

УДК 615.038

DOI 10.15372/PS20250104

EDN DZTCHJ

М.А. Нартова**ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОЛОГИИ
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

С момента зарождения фармакотерапии один из главных вопросов – вопрос о том, какое средство является эффективным для лечения того или иного заболевания. Исследователи сходятся во мнении, что становление экспериментальных основ проверки эффективности лекарственных средств приходится на период научной революции XVII в., когда Джеймс Линд провел опыт по лечению цинги цитрусовыми, а первое клиническое исследование, выполненное по канонам современной доказательной медицины, датируется 1948 годом. В статье осуществляется ретроспективный анализ некоторых практик фармакотерапии, предшествовавших этому периоду, с целью проследить эволюцию становления методологии проведения клинических исследований от стохастических практик до осмысленных научных решений, которые привели к формированию современной парадигмы биомедицинских экспериментов при участии человека как испытуемого. Актуальность работы обосновывается выявлением и описанием основных этапов в изучении практик фармакопедии, ввиду чего данный обзор представляется важным для последующего изучения истории клинических исследований.

Ключевые слова: клинические исследования; биомедицинский эксперимент; плацебо; история науки; биоэтика

М.А. Nartova**EVOLUTION OF THE METHODOLOGY
OF CLINICAL TRIALS**

Since the dawn of pharmacotherapy, one of the main questions has been which drug is effective for treating a particular disease. Researchers agree that the formation of experimental foundations for testing the effectiveness of drugs

dates back to the period of the scientific revolution of the 17th century, when James Lind carried out an experiment on treating scurvy with citrus fruits, and the first clinical trial conducted according to the canons of modern evidence-based medicine dates back to 1948. The article provides a retrospective analysis of some pharmacotherapy practices that preceded this period in order to trace the development of clinical trial methodology from stochastic practices to meaningful scientific decisions that resulted in the formation of a modern paradigm of biomedical experiments involving of humans as subjects. The relevance of the study is based on the identification and description of the main stages in the development of the study of pharmacotherapy practices, which is why this review seems important for further study of the history of clinical trials.

Keywords: clinical trials; biomedical experiment; placebo; history of science; bioethics

Парадигма современных клинических исследований

Для того чтобы осуществить ретроспективный анализ становления методологии клинических исследований лекарственных препаратов при участии человека как испытуемого, необходимо сформулировать основные методологические решения в современных биомедицинских экспериментах, признанных научным сообществом. Для этого опишем «парадигму» современных клинических исследований, т.е. «общепринятые примеры практики научных исследований – примеры, которые включают закон, теорию их практическое применение и необходимое оборудование...» [2, с. 29]. Отметим, что в данной статье исследуются методологические решения для третьей фазы – рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКИ), называемых «золотым стандартом» современной доказательной медицины [13].

Впервые РКИ было проведено в середине XX в. британскими учеными, которые исследовали эффективность стрептомицина для лечения легочного туберкулеза. Именно это исследование «содержало четыре особенности, которые остаются фундаментальными и для дизайна современных клинических исследований» [16], а именно: 1) рандомизацию; 2) подбор участников исследования по унифицированным критериям; 3) тщательное ведение медицинских записей о проводимом исследовании; 4) этическую экспертизу на этапе планирования и завершения эксперимента [9, р. 338]. Последующее

развитие клинических исследований привело к пересмотру некоторых методологических решений, однако указанные выше аспекты остались неизменными, что позволяет использовать в качестве основы для ретроспективного анализа формирования методологии клинических исследований именно исследование стрептомицина.

Отметим, что все примеры в данной статье, относящиеся к периоду до первой научной революции XVI–XVII вв., не являясь примерами экспериментов в общепринятом смысле, представляются важными для изучения истории становления биомедицинских исследований и поэтому включены в обзор.

«Клинические исследования» в Древнем мире и в Средние века

Считается, что проведение первых «клинических исследований» было зафиксировано еще до нашей эры [3; 5; 16]. Для обоснования этого тезиса обратимся к истории биомедицинских экспериментов при участии человека, рассмотрев примеры методологических решений, в той или иной степени соответствующих решениям в современных клинических исследованиях.

