица случайных чисел): начато MRC до исследования эффекта стрептомицина при туберкулезе, опубликовано позже / Ninth RCT (probably a table of random numbers): started by MRC prior to study of streptomycin effect on tuberculosis, published later

В 1946–1948 гг. MRC совместно с Комитетом по иммунизации против коклюша (Whooping Cough Immunisation Committee)

провели 10 рандомизированных полевых испытаний четырех различных вакцин от коклюша. В качестве плацебо выступала «простудная вакцина» [15]. В оригинале публикации сказано о рандомизированном распределении детей на четыре группы: «Для каждой возрастной и половой группы ранее были составлены списки, на которых буквы вакцин А, В, С и D в случайном порядке повторялись достаточное количество раз, чтобы иметь дело со всеми ожидаемыми добровольцами в соответствующей возрастной и половой группе» [15]¹³.

Это все. Какова была методика, узнать нельзя и по тем 10 источникам из нашей базы, в которых это исследование рассматривается [29, 52, 88, 106, 110, 111] (приводятся только ранее использованные ссылки). Единственное исключение – статья 92-летнего А.В. Хилла (1990 г.) [110], в которой сказано, что автор до испытания эффекта стрептомицина уже использовал случайные числа для рандомизации детей при испытании MRC вакцин от коклюша [15]¹⁴.

RCT по эффектам вакцин при коклюше длилось долго, и результаты были опубликованы MRC только в 1951 г. [15].

8. ОФИЦИАЛЬНАЯ «ЭПОХАЛЬНАЯ» ВЕХА: ИСПЫТАНИЕ MRC СТРЕПТОМИЦИНА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ В 1946–1948 ГГ. / OFFICIAL 'EPOCH-MAKING' MILESTONE: MRC TRIAL OF STREPTOMYCIN FOR TUBERCULOSIS IN 1946–1948

Как видим, это только 13-е RCT в известной истории, а если отбросить гомеопатию, психофизиологию и социопсихологию, то получается 9-е.

Нет источника по истории СТ и даже по истории эпидемиологии, в котором бы не упоминалось это исследование. В нашей базе его охватывают 72 публикации разного рода, включая работы А.В. Хилла [109, 110, 125, 126] и не считая сам оригинал [16]. Все рассмотреть невозможно, и приводить детали известного опыта не имеет смысла (сходные рассуждения есть в обзоре М.В. Авксентьевой 2011 г. [34]). Тем не менее на некоторые моменты, равно как и на малоизвестные предпосылки, необходимо обратить внимание. Мы частично затрагивали их ранее, в т.ч. в Сообщении 1 [1].

8.1. Предпосылки от А.В. Хилла: необходимо абсолютно скрывать распределение / Prerequisites from A.B. Hill: the allocation must be completely concealed

В 1930–1933 гг. в Великобритании под эгидой MRC, передавшей полномочия образованному тогда Комитету по терапевтическим испытаниям (Therapeutic Trials Committee), было проведено мультицентровое исследование антипневмококковой антисыворотки при пневмонии (вслед за США; см. табл. 1): Эдинбург, Абердин, Глазго и Лондон. Заключительная публикация MRC появилась в 1934 г. [55], хотя был и ряд промежуточных работ (см. М.В. Edwards (2004 г.) [52] и I. Chalmers (2013 г.) [29]). Дизайн исследования предусматривал чередование пациентов, но на практике в ряде клиник получилось иначе. В Глазго «контроль» и «опыт» брались из разных социальных групп и даже из разных клиник; в некоторых больницах Эдинбурга антисыворотка долго не использовалась, так что все пациенты за определенный период вошли в «контроль». Только в Абердине и Лондоне чередование соблюдалось, но и там имелись свои нюансы [29]. В целом эффекта обнаружено не было, но разброс данных в разных центрах и порой слишком малое число смертей в группах контроля и опыта вызывали сомнения [55].

В 1933 г. была проведена конференция исследователей из разных центров, после которой MRC поручил, как сказано в [29],

«молодому статистику» А.В. Хилла рассмотреть все исследование [29, 35]. Тот представил критику во внутреннем отчете MRC от 22 декабря 1933 г. [127] (фрагменты есть в [29]). Причем такую критику, что F. Green, секретарь Therapeutic Trials Committee, назвал отчет «проклятым» (damning), и заявил, что его нельзя показывать не только общественности, но даже и самим исследователям [29, 52]. Данный отчет [127] в архивах MRC с конца 1980 г. не обнаруживается, он утерян [52]. В целом мультицентровое исследование 1930–1933 гг. считается провалившимся [29, 52].

Полагают, что именно тогда А.В. Хилл, уяснив, что чередование не соблюдалось, а график распределения не был скрыт, и пришел к мысли о необходимости истинной рандомизации, не имеющей алгоритма [29]. Эта мысль, как уже упоминалось выше и в Сообщении 1 [1], вошла в его статьи по медицинской статистике 1937 г., которые позднее реализовались во много раз переизданное руководство Principles of Medical Statistics [103] (о том, почему поначалу рандомизация у А.В. Хилла включала и чередование, нами уже сказано ранее (см. также в [1]): по его словам, он боялся «испугать» врачей слишком явной «орляной» [110]).

Ведущий мировой медицинский статистик XX в. [128], А.В. Хилл относился к статистике, судя по всему, прагматично. В своей статье 1965 г. по критериям причинности («критерии Хилла») он указывал, что в его практике (1920-е гг.) бывали такие выраженные эффекты, что и «статистики» никакой не нужно [129]. Поэтому последующий выбор им истинной рандомизации по таблице случайных чисел, как указывал и он сам, и I. Chalmers [29] (а также другие [130, 131]), никак не был связан с идеями рандомизации R.A. Fisher и агроопытами последнего (напомним, что за R.A. Fisher – сам термин 'randomization' [1]). Главная задача А.В. Хилла состояла не в достижении равнозначных групп для лучшего статистического сравнения (оно и невозможно, см. раздел 2), а в более прагматичной попытке надежно скрыть от «любопытных триалистов» [10, 11] детали распределения пациентов [29, 130, 131]. Как видно из данных, приведенных в подразделе 3.3, необходимость этого с каждым десятилетием, похоже, только нарастает [10, 11, 32, 33]¹⁵.

Но в ряде весомых источников рандомизация при СТ предстает в виде прямой связки «R.A. Fisher – А.В. Хилл»: это работы М. Susser – одного из авторитетов по критериям причинности в эпидемиологии [133, 134], статья другого, уже упоминавшегося авторитета J.P. Vandenbroucke [118], публикация известного историка клинических испытаний Н.М. Маркса [135] и др. [52, 136]. I. Chalmers [35] собрал для критики этого не одну соответствующую цитату.

Другое дело, что, как уже было сказано, за 5 лет до первого внедрения А.В. Хилла рандомизации по таблице случайных чисел (начало испытаний – 1946 г.) [15, 16] этот подход уже был реализован исследователем из США J.A. Bell [14], причем в RCT с двойным «ослеплением», правда, без плацебо (см. подраздел 7.7). Выше говорилось, что не обнаруживается никаких упоминаний ни у J.A. Bell об А.В. Хилле [14, 107, 108], ни у А.В. Хилла о J.A. Bell [109, 110]. I. Chalmers в своем апологетическом обзоре про приоритет J.A. Bell [106] о данном факте не упоминает – вероятно, из деликатности.

Таким образом, скорее можно говорить о подспудной связке «J.A. Bell – А.В. Хилл», а не о «R.A. Fisher – А.В. Хилл».

8.2. Предпосылки от MRC – мультицентровое испытание патулина при простуде (1943–1944 гг.) / Prerequisites from MRC – the multicenter trial of patulin for colds (1943–1944 гг.)

I. Chalmers называет это СТ «первым *надлежащим образом контролируемым* мультицентровым испытанием» (курсив наш. –

Авт.) [35]. Определение повторено в [131]. Хотя на деле первое подобное испытание MRC – это исследование эффектов антисыворотки при пневмонии в 1930–1933 гг. [29, 35, 52, 55, 127] (см. в таблице 1 и предыдущем подразделе). Так считали, к примеру, А.М. Lilienfeld и А.Р. Feinstein (авторитеты [1], писавшие и на тему истории СТ [67, 117]).

Вслед за пенициллином в Лондоне был получен патулин, продукт метаболизма плесени *Penicillium patulum* [137], присутствующей на яблоках. Препарат решили испытать при простуде, используя распределение чередованием [29, 35, 56, 137–139]. Сначала проверили в 1943 г. в малых испытаниях на служащих Военно-морского флота Великобритании (был обнаружен эффект) [140], а затем в армии этой страны (эффекта не было) [141]. Тогда MRC организовал масштабное многоцентровое СТ – вновь с распределением чередованием, но замысловатым. Согласно итоговому отчету [56], оно прошло под руководством Harold Percival Himsforth, а секретарем комитета по патулину был Philip Montagu D'Arcy Hart (1900–2006; так), который позднее описал испытание в ряде публикаций [137–139]. А.В. Hill в этом СТ участия, по-видимому, не принимал [131]. Затея дизайна, помимо двойного «ослепления», включала чередование среди четырех групп (две – патулин, две – плацебо) вкупе с кодификацией буквами, от чего, как вспоминал потом Р. D'Arcy Hart, исследователи запутались сами [35]¹⁶. Эффект патулина в результате выявлен не был, что и неудивительно, поскольку «простуда» может иметь различную этиологию и вызываться разными возбудителями, причем не только бактериями¹⁷.

Однако данное мультицентровое исследование (полномасштабное, с плацебо, двойным «ослеплением» и попыткой рандомизации), по возможности строго проведенное MRC, заложило основы («инициировало новую эру в СТ» [139]) для последующего испытания в 1946–1948 гг.

8.3. Суть RCT по эффекту стрептомицина при туберкулезе в 1946–1948 гг. / The essence of RCT on the effect of streptomycin for tuberculosis in 1946–1948

Ранее был показан эффект стрептомицина против бацилл туберкулеза *in vitro* и на морских свинках [16, 125]. Проводились также исследования на людях в США [67, 118–123] (см. подраздел 7.9)¹⁸. В 1946 г., когда Великобритания закупила в США ограниченную партию стрептомицина, MRC приступил к соответствующим мультицентровым испытаниям. Созданный Комитет по испытаниям стрептомицина при туберкулезе (MRC Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee) возглавил Geoffrey Marshall, статистиком был А.В. Hill, а секретарем, как и в предыдущем испытании, Р. D'Arcy Hart. Исследование проводилось в течение 1947–1948 гг. [16, 137]. Дизайн определяли А.В. Hill, Р. D'Arcy Hart и заместитель последнего, он же «клинический координатор», Marc Daniels [137, 138].

Р. D'Arcy Hart, будучи в возрасте 99 лет, указывал в 1999 г. (А.В. Hill уже 8 лет как умер, достигнув 93-летнего возраста), что

указанный комитет в принципе должен был бы обсудить статистический подход А.В. Hill к испытанию, но, пересмотрев архивы, включая свои протоколы, единственное, что обнаружил Р. D'Arcy Hart, – это общее решение не вводить плацебо. Он предполагал, что комитет положился на «здоровье» А.В. Hill ('approach would be sound'), и в результате способ рандомизации по таблице случайных чисел был принят в узком кругу тройки: А.В. Hill, Р. D'Arcy Hart и М. Daniels [35, 137]. Собственно, вся структура исследования была разработана этой тройкой [35].

На наш взгляд, затея априори была беспроигрышная, в отличие от испытания препаратов от простуды и пневмонии, поскольку на фоне высокой смертности от запланированных к испытанию форм туберкулеза эффект обязан был выявиться.

Стрептомицин закупался в США за доллары, которых в послевоенное время в достатке не было, и импортированная партия была ограничена. Препарат тут же вводили нуждающимся, и остаток, выделенный на RCT, был мал. Поэтому «по этическим соображениям» RCT провели в основном при двух весьма фатальных формах туберкулеза, милиарной и менингеальной [16, 125]. От плацебо, как уже было сказано, отказались в связи с нецелесообразностью травмирования пациентов ежедневной четырехкратной инъекцией даже инертного соединения в течение 4 мес (такова была схема терапии стрептомицином). Поэтому контрольная группа соблюдала только постельный режим [125]. Таким образом, «ослепления» пациентов не наблюдалось, но было «ослепление» рентгенологов и координаторов, анализирующих течение заболевания:

«Подробности серии не были известны ни одному из исследователей или координаторов и содержались в запечатанных конвертах, на каждом из которых было только название больницы и номер». «Снимки независимо анализировались двумя рентгенологами, не знающими, где контроль, а где стрептомицин» [16]¹⁹.

Здесь уместно привести итоговую таблицу по результатам RCT, опубликованную в заключительном отчете MRC (1948 г.) [16] (табл. 2). Там сказано, что различия в смертности для групп контроля и опыта были статистически значимы (метод статистического анализа в отчете нами не обнаружен). Это все, что получили, и это вся выборка – 55 и 52 пациента в двух группах мультицентрового исследования. Попутно выявилось появление штаммов, резистентных к стрептомицину [16].

Учитывая все ранее представленные здесь RCT, порой с двойным «ослеплением», некоторые с плацебо, на большом числе участников, однажды даже с рандомизацией по таблице случайных чисел [14], окончательные данные таблицы 2 не сильно впечатляют, особенно эффект по смертности. Последний несколько не выше, чем действие, скажем, лошадиной антисыворотки при пневмонии в Гарлеме в СТ 1928 г., которое упоминалось нами ранее («контроль» – 60–80%, «опыт» – 30–45%) [61].

В отчете MRC (1948 г.) [16] имеются и промежуточные данные для 2-го, 4-го и 6-го месяцев терапии стрептомицином. В этих случаях эффект препарата выглядит рельефнее (смертность на

Таблица 2. Результаты рандомизированных контролируемых испытаний по исследованию эффекта стрептомицина при туберкулезе от Совета по медицинским исследованиям Великобритании. Эффекты через 12 мес (MRC, 1948 г. [16])

Table 2. Results of randomized controlled trials on the study of the effect of streptomycin in tuberculosis from Medical Research Council. Effects after 12 months (MRC, 1948 [16])

Группа / Group	Число участников, n (%) / Number of participants, n (%)	Улучшение, % / Improvement, %	Без изменений, % / Without changes, %	Ухудшение, % / Worsening, %	Смертность, % / Mortality rate %
Стрептомицин / Streptomycin	55 (100)	56	7	15	22
Контроль / Control	52 (100)	31	10	13	46

6-й месяц составила 7% и 27% в группах опыта и контроля соответственно). Но важен все же конечный результат исследования, полученный спустя год (см. табл. 2). А если анализировать пятилетние показатели этого эксперимента, то оказывается, что в группе контроля смертность составила 67%, а в группе со стрептомицином – 58%. Эти различия не только не были статистически значимы, но не представляются существенными даже на взгляд [143] (цит. по [144]). Как указывал P. D'Arcy Hart: «[Это] RCT не было с двойным “ослеплением” врачей и пациентов и не контролировалось плацебо, а окружающая среда в клиниках была различной для опыта и контроля. Таким образом, в данном отношении эксперимент уступал исследованию патулина» [137]²⁰.

Мы не видели воспроизведения оригинальной итоговой таблицы из отчета [16] ни в одном источнике (хотя статья в открытом доступе). За исключением [144], нигде, даже в JLL, не встретились и плачевные данные о пятилетней выживаемости. От дальнейших комментариев воздержимся, но скажем, что А.В. Hill имел высокий авторитет, долгое время занимал в Великобритании множество постов и дожил до 1991 г. [128]. Физиолог Leonard Erskine Hill (1866–1952), отец А.В. Hill, работал в Национальном институте медицинских исследований (MRC National Institute of Medical Research) и в свое время принимал участие в деятельности MRC, по крайней мере в 1920-х гг. [77].

С другой стороны (и это мы подчеркивали ранее, в т.ч. в Сообщении 1 [1]), вряд ли можно умалять заслуги А.В. Hill в медицинской статистике, эпидемиологии и ЕВМ.

8.4. RCT по исследованию эффектов стрептомицина при туберкулезе как «эпохальная вершина» и «новая эра» (цитаты) / RCT for study of effects of streptomycin in tuberculosis as an 'epoch-making' and 'new era' (citations)

Представляется уместным привести цитаты на указанную тему. Читатели могут встретить (или встречали) великое множество таких утверждений в самых разных источниках за последние годы. Предоставляем им самим решать проблему истинности данных лозунгов после всего вышесказанного. Оригиналы цитат здесь не приводятся.

«Но первое современное RCT не было проведено до 1946 г., до исследования MRC [эффекта] стрептомицина при туберкулезе (MRC, 1948 г.)» (2013 г.) [44].

«Подробный и исключительно четкий отчет 1948 г. о RCT стрептомицина при туберкулезе легких от MRC по праву считается вехой в истории клинических испытаний» (2012 г.) [23].

«...в Великобритании. Там же, наконец, было проведено и в 1948 г. опубликовано настоящее RCT – исследование стрептомицина при туберкулезе... Именно его обычно называют первым в мире RCT» (2011 г.) [34].

«Заслугу первенства в проведении современного RCT обычно приписывают сэру А.В. Hill. Историческое исследование MRC по стрептомицину при туберкулезе по праву считается вехой, открывшей новую эру медицины» (2007 г.) [5].

«Это RCT часто рассматривается как начало новой эры в проведении честных (making fair) сравнений альтернативных методов терапии» (2001 г.) [99].

«Исследование MRC 1947–1948 гг. вообще рассматривается как первый опубликованный пример RCT с “ослеплением”» (2000 г.) [120].

«Год рождения RCT часто упоминается как 1948-й» (1998) [145].

«Это положило начало новой эре медицины» (1991 г.) [138].

«Немногие инновации оказали такое влияние на медицину, как RCT, которое было разработано сэром А.В. Hill для MRC [по эф-

фектам] стрептомицина при туберкулезе в 1946 г.» (1982 г.) [146].

«Популяризация рандомизации в клинических испытаниях была отмечена тестированием [эффекта] стрептомицина для лечения туберкулеза» (2017 г.) [147].

«RCT были введены в клиническую медицину, когда оценили [эффект] стрептомицина при лечении туберкулеза» (2000 г.) [148].

«А.В. Hill был главным исследователем первого в истории RCT – [по эффекту] стрептомицина для лечения туберкулеза» (2011 г.) [149].

«Можно с полным основанием утверждать, что современный тип RCT был британским “изобретением”; можно утверждать также, что такого рода испытание... было разработано после окончания Второй мировой войны» (1954 г.) [150].

«Многие рассматривают рождение клинических испытаний (безусловно, в их современном виде) как исследование MRC [эффектов] стрептомицина» (2006 г.) [151].

«RCT – британское изобретение (invention)» (1994 г.) [152].

«Рождение RCT, как правило, датируется оценкой MRC в 1948 г. [эффекта] стрептомицина для лечения туберкулеза» (2016 г.) [153].

«Первое RCT – стрептомицина при туберкулезе легких было проведено в 1946 г. MRC Великобритании» (2010 г.) [154].

«Первое RCT было проведено при туберкулезе легких по [эффекту] стрептомицина в 1946 г. (Великобритания)» (2017 г.) [155].

«RCT, которое как-то исторически было названо первым (оно, безусловно, было первым, которое было успешным и широко разрекламированным)» (1998 г.) [156].

