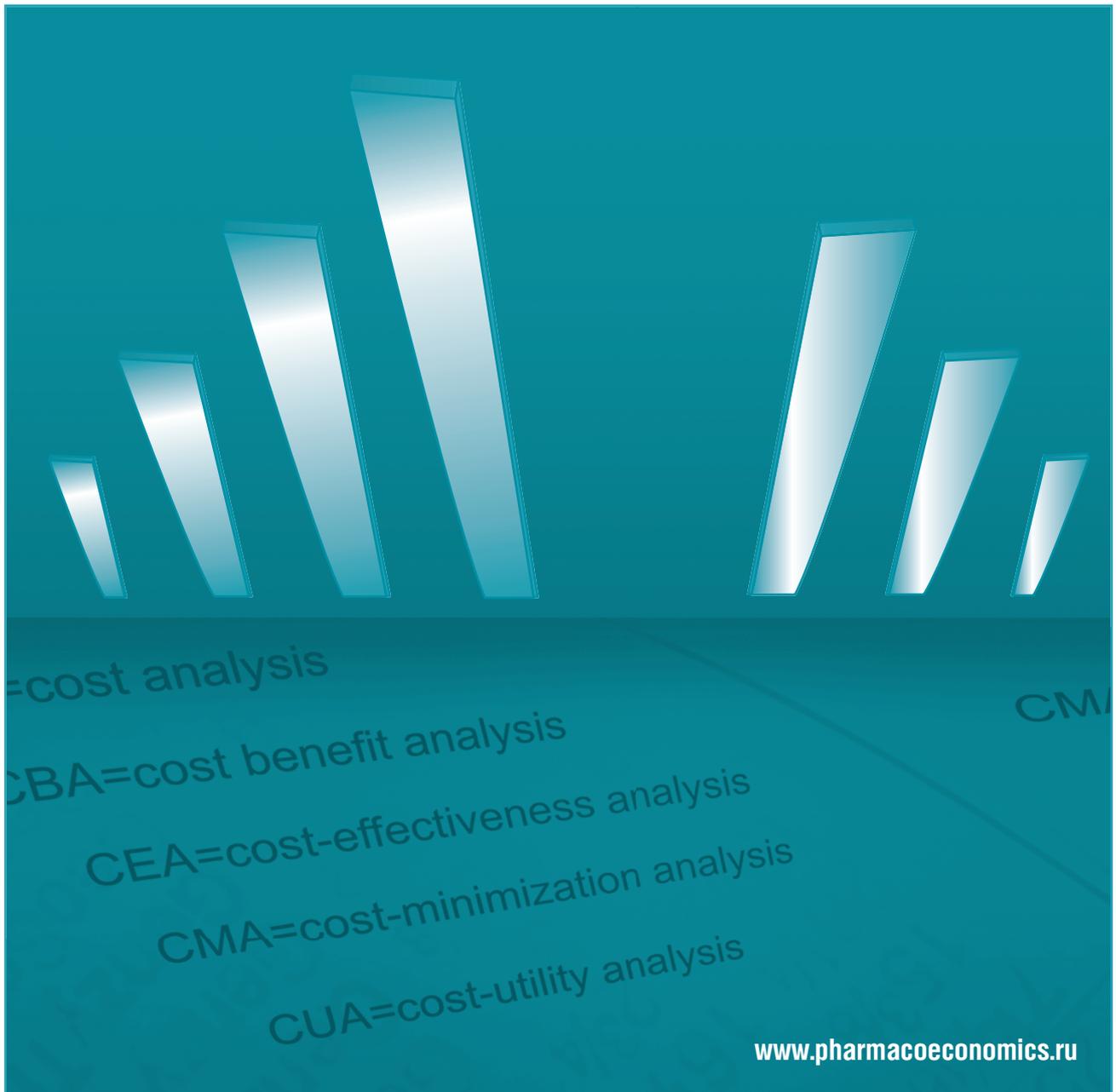


ISSN 2070-4909 (print)  
ISSN 2070-4933 (online)

# 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](mailto:info@irbis-1.ru).

## FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2022 Vol. 15 No. 4

# №4

Том 15

2022



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.118>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

# Исторические этапы изобретения и использования плацебо

Котеров А.Н.

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

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

## РЕЗЮМЕ

Обзор выполнен на базе оригиналов практически всех основных источников по истории плацебо и эффекта плацебо за 1945–2020 гг. Приведены данные по этимологии и семантике термина плацебо, по внедрению его в католическую службу, а затем в обиходный английский язык. Рассмотрен эффект плацебо как один из механизмов, обеспечивающих «успехи» древней, средневековой, старинной, нетрадиционной (альтернативной) и эзотерической медицины. Указано, что истоками экспериментального плацебо являются методики экзорцизма от XVI в.

Обнаружено отсутствие единого представления о приоритетах при изобретении и использовании как терапевтического, так и экспериментального плацебо. В первом случае пионерами должны быть названы А. Sutherland (1763 г.) и А. Duncan (1770 г.) из Шотландии, но не W. Cullen (1772 г.), как сейчас приводится в большинстве источников. Во втором случае первенство имеет комиссия Французской академии наук (с участием посла США во Франции В. Franklin), в 1784 г. исследовавшая эффекты месмеризма (А. Mesmer), но не проверка J. Naugarth терапии магнетизмом в 1801 г., не сравнение эффектов гомеопатии и аллопатии в С.-Петербурге в 1829–1830 гг. и, тем более, не изучение терапии ревматизма в 1863 г. А. Flint. Последняя дата нередко ошибочно называется в пособиях и обзорах.