Исследователь античной истории и медицины сэр Дж.Э.Р. Ллойд (Кембридж, Англия) считает, что «роль экспериментирования различная на разных уровнях научного знания, т.е. зависит от уровня знаний, достигнутых в конкретной области в определенное время» [17, р. 76]. Соглашаясь с этим тезисом, в данном разделе мы уделим внимание простым относительно современной методологии клинических исследований экспериментам, которые заключались в сравнении различных типов фармакотерапии, испытанных на двух и более группах людей.

Американский врач и историк медицины Генри Смит Уильямс обращал внимание на наличие примитивных знаний о лечебных свойствах тех или иных трав, которыми обладали люди на очень раннем этапе развития (каменный век) [26]. Вероятно, речь шла о практическом наблюдении, которое давало человеку возможность пользоваться понятиями тождества и различия, например, при определении свойств ядовитых и лекарственных растений. Как отмечает И.А. Герасимова, «выделение признаков, которые играли роль

ключа в понимании сути вещей, – древнейшая логическая операция как в обыденном познании, так и в развитых рациональных практиках» [1]. Так, древние греки, различая понятия «тождественное» (same) и «противоположное» (opposite), могли делать интерпретативные выводы на основе наблюдений [22], что в отношении фармакотерапии могло стать основой для будущей экспериментальной концепции доказательной медицины, которая опирается на сравнение терапевтического эффекта различных лекарственных средств (или плацебо) среди разных групп пациентов.

С этой точки зрения эмпирические обобщения в области фармакотерапии, включающие в себя, в частности, определение лекарственных растений, представляются важным этапом развития индуктивного подхода в древних практиках. Г.С. Уильямс предполагал, что примитивный человек мог не только «унаследовать» от животных способность к инстинктивному знанию о лекарственных растениях, но и расширить такие знания путем наблюдения и повторения успешных случаев фармакотерапии, что подразумевает сравнение двух и более случаев приема того или иного лекарственного средства: «определенные лекарства применяются для облегчения определенных симптомов болезни, потому что, по мнению знахаря, такие лекарства оказывались полезными в предыдущих подобных случаях» [26].

С учетом изложенного выше, вероятно, можно согласиться с авторами, которые одним из первых «клинических исследований» называют практику, осуществленную примерно в 500 г. до н.э. царем Навуходоносором [5; 7]. Суть практики заключалась в распределении людей на две группы, одна из которых в течение десяти дней питалась мясом и вином, а вторая – овощами и водой. После завершения опыта было проведено физикальное исследование испытуемых, на основании которого был сделан вывод о положительном эффекте диеты, состоявшей из овощей и воды.

Теоретические предпосылки для проведения экспериментов, близких по методологическим основаниям к клиническим исследованиям, были описаны персидским врачом Авиценной (980–1037), который в своих трудах подчеркивал важность изучения действия лекарств на неосложненной болезни [6, р. 9]. Еще одним примером методологических основ проведения клинических исследований являются практики по предотвращению распространения инфекцион-

ных заболеваний, которые реализовывались в X в. в Китае. Почти за восемь веков до знаменитых опытов Эдварда Дженера по вариоляции в Китае практиковалось интраназальное введение высушенного содержимого пустул больного оспой, что фактически основывалось на наблюдениях и последующей оценке эффективности такой иммунизации при участии «контрольной» (не прошедшие вариоляцию) и «экспериментальной» (прошедшие вариоляцию) групп добровольцев [12].

Примеры методологически близких к клиническим исследованиям решений встречаются и в литературе. Так, итальянский поэт Петрарка в своем письме к Боккаччо фактически описал распределение пациентов на две группы – контрольную и экспериментальную, причем указал на важнейший аспект проведения такого рода экспериментов, а именно на однородность выборки пациентов: «...Я торжественно утверждаю и верю, что если бы сто или тысяча человек одного возраста, с одинаковым темпераментом и привычками, в одной и той же обстановке были бы одновременно поражены одной и той же болезнью, то если бы одна половина из них следовала предписаниям врачей из числа тех, что практикуют в настоящее время, а другая половина не принимала бы никаких лекарств, а полагалась бы на инстинкты природы, я не сомневаюсь в том, какая половина бы исцелилась» (цит. по: [27, р. 55]).