I. Chalmers полагал, что причина, по которой исследование MRC (1948 г.) [16] заслуживает своего места в истории клинических испытаний, состоит в том, что «были приняты адекватные меры предосторожности, чтобы минимизировать возможность смещения распределения» [35].

Как-то маловато, учитывая в т.ч. отсутствие «ослепления» пациентов, и непонятно, как в отсутствие инъекций-плацебо был «ослеплен» медицинский персонал – не в плане самого испытания препарата (распределение было по таблице случайных чисел), а в плане ведения больных, с которыми потом было ясно, кто «контроль», а кто «опыт».

Не впечатляют после проанализированного здесь материала и приведенные превозносящие цитаты (1954, 1982, 1991–2017 гг.), которые практически все взяты из весомых источников, часто пособий и монографий. Это источники только из нашей базы, но если поискать через PubMed/MEDLINE или Google, то явно найдется еще огромное количество. Заметим здесь, что в известных нам русскоязычных публикациях таких однозначных и рекламных заключений нет.

Вряд ли мы можем настоятельно призывать к «диссидентству» и смене устоявшихся мировых хроновех в истории RCT. Наша задача состояла только в том, чтобы привести объективно и максимально полно все материалы, сверившись с исходными оригиналами.

9. СВОДКА ДАННЫХ ПО ВЕХАМ ИСТОРИИ RCT / RCT HISTORY SUMMARY

В **таблице 3** представлена итоговая сводка данных по всем вехам RCT в нашей базе источников, включая не рассмотренные выше, которые были проведены после «эпохального» исследования 1946–1948 гг. **Рисунок 3** дополняет таблицу. Из последних ее строк и рисунка видно, что RCT не были широко распространены даже до середины 1970-х гг., и только с 1990-х гг., очевидно с появлением ЕВМ (см. [1]), наблюдается практически экспонен-

Таблица 3 (начало). Сводные данные (хронология) по истории рандомизированных контролируемых испытаний*

Table 3 (beginning). Summary milestones for the history of randomized controlled trials*

Автор(ы) (год публикации), страна/город // Author(s) (year of publication), country/city	Год(ы)/Век // Year(s)/Century	Суть исследования или идеи / Summary of the study or idea
John Baptiste Van Helmont (1648), Фламандия [36] John Baptiste Van Helmont (1648), Flemish Region [36]	1648	Первая идея про RCT. Идея распределять группы больных по жребию для сравнения способов терапии [23, 34, 37, 51, 63] First idea of RCT. The idea to allocate groups of patients by lot to compare the methods of therapy [23, 34, 37, 51, 63]
George Starkey (1658), США (см. [63]) George Starkey (1658), USA (see [63])	1658	Идея распределять группы больных путем случайной выборки для сравнения способов терапии. Основана на положениях J.B. Van Helmont [23, 63] The idea to allocate patients randomly unto groups to compare the methods of therapy. It was based on the works by J.B. Van Helmont [23, 63]
Anton Mesmer (1780–1781), Австрия (см. [37]) Anton Mesmer (1780–1781), Austria, (see [37])	1780–1781	Идея распределять группы больных по жребию для сравнения способов терапии [37, 64] The idea to allocate patients into groups by lot to compare the methods of therapy [37, 64]
George Lohner (1834–1835), Германия (см. [66]) George Lohner (1834–1835), Germany (see [66])	1834–1835	Первое прото-RCT. Оценка эффекта гомеопатических препаратов и «снежной воды» (плацебо): одинаковые флаконы перед отправкой врачам перемешивались [23, 34, 66] First proto-RCT. The evaluation of the effect of homeopathic drugs and 'snow water' (placebo): similar flasks were mixed up before sending to doctors [23, 34, 66]
Pierre Charles Alexandre Louis (1836), Франция [68] Pierre Charles Alexandre Louis (1836), France [68]	1836	Идея рандомизации при формировании групп для статистического сравнения эффектов разных терапий [38, 67] The idea of randomization during formation of groups for statistical comparison of effects of different therapies [38, 67]
Elisha Bartlett (1844), США (см. [69]) Elisha Bartlett (1844), USA (see [69])	1844	Идея о фиксированном и единообразном характере сравниваемых групп [69] The idea on a fixed and uniform character of the compared groups [69]
William Augustus Guy, Великобритания; Alfred Ephraim, Германия; Louis Denis Jules Gavarret, Франция (см. [23, 34]) William Augustus Guy, Great Britain; Alfred Ephraim, Germany; Louis Denis Jules Gavarret, France (see [23, 34])	XIX в. 19 th century	Идея о необходимости «сравнения подобного с подобным» при клинических испытаниях [23, 34] The idea on the necessity of 'comparing similar things' during clinical trials [23, 34]
Eugene F. Storke et al. (1879–1980) (см. [70, 71]) Eugene F. Storke et al. (1879–1980) (see [70, 71])	1879–1880	Оценка эффекта гомеопатического препарата: испытующий выбирал среди 10 одинаковых флаконов (в одном был препарат, а в 9 – плацебо). Двойное «ослепление» [70, 71] The evaluation of homeopathic drug effect: the researcher chose 1 flask out of 10 (1 contained a drug and 9 contained placebo). Double blind [70, 71]
Charles Peirce, Joseph Jastrow (1884), США [73] Charles Peirce, Joseph Jastrow (1884), USA [73]	1884	Опыт из психофизиологии по определению минимальной массы, прибавка которой ощущается. Порядок добавления гирек случаен ('chance' [73]), определялся мастью карты из колоды [51, 53, 72] Experiment from psychophysiology on the evaluation of minimal mass felt to be added. The order of weights was random ('chance' [73]), it was determined by cards suits [51, 53, 72]
Jerzy Neyman (1923), Польша–США [39] Jerzy Neyman (1923), Poland–USA [39]	1923	Идеи рандомизации в экспериментальной статистике [154, 157] (термин 'random' отсутствует [1]) The idea of randomization in experimental statistics [154, 157] (there is still no term 'random' [1])
Ronald Aylmer Fisher (1923), Великобритания [40] Ronald Aylmer Fisher (1923), Great Britain [40]	1923	Идея рандомизации; «чайный» опыт и агроопыты [23, 29, 35, 52, 67, 69, 72, 75, 88–90]. Введен термин 'randomization' [1] The idea of randomization; 'tea' experiment and agro trials [23, 29, 35, 52, 67, 69, 72, 75, 88–90]. Term 'randomization' was introduced [1]
Dora Colebrook (1925), Великобритания [78, 79] Dora Colebrook (1925), Great Britain [78, 79]	1925	Первое медицинское RCT: эффекты ультрафиолетовой светотерапии. Распределение на группы контроля и опыта жребием; «ослепление» триалистов [52, 77, 80–86] First medical RCT: effects of ultraviolet light therapy. Distribution into groups of control and trials by lot, 'blinding' of trialists [52, 77, 80–86]

Таблица 3 (продолжение). Сводные данные (хроновехи) по истории рандомизированных контролируемых испытаний*

Table 3 (continuation). Summary milestones for the history of randomized controlled trials*

Автор(ы) (год публикации), страна/город // Author(s) (year of publication), country/city	Год(ы)/Век // Year(s)/Century	Суть исследования или идеи / Summary of the study or idea
James Angus Doull (1931), США [87] James Angus Doull (1931), USA [87]	1931	Эффект ультрафиолетового света при простуде. Распределение на группы с помощью лотерейной машины с кубиками [23, 80, 81, 88–90] Effect of ultraviolet light on patients with cold. Distribution into groups using a lottery machine with dices [23, 80, 81, 88–90]
James Burns Amberson, В.Т. McMahon, Max A. Pinner (1931) [91]	1931	Эффект санокризина (препарата золота) при туберкулезе. Распределение двух равнозначных групп на «контроль» и «опыт» подбрасыванием монеты [34, 35, 47, 52, 53, 67, 72, 88, 92, 93]. Неправомерно рассматривается часто как первое СТ с рандомизацией Effect of sanocrisine (gold-containing drug) on patients with tuberculosis. Distribution into two homologous groups of control and test by tossing a coin [34, 35, 47, 52, 53, 67, 72, 88, 92, 93]. Improperly considered often as the first CT with randomization
Richard Clark Cabot (1935–1940), США (см. [95]) Richard Clark Cabot (1935–1940), USA (see [95])	1935–1940	Социопсихология: программа по профилактике преступности у детей. Разделение на «контроль» и «опыт» матчированных (matching) пар подбрасыванием монеты [86, 95–97] Social psychology: program on the prevention of crimes among children. Distribution of matching pairs into control and test groups by tossing a coin [86, 95–97]
Geoffrey William Theobald (1936–1937), Великобритания [98] Geoffrey William Theobald (1936–1937), Great Britain [98]	1936–1937	Эффект кальция и витаминов на беременность (токсикозы). Разделение на «контроль» и «опыт» вытягиванием двухцветных бусин из коробки. «Ослепление» триалистов [34, 81, 88, 99–101] Effect of calcium and vitamins on pregnancy (toxicoeses). Distribution into control and test groups by drawing two color beads from a box. 'Blinding' of trialists [34, 81, 88, 99–101]
Austin Bradford Hill (1937), Великобритания [30] Austin Bradford Hill (1937), Great Britain [30]	1937	Статьи в Lancet с идеями рандомизации, оформленные в руководство Principles of Medical Statistics. Первоначально – отождествление чередования рандомизации [23, 29, 34, 35, 58, 69, 105, 114, 118–120, 131, 132, 145] Articles in Lancet with ideas of randomization laid out as Principles of Medical Statistics. Initially, similar terms for alternation and randomization [23, 29, 34, 35, 58, 69, 105, 114, 118–120, 131, 132, 145]
John Henry Gaddum (1940), Великобритания [104] John Henry Gaddum (1940), Great Britain [104]	1940	Идеи в руководстве по фармакологии о рандомизированном распределении сравниваемых групп [105] Ideas in the pharmacology guideline on randomized allocation of the compared groups [105]
Joseph Asbury Bell (1938–1941), США [14] Joseph Asbury Bell (1938–1941), USA [14]	1938–1941	Испытания вакцины от коклюша. Рандомизированное разделение на «контроль» и «опыт» с помощью таблицы случайных чисел — до MRC и А.В. Hill. Двойное «ослепление» [23, 29, 81, 88, 90, 106, 111–113] The trials of anti-pertussis vaccine. Randomized allocation into control and test groups using a table of random numbers (before MRC and A.B. Hill). Double 'blinding' [23, 29, 81, 88, 90, 106, 111–113]
Hilda Fowke, Major Greenwood (1943), Великобритания [115] Hilda Fowke, Major Greenwood (1943), Great Britain [115]	1943	Эффекты витаминных и минеральных добавок в детских домах. Рандомизированное разделение на «контроль» и «опыт» [114] Effects of vitamin and mineral supplements in orphan houses. Randomized allocation into control and test groups [114]
Horton Corwin Hinshaw, William H. Feldman (1944), США [116] Horton Corwin Hinshaw, William H. Feldman (1944), USA [116]	1944	Эффекты препаратов при туберкулезе; распределение на «контроль» и «опыт» подбрасыванием монеты. Плацебо [67, 117–120] Effects of drugs against tuberculosis; distribution into test and control groups by tossing a coin. Placebo [67, 117–120]
MRC (1944–1951), Великобритания [15] MRC (1944–1951), Great Britain [15]	1944–1951	Испытания вакцин от коклюша. Рандомизированное разделение на группы опыта и плацебо [29, 52, 88, 106, 110, 111]. Согласно А.В. Hill (1990 г.) [110] использование таблицы случайных чисел Test of vaccines against pertussis. Randomized allocation into test and placebo groups [29, 52, 88, 106, 110, 111]. According to A.B. Hill (1990) [110], tables with random numbers were used

Таблица 3 (продолжение). Сводные данные (хронология) по истории рандомизированных контролируемых испытаний*

Table 3 (continuation). Summary milestones for the history of randomized controlled trials*

Автор(ы) (год публикации), страна/ город // Author(s) (year of publication), country/city	Год(ы)/ Век // Year(s)/ Century	Суть исследования или идеи / Summary of the study or idea
MRC (1946–1948): Austin Bradford Hill, Philip Montagu D'Arcy Hart, Marc Daniels, Великобритания [16] MRC (1946–1948): Austin Bradford Hill, Philip Montagu D'Arcy Hart, Marc Daniels, Great Britain [16]	1946– 1948	Эффекты стрептомицина при туберкулезе. Рандомизация по таблице случайных чисел. «Ослепление» рентгенологов и координаторов. Плацебо не вводили [35, 125, 137, 138]; всего 72 источника в базе. Обозначено как «новая эра» в СТ и начало современных RCT Effects of streptomycin in patients with tuberculosis. Randomization by a table of random numbers. 'Blinding' of radiologists and coordinators. Placebo was not introduced [35, 125, 137, 138] (72 references in total). Designated as a 'new era' in CT and the beginning of modern RCTs
David B. Tyler (1946), США [158] David B. Tyler (1946), USA [158]	1946	Эффекты препаратов при двигательных нарушениях. Распределение в группы опыта и плацебо вытягиванием карт разной масти из колоды [51] Effects of drugs in patients with motor impairments. Distribution into test and placebo groups by drawing a card [51]
Dora Colebrook (1946), Великобритания [159] Dora Colebrook (1946), Great Britain [159]	1946	Эффекты ультрафиолетовой светотерапии на работников офисов, заводов и на шахтеров. Рандомизированное распределение на «контроль» и «опыт» [52, 77] Effects of ultraviolet light therapy on the office clerks, plant workers, and miners. Randomized allocation into placebo and test groups [52, 77]
Margaret Robinson (1947), Великобритания [160, 161] Margaret Robinson (1947), Great Britain [160, 161]	1947	Эффект гормональных препаратов (экстракт гипофиза [160], порошок щитовидной железы [161]) при недостаточности лактации. Рандомизированное распределение в группы плацебо и опыта [162] Effect of hormonal drugs (pituitary extract [160], thyroid powder [161]) in women with insufficient lactation. Randomized allocation into placebo and test groups [162]
Stewart H. Harrison, Elizabeth Topley, John Edward Lennard-Jones (1949) [163]	1949	Послеоперационные эффекты пенициллина при панариции. Рандомизированное распределение на «контроль» и «опыт» [69] Post-operative effects of penicillin in patients with panaris. Randomized allocation into control and test groups [69]
Austin Bradford Hill (1951), Великобритания [109] Austin Bradford Hill (1951), Great Britain [109]	1951	Программная статья по методике RCT; 6 упоминаний 'random', критика распределения чередованием, подробный разбор рандомизации с таблицей случайных чисел [109] Program article on the method of RCT; 'random' is mentioned 6 times, critics of alternate allocation, detailed analysis of randomization with a table of random numbers [109]
Richard Doll (William Richard Shaboe Doll), Frank Pygott (1952), Великобритания [164] Richard Doll (William Richard Shaboe Doll), Frank Pygott (1952), Great Britain [164]	1952	Эффект четырех воздействий в разных сочетаниях (амбулаторное лечение, фенобарбитон для снятия тревоги и витамин С) на заживление язвы желудка. На 8 групп распределяли рандомизированно Effect of four influences in different combinations (outpatient treatment, phenobarbiton for anxiety suppression, and vitamin C) on gastric ulcer healing. Patients were randomly allocated into 8 groups
James Angus Doull (1954), США [165] James Angus Doull (1954), USA [165]	1954	Эффект препарата при терапии проказы. Распределение на группы с помощью таблицы случайных чисел [80] Effect of a drug for lepra therapy. Allocation into groups with a table of random numbers [80]
Thomas Francis et al. (1954–1955), США [166] Thomas Francis et al. (1954–1955), USA [166]	1954– 1955	Испытание вакцины от полиомиелита по штатам США. Рандомизация, «ослепление», плацебо [120, 136, 167] Testing of vaccine against poliomyelitis in the USA states. Randomization, 'blinding', placebo [120, 136, 167]
Thomas C. Chalmers et al. (1955), США [168] Thomas C. Chalmers et al. (1955), USA [168]	1955	Терапия (диеты и витамины) инфекционного гепатита. Распределение на группы с помощью таблицы случайных чисел [169] Therapy (diets and vitamins) for infectious hepatitis. Allocation into groups with a table of random numbers [169]
Austin Bradford Hill (1955), Великобритания [30] Austin Bradford Hill (1955), Great Britain [30]	1955	Шестое издание Principles of Medical Statistics. Впервые введена отдельная глава по методике и особенностям СТ и RCT [58] Sixth edition of Principles of Medical Statistics. For the first time, a separate chapter on the methods and peculiarities of CT and RCT was included [58]

Таблица 3 (окончание). Сводные данные (хроновехи) по истории рандомизированных контролируемых испытаний*

Table 3 (end). Summary milestones for the history of randomized controlled trials*

Автор(ы) (год публикации), страна/город // Author(s) (year of publication), country/city	Год(ы)/Век // Year(s)/Century	Суть исследования или идеи / Summary of the study or idea
Gustav Herdan (1955), Германия [170] Gustav Herdan (1955), Germany [170]	1955	Согласно [58] это первая монография по СТ. Описано распределение чередованием ('method of alternates'), но рассматривается и по таблице случайных чисел [170] According to [58], the first monography on CT. "Method of alternates" was described and a table of random numbers [170]
Доклад на симпозиуме Королевского медицинского общества по клиническим испытаниям (1958), Великобритания [171] Report of the Royal Society of Medicine Symposium on Clinical Trials (1958), Great Britain [171]	1958	Согласно [58] это первый медицинский текст с обоснованием рандомизированного распределения (неправомерно: см. выше А.В. Hill (1951, 1955 гг.) [30, 109]). Смычка статистиков и медиков [172] According to [58], the first medical text with justification of randomized distribution (illicit: see A.B. Hill (1951, 1955) [30, 109]). Cooperation of statisticians and medical specialists [172]
Walter Modell, Margaret Garrett (1960), США [173] Walter Modell, Margaret Garrett (1960), USA [173]	1960	Эффекты транквилизаторов и плацебо. Рандомизированное распределение плацебо и препаратов Effects of tranquilizers and placebo. Randomized allocation of placebo and drugs
Grin E.I. (1965), Югославия [174] Grin E.I. (1965), Yugoslaviya [174]	1965	Терапия стригущего лишая дома и в клинике. Распределение на группы подбрасыванием монеты, «ослепление» [174] Therapy for ringworm at home and at a clinic. Distribution into groups by tossing a coin, 'blinding' [174]
Доклад конгрессу США (2002) [175] Report to the Congress of the USA (2002) [175]	2002	Число RCT на 2002 г.: 250 тыс. в медицине и 11 тыс. в социальных науках Number of RCTs as for 2002: 250 thousand in medicine and 11 thousand in social sciences
PubMed/MEDLINE, поиск на точное сочетание 'randomized controlled trial'*** PubMed/MEDLINE, search for publications for the exact combination of 'randomized controlled trial'***	1960–2020	1960–1964 гг. – 2; 1965 г. – 39; далее по нарастающей, до десятков тысяч в год (см. рис. 3). Всего 549 318 публикаций. На 01.12.2020*** 1960–1964 – 2; 1965 – 39; further increasing to several dozen thousands per year (Fig. 3). In total, 549,318 publications. Valid on 01.12.2020***
Кокрейновская библиотека (2020) Cochrane Library (2020)	2020	Поиск с фильтром Title Abstract Keyword – 474 582 источника. На 23.07.2020*** Search with a Title Abstract Keyword filter – 474,582 publications. Valid on 23.07.2020***

Примечание. * Если не указан способ рандомизации, значит, в оригинальных публикациях нет сведений. ** В единственном числе. В случае поиска на множественное число находится много не оригинальных исследований, а обзоров или статей, где упоминается такой дизайн. *** Результат несколько зависит от даты. MRC (англ. Medical Research Council) – Совет по медицинским исследованиям Великобритании; СТ (англ. controlled trial) – контролируемое испытание; RCT (англ. randomized controlled trial) – рандомизированное контролируемое испытание.