Конец Средневековья и начало эпохи Возрождения характеризуются зарождением научных основ проведения эксперимента в его современном понимании. Так, Роберт Гроссетест (1170–1253), основатель оксфордской естественно-научной школы, считается первым европейским исследователем, описавшим основы контролируемого эксперимента. В комментариях к «Второй аналитике» Аристотеля Гроссетест приводит пример*, который позже исследователь из Даремского университета С. Оливер охарактеризовал как попытку преодолеть «логический разрыв» в научных процедурах путем «исключо-

* «Когда кто-либо многократно видит поедание скуммонии и сопутствующее этому выделение красной желчи и не видит, что скуммония привлекает и вытягивает красную желчь, то из частого восприятия этих двух видимых вещей [он/она] начинает формировать понятие о третьем, невидимом элементе, то есть [в данном случае] что скуммония является причиной, вытягивающей красную желчь».

чения причин, не вошедших в центральную гипотезу, а также проведения повторяющихся наблюдений» [19, р. 174].

Еще одним известным примером эксперимента, упрощенная методология которого напоминает современные клинические исследования, стал опыт, проведенный в XVI в. французским морским хирургом Амбруазом Паре. В отсутствие на судне стандартной для того времени терапии (кипящее масло) для обработки огнестрельных ран он был вынужден подбирать альтернативные средства. Так, по методологии Паре в «экспериментальную группу» попали моряки, чьи раны вместо кипящего масла («контрольная группа») обработали смесью из яичного желтка, розового и хвойного масел [8]. Предложенный Паре метод оказался не только менее болезненным, но и более эффективным, чем обработка ран кипящим маслом.

Становление методологии современных клинических исследований

Считается, что первым исследованием, методология которого подразумевала не практики, основанные на наблюдении, а эксперимент, стал поиск лекарства от цинги английским морским врачом Джеймсом Линдом [16]. Выбрав в качестве испытуемых 12 моряков с симптомами цинги, Линд разделил их на шесть групп, которым назначил разную «терапию» – от морской воды до цитрусовых. Несмотря на то что он не знал патогенеза цинги и, вероятно, выбирал варианты лечения случайно, его эксперимент закончился успешно: спустя шесть дней от начала «исследования» в одной из групп состояние испытуемых значительно улучшилось по сравнению с другими участниками эксперимента. Линд открыл способ профилактики и лечения цинги, а именно употребление в пищу цитрусовых или их сока. Медик подробно описал свой эксперимент в фундаментальном труде «Лечение цинги», однако, как отмечают исследователи истории клинических исследований, в этой работе он не уделил достаточно внимания цитрусовой терапии, связав успех эксперимента не только с диетой, но и с другими факторами [4].

Важными экспериментами рассматриваемого периода стали также попытки контролировать распространение натуральной оспы, изучением которой занимался Э. Дженнер. Английский врач исследовал защитные свойства иммунизации коровьей оспой против оспы натуральной. Являясь представителями одного семейства, эти вирусы вызывают совершенно разный ответ иммунной системы. Так, коровья оспа не представляет опасности для человека, приводя к формированию везикул на коже инфицированного вирусом, однако не обладает высокой вирулентностью, тогда как заражение вирусом натуральной оспы нередко приводит к летальному исходу. Не зная патогенеза развития заболевания, Дженнер сформулировал гипотезу об эффективности иммунизации содержимым пустул переболевших коровьей оспой против вируса натуральной оспы. Проверка гипотезы Дженнера состоялась в мае 1796 г., когда исследователь провел инокуляцию пустул носителя вируса коровьей оспы восьмилетнему ребенку, эффективность которой подтвердилась при повторной инокуляции вирусом натуральной оспы [20]. Несмотря на введение в организм ребенка вирусного агента, симптомов заболевания не последовало.

Похожий эксперимент проводился Джорджем Пирсом, который опубликовал результаты своего исследования при участии пяти испытуемых в 1798 г. Согласно методологии эксперимента, у трех из пяти его участников на момент участия был зафиксирован случай заражения коровьей оспой. Другие испытуемые предположительно никогда не были инфицированы этим вирусом [6, р. 22]. Последующее инфицирование испытуемых вирусом натуральной оспы подтвердило гипотезу Дженера и Пирса: иммунитета, ассоциированного с вирусом коровьей оспы, достаточно для предотвращения развития инфекции, вызванной вирусом натуральной оспы.

Следующим важным методологическим решением при проведении биомедицинских экспериментов стало использование плацебо («пустышки», не обладающей лекарственным эффектом). Считается, что вплоть до второй половины XVIII в. плацебо не применялось в клинической практике [23, р. 32], однако некоторые исследователи полагают, что применение плацебо (соответствующее понятие не было закреплено в медицинской терминологии) наблюдалось задолго до

этого времени (например, целительная сила прикосновения короля) [18]. Первым биомедицинским экспериментом с использованием плацебо-контроля стало исследование антиревматоидной терапии, проведенное Остином Флинтом в 1863 г. [7].

Еще один обязательный методологический аспект современных клинических исследований – процедура рандомизации был позаимствован из сельскохозяйственных экспериментов Роналда Фишера, проводимых в первой половине XX в. [21]. В поисках решения проблемы невозможности подбора идентичных объектов в эксперимент, Фишер предложил выбирать объекты исследования случайным образом, чтобы избежать возможных статистических ошибок [11]. В современных клинических исследованиях процесс рандомизации заключается в случайном распределении пациентов на две или более группы, которые исходя из дизайна исследования могут быть экспериментальными (получение исследуемого лекарственного препарата) или контрольными (получение плацебо или препарата сравнения), причем результат распределения неизвестен ни пациенту, ни врачам-исследователям до окончания протокола.

Впервые процедура рандомизации была описана при исследовании стрептомицина (1948 г.): «Определение того, должен ли пациент лечиться стрептомицином и соблюдать постельный режим (S-случай) или же только соблюдать постельный режим (C-случай), было сделано с помощью статистического ряда на основании чисел случайной выборки, составленного для каждого пола в каждом центре профессором Брэдфордом Хиллом; детали серии были неизвестны ни исследователям, ни соисследователям и хранились в запечатанных конвертах, на каждом из которых с наружной стороны были указаны название больницы и номер... В карточке внутри конверта указывалось, был ли у пациента S- или C-случай» [24, р. 770].

Несмотря на то что исследование стрептомицина, выполненное в 1948 г., отвечало большинству методологических решений для проведения современных клинических исследований, в нем не были учтены важнейшие требования к осуществлению биомедицинских экспериментов при участии человека как испытуемого, а именно требования по этическому сопровождению такого рода экспериментов.

Этическое сопровождение клинических исследований

Как отмечают исследователи, в протоколе лечения туберкулеза стрептомицином, проведенного в 1948 г., все же имело место этическое регулирование, объем которого хотя и не соответствовал современным нормам, но внедрение которого, так или иначе, стало своего рода прецедентом. В частности, врачи смогли обосновать для этического комитета необходимость введения группы плацебо-контроля наряду с экспериментальной группой [9, р. 339]. Однако позже авторы этого исследования давали следующую оценку уровню этической экспертизы: «...Конечно в те дни не выделялись этические проблемы: мы не спрашивали разрешения пациента или еще чьего-либо разрешения. Мы не говорили пациентам, что они участвуют в исследовании, мы просто проводили его» [14, р. 79].