Note. * If the method of randomization is not specified, then there is no information in the original publications. ** Singular. In the case of plural searches, there are not many original studies, but reviews or articles that mention such a design. *** The result is somewhat dependent on the date. MRC – Medical Research Council; CT – controlled trial; RCT – randomized controlled trial.

циальный рост их числа в мире с достигнутым плато к 2013 г. (см. рис. 3). В целом можно сказать, что к настоящему времени выполнено более полумиллиона RCT в медицине.

Иной вопрос, действительно ли это все RCT, или они просто так называются. На данный сомнительный момент обратил внимание целый ряд авторов (1990–2019 гг.) [5, 11, 22, 32, 33, 176–178]. В контексте даже распространена аббревиатура GIGO: «мусор на входе – мусор на выходе» [177]. А. Krauss в 2018 г. провел исследование, проанализировав 10 наиболее цитируемых в мире RCT. Был сделан вывод, что все испытания характеризовались смещениями, неудовлетворительным распределением, а вероятные конфаундеры («факторы») часто игнорировались [178]. Так ли все безнадежно на самом деле, сказать трудно, но рассмотренное выше лозунговое превознесение никак не экстраординарной работы MRC (1948 г.) [16] наводит на некоторый пессимизм. Этим пессимизмом, причем с элементами истерии, прямо пронизаны

монографии и бывшего главы Кокрейновского общества Скандинавии [32], и долго анализировавшего ситуацию английского врача-журналиста [33]. С другой стороны, ничего лучше прямого и наиболее близкого к корректности эксперимента, которым являются RCT, придумать невозможно.

Вопросы же официального контроля качества RCT путем различных систем и подходов (CONSORT [4, 6, 31, 132, 178–180], Jadad scale [179, 181], PEDro scale [182], Кокрейновская система [179] и др. [4]) мы здесь не рассматриваем.

10. ЧИСЛО СТ, ПРОВОДИМЫХ ПО СТРАНАМ И РЕГИОНАМ В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ / NUMBER OF CTS CONDUCTED BY COUNTRY AND REGION AT PRESENT

Эти данные, правда, только для СТ, представлены на портале ClinicalTrials.Gov Национальной медицинской библиотеки США

(NIH U.S. National Library of Medicine). Выполненная по карте с портала подборка на 23.07.2020 г. приведена в **таблице 4**.

Из таблицы видно, что страны бывшего СССР занимают 6-ю позицию из 15. На портале можно найти данные и для отдельных стран. Для СНГ на первых местах Россия и, с вдвое меньшим числом, Украина. Расчет для Евразии на январь 2020 г. некоего

придуманного нами индекса (отношения числа проведенных СТ к числу врачей на 100 тыс. населения страны [184]) для 45 стран (от Франции до Таджикистана) продемонстрировал, что Россия находится на 12-м месте, между Австрией и Венгрией, а Украина – на 19-м, между Португалией и Великобританией (конкретные данные не приводятся).

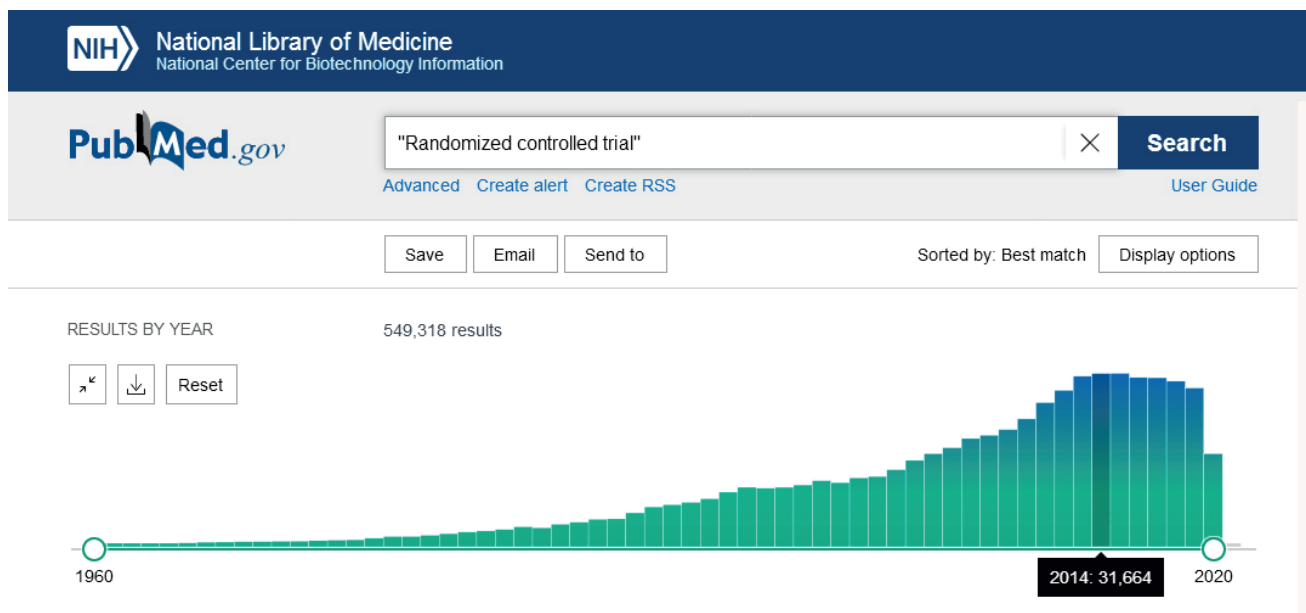


Рисунок 3. Результаты поиска публикаций через PubMed/MEDLINE на точное сочетание 'randomized controlled trial'. Скриншот графика из базы данных (поиск на 01.12.2020)

Picture 3. Results of PubMed/MEDLINE search of publications for the exact combination of 'randomized controlled trial'. Screenshot of the graph from the database (search on 01.12.2020)

Таблица 4. Число контролируемых испытаний по странам, континентам и частям света на 23.07.2020 (по данным портала ClinicalTrials.Gov [183]), n

Table 4. Number of controlled trials to countries, continents and parts of the world for July 23, 2020 (based on data from portal ClinicalTrials.Gov [183]), n

Регион / Region	Число СТ / Number of CT
Весь мир / Worldwide	346 614
Сумма по таблице / Sum in the table	369 432*
Гренландия / Greenland	1
Центральная Америка / Central America	3118
Мексика / Mexico	3714
Южная Азия / Southern Asia	5322
Япония / Japan	6000
Страны бывшего СССР ('North Asia') / Countries of the former USSR ('North Asia')	6035
Юго-Восточная Азия / South-East Asia	6984
Австралия и Океания / Australia and Oceania	8018
Африка / Africa	10 412
Южная Америка / South America	10 958
Средняя Азия (Ближний Восток) / Soviet Central Asia (Middle East)	15 121
Канада / Canada	22 071
Восточная Азия / Eastern Asia	39 289
Европа / Europe	99 219
США / USA	133 170

Примечание. * Наш расчет по приведенным данным. Не совпадает с представленным на портале значением для всего мира. СТ (англ. controlled trial) – контролируемое испытание.

Note. * Our calculation is based on the present data. Does not match the value presented on the portal for the whole world. CT – controlled trial.

11. RCT НА ЖИВОТНЫХ / RCT ON ANIMALS

Доклинические ('non-clinical', или «предклинические», 'pre-clinical' [185, 186]²¹) исследования препаратов и средств терапии, согласно данным европейской организации EUPATI [187] и российского пособия [188], не только проводятся на всех уровнях биологической организации (*in vitro* – на молекулярном и клеточном, *in vivo* – на животных), но и включают компьютерное моделирование *in silico*²². Однако наиболее важной частью доклинических испытаний можно считать, вероятно, опыты на животных [5, 188, 189], хотя перенос выявленных медико-биологических закономерностей с животных на человека неоднозначен и порой приводил к массовым жертвам [9, 193, 197, 198]²³.

Тем не менее в тех дисциплинах и направлениях, в которых невозможно провести исследования на человеке (не только экспериментальные, но даже наблюдательные), выводы о возможных эффектах от воздействия разных факторов делают исходя только из опытов на животных. Например, стандарты токсичности и канцерогенности для человека многих соединений и воздействий, а также возможные риски рассчитывают на основе экспериментов на животных (иногда даже только на клетках) такие организации, как Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) [201], Агентство по охране окружающей среды США (U.S. Environmental Protection Agency, USEPA; 1991–2016 гг.) [196, 202], Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) [203], Европейское агентство по химическим веществам (European Chemicals Agency) и др. [204]. Иной раз и в медицине моделирование на животных заменяет эксперименты на человеке. Так, в работе 2016 г. [205] исследование адекватности ксенотрансплантатов проводили путем рандомизированного моделирования фазы II RCT, но на мышах. Что же касается просто использования моделей на животных для получения первичных данных, то такие применяются широко при самых разных патологиях и состояниях [206, 207].

В рассмотренных случаях эксперименты на животных по возможности полностью имитируют RCT. На необходимость строгой рандомизации контрольных и опытных групп животных указано в руководствах перечисленных организаций – IARC [201], USEPA [202], FDA [203] и др. [208]. В работе J.A. Hirst et al. (2014 г.) [209] рассмотрены систематические обзоры, посвященные аспектам RCT на животных – рандомизации, сокрытию распределения от экспериментаторов и «ослепленю» (маскировки) специалистов, оценивающих результаты. Сделан вывод, что, поскольку выявленные на животных закономерности часто переносятся на людей, то эксперименты на первых следует проводить по всем правилам RCT²⁴. Аналогичные построения вкпе с руководствами по конкретике дизайна можно найти в российских пособиях по доклиническим исследованиям [188, 189] и публикациях в рамках ветеринарии [212, 213].

Исследования с акцентом на рандомизированное распределение по группам именуются для всех лабораторных млекопитающих, от мелких до крупных. К примеру, применительно к эффектам ионизирующей и неионизирующей радиации это работы на мышах и крысах [214], хомьяках [215], морских свинках [216], кроликах [217], собаках [218], мини-свинках [219] и приматах [220].

В связи со спецификой настоящего обзора представляло интерес выяснить, когда в экспериментах на животных стали использовать рандомизированное распределение, точнее, специально указывать на данный элемент дизайна. Поиск через PubMed/MEDLINE (на 'random & animals' и 'random & animal') вы-

явил как наиболее раннюю по теме американскую публикацию D.A. Macfadyen и J.B. Murphy (1939 г.) [221] по трансплантации опухолей мышей. В этом исследовании отмечена процедура рандомизации животных со ссылкой на монографию по дизайну эксперимента R.A. Fisher (1-е издание, 1935 г.) и соответствующей цитатой из его сельскохозяйственного опыта [222]. Таким образом, работа 1939 г. на мышах [221] полностью отвечает идеологии RCT, хотя и увидела свет на 14 лет позже, чем первое RCT на людях (D. Colebrook (1925 г.) [78]; см. выше и табл. 3)²⁵.

12. ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ЦИКЛУ ИЗ ТРЕХ СООБЩЕНИЙ / CONCLUSION TO THE CYCLE OF THREE REPORTS

«К важным делам следует относиться легко». Увидев этот свиток, мастер Иттэй добавил: «К несущественным делам следует относиться серьезно».

Ц. Ямамото. Кодекс Бусидо

'Matters of great concern should be treated lightly'. Master Ittei commented, 'Matters of small concern should be treated seriously'.

Ts. Yamamoto. Bushido Code

В этом цикле мы попытались объять, проанализировать и академически систематизировать аспекты и временные хроновехи в рамках истории СТ, от III тысячелетия до н.э. до 2020 г. Отдельными вопросами оказались истории плацебо и «ослепления», которые мы не рассматривали. Обнаружилось, что и с плацебо все не совсем так, как излагается в многочисленных публикациях разной весомости. История плацебо со всеми ее нюансами будет изложена в отдельном обзоре.

Что показал цикл из трех сообщений? В первую очередь, недостаточное отражение реальности с точки зрения хроновех и приоритетов в большинстве пособий, обзоров и исторических фрагментов в статьях по СТ и RCT. Порой эта ситуация довольно резка – как, например, с «эпохальной вехой» и «новой эрой в СТ» применительно к испытанию эффекта стрептомицина при туберкулезе MRC в 1946–1948 гг. [16]. Не много данных и о длительном, общемировом использовании распределения чередованием при СТ.

Указанные недостатки остаются в пособиях и прочих источниках до настоящего времени, хотя глубокие исторические исследования, включенные в JLL, доступны уже по 10–15 лет и более. Как уже отмечалось ранее [1], JLL, похоже, является не слишком востребованным архивом.

Может показаться, что проблема истории СТ и RCT мало кому здесь нужна, и потому в нашей базе источников на тему из более чем 260 публикаций только 9 русскоязычных (не считая двух статей по истории плацебо). Но множество англоязычных работ, глав в западных пособиях и т.д. свидетельствует об ином. Фрагменты по истории СТ часто включаются в западные руководства не только по EBM, но даже по эпидемиологии. Однако и в них все те же недочеты и все те же «законсервированные», стандартные хроновехи.

На рисунке 4 представлено число публикаций, в которых рассматривается/упоминается та или иная работа/автор по истории СТ. Подсчет выполнен по нашей базе источников. В основном мы брали в анализ только те хроновехи, которые начинались от 10 источников с упоминанием. Из диаграммы видно, что три хроновехи воспроизводятся наиболее часто: это Библия, опыт J. Lind и испытание MRC стрептомицина при туберкулезе.

Для действительно первого RCT в медицине (D. Colebrook, 1925 г.) еле нашлось 10 источников, чтобы поместить его в диа-

Число публикаций, n / Number of publications, n

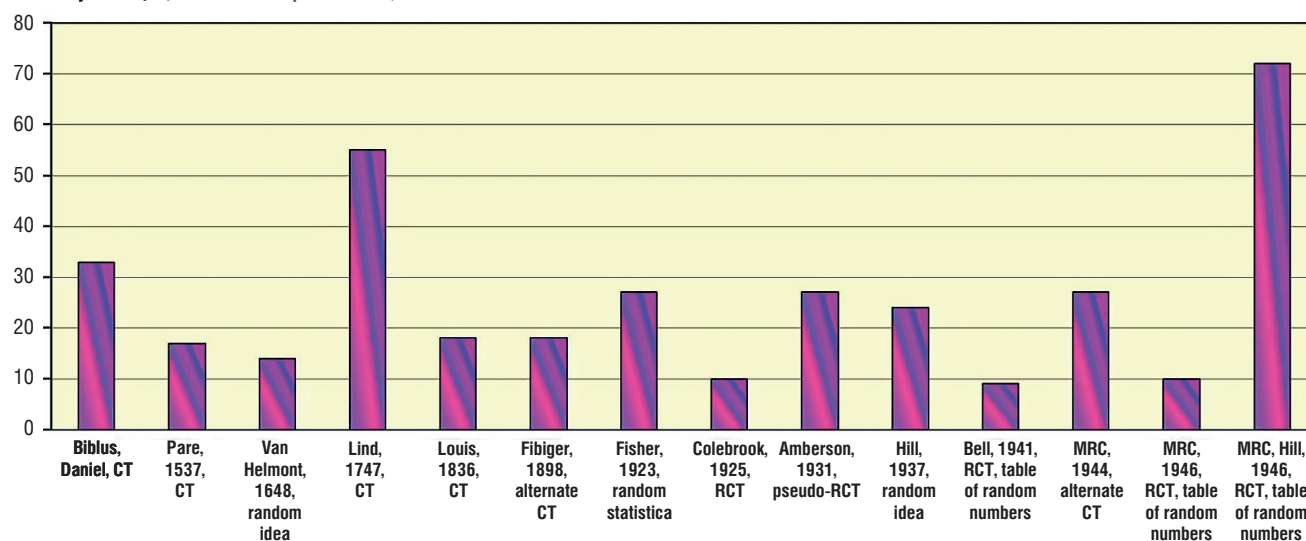


Рисунок 4. Число публикаций, в которых рассматривается/упоминается работа/автор по истории контролируемых испытаний (англ. controlled trials, CT). По сформированной базе источников. Взяты в основном те хроновехи, которые начинаются от 10 источников с упоминанием. Исследования, отображенные в начале шкалы (пророка Даниила, А. Паре и J. Lind) рассмотрены в [2]; про остальные CT см. выше. Построено с помощью Excel (Microsoft, США).

Biblus, Daniel – Библия, пророк Даниил; random idea – идея рандомизации; alternate CT – контролируемое испытание с распределением чередованием; random statistica – случайная статистика; RCT (randomized controlled trial) – рандомизированное контролируемое испытание; pseudo-RCT – псевдорандомизированное контролируемое испытание; table of random numbers – таблица случайных чисел

Figure 4. The number of publications reviewing/mentioning a study/author on the history of controlled trials (CT). According to the formed dataset of sources. Mainly taken are those milestones that start from 10 sources with a mention. The studies displayed at the beginning of the scale (the prophet Daniel, A. Pare and J. Lind) are reviewed in [2]; for other CT see above. Made with Excel (Microsoft, USA)

грамму. Более того, поиск в Интернете какой-либо фотографии Dora Colebrook (1884–1965), в т.ч. на профильных сайтах, в статьях, посвященных этой исследовательнице, успехом не увенчался (то фото, что видно через Google, – это не D. Colebrook). Нами даже был извлечен некролог D. Colebrook в *British Medical Journal* за 1966 г. [224], но и там фотографии не имелось, в отличие от мемориальных статей про других исследователей. Таким образом, в Интернете фото автора первого в мире описанного RCT в *аллопатической медицине*, скорее всего, отсутствует. Никто его не поместил, хотя оно должно было быть в газетах 1920-х гг., учитывая скандальные результаты соответствующего эксперимента.

А для первого RCT, имеющего почти все современные атрибуты, включая рандомизацию по таблице случайных чисел (J.A. Bell, 1941 г. [14]), в нашей базе не нашлось и 10 ссылок (всего 9), несмотря на просмотр JLL и пр. Поэтому данное исследование помещено в диаграмму как бы «в индивидуальном порядке», вследствие его особой важности.

Не представляется также правильным относительно частое упоминание R.A. Fisher как предтечи медицинских RCT, равно как и испытания J.V. Amberson et al. (1931 г.) [91], неправомерно называемого нередко «первым RCT».

Таким образом, несмотря на примерно 70-летнюю описанную историю CT (от диссертации J.P. Bull (1951 г.) [69]) и 23-летнее поддержание JLL (см. [1, 2]), ситуация с понятиями об истинных этапах вряд ли удовлетворительна. И это при том, что очень многие из источников, использованных нами для диаграммы на рисунке 4, весьма весомы: западные пособия последних лет, монографии и обзоры ведущих авторов.