Уровень этического сопровождения, вероятно, мог быть объяснен исторической повесткой: только что закончилась Вторая мировая война, и внимание научного сообщества было направлено на осмысление последствий антигуманных экспериментов, проводимых нацистскими врачами. Не возникало сомнений в необходимости формулировать детальные этические основания при проведении биомедицинских экспериментов с участием человека как испытуемого, однако для их формулирования требовалось время. Важнейшим этапом в трансформировании методологии биомедицинских экспериментов стала разработка Нюрнбергского кодекса (1947 г.), в котором содержится 10 принципов, направленных на защиту прав испытуемых в клинических исследованиях [25]. Несмотря на то что этот документ не был принят в качестве закона ни в одной стране мира, его влияние на глобальное право в сфере регулирования проведения клинических исследований, а также на развитие методологии таких экспериментов было исключительным [21]. Так, первым принципом Нюрнбергского кодекса стал принцип обязательного подписания испытуемым информированного добровольного согласия до его участия в протоколе. Дальнейшее развитие биоэтических принципов клинических исследований привело к разработке таких руководств, как Хельсинкская декларация (1964 г.), Бельмонтский доклад (1976 г.),

а также Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины (1997 г.).

Несмотря на методологический успех «стрептомицинового» исследования и последующих биомедицинских экспериментов второй половины XX в., разработанные принципы не смогли нивелировать все риски. Так, талидомидовая трагедия показала, что успешно проведенные доклинические исследования не гарантируют безопасности лекарственного препарата для человека. Считаясь эффективным и безопасным для человека, талидомид обладал сильнейшим тератогенным эффектом, зафиксировать который удалось только после рождения тысяч детей с нарушениями эмбрионального развития [15]. Исследование сифилиса в Таскиги (1932–1972 гг.) стало примером этнической дискриминации представителей негроидной расы и неэтичного поведения врачей, которые, преследуя научный интерес (изучение нелеченого сифилиса), не предоставляли пациентам доступное эффективное лекарство [10].

Дальнейшее становление методологии клинических исследований позволило научному сообществу сформулировать такие проблемные вопросы, как соотношение риска и пользы для участников биомедицинских экспериментов, обоснование плацебо-контроля в дизайне исследования, выделение особых категорий испытуемых (так называемые уязвимые категории пациентов). Отдельным проблемным аспектом клинических исследований стала пандемия Sars-Cov-2, опыт проживания которой вынудил научное сообщество обратиться к решению неклассических методологических и этических вопросов, в частности вопросов о том, возможно ли остановить на время (или вообще прекратить) клинические исследования неинфекционного профиля и как приоритизировать нозологии в такой непростой для общественного здравоохранения период. Возникшее в пандемию методологическое и биоэтическое «напряжение», вероятно, будет экстраполировано на разработку новых методологических решений.

* * *

Хотя первое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование датируется серединой XX в., история фармакотерапии и подбора оптимальных вариантов лечения насчитывает

несколько тысячелетий. В статье представлена хронология становления методологических основ проведения биомедицинских экспериментов начиная от первых упоминаний в письменных источниках (500 г. до н.э.) и до современного этапа (XXI в.). Описана последовательность внедрения методологических решений (плацебо, рандомизация, этическое сопровождение), а также предпринята попытка обосновать вероятную трансформацию методологии современных клинических исследований с учетом опыта проживания пандемии Sars-Cov-2.

Литература

1. Герасимова И.А. Гиппократ и Аристотель (к вопросу о становлении первых логических программ). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gippokrat-i-aristotel-k-voprosu-o-stanovlenii-pervyh-logicheskikh-programm/viewer> (дата обращения: 14.10.2024).
2. Кун Т. Структура научных революций. М.: Прогресс, 1977. 292 с.
3. Rogov E.C. Этические и правовые аспекты организации клинических испытаний: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005. 134 с.
4. Bartholomew M. James Lind's Treatise of the Scurvy (1753) // Postgraduate Medical Journal. 2002. Vol. 78, No. 925. P. 695–696.
5. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind // Perspectives in Clinical Research. 2010. Vol. 1, No. 1. P. 6–10.
6. Bull J. A Study of the History and Principles of Clinical Therapeutic Trials: MD Thesis. University of Cambridge, 1951. 80 p.
7. Collier R. Legumes, lemons and streptomycin: A short history of the clinical trial // Canadian Medical Association Journal. 2009. Vol. 180, No. 1. P. 23–24.
8. Day S., Ederer F. Brief history of clinical trials // Textbook of Clinical Trials / Ed. by D. Machin, S. Day, S. Green, B. Everitt, S. George. West Sussex, England: John Wiley & Sons, Ltd, 2004. P. 1–9.
9. Doll R. Clinical trials: retrospect and prospect // Statistics in Medicine. 1982, Vol. 1, No. 4. P. 337–344.
10. Fairchild L., Bayer R. Uses and abuses of Tuskegee // Science. 1999. Vol. 284, No. 5416. P. 919–921.
11. Fisher R. The Design of Experiment. N.Y.: Hafner Press, 1971. 265 p.
12. Gross P., Sepkowitz K. The myth of the medical breakthrough: smallpox, vaccination, and Jenner reconsidered // International Journal of Infectious Diseases. 1998. Vol. 3, No. 1. P. 54–60.
13. Hariton E., Joseph J. Randomised controlled trials – the gold standard for effectiveness research // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2018. Vol. 125, No. 13. 1716.

14. Hill B. Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis: the first randomized clinical trial // *Controlled Clinical Trials*. 1990, Vol. 11, No. 2. P. 77–79.
15. James K., Scialli A. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease // *Toxicological Sciences*, 2011. Vol. 122, No. 1. P. 1–6.
16. Jenkins J., Hubbard S. History of clinical trials // *Seminars in Oncology Nursing*. 1991. Vol. 7, No. 4. P. 228–234.
17. Lloyd G.E.R. Methods and Problems in Greek Science: Selected Papers. CUP Archive, 1991. 457 p.
18. Macedo A., Farré M., Baños J.E. Placebo effect and placebos: what are we talking about? Some conceptual and historical considerations // *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2003. Vol. 59. P. 337–342.
19. Oliver S. Robert Grosseteste on light, truth and experimentum // *Vivarium*. 2004. Vol. 42, No. 2. P. 151–180.
20. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination // *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2005. Vol. 18, No. 1. P. 21–25.
21. Rosenberger W., Uschner D., Wang Y. Randomization: The forgotten component of the randomized clinical trial // *Statistics in Medicine*. 2019. Vol. 38, No. 1. P. 1–12.
22. Schwabe C. Schofield memorial lecture. Bull semen and muscle ATP: some evidence of the dawn of medical science in ancient Egypt // *Canadian Journal of Veterinary Research*. 1986. Vol. 50, No. 2. P. 145–153.
23. Shapiro A., Shapiro E. The Powerful Placebo: From Ancient Priest to Modern Physician. Johns Hopkins University Press, 2000. 282 p.
24. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis / A Medical Research Council Investigation // *British Medical Journal*. 1948, Vol. 2. No. 4588. P. 769–782.
25. The Nuremberg Code // *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law*. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1949. P. 181–182.
26. Williams H. A History of Science: In Five Volumes, Vol. 1: The Beginnings of Science. 1905. URL: <https://www.gutenberg.org/cache/epub/1705/pg1705-images.html> (дата обращения: 10.10.2024).
27. Witkowski S.J. The Evil That Has Been Said of Doctors: Extracts From Early Writers (1889) / Transl. with annotations by T.C. Minor. The Cincinnati Lancet-Clinic, 2012. 152 p.

References

1. Gerasimova, I.A. (2016). Gippokrat i Aristotel (k voprosu o stanovlenii pervykh logicheskikh programm) [Hippocrates and Aristotle (on the formation of the first logical programs)]. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gippokrat-i-aristotel-k-voprosu-o-stanovlenii-pervykh-logicheskikh-programm/viewer> (date of access: 14.10.2024).
2. Kuhn, T. (1977). Struktura nauchnykh revolyutsiy [The Structure of Scientific Revolutions]. Moscow, Progress Publ., 292. (In Russ.).