В настоящем цикле сообщений нами были собраны и систематизированы, вероятно, в наиболее полном виде (если говорить о систематизированной форме) данные как для CT без рандомизации и даже квазирандомизации [2], так и для CT с использованием и квазирандомизации (распределения чередованием), и ис-

тинной рандомизации (Сообщение 3). Оказалось, что все три типа дизайна, от пророка Даниила [2] и мистера A. Lesassier Hamilton [41] до J.A. Bell [14] и A.B. Hill [16], дожили до наших дней даже официально (индексируются в PubMed/MEDLINE, учитываются в Cochrane Reviews), хотя нерандомизированные и квазирандомизированные CT сейчас встречаются только в виде реликтов, несоизмеримых по числу с RCT. Однако сам этот факт заслуживает внимания, ибо в головах большинства исследователей, скорее всего, такие дизайны – удел прошлых столетий, и они кажутся недопустимыми.

Ранее было отмечено [2], что описанная ситуация может снять комплексы и смущения в тех случаях, когда общественная необходимость в области здравоохранения требует незамедлительных ответов на острые вопросы, но провести полноценное RCT невозможно.

Собранные данные по CT с распределением чередованием и с истинной рандомизацией (RCT) показывают, что оба дизайна на ряд десятилетий существовали параллельно и их порой даже путали друг с другом (см. также [1]). На **рисунке 5** представлены кривые распределения частоты исследований с чередованием ('alternate allocation') и RCT по двадцатилетиям (по нашей базе источников). Речь не идет, как выше, об исторических хроновехах, включающих также идеи; на графиках учтены только *реально выполненные* CT. Для RCT отражен «первый период» – до 1960-х гг., когда этот дизайн еще не занял доминирующего положения (как с 1980-х гг., а более – с 1990-х гг.; см. рис. 3).

Кривые частотных распределений на рисунке 5 приведены условно, для иллюстрации, поскольку в обоих случаях распределение статистически значимо отличается от нормального. Но все же можно сказать, что условный пик для чередования приходится на 1924 г., а для RCT – на 1938 г., что не так далеко друг от друга. Последний факт еще раз свидетельствует, что «эпохальное» и «открывающее новую эру» RCT 1946–1948 гг. от MRC [16] вряд

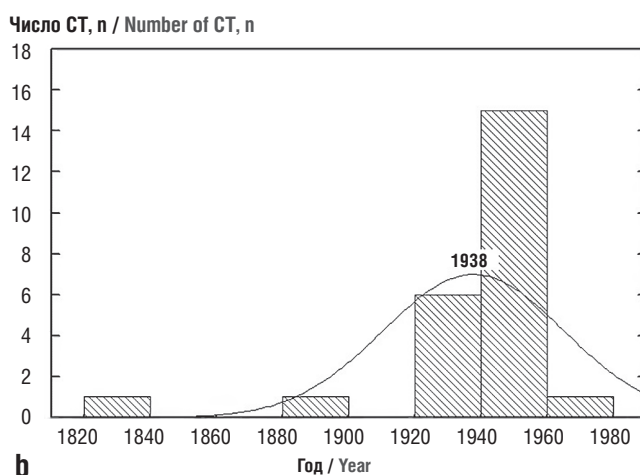
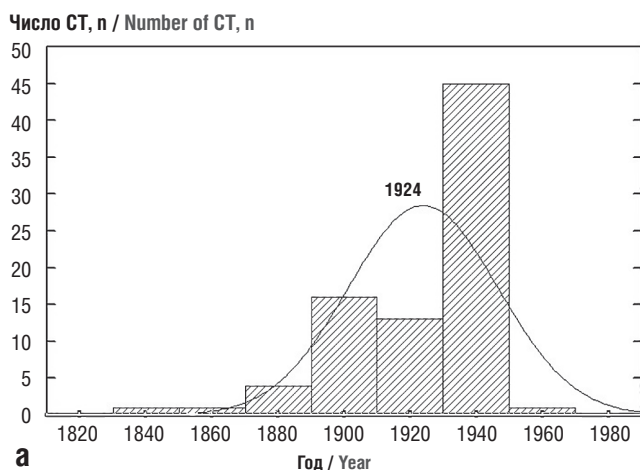


Рисунок 5. Частота по двадцатилетиям выполненных реальных контролируемых испытаний (англ. controlled trials, СТ) с чередованием – ‘alternate allocation’ (а) и рандомизацией (б). По сформированной базе источников. Построено с помощью Statistica 10 (StatSoft, США)

Figure 5. Frequency over twenty years of actual controlled trials (CT) performed with ‘alternate allocation’ (a) and randomization (b). According to the formed base of sources. Made with Statistica 10 (StatSoft, USA)

ПРИМЕЧАНИЯ / NOTES

1. ‘Cochrane Library’, хотя и содержит MeSH ‘non-randomized controlled trial(s)’, согласно поиску не включает ни одной статьи с подобным сочетанием (14.07.2020 г.).

2. Мы располагаем более 40 западными пособиями по эпидемиологии последнего десятилетия с малым, из них более 30 – по классической эпидемиологии [1].

3. В Сообщении 1 [1] приводилась цитата о прежних столетиях из Крейновской лекции 1997 г. J.T. Hart [62], согласно которой «поколения, предававшие мечу целые города, должны были иметь немного сомнений относительно простых экспериментов на людях» (оригинал цитаты см. в [1]). Это представление, вероятно, ошибочно: основные сомнения относительно экспериментов на людях были отброшены как раз в XX в. Впрочем, в XX в. еще эффективнее «предавали мечу целые города».

4. ‘In any epidemic, for instance, let us suppose five hundred of the sick, taken indiscriminately, to be subjected to one kind of treatment, and five hundred others, taken in the same manner, to be treated in a different mode; if the mortality is greater among the first than among the second, must we not conclude that the treatment was less appropriate, or less efficacious in the first class, than in the second?’ [68] (цит. по [67]; курсив в источнике).

5. ‘...in proportion to the fixed and uniform character of the compared facts and to the greatness of their numbers’ (цит. по [69]).

6. ‘I realise that in view of all the health factors...which would be quite uncontrollable, only large numbers selected at random would give an impression of any value’ (цит. по [77]).

ли заслуживает этих титулов, являющихся, вероятно, результатом совокупности общественно-социальных, национальных и прочих ненаучных факторов.

Подавляющее большинство работ по истории СТ и по собственно выполненным испытаниям – из Великобритании (второе место – США; см. [2]), равно как и сама JLL. Как мы уже отмечали, здесь возможно публикационное смещение. «Кто ужинает, тот и танцует»: и JLL, и все известные диссертации по истории СТ представлены Великобританией [2]. Основные публикации по этой истории – удел Journal of the Royal Society of Medicine, ведущего английского издания, которое дублирует статьи из JLL (см. множество цитирований ниже в списке литературы, вклад 12%).

Мы попытались найти отечественные работы – как обзоры на тему истории СТ, так и сами испытания прошлого, но результат не впечатлил, даже с учетом того, что были включены и отдельные онлайн-материалы [46, 47]. Попутный анализ российских работ по ЕВМ, методических руководств по проведению клинических испытаний и по критериям качества RCT/CT/Observational study показывает, что в России, похоже, нет специализированного журнала ни по ЕВМ, ни по эпидемиологии. Руководства и обзоры по названным темам рассыпаны по разным изданиям [34, 45, 179, 180] (например, О.Ю. Реброва и др., 2001–2018 гг.).

Безусловно, нет надежды, что наш нелегкий для ознакомления академический обзор из трех сообщений, причем на русском языке, приведет к какой-либо серьезной «смене хроновех» и «изменению парадигм» для истории СТ и расстановки приоритетов. Тем не менее накопленный к настоящему времени в мире информационный материал, длительные труды авторов JLL и, как не раз говорилось, практическая доступность большинства первоисточников (появилась только в последние годы) сделали логичным выполнение настоящего исследования.

В будущем возможно открытие новых работ из прошлого, в особенности из-за активности JLL, хотя эта библиотека и поддерживается, видимо, относительно небольшим активом (Iain Chalmers родился в 1943 г.). Нам представляется, однако, что все самые важные хроновехи, о которых ранее не было известно, уже вскрыты за последние лет 15 и можно ожидать прибавления только каких-то относительно частных фактов.

7. ‘Randomization was first reported in 1931, in a clinical trial of pulmonary tuberculosis treatment’ [94].

8. ‘Where in the world did the first randomized trial in medicine occur?.. The answer is Detroit, Michigan...’ [93].

9. ‘Amberson et al. (1931) is credited as the first to have used some form of randomization in the conduct of a clinical study’ [88].

10. Программа R.C. Cabot Cambridge-Somerville Youth Study [86, 95–97] реально началась в 1939 г., когда мальчикам было 5–13 лет (медиана 10,5 года) и продолжалась 5 лет. Заключалась она в следующем. Консультанты регулярно посещали семьи и вникали в семейные проблемы. Более половины контингента обучалась по академическим предметам, многие получили медицинскую или психиатрическую помощь, четверть были отправлены в летние лагеря, и большинство контактировало с бойскаутами и другими общественными организациями. Контрольная группа участвовала в программе только путем предоставления информации о себе [95]. Спустя 30 лет, в 1975 г., участники были найдены (всего 506) и их статус исследовался. Обнаружился вред социальной программы. В эксперименте имелся почти равный уровень преступности, но сравнительно с контролем более часто отмечались рецидивы после 25 лет ($p < 0,05$); выявлена практически равная частота алкоголизма, но в опытной группе чаще относили себя к алкоголикам ($p < 0,05$); частота психических заболеваний была также сравнима, но в группе с воздействием значимо чаще имелись тяжелые (шизофрения и пр.); регистрировалась равная смертность, но в опытной группе умирали в более молодом возрасте ($p < 0,05$). Опекаемые ранее индивидуумы также чаще страдали различными болезнями (от артритов до

инфарктов, $p < 0,05$). В контрольной группе 43% участников обладали повышенным социальным статусом сравнительно с 29% в опытной, причем в первой группе формы занятости оказались престижнее (все – $p < 0,05$). Однако субъективное ощущение от программы было иное: 75% участников из опыта сказали, что программа была полезна: «удержала их от улицы», «улучшила жизнь» и другие «правильные» слова. Интерпретация результатов имеет несколько объяснений: внутренние конфликты от общения в детстве с теми взрослыми (консультанты-опекуны), ценности которых отличались от их семейно-фабричных, психологический стресс при окончании программы (когда помощь стала недоступна), порожденные несбыточные надежды и воспитание элементов инфантилизма от опеки ('...they received by perceiving themselves as requiring help') [95].

11. 'Experiments on man are the only kind of experiment which can give certain evidence of therapeutic action on man' (цит. по [105]).

12. 'The streptomycin trial was certainly not the first trial to use allocation based on random numbers' [29].

13. 'For each age and sex group, sheets were previously drawn up on which vaccine letters A, B, C, and D in random order were repeated a sufficient number of times to deal with all expected volunteers in the appropriate age and sex group' [15].

14. 'I had already used random sampling numbers in the less emotive field of preventive medicine, e.g. a whooping cough vaccine or anticatarrhal vaccine was given to children in random order' (и дана ссылка на [15]) [110].

15. В работе [19] было исследовано влияние методов распределения при СТ у пациентов с инсультом. Проанализированы простая рандомизация, блочная рандомизация, минимизация (это тоже рандомизация) и чередование. Для всех дизайнов были выявлены дисбалансы, но только для чередования они не могли быть разрешены методически. Авторы настоятельно рекомендуют никогда не использовать чередование при СТ [19]. Отсутствие скрытого распределения, как правило, завышает эффекты испытаний [132].

16. Сразу скажем, что интервью I. Chalmers брал у почти 103-летнего P. D'Arcy Hart. «Все думали, что мы будем использовать чередование, и мы думали, что очень умны в создании схемы с двумя группами патулина и двумя группами плацебо, используя буквы для обозначения каждой из четырех групп, а затем используя чередование для распределения по разным группам. Мы думали, что делаем что-то совершенно новое. Мы хотели сбить людей [то есть триалистов] с толку. На самом деле нам удалось запутаться. Мы не всегда помнили, что означали буквы. Никто из нас не был статистиком, но мы чувствовали, что испытание патулина было первым прилично контролируемым испытанием, которое провел MRC» (интервью с P. D'Arcy Hart 2 мая 2003 г.). 'Everyone had thought we would use alternation, and we thought we were very clever in setting up a scheme with two patulin groups and two placebo groups using letters to designate each of the four groups, then using rotation to allocate people to the different groups. We thought we were doing something completely new. We wanted to muddle people up. In fact we succeeded in muddling ourselves up. We didn't always remember what the letters stood for. None of us was a statistician, but we felt that the patulin trial was the first decently controlled trial the MRC had done'. (I. Chalmers interview with P. D'Arcy Hart, 2 May 2003') [35].

17. Еще в 1970-х гг. было известно, что никакой возбудитель не может быть идентифицирован у 25–50% больных острым респираторным синдромом, примерно у 75% пациентов с острыми лихорадочными синдромами с участием центральной нервной системы или в большинстве случаев общего острого гастроэнтерита [142].

18. A.R. Feinstein в 1985 г. приводил недостатки пилотных испытаний стрептомицина при туберкулезе в США: в ряде клиник не было контрольной группы, и достигнутому успеху не сопутствовали «ожидания или предупреждения» ('anticipations or warnings') о более поздних проблемах: этике плацебо, клинической гетерогенности групп и выявлению побочных эффектов [117].

19. '...series were unknown to any of the investigators or to the the details of the series were unknown to any of the investigators or to the co-ordinator and were contained in a set of sealed envelopes, each bearing on the outside only the name of the hospital and a number'. 'The films have been viewed by two radiologists and a clinician, each reading the films independently and not knowing if the films were of C or S cases' [16].

20. 'It was not double blind in relation to the doctors or the patients, nor was it placebo controlled; and the hospital environment during treatment was different for patients and controls. In these respects, therefore, it was inferior to the patulin trial' [137].

21. В русскоязычной литературе встречается преимущественно термин «доклинические испытания». Наименование «предклинические» с указанием на равнозначность 'non-clinical' (или 'nonclinical' [185]) и 'pre-clinical' (или 'preclinical' [185, 186]) обнаружено в руководстве The European Patients Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI), представленном в т.ч. на русском языке [187], в публикациях [185, 186] и иных источниках. В российских пособиях по клиническим [13] и доклиническим [188, 189] исследованиям термин «предклинические» (или «преклинические») отсутствует. Но в единичных англо- [185] и русскоязычных [190, 191] источниках указано на различие в терминах. В работе [185] отмечается, что European Medicines Agency (EMA) использует оба названия в равной степени, в то время как FDA (U.S. Food and Drug Administration), если употребляет слово 'nonclinical', разъясняет, что подобные исследования часто называют «предклиническими» ('preclinical'), поскольку они проводятся до испытаний на людях. Концептуальная разница терминов связана с тем, что по-латыни 'pre' означает «перед», а 'non' – отсутствие или отрицание. В результате 'nonclinical trials' означают эксперименты *in vitro* и на животных («не в клинике»), причем понятие не включает исходные оценки потенциальной активности препарата или определение его физических либо химических характеристик. Последнее подпадает под наименование 'preclinical' [185]. Сходные рассуждения есть и в русскоязычном источнике [190]: «Часто определение доклинических исследований заменяют на тождественное «предклинические». Однако следует пояснить, что предклинические этапы разработки включают в себя не только начальные исследования, но и сам процесс поиска формулы действующего вещества и создания для него правильной лекарственной формы». Здесь нам видно несоответствие смыслов исходного англоязычного слова 'nonclinical' с его неверным переводом, в т.ч. в пособиях и руководствах [189, 190] как «доклинические» – по смыслу надо «неклинические», от латинского 'non' [185]. Согласно поиску Google, в русскоязычных источниках (в т.ч. от официальных организаций) термин «неклинические» все же используется, и часто не просто как калька с английского, поскольку представляется уточняющая конструкция «доклинические (неклинические) исследования» (например, в [192]).

22. Компьютерное моделирование *in silico* при всей его ограниченности для выводов на уровне организма [13], тем не менее, служит в настоящее время одним из подходов в рамках эпидемиологического критерия Хилла [129] «биологическое правдоподобие» ('biological plausibility' [193]; подробно см. в нашем обзоре [194]). Моделирование *in silico* подкрепляет биологическое правдоподобие при оценке влияния факторов окружающей среды и химических агентов [195, 196]. К примеру, в [195] (2015 г.) указано: «...можно предсказывать правдоподобные зависимости, используя методологии скрининга *in vitro* и *in silico*, нацеленные на определение механизмов патологии» ('...can now predict plausible relationships using *in vitro* and *in silico* screening tools targeting defined disease mechanisms.'). Из приведенных выше ссылок [187, 188] следует, что моделирование *in silico* не обошло и EBM. Так, в российском пособии [188] (2017 г.) отмечается: «В последние годы после получения перспективного активного ингредиента и перед проведением доклинических исследований на лабораторных животных предварительно проводится автоматизированный программный поиск потенциальных видов фармакологической активности *in silico*». Эти данные могут обнадеживать авторов, осуществляющих медико-биологические исследования в рамках только компьютерного моделирования.

23. Как уже отмечалось в Сообщении 2 [2], еще Авиценна (980–1037) указывал, что тестирование лекарств следует проводить на людях, «поскольку проверка на львах и лошадях ничего не скажет о действии вещества на организм человека». В российском пособии [13] также отмечается, что «достоверно предсказать действие новой субстанции на человеческий организм на основании экспериментов на животных невозможно. Фармакокинетика у человека отличается от фармакокинетики даже у приматов». Игнорирование этого правила тысячелетней давности и использование в медицине основанных только на лабораторных опытах или на биологических теориях подходов приводило порой к десяткам тысяч жертв. Известна трагедия с талидомидом, который не являлся тератогеном для большинства экспериментальных животных, но в 40% случаев был тератогеном при приеме его беременными [193, 197]. Другой пример («интеллектуальная патология медиков» согласно [198]) связан с применявшейся в 1942–1954 гг. оксигенацией для недоношенных детей (высокодозовая кислородная терапия). Биологические основания и правдоподобный механизм были понятны, но никто не мог предвидеть последствий – ретролентальной фиброплазии (разрастания соединительной ткани под хру-

сталиком), приводящей к слепоте [9, 198]. Процедура ослепила порядка 10 тыс. детей. В экспериментах на животных не было получено данных, подтверждающих подобный эффект и гипоксии, и гипоксии [198]. Третий известный пример, обратный, – это якобы канцерогенный эффект сахараина, поскольку данный продукт вызывал рак мочевого пузыря у крыс. В 2000-х гг. сахарин был исключен из списка канцерогенов, т.к. исследования на людях не выявили рисков [199]. Наконец, попытки вызвать у мышей рак легкого путем обкуривания не привели к успеху помимо прочего по той причине, что мыши не желали по-настоящему вдыхать табачный дым [200]. Можно привести и другие примеры.