3. Rogov, E.S. (2005). *Eticheskie i pravovye aspekty organizatsii klinicheskikh ispytaniy* [Ethical and Legal Aspects of Clinical Trial Organization]. Thesis for the degree of Candidate of Medicine. Moscow, 134.
4. Bartholomew, M. (2002). James Lind's treatise of the scurvy (1753). *Postgraduate Medical Journal*, Vol. 78, No. 925, 695–696.
5. Bhatt, A. (2010). Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspectives in Clinical Research*, Vol. 1, No. 1, 6–10.
6. Bull, J. (1951). A study of the history and principles of clinical therapeutic trials: MD Thesis. University of Cambridge, 80.
7. Collier, R. (2009). Legumes, lemons and streptomycin: a short history of the clinical trial. *Canadian Medical Association Journal*, Vol. 180, No. 1, 23–24.
8. Day, S. & F. Ederer. (2004). Brief history of clinical trials. In: D. Machin, S. Day, S. Green, B. Everitt & S. George (Eds.). *Textbook of Clinical Trials*. West Sussex, England, John Wiley & Sons, Ltd., 1–9.
9. Doll, R. (1982). Clinical trials: retrospect and prospect. *Statistics in Medicine*, Vol. 1, No. 4, 337–344.
10. Fairchild, L. & R. Bayer. (1999). Uses and abuses of Tuskegee. *Science*, Vol. 284, No. 5416, 919–921.
11. Fisher, R. (1971). *The Design of Experiment*. New York, Hafner Press, 265.
12. Gross, P. & K. Sepkowitz. (1998). The myth of the medical breakthrough: smallpox, vaccination, and Jenner reconsidered. *International Journal of Infectious Diseases*, Vol. 3, No. 1, 54–60.
13. Hariton, E. & J. Joseph. (2018). Randomised controlled trials – the gold standard for effectiveness research. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 125, No. 13, 1716.
14. Hill, B. (1990). Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis: the first randomized clinical trial. *Controlled Clinical Trials*, Vol. 11, No. 2, 77–79.
15. James, K. & A. Scialli. (2011). Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicological Sciences*, Vol. 122, No. 1, 1–6.
16. Jenkins, J. & S. Hubbard. (1991). History of clinical trials. *Seminars in Oncology Nursing*, Vol. 7, No. 4, 228–234.
17. Lloyd, G.E.R. (1991). *Methods and Problems in Greek Science: Selected Papers*. CUP Archive, 457.
18. Macedo, A., M. Farré & J.E. Baños. (2003). Placebo effect and placebos: what are we talking about? Some conceptual and historical considerations. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 59, 337–342.
19. Oliver, S. (2004). Robert Grosseteste on light, truth and experimentum. *Vivarium*, Vol. 42, No. 2, 151–180.
20. Riedel, S. (2005). Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Baylor University Medical Center Proceedings*, Taylor & Francis, Vol. 18, No. 1, 21–25.
21. Rosenberger, W., D. Uschner & Y. Wang. (2019). Randomization: The forgotten component of the randomized clinical trial. *Statistics in Medicine*, Vol. 38, No. 1, 1–12.

22. *Schwabe, C.* (1986). Schofield memorial lecture. Bull semen and muscle ATP: some evidence of the dawn of medical science in ancient Egypt. Canadian Journal of Veterinary Research, Vol. 50, No. 2, 145–153.

23. *Shapiro, A. & E. Shapiro.* (2000). The Powerful Placebo: From Ancient Priest to Modern Physician. Johns Hopkins University Press, 282.

24. *Streptomycin* treatment of pulmonary tuberculosis. A Medical Research Council Investigation. (1948). British Medical Journal, Vol. 2, No. 4588, 769–782.

25. *The Nuremberg Code.* Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law. (1949). Washington, D.C., U.S. Government Printing Office, 181–182.

26. *Williams, H.* (1905). A History of Science. In Five Volumes. Vol. 1. The Beginnings of Science. Available at: <https://www.gutenberg.org/cache/epub/1705/pg1705-images.html> (date of access: 10.10.2024).

27. *Witkowski, S.J.* (2012). The Evil That Has Been Said of Doctors: Extracts From Early Writers (1889). (translated with annotations by T.C. Minor). The Cincinnati Lancet-Clinic, 152.

Информация об авторе

Нартова Мария Андреевна – Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (119991, Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 4).

m.nartova@mail.ru

Information about the author

Nartova, Mariya Andreevna – Lomonosov Moscow State University (27/4, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119991, Russia).

m.nartova@mail.ru

Дата поступления 17.10.2024