24. Характерен пример «эксперимента» («анекдота» [210]), о котором исходно рассказано в блоге (2009 г.) популяризатора науки, биолога А.Ю. Панчина; далее эта информация разошлась в Рунете [211]. В одном институте исследовали, так сказать, телепатию у крыс. Животных рассаживали в клетки парами для привыкания друг к другу, затем пары разъединяли и помещали в отдельные, изолированные клетки. Первая группа получала неограниченное количество корма, а вторая, напротив, выдерживалась на голодной диете. Параллельно имелась группа контроля («непарные»), которая тоже получала неограниченное количество корма. Было обнаружено, что сравнительно с «контролем» партнер голодающей крысы статистически значимо потреблял большее количество корма. Т.е. «доедал за друга», который передавал какой-то сигнал. Результаты воспроиз-

водились, и был сделан вывод о новом способе передачи информации. Но проводящий экспертизу опыта специалист заставил распределять крыс между клетками (вначале и после) рандомизированно, равно как и животных на «контроль» и «опыт». После этого «телепатия» отменилась и более не воспроизводилась. Предполагают, что исследователи без умысла помещали более худых и более толстых крыс в клетки из разных групп, причем соответственно намеченным для этих групп задачам. В начале Сообщения 3 приводились примеры того, к чему приводит несокрытие от любознательных врачей-триалистов распределения участников при RCT на людях. Как видим, опыты на животных исключением не являются.

25. Сам термин 'random' при описании экспериментов на животных использовался намного раньше. Так, была обнаружена вновь американская работа L.T. Webster (1924 г.) [223], в которой исследовали инфицирование респираторной инфекцией кроликов. В тексте имеются два таких фрагмента: 'This group of tables (II to V), then, summarizes a random series of 55 cases of snuffles from the nasal passages' и '100 adult rabbits taken at random from The Rockefeller Institute'. Но эти детали методологии вряд ли имеют прямое отношение к рандомизации контрольных и опытных групп, тем более что сам термин 'randomization' в соответствующем смысле был введен, как отмечалось выше, R.A. Fisher в 1923 г., причем публикация увидела свет только в 1926 г. [40] (подробнее см. в Сообщении 1).

ЛИТЕРАТУРА:

1. 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: их исторические и философские истоки. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021; 14 (1): 72–98. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.059>.
2. Котеров А.Н., Тихонова О.А., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. История контролируемых испытаний в медицине: реальные приоритеты малоизвестны. *Сообщение 2. От ранних экспериментов до наших дней: без чередования и рандомизации. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021; 14 (3): 423–44. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.062>.
3. Arditi C., Burnand B., Peytremann-Bridevaux I. Adding non-randomised studies to a Cochrane review brings complementary information for healthcare stakeholders: an augmented systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res.* 2016; 16 (1): 598. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1816-5>.
4. 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 11.04.2021).
5. Jadad A.R., Enkin M.W. Randomized controlled trials. Questions, answers, and musings. 2nd ed. Malden, Oxford, Carlton: BMJ Books; 2007: 136 pp.
6. 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 Publications; 2015: 83–113. <https://doi.org/10.4135/9781483385839.n7>.
7. Alexander P. Atomic radiation and life. London: Penguin Books; 1957: 239 pp.
8. Kohn H.I., Kallman R.F. The influence of strain on acute X-ray lethality in the mouse: I. LD50 and death rate studies. *Radiat Res.* 1956; 5 (4): 309–17.
9. Gordis L. Epidemiology. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc.; 2014: 392 pp.
10. Schulz K.F. Subverting randomization in controlled trials. *J Am Med Assoc.* 1995; 274 (18): 1456–8. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530180050029>.
11. Schulz K.F., Grimes D.A. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet.* 2002; 359 (9306): 614–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07750-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07750-4).
12. 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).
13. Мелихов О.Г. Клинические исследования. 3-е изд. М.: Атмосфера; 2013: 200 с.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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>.
17. Quasi-randomised trial. European Patients' Academy (EUPATY). Glossary. URL: <https://toolbox.eupati.eu/glossary/quasi-randomised-trial/> (дата обращения 11.04.2021).
18. Власов В.В. Эпидемиология: учебное пособие. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 464 с.
19. Davidson I., Hillier V.F. Comparison of four methods of allocation for clinical trials with small sample sizes. *Physiotherapy.* 2002; 88 (12): 722–9. [https://doi.org/10.1016/S0031-9406\(05\)60715-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9406(05)60715-8).
20. Deeks J.J., Dinnes J., D'Amico R., et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess.* 2003; 7 (27): iii–x, 1–173. <https://doi.org/10.3310/hta7270>.
21. Piantadosi S. Clinical trials: a methodologic perspective. 2nd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc.; 2005: 687 pp.
22. Howick J. The philosophy of evidence-based medicine. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011: 248 pp.
23. 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): 221–7. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2012.12k029>.
24. Bland M. Randomisation methods. URL: <https://www-users.york.ac.uk/~mb55/msc/trials/howrand.htm> (дата обращения 11.04.2021).

25. Pai M. Randomized controlled trials. In: *Fundamentals of epidemiology. Lectures*. Montreal, Canada: McGill University; 2014. URL: <https://www.teachepi.org/courses/fundamentals-of-epidemiology/> (дата обращения 11.04.2021).
26. Altman D.G. Randomisation. Essential for reducing bias. *Brit Med J*. 1991; 302(6791): 1481–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6791.1481>.
27. Juni P., Altman D.G., Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *Brit Med J*. 2001; 323(7303): 42–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7303.42>.
28. Wyckoff J., DuBois E.F., Woodruff I.O. The therapeutic value of digitalis in pneumonia. *J Am Med Assoc*. 1930; 95 (17): 1243–9. <https://doi.org/10.1001/jama.1930.02720170025006>.
29. 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>.
30. Хилл Бредфорд А. Основы медицинской статистики. 6-е изд. М.: Медгиз; 1958: 306 с.
31. 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>.
32. Гетше П. Смертельно опасные лекарства и организованная преступность: как большая фарма коррумпировала здравоохранение. М.: Издательство «Э»; 2016: 464 с.
33. Голдакр Б. Обман в науке. М.: Эксмо; 2010: 368 с.
34. Авксентьева М.В. Контролируемый эксперимент в медицине. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011; 3: 88–93.
35. 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>.
36. Van Helmont J.B. *Ortus medicinae: Id est Initia physicæ inaudita. Progressus medicinae novus, in morborum ultionem, ad vitam longam*. Amsterodami: Apud Ludovicum Elzevirium; 1648: 526–7 (на лат. яз.). URL: <https://www.jameslindlibrary.org/van-helmont-jb-1648/> (дата обращения 11.04.2021).
37. 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. <https://doi.org/10.1258/jrsm.98.12.572>.
38. 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).
39. Splawa-Neyman J., Dabrowska D.M., Speed T.P. On the application of probability theory to agricultural experiments: essay on principles. Section 9. *Statist Sci*. 1990; 5 (4): 465–72. <https://doi.org/10.1214/ss/1177012031>.
40. Fisher R.A. The arrangement of field experiments. *Journal of the Ministry of Agriculture*. 1926; 33: 503–13. <https://doi.org/10.23637/rothamsted.8v61q>.
41. Lesassier Hamilton A. *Dissertatio medica Inauguralis de synocho castrensi*. Edinburgh: J. Ballantyne; 1816 (на лат. яз.).
42. Milne I., Chalmers I. Alexander Lesassier Hamilton's 1816 report of a controlled trial of bloodletting. *J R Soc Med*. 2015; 108 (2): 68–70. <https://doi.org/10.1177/0141076814566587>.
43. Rosner L. *The most beautiful man in existence: the scandalous life of Alexander Lesassier*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1999: 284 pp.
44. Van den Broeck J., Brestoff J.R. (Eds.) *Epidemiology: principles and practical guidelines*. Dordrecht: Springer; 2013: 621 pp.
45. Брико Н.И., Полибин Р.В., Миндлина А.Я. Клиническая эпидемиология: история становления и перспективы развития. *Медицинский альманах*. 2012; 3: 28–31.
46. 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 28.06.2020).
47. Всемирная история клинических исследований. Clinical-Trial.ru. Клинические исследования в Российской Федерации. Центр исследований. 2007. URL: <http://clinical-trials.ru/8.html> (дата обращения 13.01.2020).
48. Спасов А.А., Черников М.В. Основы доказательной медицины. *Лекарственный вестник*. 2007; 4 (1): 4–12.
49. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 304 с.
50. O' Cathain A. *A practical guide qualitative research with randomized controlled trials*. Oxford: Oxford University Press; 2018: 224 pp.
51. 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>.
52. Edwards M.V. *Control and the therapeutic trial, 1918–1948*. MD thesis. University of London; 2004: 142 pp. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/edwards-2004.pdf> (дата обращения 11.04.2021).
53. Варшавский С.Ю. Кто был первым? *Международный журнал медицинской практики*. 2005; 4: 12–3.
54. Opinel A., Gachelin G. French 19th century contributions to the development of treatments for diphtheria. *J R Soc Med*. 2011; 104 (4): 173–8. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2010.10k069>.
55. 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).
56. Medical Research Council. Clinical trial of patulin in the common cold. *Lancet*. 1944; 244 (6316): 373–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)45330-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)45330-4).
57. Herdan G. *Statistics of therapeutic trials*. Amsterdam: Elsevier; 1955: 383 pp.
58. Johnson T. Textbooks and other publications on controlled clinical trials, 1948 to 1983. *J R Soc Med*. 2019; 112 (10): 438–41. <https://doi.org/10.1177/0141076819878968>.
59. Paterson R. Clinical trials in malignant disease. I. Principles of random selection. *J Fac Radiol*. 1958; 9 (2): 80–3. [https://doi.org/10.1016/s0368-2242\(58\)80019-6](https://doi.org/10.1016/s0368-2242(58)80019-6).
60. Paterson R., Russell M.J. Clinical trials in malignant disease. Part III. *J Fac Radiol*. 1959; 10 (4): 175–80. [https://doi.org/10.1016/S0368-2242\(59\)80048-8](https://doi.org/10.1016/S0368-2242(59)80048-8).
61. Park W.H., Bullowa J.G.M., Rosenbluth N.M. The treatment of lobar pneumonia with refined specific antibacterial serum. *J Am Med Assoc*. 1928; 91 (20): 1503–8. <https://doi.org/10.1001/jama.1928.02700200001001>.
62. 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>.
63. 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>.
64. Kaptschuk T.J., Kerr C.E., Zanger A. Placebo controls, exorcisms, and the devil. *Lancet*. 2009; 374 (9697): 1234–5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61775-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61775-x).
65. Талантов П. О,05. Доказательная медицина от магии до поисков бессмертия. Москва: Corpus; 2019: 769 с.
66. Dean M.E. 'An innocent deception': placebo controls in the St. Petersburg homeopathy trial, 1829–1830. *J R Soc Med*. 2006; 99 (7): 375–6. <https://doi.org/10.1258/jrsm.99.7.375>.
67. Lilienfeld A.M. The Fielding H. Garrison Lecture: Ceteris paribus: the evolution of the clinical trial. *Bull Hist Med*. 1982; 56 (1): 1–18.
68. 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 pp.
69. Bull J.P. *A study of the history and principles of clinical therapeutic trials*. MD thesis. University of Cambridge; 1951: 80 pp. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/bull-19511.pdf> (дата обращения 11.04.2021).

70. Kaptchuk T.J. Early use of blind assessment in a homeopathic scientific experiment. *JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation*; 2004. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/articles/early-use-of-blind-assessment-in-a-homeopathic-scientific-experiment/> (дата обращения 11.04.2021).
71. Kaptchuk T.J. A brief history of the evolution of methods to control of observer biases in tests of treatments. *JLL Bulletin Commentaries on the history of treatment evaluation*; 2011. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/articles/a-brief-history-of-the-evolution-of-methods-to-control-of-observer-biases-in-tests-of-treatments/> (дата обращения 11.04.2021).
72. Armitage P. The role of randomization in clinical trials. *Stat Med*. 1982; 1 (4): 345–52. <https://doi.org/10.1002/sim.4780010412>.
73. Peirce C.S., Jastrow J. On small differences of sensation. *National Academy of Sciences Memoirs*. 1884; 43 (1): 75–83.
74. Lind J. A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edinburgh: A. Kincaid and A. Donaldson; 1753. Classic Reprint. Forgotten Books; 2018: 508 pp.
75. Chalmers I. Why transition from alternation to randomisation in clinical trials? *Brit Med J*. 1999; 319: (7221): 1372. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7221.1372>.
76. Gotzsche P.C. Niels Finsen's treatment for lupus vulgaris. *J R Soc Med*. 2011; 104 (1): 41–2. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2010.10k066>.
77. 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>.
78. 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.
79. Colebrook D. Irradiation and health. Medical Research Council Special Report Series No. 131. JLL; 1929. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/colebrook-d-1929/> (дата обращения 11.04.2021).
80. Marks H.M. James Angus Doull and the well-controlled common cold. *J R Soc Med*. 2008; 101 (10): 517–9. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2008.08k009>.
81. The James Lind Library. 2.2. The need to compare like-with-like in treatment comparisons. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/essays/2-2-the-need-to-compare-like-with-like-in-treatment-comparisons/> (дата обращения 11.04.2021).
82. Maher C.G., Moseley A.M., Sherrington C., et al. A description of the trials, reviews, and practice guidelines indexed in the PEDro database. *Phys Ther*. 2008; 88 (9): 1068–77. <https://doi.org/10.2522/ptj.20080002>.
83. Kumar S.P. Physical therapy: past, present and future – a paradigm shift. *J Phys Ther*. 2010; 1 (2): 58–67.
84. Carter S. The medicalization of sunlight in the early twentieth century. *J Hist Sociol*. 2012; 25 (1): 83–105. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6443.2011.01405.x>.
85. Sam A. Investigating the quality and epidemiology of surgical trials. PhD thesis. South Western Sydney Clinical School Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia; 2014; 346 pp. URL: <http://unsworks.unsw.edu.au/fapi/datastream/unsworks:12219/SOURCE02?view=true> (дата обращения 11.04.2021).
86. Jamison J.C. The entry of randomized assignment into the social sciences. *J Causal Infer*. 2019; 7 (1): 20170025. <https://doi.org/10.1515/jci-2017-0025>.
87. Doull J.A., Hardy M., Clark J.H., Herman N.B. The effect of irradiation with ultra-violet light on the frequency of attacks of upper respiratory disease (common colds). *Am J Hyg*. 1931; 13 (2): 460–77. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117130>.
88. Gallin J.I., Ognibene F.P. (Eds.) Principles and practice of clinical research. 3rd ed. Elsevier, Academic Press; 2018: 806 pp.
89. Kulkarni K., Harrison J., Baguneid M., Prendergast B. (Eds.) Oxford handbook of key clinical evidence. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2016: 949 pp.
90. 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>.
91. Amberson J.B., McMahon B.T., Pinner M.A. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc*. 1931; 24 (4): 401–35.
92. Armitage P. History of randomised controlled trials. *Lancet*. 1972; 1 (7765): 1388. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(72\)91110-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(72)91110-5).
93. Neuhauser D., Diaz M. Shuffle the deck, flip that coin: randomization comes to medicine. *Qual Saf Health Care*. 2004; 13 (4): 315–6. <https://doi.org/10.1136/qhc.13.4.315>.
94. Williams L.S. Randomized controlled trials: methodology, outcomes, and interpretation. In: Blue books of practical neurology. Chapter 1. 2001; 25: 1–26. [https://doi.org/10.1016/S1877-3419\(09\)70008-X](https://doi.org/10.1016/S1877-3419(09)70008-X).
95. McCord J. A thirty year follow-up of treatment effects. *Am Psychol*. 1978; 33 (3): 284–9. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.33.3.284>.
96. Gill D.B.E. Early controlled trials. Randomised mental health trial began in 1935... *Brit Med J*. 1996; 312 (7041): 1298. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7041.1298>.
97. Hall S.S. Behaviour and biology: the accidental epigeneticist. *Nature*. 2014; 505 (7481): 14–7. <https://doi.org/10.1038/505014a>.
98. Theobald G.W. Effect of calcium and vitamin A and D on incidence of pregnancy toxemia. *Lancet*. 1937; 229 (5937): 1397–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)83249-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)83249-3).
99. Silverman W.A., Chalmers I. Casting and drawing lots: a time honoured way of dealing with uncertainty and ensuring fairness. *Brit Med J*. 2001; 323 (7327): 1467–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7327.1467>.
100. Olsen S.F. Use of randomisation in early clinical trials. Theobald's trial in 1936 incorporated some aspects of randomization. *Brit Med J*. 1999; 318 (7194): 1352.
101. Olsen S.F. The People's League of health trial. *J R Soc Med*. 2006; 99 (1): 44–5. <https://doi.org/10.1258/jrsm.99.1.44>.
102. 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.
103. Hill A.B. Principles of medical statistics. London: The Lancet Ltd.; 1937: 171 pp.
104. Gaddum J.H. Therapeutic trials on man (chapter). In: Pharmacology. London: Oxford University Press; 1940: 378–83.
105. Marson Smith P., Colquhoun D., Chalmers I. John Henry Gaddum's 1940 guidance on controlled clinical trials. *J R Soc Med*. 2019; 112 (9): 394–400. <https://doi.org/10.1177/0141076819870674>.
106. Chalmers I. Joseph Asbury Bell and the birth of randomized trials. *J R Soc Med*. 2007; 100 (6): 287–93. <https://doi.org/10.1177/014107680710000616>.
107. Bell J.A. The epidemiological principles and procedures involved in a study of the prophylactic value of an alum-precipitated mixture of diphtheria toxoid and pertussis vaccine. PhD thesis. School of Hygiene and Public Health of the Johns Hopkins University; 1948: 101 pp. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/06/Bell-1948a-whole-article.pdf> (дата обращения 11.04.2021).
108. Bell J.A. Pertussis immunization; use of two doses of an alum-precipitated mixture of diphtheria toxoid and pertussis vaccine. *J Am Med Assoc*. 1948; 137 (15): 1276–81. <https://doi.org/10.1001/jama.1948.02890490004002>.
109. Hill A.B. The clinical trial. *Br Med Bull*. 1951; 7 (4): 278–82. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a073919>.
110. 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).
111. Jefferson T. Why the MRC randomized trials of whooping cough (pertussis) vaccines remain important more than half a century after they were done. *J R Soc Med*. 2007; 100 (7): 343–5. <https://doi.org/10.1177/014107680710000720>.

112. Furberg C.D. How should one analyse and interpret clinical trials in which patients don't take the treatments assigned to them? *J R Soc Med*. 2010; 103 (5): 202–4. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2009.09k074>.
113. Manzi J. Uncontrolled: the surprising payoff of trial-and-error for business, politics, and society. Basic Books; 2012: 320 pp.
114. Farewell V., Johnson T. Major Greenwood and clinical trials. *J R Soc Med*. 2017; 110(11):452–7. <https://doi.org/10.1177/0141076817736028>.
115. Fowke H. The effect of supplements of vitamins and minerals on the health of girls. *Br Med J*. 1943; 2 (4320): 519. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4320.519>.
116. Hinshaw H.C., Feldman W.H. Evaluation of chemotherapeutic agents in clinical trials: a suggested procedure. *Am Rev Tuberc*. 1944; 50: 202–13. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/hinshaw-hc-feldman-wh-1944/> (дата обращения 11.04.2021).
117. Feinstein A.R. Clinical epidemiology: The architecture of clinical research. Philadelphia etc.: W.B. Saunders Company; 1985: 812 pp.
118. Vandembroucke J.P. A short note on the history of the randomized controlled trial. *J Chronic Dis*. 1987; 40 (10): 985–7. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90149-4](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90149-4).
119. Yoshioka A. Use of randomisation in the Medical Research Council's clinical trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis in the 1940s. *Brit Med J*. 1998; 317 (7167): 1220–3. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1220>.
120. 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).
121. Hinshaw H.C., Pyle M.M., Feldman W.H. Streptomycin in tuberculosis. *Am J Med*. 1947; 2 (5): 429–35. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(47\)90087-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(47)90087-9).
122. Kerantzasa C.A., Jacobs W.R. Origins of combination therapy for tuberculosis: lessons for future antimicrobial development and application. *mBio*. 2017; 8 (2): e01586–e015816. <https://doi.org/10.1128/mBio.01586-16>.
123. Hinshaw H.C., Feldman W.H. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: a preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1945; 20: 313–8.
124. Hinshaw H.C., Pfuetez K.H., Feldman W.H. Chemotherapy of clinical tuberculosis with promin; p,p'-diaminodiphenylsulfone-N,N-didextrose sulfonate; a second record in progress. *Am Rev Tuberc*. 1944; 50: 52–7.
125. Hill A.B. Medical ethics and controlled trials. *Br Med J*. 1963; 1 (5337): 1043–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5337.1043>.
126. 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>.
127. Hill A.B. Medical Research Council 1487, VI: A. Serum treatment of pneumonia. 22 December 1933. In: Austoker J., Bryder L. (Eds.) The National Institute for Medical Research and Related Activities of the MRC. In: Austoker J., Bryder L. (Eds.) Historical perspectives on the role of the MRC. Oxford: Oxford University Press; 1989: 35–57.
128. Armitage P. Obituary: Sir Austin Bradford Hill, 1897–1991. *J R Statist Soc A*. 1991; 154 (Pt. 3): 482–4.
129. 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>.
130. Chalmers I. Statistical theory was not the reason that randomisation was used in the British Medical Research Council's clinical trial of streptomycin for pulmonary tuberculosis. In: Jorland G., Opinel A., Weisz G. (Eds.) Body counts: medical quantification in historical and sociological perspectives. Montreal: McGill-Queens University Press; 2005: 309–34.
131. Bryder L. The Medical Research Council and clinical trial methodologies before the 1940s: the failure to develop a 'scientific' approach. *J R Soc Med*. 2011; 104 (8): 335–43. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.11k021>.
132. Schulz K.F., Chalmers I., Altman D.G., et al. 'Allocation concealment': the evolution and adoption of a methodological term. *J R Soc Med*. 2018; 111 (6): 216–24. <https://doi.org/10.1177/0141076818776604>.
133. 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>.
134. Susser M., Stein Z. Eras in epidemiology: the evolution of ideas. New York: Oxford University Press; 2009: 368 pp.
135. Marks H.M. The progress of experiment: science and therapeutic reform in the United States, 1900–1990. Cambridge: Cambridge University Press; 2000: 272 pp.
136. Modjarrad K. A changing paradigm for medical research: the evolution of the clinical trial. *Hektoen International Journal (A Journal of Medical Humanities)*. 2013; 5 (4). URL: <https://hekint.org/2017/02/01/a-changing-paradigm-for-medical-research-the-evolution-of-the-clinical-trial/> (дата обращения 11.04.2021).
137. D'Arcy Hart P. A change in scientific approach: from alternation to randomised allocation in clinical trials in the 1940s. *Brit Med J*. 1999; 319 (7209): 572–3. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7209.572>.
138. Hart P.D. Randomised controlled clinical trials. *Brit Med J*. 1991; 302 (6787): 1271–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6787.1271-c>.
139. Hart P.D. Early controlled clinical trials. *Brit Med J*. 1996; 312 (7027): 378–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7027.378c>.
140. Hopkins W.A. Patulin in the common cold. IV: Biological properties: extended trial in the common cold. *Lancet*. 1943; 242 (6273): 631–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)88179-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)88179-9).
141. Stuart-Harris C.H., Francis A.E., Stansfeld J.M. Patulin in the common cold. *Lancet*. 1943; 242 (6274): 684. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)88238-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)88238-0).
142. Evans A.S. Causation and disease: the Henle–Koch postulates revisited. *Yale J Biol Med*. 1976; 49 (2): 175–95.
143. Florey M.E. The clinical application of antibiotics. V. II. Streptomycin and other antibiotics active against tuberculosis. New York: Oxford University Press; 1961: 336 pp.
144. Clarke B., Gillies D., Illari P., et al. The evidence that evidence-based medicine omits. *Prev Med*. 2013; 57 (6): 745–7. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.10.020>.
145. Doll R. Controlled trials: the 1948 watershed. *Brit Med J*. 1998; 317 (7167): 1217–20. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1217>.
146. Doll R. Clinical trials: retrospect and prospect. *Stat Med*. 1982; 1 (4): 337–44. <https://doi.org/10.1002/sim.4780010411>.
147. Nellhaus E.M., Davies T.H. Evolution of clinical trials throughout history. *Marshall Journal of Medicine (Marshall University)*. 2017; 3 (1, Article 9): 41–8. <http://dx.doi.org/10.18590/mjm.2017.vol3.iss1.9>.
148. Concato J., Shah N., Horwitz R.I. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000; 342 (25): 1887–92. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006223422507>.
149. Worrall J. Causality in medicine: getting back to the Hill top. *Prev Med*. 2011; 53 (4–5): 235–8. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.08.009>.
150. 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).
151. Day S. The development of clinical trials. In: Machin D., Day S., Green S. (Eds.) Textbook of Clinical Trials. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2006: 3–11.
152. Lock S. The randomised controlled trial – a British invention. In: Lawrence G. (Ed.) Technologies of modern medicine. London: Science Museum; 1994: 81–7.
153. Bothwell L.E., Podolsky S.H. The emergence of the randomized, controlled trial. *N Engl J Med*. 2016; 375 (6): 501–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1604635>.
154. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res*. 2010; 1 (1): 6–10.
155. Cingi C., Muluk N.B. Quick guide to good clinical practice: how to

- meet international quality. Switzerland: Springer International Publishing; 2017: 255 pp. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-44344-7>.
156. Vandembroucke J.P. Clinical investigation in the 20th century: the ascendancy of numerical reasoning. *Lancet*. 1998; 352 (Suppl. 2): S112–S116. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)90293-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)90293-8).
157. Wiedermann W., von Eye Hoboken A. (Eds.) Statistics and causality: methods for applied empirical research. New Jersey: John Wiley & Sons Inc.; 2016: 438 pp.
158. Tyler D.B. The influence of a placebo, body position and medication on motion sickness. *Am J Physiol*. 1946; 146: 458–66. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1946.146.3.458>.
159. Colebrook D. Artificial sunlight in industry. London: HMSO; 1946. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/colebrook-d-1946/> (дата обращения 11.04.2021).
160. Robinson M. Hormonal treatment of deficient lactation; results with crude anterior-pituitary extract. *Lancet*. 1947; 2 (6464): 90–2. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(47\)90244-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(47)90244-4).
161. Robinson M. Hormones and lactation: hormones and lactation: dried thyroid gland. *Lancet*. 1947; 2 (6464): 385–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(47\)90373-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(47)90373-5).
162. Clarke M. Early controlled trials ... but 'quasirandom allocation' of treatment was reported in 1930. *Br Med J*. 1996; 312 (7041): 1298. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7041.1298a>.
163. Harrison S.H., Topley E., Lennard-Jones J. The value of systemic penicillin in finger pulp infections: a controlled trial of 169 cases. *Lancet*. 1949; 1 (6550): 425–30. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(49\)90752-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(49)90752-7).
164. Doll R., Pygott F. Factors influencing the rate of healing of gastric ulcers: admission to hospital, phenobarbitone, and ascorbic acid. *Lancet*. 1952; 1 (6700): 171–5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(52\)91405-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(52)91405-0).
165. Doull J.A. Clinical evaluation studies in lepromatous leprosy. First series: diasone (Diamidin, 4-4'-Diaminodiphenyl sulfone, dihydrostreptomycin). *Int J Leprosy*. 1954; 22: 377–402.
166. Francis T. Jr., Korn R., Voight R., et al. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials: summary report. *Am J Public Health Nations Health*. 1955; 45 (5 Pt. 2): 1–63. <https://doi.org/10.1001/jama.1955.02960140028004>.
167. Meldrum M. 'A calculated risk': the Salk polio vaccine field trials of 1954. *Br Med J*. 1998; 317 (7167): 1233–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1233>.
168. Chalmers T.C., Eckhart R.D., Reynolds W.E., et al. The treatment of acute infectious hepatitis. Controlled studies of the effects of diet, rest, and physical reconditioning on the acute course of the disease and on the incidence of relapses and residual abnormalities. *J Clin Invest*. 1955; 34 (7 Pt. II): 1163–235. <https://doi.org/10.1172/JCI103164>.
169. Doll R. Controlled trials testing two or more treatments simultaneously. *J R Soc Med*. 2005; 98 (10): 479–80. <https://doi.org/10.1258/jrsm.98.10.479>.
170. Herdan G. Statistics of therapeutic trials. Amsterdam: Elsevier; 1955: 383 pp. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2019/04/1-Gustav-Herdan-1955-1.pdf> (дата обращения 11.04.2021).
171. Report of a Symposium on Clinical Trials held at the Royal Society of Medicine, London, on Friday, April 25th, 1958. Folkstone, Kent, England: Pfizer Ltd.; 1958.
172. Mainland D. The clinical trial – some difficulties and suggestions. *J Chronic Dis*. 1960; 11 (5): 484–96. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(60\)90013-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(60)90013-8).
173. Modell W., Garrett M. Interactions between pharmacodynamic and placebo effects in drug evaluations in man. *Nature*. 1960; 185 (4712): 538–9. <https://doi.org/10.1038/185538a0>.
174. Grin E.I. A controlled trial of home versus hospital treatment of tinea capitis with griseofulvin. *Bull World Health Organ*. 1965; 33 (2): 193–6.
175. Brass C.T., Nunez-Neto B., Williams E.D. CRS Report for Congress. Congress and program evaluation: an overview of randomized controlled trials (RCTs) and related issues. March 7, 2006. URL: <https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metacrs9145/> (дата обращения 11.04.2021).
176. Altman D.G., Dore C.J. Randomisation and baseline comparisons in clinical trials. *Lancet*. 1990; 20; 335 (8682): 149–53. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90014-v](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90014-v).
177. Sturmberg J.P. Evidence-based medicine – not a panacea for the problems of a complex adaptive world. *J Eval Clin Pract*. 2019; 25 (5): 1–11. <https://doi.org/10.1111/jep.13122>.
178. 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>.
179. Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2015; 1: 9–17.
180. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю. Российские клинические исследования в кардиологии. Вчера, сегодня, завтра. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6 (4): 434–7. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-4-434-437>.
181. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996; 17 (1): 1–12. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4).
182. Sherrington C., Herbert R.D., Maher C.G., Moseley A.M. PEDro. A database of randomized trials and systematic reviews in physiotherapy. *Man Ther*. 2000; 5 (4): 223–6. <https://doi.org/10.1054/math.2000.0372>.
183. National Institutes of Health. U.S. National Library of Medicine. Map of all studies on ClinicalTrials.gov. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map> (дата обращения 10.04.2021).
184. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. Европейский портал информации здравоохранения. Число врачей на 100000 населения. URL: https://gateway.euro.who.int/ru/indicators/hfa_494-5250-physicians-per-100-000/ (дата обращения 23.07.2020).
185. Delouche C. Preclinical and nonclinical studies – what is the difference, and where in your program should they fall? July 29, 2020. URL: <https://camargopharma.com/resources/blog/preclinical-and-nonclinical-studies-what-is-the-difference-and-where-in-your-program-should-they-fall/> (дата обращения 11.04.2021).
186. Botker H.E., Hausenloy D., Andreadou I., et al. Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection. *Basic Res Cardiol*. 2018; 113 (5): 39. <https://doi.org/10.1007/s00395-018-0696-8>.
187. The European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI). Non-clinical development: basic principles. Medicines R&D. URL: <https://toolbox.eupati.eu/resources/non-clinical-development-basic-principles/> (дата обращения 11.04.2021).
188. Свистунов А.А. (ред.) Доклинические исследования лекарственных веществ: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 383 с.
189. Миронов А.Н., Бунятин Н.Д., Васильева А.Н. и др. (ред.) Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1. М.: Гриф и К.; 2012: 944 с.
190. Уласевич В. Доклинические исследования: понятие, назначение, руководство по проведению и порядку действий. 2018. URL: <https://fb.ru/article/443231/doklinicheskie-issledovaniya-ponyatie-naznachenie-rukovodstvo-po-provedeniyu-i-poryadok-deystviy> (дата обращения 11.04.2021).
191. Министерство науки и высшего образования РФ. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Институт фундаментальной медицины и биологии. Программа дисциплины «Организация клинических и доклинических исследований лекарственных средств». 2019. URL: <https://kpfu.ru/pdf/portal/oop/334871.pdf> (дата обращения 11.04.2021).
192. Фармакопедия.ру. Сайт о регистрации лекарственных средств

- в России. URL: <https://pharmacoeia.ru/obshhie-polozeniya/> (дата обращения 11.04.2021).
193. Ahrens W., Pigeot I. (Eds.) Handbook of epidemiology. 2nd ed. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer; 2014: 2498 pp.
194. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Критерий Хилла «биологическое правдоподобие». Интеграция данных из различных дисциплин в эпидемиологию и радиационной эпидемиологии. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020; 60 (5): 453–80. <https://doi.org/10.31857/S0869803120050069>.
195. Fedak K.M., Bernal A., Capshaw Z.A., Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol*. 2015; 12: 14. <https://doi.org/10.1186/s12982-015-0037-4>.
196. USEPA. Office of Pesticide Programs' Framework for Incorporating Human Epidemiologic & Incident Data in Risk Assessments for Pesticides. December 28, 2016. URL: <https://www3.epa.gov/pesticides/EPA-HQ-OPP-2008-0316-DRAFT-0075.pdf> (дата обращения 11.04.2021).
197. Diggle G.E. Thalidomide: 40 years on. *Int J Clin Pract*. 2001; 55 (9): 627–31.
198. Jacobson R.M., Feinstein A.R. Oxygen as a cause of blindness in premature infants: 'autopsy' of a decade of errors in clinical epidemiologic research. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45 (11): 1265–87.
199. Hollingsworth J.G., Lasker E.G. The case against differential diagnosis: Daubert, medical causation. Testimony, and the scientific method. *Journal of Health Law*. 2004; 37 (1): 85–111.
200. Suter G.W. II, Norton S., Cormier S. The science and philosophy of a method for assessing environmental causes. *Hum Ecol Risk Assess*. 2010; 16 (1): 19–34. <https://doi.org/10.1080/10807030903459254>.
201. IARC 2012. Radiation. A review of human carcinogens. Vol. 100 D. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France; 2012: 341 pp.
202. USEPA. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001B. – Washington, DC: Risk Assessment Forum. National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency; 2005: 166 pp.
203. FDA 2015. Product development under the animal rule. Guidance for Industry. Animal Rule; 2015: 54 pp. URL: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Product-Development-Under-the-Animal-Rule.pdf> (дата обращения 11.04.2021).
204. Becker R.A., Dellarco V., Seed J., et al. Quantitative weight of evidence to assess confidence in potential modes of action. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017; 86: 205–20. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.02.017>.
205. Townsend E.C., Murakami M.A., Christodoulou A., et al. The public repository of xenografts enables discovery and randomized phase II-like trials in mice. *Cancer Cell*. 2016; 29 (4): 574–86. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.03.008>.
206. Abdullahi A., Amini-Nik S., Jeschke M.G. Animal models in burn research. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71 (17): 3241–55. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1612-5>.
207. Tashiro J., Rubio G.A., Limper A.H., et al. Exploring animal models that resemble idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4: 118. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00118>.
208. MacVittie T.J. The MCART consortium animal model series: MCART animal model refinement and MCM development: defining organ dose, organ-specific tissue imaging, model validation and the natural history between the acute radiation syndrome (ARS) and the delayed effects of acute radiation exposure (DEARE). *Health Phys*. 2015; 109 (5): 335–41. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000318>.
209. Hirst J.A., Howick J., Aronson J.K., et al. The need for randomization in animal trials: an overview of systematic reviews. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e98856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098856>.
210. Панчин А.Ю. Наука. Маленькие глупости с большими последствиями. URL: <https://scinquisitor.livejournal.com/9724.html> (дата обращения 11.04.2021).
211. Кабанов А. Путь к тысячам аптек начинается с одной молекулы URL: <https://biomolecula.ru/articles/put-k-tysyacham-artek-nachinaetsia-s-odnoi-molekuly> (дата обращения 11.04.2021).
212. Dohoo I.R. The design of randomized controlled trials of veterinary vaccines. *Anim Health Res Rev*. 2004; 5 (2): 235–38. <https://doi.org/10.1079/ahr200474>.
213. Селезнева А.И., Макарова М.Н., Рыбакова А.В. Методы рандомизации животных в эксперименте. *Международный вестник ветеринарии*. 2014; 2: 84–9.
214. Smith T.A., Kirkpatrick D.R., Smith S., et al. Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation. *J Transl Med*. 2017; 15 (1): 232. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1338-x>.
215. Ma Q.S., Zhang X.M., Shen C.Y., et al. Magnetic resonance imaging for pancreatic ductal adenocarcinomas induced by N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine in Syrian golden hamsters. *Pancreas*. 2012; 41 (5): 782–8. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31823ba75a>.
216. Greene J.S., Giddings N.A., Jacobson J.T. Effect of irradiation on guinea pig ABR thresholds. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992; 107 (6 Pt. 1): 763–8. <https://doi.org/10.1177/019459988910700610.1>.
217. Du Z.Z., Ren H., Song J.F., et al. Rabbit model of radiation-induced lung injury. *Asian Pac J Trop Med*. 2013; 6 (3): 237–41. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60031-0](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60031-0).
218. Ching S.V., Gillette S.M., Powers B.E., et al. Radiation-induced ocular injury in the dog: a histological study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990; 19 (2): 321–8. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(90\)90540-z](https://doi.org/10.1016/0360-3016(90)90540-z).
219. Foubert P., Doyle-Eisele M., Gonzalez A., et al. Development of a combined radiation and full thickness burn injury minipig model to study the effects of uncultured adipose-derived regenerative cell therapy in wound healing. *Int J Radiat Biol*. 2017 93 (3): 340–50. <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1242814>.
220. Jackson I.L., Gibbs A., Poirier Y., et al. Hematological effects of non-homogenous ionizing radiation exposure in a non-human primate model. *Radiat Res*. 2019; 191 (5): 428–38. <https://doi.org/10.1667/RR15280.1>.
221. Macfadyen D.A., Murphy J.B. A method for the study of induced interference with transplantable tissue growth. *J Exp Med*. 1939; 70 (5): 461–73. <https://doi.org/10.1084/jem.70.5.461>.
222. Fisher R.A. The design of experiments. Edinburgh, London: Oliver and Boyd; 1935: 252 pp.
223. Webster L.T. The epidemiology of a rabbit respiratory infection. III. Nasal flora of a laboratory rabbits. *J Exp Med*. 1924; 39 (6): 857–77. <https://doi.org/10.1084/jem.39.6.857>.
224. Obituary Notices. *Br Med J*. 1966; 1 (5480): 173–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5480.173>.

REFERENCES:

1. 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 Pharmacoeconomics*. 2021; 14 (1): 72–98 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.059>.
2. Koterov A.N., Tikhonova O.A., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. History of controlled trials in medicine: real priorities are little-known. *Report 2*. From early experiments to the present day: without alternation and randomization. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmako-*

- ekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021; 14 (3): 423–44 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.062>.
3. Arditi C., Burnand B., Peytremann-Bridevaux I. Adding non-randomised studies to a Cochrane review brings complementary information for healthcare stakeholders: an augmented systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res.* 2016; 16 (1): 598. <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1816-5>.
 4. 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 11.04.2021).
 5. Jadad A.R., Enkin M.W. Randomized controlled trials. Questions, answers, and musings. 2nd ed. Malden, Oxford, Carlton: BMJ Books; 2007: 136 pp.
 6. 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 Publications; 2015: 83–113. <https://doi.org/10.4135/9781483385839.n7>.
 7. Alexander P. Atomic radiation and life. London: Penguin Books; 1957: 239 pp.
 8. Kohn H.I., Kallman R.F. The influence of strain on acute X-ray lethality in the mouse: I. LD50 and death rate studies. *Radiat Res.* 1956; 5 (4): 309–17.
 9. Gordis L. Epidemiology. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc.; 2014: 392 pp.
 10. Schulz K.F. Subverting randomization in controlled trials. *J Am Med Assoc.* 1995; 274 (18): 1456–8. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530180050029>.
 11. Schulz K.F., Grimes D.A. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet.* 2002; 359 (9306): 614–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07750-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07750-4).
 12. 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).
 13. Melikhov O.G. Clinical studies. 3rd ed. Moscow: Atmosfera; 2013: 200 pp. (in Russ.).
 14. 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>.
 15. 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>.
 16. 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>.
 17. Quasi-randomised trial. European Patients' Academy (EUPATY). Glossary. Available at: <https://toolbox.eupati.eu/glossary/quasi-randomised-trial/> (accessed 11.04.2021).
 18. Vlasov V.V. Epidemiology: study guide. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2006: 464 pp. (in Russ.).
 19. Davidson I., Hillier V.F. Comparison of four methods of allocation for clinical trials with small sample sizes. *Physiotherapy.* 2002; 88 (12): 722–9. [https://doi.org/10.1016/S0031-9406\(05\)60715-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9406(05)60715-8).
 20. Deeks J.J., Dinnes J., D'Amico R., et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess.* 2003; 7 (27): iii–x, 1–173. <https://doi.org/10.3310/hta7270>.
 21. Piantadosi S. Clinical trials: a methodologic perspective. 2nd ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc.; 2005: 687 pp.
 22. Howick J. The philosophy of evidence-based medicine. Chichester: Wiley-Blackwell; 2011: 248 pp.
 23. 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): 221–7. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2012.12k029>.
 24. Bland M. Randomisation methods. Available at: <https://www-users.york.ac.uk/~mb55/msc/trials/howrand.htm> (accessed 11.04.2021).
 25. Pai M. Randomized controlled trials. In: Fundamentals of epidemiology. Lectures. Montreal, Canada: McGill University; 2014. Available at: <https://www.teachepi.org/courses/fundamentals-of-epidemiology/> (accessed 11.04.2021).
 26. Altman D.G. Randomisation. Essential for reducing bias. *Brit Med J.* 1991; 302 (6791): 1481–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6791.1481>.
 27. Juni P., Altman D.G., Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *Brit Med J.* 2001; 323 (7303): 42–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7303.42>.
 28. Wyckoff J., DuBois E.F., Woodruff I.O. The therapeutic value of digitalis in pneumonia. *J Am Med Assoc.* 1930; 95 (17): 1243–9. <https://doi.org/10.1001/jama.1930.02720170025006>.
 29. 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>.
 30. Hill A.B. Principles of medical statistics. 6th ed. London: Lancet Ltd.; 1955.
 31. 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>.
 32. Gotzsche P.C. Deadly medicines and organised crime. How big pharma has corrupted healthcare. London: Radcliffe Publishing; 2013: 310 pp.
 33. Goldacre B. Bad science. London: Fourth Estate; 2008: 338 pp.
 34. Avxentyeva M.V. A controlled trial in medicine. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2011; 3: 88–93 (in Russ.).
 35. 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>.
 36. Van Helmont J.B. Ortus medicinae: Id est Initia physicae inaudita. Progressus medicinae novus, in morborum ultionem, ad vitam longam. Amsterdam: Apud Ludovicum Elzevirium; 1648: 526–7 (in Latin). Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/van-helmont-jb-1648/> (accessed 11.04.2021).
 37. 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. <https://doi.org/10.1258/jrsm.98.12.572>.
 38. 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).
 39. Splawa-Neyman J., Dabrowska D.M., Speed T.P. On the application of probability theory to agricultural experiments: essay on principles. Section 9. *Statist Sci.* 1990; 5 (4): 465–72. <https://doi.org/10.1214/ss/1177012031>.
 40. Fisher R.A. The arrangement of field experiments. *Journal of the Ministry of Agriculture.* 1926; 33: 503–13. <https://doi.org/10.23637/rothamsted.8v61q>.
 41. Lesassier Hamilton A. Dissertatio medica Inauguralis de synocho castrensi. Edinburgh: J. Ballantyne; 1816 (in Latin).
 42. Milne I., Chalmers I. Alexander Lesassier Hamilton's 1816 report of a controlled trial of bloodletting. *J R Soc Med.* 2015; 108 (2): 68–70. <https://doi.org/10.1177/0141076814566587>.
 43. Rosner L. The most beautiful man in existence: the scandalous life of Alexander Lesassier. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1999: 284 pp.
 44. Van den Broeck J., Brestoff J.R. (Eds.) Epidemiology: principles and practical guidelines. Dordrecht: Springer; 2013: 621 pp.
 45. Briko N.I., Poliblin R.V., Mindlina A.Ya. Clinical epidemiology: the history of becoming and development perspectives. *Medical Almanac.* 2012; 3: 28–31 (in Russ.).
 46. Petrenko A. Many a little makes a mickle: how the components of

- a clinical trial came together. Available at: <https://biomolecula.ru/articles/s-miru-po-nitke-kak-soedinilis-komponenty-klinicheskogo-issledovaniia> (in Russ.) (accessed 28.06.2020).
47. World History of Clinical Research. Clinical-Trial.ru. Clinical trials in the Russian Federation. Research Center. 2007. Available at: <http://clinical-trials.ru/8.html> (in Russ.) (accessed 13.01.2020).
48. Spasov A.A., Chernikov M.V. The basics of evidence-based medicine. *Lekarstvennyy vestnik / Medicinal Bulletin*. 2007; 4 (1): 4–12 (in Russ.).
49. Sergienko V.I., Bondareva I.B. Mathematical statistics in clinical studies. Moscow: GEOTAR-Media; 2006: 304 pp. (in Russ.).
50. O’Cathain A. A practical guide qualitative research with randomized controlled trials. Oxford: Oxford University Press; 2018: 224 pp.
51. 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>.
52. Edwards M.V. Control and the therapeutic trial, 1918–1948. MD thesis. University of London; 2004: 142 pp. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/edwards-2004.pdf> (accessed 11.04.2021).
53. Varshavskiy S.Yu. Who was the first? *International Journal of Medical Practice*. 2005; 4: 12–3 (in Russ.).
54. Opinel A., Gachelin G. French 19th century contributions to the development of treatments for diphtheria. *J R Soc Med*. 2011; 104 (4): 173–8. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2010.10k069>.
55. 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).
56. Medical Research Council. Clinical trial of patulin in the common cold. *Lancet*. 1944; 244 (6316): 373–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)45330-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)45330-4).
57. Herdan G. Statistics of therapeutic trials. Amsterdam: Elsevier; 1955: 383 pp.
58. Johnson T. Textbooks and other publications on controlled clinical trials, 1948 to 1983. *J R Soc Med*. 2019; 112 (10): 438–41. <https://doi.org/10.1177/0141076819878968>.
59. Paterson R. Clinical trials in malignant disease. I. Principles of random selection. *J Fac Radiol*. 1958; 9 (2): 80–3. [https://doi.org/10.1016/s0368-2242\(58\)80019-6](https://doi.org/10.1016/s0368-2242(58)80019-6).
60. Paterson R., Russell M.J. Clinical trials in malignant disease. Part III. *J Fac Radiol*. 1959; 10 (4): 175–80. [https://doi.org/10.1016/S0368-2242\(59\)80048-8](https://doi.org/10.1016/S0368-2242(59)80048-8).
61. Park W.H., Bullowa J.G.M., Rosenbluth N.M. The treatment of lobar pneumonia with refined specific antibacterial serum. *J Am Med Assoc*. 1928; 91 (20): 1503–8. <https://doi.org/10.1001/jama.1928.0270020001001>.
62. 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>.
63. 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>.
64. Kaptchuk T.J., Kerr C.E., Zanger A. Placebo controls, exorcisms, and the devil. *Lancet*. 2009; 374 (9697): 1234–5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61775-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61775-x).
65. Talantov P. O.05. Evidence-based medicine from magic to the quest for immortality. Moscow: Corpus; 2019: 769 pp. (in Russ.).
66. Dean M.E. ‘An innocent deception’: placebo controls in the St. Petersburg homeopathy trial, 1829–1830. *J R Soc Med*. 2006; 99 (7): 375–6. <https://doi.org/10.1258/jrsm.99.7.375>.
67. Lilienfeld A.M. The Fielding H. Garrison Lecture: Ceteris paribus: the evolution of the clinical trial. *Bull Hist Med*. 1982; 56 (1): 1–18.
68. 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 pp.
69. Bull J.P. A study of the history and principles of clinical therapeutic trials. MD thesis. University of Cambridge; 1951: 80 pp. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/bull-195111.pdf> (accessed 11.04.2021).
70. Kaptchuk T.J. Early use of blind assessment in a homeopathic scientific experiment. *JLL Bulletin: Commentaries on the history of treatment evaluation*; 2004. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/articles/early-use-of-blind-assessment-in-a-homeopathic-scientific-experiment/> (accessed 11.04.2021).
71. Kaptchuk T.J. A brief history of the evolution of methods to control of observer biases in tests of treatments. *JLL Bulletin Commentaries on the history of treatment evaluation*; 2011. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/articles/a-brief-history-of-the-evolution-of-methods-to-control-of-observer-biases-in-tests-of-treatments/> (accessed 11.04.2021).
72. Armitage P. The role of randomization in clinical trials. *Stat Med*. 1982; 1 (4): 345–52. <https://doi.org/10.1002/sim.4780010412>.
73. Peirce C.S., Jastrow J. On small differences of sensation. *National Academy of Sciences Memoirs*. 1884; 43 (1): 75–83.
74. Lind J. A treatise of the scurvy. In three parts. Containing an inquiry into the nature, causes and cure, of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject. Edinburgh: A. Kincaid and A. Donaldson; 1753. Classic Reprint. Forgotten Books; 2018: 508 pp.
75. Chalmers I. Why transition from alternation to randomisation in clinical trials? *Brit Med J*. 1999; 319: (7221): 1372. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7221.1372>.
76. Gotzsche P.C. Niels Finsen’s treatment for lupus vulgaris. *J R Soc Med*. 2011; 104 (1): 41–2. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2010.10k066>.
77. 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>.
78. 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.
79. Colebrook D. Irradiation and health. Medical Research Council Special Report Series No. 131. JLL; 1929. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/colebrook-d-1929/> (accessed 11.04.2021).
80. Marks H.M. James Angus Doull and the well-controlled common cold. *J R Soc Med*. 2008; 101 (10): 517–9. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2008.08k009>.
81. The James Lind Library. 2.2. The need to compare like-with-like in treatment comparisons. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/essays/2-2-the-need-to-compare-like-with-like-in-treatment-comparisons/> (accessed 11.04.2021).
82. Maher C.G., Moseley A.M., Sherrington C., et al. A description of the trials, reviews, and practice guidelines indexed in the PEDro database. *Phys Ther*. 2008; 88 (9): 1068–77. <https://doi.org/10.2522/ptj.20080002>.
83. Kumar S.P. Physical therapy: past, present and future – a paradigm shift. *J Phys Ther*. 2010; 1 (2): 58–67.
84. Carter S. The medicalization of sunlight in the early twentieth century. *J Hist Sociol*. 2012; 25 (1): 83–105. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6443.2011.01405.x>.
85. Sam A. Investigating the quality and epidemiology of surgical trials. PhD thesis. South Western Sydney Clinical School Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, Australia; 2014; 346 pp. Available at: <http://unsworks.unsw.edu.au/fapi/datastream/unsworks:12219/SOURCE02?view=true> (accessed 11.04.2021).
86. Jamison J.C. The entry of randomized assignment into the social sciences. *J Causal Infer*. 2019; 7 (1): 20170025. <https://doi.org/10.1515/jci-2017-0025>.
87. Doull J.A., Hardy M., Clark J.H., Herman N.B. The effect of irradiation with ultra-violet light on the frequency of attacks of upper respiratory disease (common colds). *Am J Hyg*. 1931; 13 (2): 460–77. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117130>.
88. Gallin J.L., Ognibene F.P. (Eds.) Principles and practice of clinical research. 3rd ed. Elsevier, Academic Press; 2018: 806 pp.

89. Kulkarni K., Harrison J., Baguneid M., Prendergast B. (Eds.) Oxford handbook of key clinical evidence. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2016: 949 pp.
90. 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>.
91. Amberson J.B., McMahon B.T., Pinner M.A. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc.* 1931; 24 (4): 401–35.
92. Armitage P. History of randomised controlled trials. *Lancet.* 1972; 1 (7765): 1388. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(72\)91110-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(72)91110-5).
93. Neuhauser D., Diaz M. Shuffle the deck, flip that coin: randomization comes to medicine. *Qual Saf Health Care.* 2004; 13 (4): 315–6. <https://doi.org/10.1136/qhc.13.4.315>.
94. Williams L.S. Randomized controlled trials: methodology, outcomes, and interpretation. In: Blue books of practical neurology. Chapter 1. 2001; 25: 1–26. [https://doi.org/10.1016/S1877-3419\(09\)70008-X](https://doi.org/10.1016/S1877-3419(09)70008-X).
95. McCord J. A thirty year follow-up of treatment effects. *Am Psychol.* 1978; 33 (3): 284–9. <https://doi.org/10.1037//0003-066x.33.3.284>.
96. Gill D.B.E. Early controlled trials. Randomised mental health trial began in 1935... *Brit Med J.* 1996; 312 (7041): 1298. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7041.1298>.
97. Hall S.S. Behaviour and biology: the accidental epigeneticist. *Nature.* 2014; 505 (7481): 14–7. <https://doi.org/10.1038/505014a>.
98. Theobald G.W. Effect of calcium and vitamin A and D on incidence of pregnancy toxemia. *Lancet.* 1937; 229 (5937): 1397–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)83249-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)83249-3).
99. Silverman W.A., Chalmers I. Casting and drawing lots: a time honoured way of dealing with uncertainty and ensuring fairness. *Brit Med J.* 2001; 323 (7327): 1467–8. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7327.1467>.
100. Olsen S.F. Use of randomisation in early clinical trials. Theobald's trial in 1936 incorporated some aspects of randomization. *Brit Med J.* 1999; 318 (7194): 1352.
101. Olsen S.F. The People's League of health trial. *J R Soc Med.* 2006; 99 (1): 44–5. <https://doi.org/10.1258/jrsm.99.1.44>.
102. 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.
103. Hill A.B. Principles of medical statistics. London: The Lancet Ltd.; 1937: 171 pp.
104. Gaddum J.H. Therapeutic trials on man (chapter). In: Pharmacology. London: Oxford University Press; 1940: 378–83.
105. Marson Smith P., Colquhoun D., Chalmers I. John Henry Gaddum's 1940 guidance on controlled clinical trials. *J R Soc Med.* 2019; 112 (9): 394–400. <https://doi.org/10.1177/0141076819870674>.
106. Chalmers I. Joseph Asbury Bell and the birth of randomized trials. *J R Soc Med.* 2007; 100 (6): 287–93. <https://doi.org/10.1177/014107680710000616>.
107. Bell J.A. The epidemiological principles and procedures involved in a study of the prophylactic value of an alum-precipitated mixture of diphtheria toxoid and pertussis vaccine. PhD thesis. School of Hygiene and Public Health of the Johns Hopkins University; 1948: 101 pp. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/06/Bell-1948a-whole-article.pdf> (accessed 11.04.2021).
108. Bell J.A. Pertussis immunization; use of two doses of an alum-precipitated mixture of diphtheria toxoid and pertussis vaccine. *J Am Med Assoc.* 1948; 137 (15): 1276–81. <https://doi.org/10.1001/jama.1948.02890490004002>.
109. Hill A.B. The clinical trial. *Br Med Bull.* 1951; 7 (4): 278–82. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a073919>.
110. 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).
111. Jefferson T. Why the MRC randomized trials of whooping cough (pertussis) vaccines remain important more than half a century after they were done. *J R Soc Med.* 2007; 100 (7): 343–5. <https://doi.org/10.1177/014107680710000720>.
112. Furberg C.D. How should one analyse and interpret clinical trials in which patients don't take the treatments assigned to them? *J R Soc Med.* 2010; 103 (5): 202–4. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2009.09k074>.
113. Manzi J. Uncontrolled: the surprising payoff of trial-and-error for business, politics, and society. Basic Books; 2012: 320 pp.
114. Farewell V., Johnson T. Major Greenwood and clinical trials. *J R Soc Med.* 2017; 110(11): 452–7. <https://doi.org/10.1177/0141076817736028>.
115. Fowke H. The effect of supplements of vitamins and minerals on the health of girls. *Br Med J.* 1943; 2 (4320): 519. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4320.519>.
116. Hinshaw H.C., Feldman W.H. Evaluation of chemotherapeutic agents in clinical trials: a suggested procedure. *Am Rev Tuberc.* 1944; 50: 202–13. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/hinshaw-hc-feldman-wh-1944/> (accessed 11.04.2021).
117. Feinstein A.R. Clinical epidemiology: The architecture of clinical research. Philadelphia etc.: W.B. Saunders Company; 1985: 812 pp.
118. Vandenbroucke J.P. A short note on the history of the randomized controlled trial. *J Chronic Dis.* 1987; 40 (10): 985–7. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90149-4](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90149-4).
119. Yoshioka A. Use of randomisation in the Medical Research Council's clinical trial of streptomycin in pulmonary tuberculosis in the 1940s. *Brit Med J.* 1998; 317 (7167): 1220–3. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1220>.
120. 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).
121. Hinshaw H.C., Pyle M.M., Feldman W.H. Streptomycin in tuberculosis. *Am J Med.* 1947; 2 (5): 429–35. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(47\)90087-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(47)90087-9).
122. Kerantzas C.A., Jacobs W.R. Origins of combination therapy for tuberculosis: lessons for future antimicrobial development and application. *mBio.* 2017; 8 (2): e01586–e015816. <https://doi.org/10.1128/mBio.01586-16>.
123. Hinshaw H.C., Feldman W.H. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: a preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1945; 20: 313–8.
124. Hinshaw H.C., Pfuetze K.H., Feldman W.H. Chemotherapy of clinical tuberculosis with promin; p,p'-diaminodiphenylsulfone-N,N-didextrose sulfonate; a second record in progress. *Am Rev Tuberc.* 1944; 50: 52–7.
125. Hill A.B. Medical ethics and controlled trials. *Br Med J.* 1963; 1 (5337): 1043–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5337.1043>.
126. 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>.
127. Hill A.B. Medical Research Council 1487, VI: A. Serum treatment of pneumonia. 22 December 1933. In: Austoker J., Bryder L. (Eds.) The National Institute for Medical Research and Related Activities of the MRC. In: Austoker J., Bryder L. (Eds.) Historical perspectives on the role of the MRC. Oxford: Oxford University Press; 1989: 35–57.
128. Armitage P. Obituary: Sir Austin Bradford Hill, 1897–1991. *J R Statist Soc A.* 1991; 154 (Pt. 3): 482–4.
129. 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>.
130. Chalmers I. Statistical theory was not the reason that randomisation was used in the British Medical Research Council's clinical trial of streptomycin for pulmonary tuberculosis. In: Jorland G., Opinel A., Weisz G. (Eds.) Body counts: medical quantification in historical and sociological perspectives. Montreal: McGill-Queens University Press; 2005: 309–34.
131. Bryder L. The Medical Research Council and clinical trial

- methodologies before the 1940s: the failure to develop a 'scientific' approach. *J R Soc Med.* 2011; 104 (8): 335–43. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.11k021>.
132. Schulz K.F., Chalmers I., Altman D.G., et al. 'Allocation concealment': the evolution and adoption of a methodological term. *J R Soc Med.* 2018; 111 (6): 216–24. <https://doi.org/10.1177/0141076818776604>.
133. 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>.
134. Susser M., Stein Z. Eras in epidemiology: the evolution of ideas. New York: Oxford University Press; 2009: 368 pp.
135. Marks H.M. The progress of experiment: science and therapeutic reform in the United States, 1900–1990. Cambridge: Cambridge University Press; 2000: 272 pp.
136. Modjarrad K. A changing paradigm for medical research: the evolution of the clinical trial. *Hektoen International Journal (A Journal of Medical Humanities).* 2013; 5 (4). Available at: <https://hekint.org/2017/02/01/a-changing-paradigm-for-medical-research-the-evolution-of-the-clinical-trial/> (accessed 11.04.2021).
137. D'Arcy Hart P. A change in scientific approach: from alternation to randomised allocation in clinical trials in the 1940s. *Brit Med J.* 1999; 319 (7209): 572–3. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7209.572>.
138. Hart P.D. Randomised controlled clinical trials. *Brit Med J.* 1991; 302 (6787): 1271–2. <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6787.1271-c>.
139. Hart P.D. Early controlled clinical trials. *Brit Med J.* 1996; 312 (7027): 378–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7027.378c>.
140. Hopkins W.A. Patulin in the common cold. IV: Biological properties: extended trial in the common cold. *Lancet.* 1943; 242 (6273): 631–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)88179-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)88179-9).
141. Stuart-Harris C.H., Francis A.E., Stansfeld J.M. Patulin in the common cold. *Lancet.* 1943; 242 (6274): 684. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)88238-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)88238-0).
142. Evans A.S. Causation and disease: the Henle–Koch postulates revisited. *Yale J Biol Med.* 1976; 49 (2): 175–95.
143. Florey M.E. The clinical application of antibiotics. V. II. Streptomycin and other antibiotics active against tuberculosis. New York: Oxford University Press; 1961: 336 pp.
144. Clarke B., Gillies D., Illari P., et al. The evidence that evidence-based medicine omits. *Prev Med.* 2013; 57 (6): 745–7. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.10.020>.
145. Doll R. Controlled trials: the 1948 watershed. *Brit Med J.* 1998; 317 (7167): 1217–20. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1217>.
146. Doll R. Clinical trials: retrospect and prospect. *Stat Med.* 1982; 1 (4): 337–44. <https://doi.org/10.1002/sim.4780010411>.
147. Nellhaus E.M., Davies T.H. Evolution of clinical trials throughout history. *Marshall Journal of Medicine (Marshall University).* 2017; 3 (1, Article 9): 41–8. <http://dx.doi.org/10.18590/mjm.2017.vol3.iss1.9>.
148. Concato J., Shah N., Horwitz R.I. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med.* 2000; 342 (25): 1887–92. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006223422507>.
149. Worrall J. Causality in medicine: getting back to the Hill top. *Prev Med.* 2011; 53 (4–5): 235–8. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.08.009>.
150. 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).
151. Day S. The development of clinical trials. In: Machin D., Day S., Green S. (Eds.) Textbook of Clinical Trials. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.; 2006: 3–11.
152. Lock S. The randomised controlled trial – a British invention. In: Lawrence G. (Ed.) Technologies of modern medicine. London: Science Museum; 1994: 81–7.
153. Bothwell L.E., Podolsky S.H. The emergence of the randomized, controlled trial. *N Engl J Med.* 2016; 375 (6): 501–4. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1604635>.
154. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res.* 2010; 1 (1): 6–10.
155. Cingi C., Muluk N.B. Quick guide to good clinical practice: how to meet international quality. Switzerland: Springer International Publishing; 2017: 255 pp. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-44344-7>.
156. Vandenbrouke J.P. Clinical investigation in the 20th century: the ascendancy of numerical reasoning. *Lancet.* 1998; 352 (Suppl. 2): S1112–S1116. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)90293-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)90293-8).
157. Wiedermann W., von Eye Hoboken A. (Eds.) Statistics and causality: methods for applied empirical research. New Jersey: John Wiley & Sons Inc.; 2016: 438 pp.
158. Tyler D.B. The influence of a placebo, body position and medication on motion sickness. *Am J Physiol.* 1946; 146: 458–66. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1946.146.3.458>.
159. Colebrook D. Artificial sunlight in industry. London: HMSO; 1946. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/colebrook-d-1946/> (accessed 11.04.2021).
160. Robinson M. Hormonal treatment of deficient lactation; results with crude anterior-pituitary extract. *Lancet.* 1947; 2 (6464): 90–2. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(47\)90244-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(47)90244-4).
161. Robinson M. Hormones and lactation: hormones and lactation: dried thyroid gland. *Lancet.* 1947; 2 (6464): 385–7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(47\)90373-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(47)90373-5).
162. Clarke M. Early controlled trials ... but 'quasirandom allocation' of treatment was reported in 1930. *Br Med J.* 1996; 312 (7041): 1298. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7041.1298a>.
163. Harrison S.H., Topley E., Lennard-Jones J. The value of systemic penicillin in finger pulp infections: a controlled trial of 169 cases. *Lancet.* 1949; 1 (6550): 425–30. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(49\)90752-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(49)90752-7).
164. Doll R., Pygott F. Factors influencing the rate of healing of gastric ulcers: admission to hospital, phenobarbitone, and ascorbic acid. *Lancet.* 1952; 1 (6700): 171–5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(52\)91405-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(52)91405-0).
165. Doull J.A. Clinical evaluation studies in lepromatous leprosy. First series: diasone (Diamidin, 4-4'-Diaminodiphenyl sulfone, dihydrostreptomycin). *Int J Leprosy.* 1954; 22: 377–402.
166. Francis T. Jr., Korns R., Voight R., et al. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials: summary report. *Am J Public Health Nations Health.* 1955; 45 (5 Pt. 2): 1–63. <https://doi.org/10.1001/jama.1955.02960140028004>.
167. Meldrum M. 'A calculated risk': the Salk polio vaccine field trials of 1954. *Br Med J.* 1998; 317 (7167): 1233–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7167.1233>.
168. Chalmers T.C., Eckhart R.D., Reynolds W.E., et al. The treatment of acute infectious hepatitis. Controlled studies of the effects of diet, rest, and physical reconditioning on the acute course of the disease and on the incidence of relapses and residual abnormalities. *J Clin Invest.* 1955; 34 (7 Pt. II): 1163–235. <https://doi.org/10.1172/JCI103164>.
169. Doll R. Controlled trials testing two or more treatments simultaneously. *J R Soc Med.* 2005; 98 (10): 479–80. <https://doi.org/10.1258/jrsm.98.10.479>.
170. Herdan G. Statistics of therapeutic trials. Amsterdam: Elsevier; 1955: 383 pp. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2019/04/1-Gustav-Herdan-1955-1.pdf> (accessed 11.04.2021).
171. Report of a Symposium on Clinical Trials held at the Royal Society of Medicine, London, on Friday, April 25th, 1958. Folkstone, Kent, England: Pfizer Ltd.; 1958.
172. Mainland D. The clinical trial – some difficulties and suggestions. *J Chronic Dis.* 1960; 11 (5): 484–96. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(60\)90013-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(60)90013-8).
173. Modell W., Garrett M. Interactions between pharmacodynamic and placebo effects in drug evaluations in man. *Nature.* 1960; 185 (4712): 538–9. <https://doi.org/10.1038/185538a0>.
174. Grin E.I. A controlled trial of home versus hospital treatment of

- tinea capitis with griseofulvin. *Bull World Health Organ.* 1965; 33 (2): 193–6.
175. Brass C.T., Nunez-Neto B., Williams E.D. CRS Report for Congress. Congress and program evaluation: an overview of randomized controlled trials (RCTs) and related issues. March 7, 2006. Available at: <https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metacrs9145/> (accessed 11.04.2021).
176. Altman D.G., Dore C.J. Randomisation and baseline comparisons in clinical trials. *Lancet.* 1990; 20; 335 (8682): 149–53. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90014-v](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90014-v).
177. Sturmberg J.P. Evidence-based medicine – not a panacea for the problems of a complex adaptive world. *J Eval Clin Pract.* 2019; 25 (5): 1–11. <https://doi.org/10.1111/jep.13122>.
178. 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>.
179. Rebrova O.Yu., Fedyayeva V.K., Khachatryan G.R. Adaptation and validation of the cochrane questionnaire to assess risks of bias in randomized controlled trials. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2015; 1: 9–17 (in Russ.).
180. Shalnova S.A., Martsevich S.Yu. Russian clinical trials in cardiology. Yesterday, today and tomorrow. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010; 6 (4): 434–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-4-434-437>.
181. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996; 17 (1): 1–12. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4).
182. Sherrington C., Herbert R.D., Maher C.G., Moseley A.M. PEDro. A database of randomized trials and systematic reviews in physiotherapy. *Man Ther.* 2000; 5 (4): 223–6. <https://doi.org/10.1054/math.2000.0372>.
183. National Institutes of Health. U.S. National Library of Medicine. Map of all studies on ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/search/map> (accessed 10.04.2021).
184. World Health Organization. Regional Office for Europe. European Health Information Gateway. Physicians per 100 000. Available at: https://gateway.euro.who.int/en/indicators/hfa_494-5250-physicians-per-100-000/ (accessed 23.07.2020).
185. Delouche C. Preclinical and nonclinical studies – what is the difference, and where in your program should they fall? July 29, 2020. Available at: <https://camargopharma.com/resources/blog/preclinical-and-nonclinical-studies-what-is-the-difference-and-where-in-your-program-should-they-fall/> (accessed 11.04.2021).
186. Botker H.E., Hausenloy D., Andreadou I., et al. Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection. *Basic Res Cardiol.* 2018; 113 (5): 39. <https://doi.org/10.1007/s00395-018-0696-8>.
187. The European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI). Non-clinical development: basic principles. Medicines R&D. Available at: <https://toolbox.eupati.eu/resources/non-clinical-development-basic-principles/> (accessed 11.04.2021).
188. Svistunov A.A. (Ed.) Preclinical studies of medicinal substances: study guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2017: 383 pp. (in Russ.).
189. Mironov A.N., Bunyatyan N.D., Vasilyeva A.N., et al. (Eds.) Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1. Moscow: Grif i K.; 2012: 944 pp. (in Russ.).
190. Ulasevich V. Preclinical studies: concept, purpose, guidance and procedure. 2018. Available at: <https://fb.ru/article/443231/doklinicheskie-issledovaniya-ponyatie-naznachenie-rukovodstvo-poprovedeniyu-i-poryadok-deystviy> (in Russ.) (accessed 11.04.2021).
191. Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Kazan (Volga Region) Federal University. Institute of Fundamental Medicine and Biology. Discipline program “Organization of clinical and preclinical studies of drugs”. 2019. Available at: <https://kpfu.ru/pdf/portal/00p/334871.pdf> (accessed 11.04.2021).
192. Pharmacopoeia.ru. Website about registration of drugs in Russia. Available at: <https://pharmacopoeia.ru/obshhie-polozheniya/> (accessed 11.04.2021).
193. Ahrens W., Pigeot I. (Eds.) Handbook of epidemiology. 2nd ed. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer; 2014: 2498 pp.
194. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Hill's criteria “biological plausibility”. Integration of data from various disciplines for epidemiology and radiation epidemiology. *Radiation Biology. Radioecology.* 2020; 60 (5): 453–80 (in Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0869803120050069>.
195. Fedak K.M., Bernal A., Capshaw Z.A., Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. *Emerg Themes Epidemiol.* 2015; 12: 14. <https://doi.org/10.1186/s12982-015-0037-4>.
196. USEPA. Office of Pesticide Programs' Framework for Incorporating Human Epidemiologic & Incident Data in Risk Assessments for Pesticides. December 28, 2016. Available at: <https://www3.epa.gov/pesticides/EPA-HQ-OPP-2008-0316-DRAFT-0075.pdf> (accessed 11.04.2021).
197. Diggle G.E. Thalidomide: 40 years on. *Int J Clin Pract.* 2001; 55 (9): 627–31.
198. Jacobson R.M., Feinstein A.R. Oxygen as a cause of blindness in premature infants: ‘autopsy’ of a decade of errors in clinical epidemiologic research. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45 (11): 1265–87.
199. Hollingsworth J.G., Lasker E.G. The case against differential diagnosis: Daubert, medical causation. Testimony, and the scientific method. *Journal of Health Law.* 2004; 37 (1): 85–111.
200. Suter G.W. II, Norton S., Cormier S. The science and philosophy of a method for assessing environmental causes. *Hum Ecol Risk Assess.* 2010; 16 (1): 19–34. <https://doi.org/10.1080/10807030903459254>.
201. IARC 2012. Radiation. A review of human carcinogens. Vol. 100 D. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France; 2012: 341 pp.
202. USEPA. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001B. – Washington, DC: Risk Assessment Forum. National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency; 2005: 166 pp.
203. FDA 2015. Product development under the animal rule. Guidance for Industry. Animal Rule; 2015: 54 pp. Available at: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Product-Development-Under-the-Animal-Rule.pdf> (accessed 11.04.2021).
204. Becker R.A., Dellarco V., Seed J., et al. Quantitative weight of evidence to assess confidence in potential modes of action. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2017; 86: 205–20. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.02.017>.
205. Townsend E.C., Murakami M.A., Christodoulou A., et al. The public repository of xenografts enables discovery and randomized phase II-like trials in mice. *Cancer Cell.* 2016; 29 (4): 574–86. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2016.03.008>.
206. Abdullahi A., Amini-Nik S., Jeschke M.G. Animal models in burn research. *Cell Mol Life Sci.* 2014; 71 (17): 3241–55. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1612-5>.
207. Tashiro J., Rubio G.A., Limper A.H., et al. Exploring animal models that resemble idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Med (Lausanne).* 2017; 4: 118. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00118>.
208. MacVittie T.J. The MCART consortium animal model series: MCART animal model refinement and MCM development: defining organ dose, organ-specific tissue imaging, model validation and the natural history between the acute radiation syndrome (ARS) and the delayed effects of acute radiation exposure (DEARE). *Health Phys.* 2015; 109 (5): 335–41. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000318>.
209. Hirst J.A., Howick J., Aronson J.K., et al. The need for randomization in animal trials: an overview of systematic reviews. *PLoS One.* 2014; 9 (6): e98856. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098856>.
210. Panchin A.Yu. Science. Small follies with big consequences. Available at: <https://scinquisitor.livejournal.com/9724.html> (in Russ.) (accessed 11.04.2021).

211. Kabanov A. The path to thousands of pharmacies begins with a single molecule. Available at: <https://biomolecula.ru/articles/put-k-tysiacham-aptek-nachinaetsia-s-odnoi-molekuly> (in Russ.) (accessed 11.04.2021).
212. Dohoo I.R. The design of randomized controlled trials of veterinary vaccines. *Anim Health Res Rev.* 2004; 5 (2): 235–38. <https://doi.org/10.1079/ahr200474>.
213. Selezneva A., Makarova M., Rybakova A. Randomization of experimental animals. *International Bulletin of Veterinary Medicine.* 2014; 2: 84–9 (in Russ.).
214. Smith T.A., Kirkpatrick D.R., Smith S., et al. Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation. *J Transl Med.* 2017; 15 (1): 232. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1338-x>.
215. Ma Q.S., Zhang X.M., Shen C.Y., et al. Magnetic resonance imaging for pancreatic ductal adenocarcinomas induced by N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine in Syrian golden hamsters. *Pancreas.* 2012; 41 (5): 782–8. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31823ba75a>.
216. Greene J.S., Giddings N.A., Jacobson J.T. Effect of irradiation on guinea pig ABR thresholds. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992; 107 (6 Pt. 1): 763–8. <https://doi.org/10.1177/019459988910700610.1>.
217. Du Z.Z., Ren H., Song J.F., et al. Rabbit model of radiation-induced lung injury. *Asian Pac J Trop Med.* 2013; 6 (3): 237–41. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60031-0](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60031-0).
218. Ching S.V., Gillette S.M., Powers B.E., et al. Radiation-induced ocular injury in the dog: a histological study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990; 19 (2): 321–8. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(90\)90540-z](https://doi.org/10.1016/0360-3016(90)90540-z).
219. Foubert P., Doyle-Eisele M., Gonzalez A., et al. Development of a combined radiation and full thickness burn injury minipig model to study the effects of uncultured adipose-derived regenerative cell therapy in wound healing. *Int J Radiat Biol.* 2017 93 (3): 340–50. <https://doi.org/10.1080/09553002.2017.1242814>.
220. Jackson I.L., Gibbs A., Poirier Y., et al. Hematological effects of non-homogenous ionizing radiation exposure in a non-human primate model. *Radiat Res.* 2019; 191 (5): 428–38. <https://doi.org/10.1667/RR15280.1>.
221. Macfadyen D.A., Murphy J.B. A method for the study of induced interference with transplantable tissue growth. *J Exp Med.* 1939; 70 (5): 461–73. <https://doi.org/10.1084/jem.70.5.461>.
222. Fisher R.A. The design of experiments. Edinburgh, London: Oliver and Boyd; 1935: 252 pp.
223. Webster L.T. The epidemiology of a rabbit respiratory infection. III. Nasal flora of a laboratory rabbits. *J Exp Med.* 1924; 39 (6): 857–77. <https://doi.org/10.1084/jem.39.6.857>.
224. Obituary Notices. *Br Med J.* 1966; 1 (5480): 173–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5480.173>.

Сведения об авторах

Котеров Алексей Николаевич – д.б.н., заведующий лабораторией отдела радиационной эпидемиологии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8700-7624>; РИНЦ SPIN-код: 1493-2530. E-mail: govorilga@inbox.ru.

Тихонова Ольга Александровна – к.м.н., заведующая лабораторией мультидисциплинарных клинических исследований ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия). 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 имени А.И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия). 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 имени А.И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия). 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, FMBA of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8700-7624>; RSCI SPIN-code: 1493-2530. E-mail: govorilga@inbox.ru.

Olga A. Tikhonova – MD, PhD, Head of Laboratory of Multidisciplinary Clinical Studies, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, FMBA of Russia (Moscow, Russia). 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, FMBA of Russia (Moscow, Russia). 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, FMBA of Russia (Moscow, Russia). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2165-6984>. RSCI SPIN-code: 5690-5212.