От начала использования плацебо и ближе к середине XX в. оно рассматривалось как активное соединение, которое теоретически могло иметь лечебный эффект, но с 1937 г. плацебо определяется в медицинских словарях только как неактивное, инертное вещество или воздействие. Приведены данные по включению термина «плацебо» в общие и медицинские словари на разных языках (приоритет за англоязычным медицинским словарем G. Motherby за 1785 г.).

Повышенный интерес к истории плацебо в последние полтора-два десятилетия (известны соответствующие обзоры как минимум из 15 стран) может быть связан не только с внедрением его в контролируемые испытания, но и с популярностью в настоящее время методов нетрадиционной и даже эзотерической медицины, с проникновением таковых порой и в обычную медицину.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

История плацебо, экспериментальное и терапевтическое плацебо, эффект плацебо в древней, средневековой, старинной и нетрадиционной медицине.

Статья поступила: 15.11.2021 г.; в доработанном виде: 21.06.2022 г.; принята к печати: 20.09.2022 г.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Финансирование

В рамках более широкой бюджетной темы НИР ФМБА России.

## Для цитирования

Котеров А.Н. Исторические этапы изобретения и использования плацебо. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2022; 15 (4): 502–522. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.118>.

## Historical milestones of the invention and use of placebo

Kotero A.N.

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

Corresponding author: Aleksey N. Kotero, e-mail: [govorilga@inbox.ru](mailto:govorilga@inbox.ru)

## SUMMARY

The review is based on the originals of nearly all major sources on the history of placebo and the placebo effect for 1945–2020. Data on the etymology and semantics of the term “placebo”, on its introduction into the Catholic service and, then, into everyday English are given. The

placebo effect is considered as one of the mechanisms ensuring the “success” of ancient, medieval, old, non-traditional (alternative) and esoteric medicine. It is indicated that the origins of the experimental placebo are exorcism techniques dated from 16<sup>th</sup> century.

Uniform understanding of priorities in the invention and use of both therapeutic and experimental placebo has not been established. In the first case, A. Sutherland (1763) and A. Duncan (1770) from Scotland, but not W. Cullen (1772), as is now given in most sources, should be named as pioneers. In the second case, the priority is given to the Commission of the French Academy of Sciences (with the participation of the US Ambassador to France B. Franklin), which investigated the effects of mesmerism (A. Mesmer) in 1784, but not to J. Haygarth's test of magnetism therapy in 1801, not to a comparison of the effects of homeopathy and allopathy in St. Petersburg in 1829–1830 and, moreover, not to the therapy of rheumatism studied by A. Flint in 1863. The last date is often erroneously given in manuals and reviews.

From the beginning of placebo use and until the middle of the 20<sup>th</sup> century, it was considered as an active compound that could theoretically have a therapeutic effect, but since 1937 placebo has been defined in medical dictionaries only as an inactive, inert substance or effect. Data on the inclusion of the term “placebo” in general and medical dictionaries in different languages are presented (priority was given to the new medical dictionary by G. Motherby written in English and published in 1785).

The increased interest in the history of placebo in the last one and a half to two decades (relevant reviews from at least 15 countries are known) might be associated not only with its introduction into controlled trials, but also with the current popularity of alternative and even esoteric medicine methods with the penetration of those, at times, into conventional medicine.

#### KEYWORDS

Placebo history, experimental and therapeutic placebo, placebo effect in ancient, medieval, old and non-traditional (alternative) medicine.

**Received:** 15.11.2021; **in the revised form:** 21.06.2022; **accepted:** 20.09.2022

#### Conflict of interests

The author declares he has nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

#### Funding

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

#### For citation

Koterov A.N. Historical milestones of the invention and use of placebo. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2022; 15 (4): 502–522 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2022.118>.

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

При выполнении обзора по истории клинических испытаний, контролируемых испытаний (англ. controlled trials, CT) и рандомизированных контролируемых испытаний (англ. randomized controlled trials, RCT) было обнаружено не совсем удовлетворительное отражение в зарубежной и отечественной литературе этапов становления понятия «плацебо» и применения этого подхода в CT и RCT.

Оказалось, что большинству источников, в которых указывается на чей-то приоритет и отмечается, что «впервые использовали плацебо», верить нельзя, поскольку имеются иные источники, не менее весомые, и в них фигурируют более ранние годы, а порой даже века. Обнаружены и другие фактические ошибки. Даже если, как отмечено в [1, 2], различать применение плацебо в медицинской практике (имитация терапии – терапевтические плацебо [2]) и в исследованиях (имитация контроля – экспериментальные плацебо [2]), неточности все равно остаются.

Представленный обзор посвящен скорректированной истории плацебо, являющегося ныне в основном компонентом дизайна RCT.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОНЯТИЯ О ПЛАЦЕБО И ЭФФЕКТЕ ПЛАЦЕБО / MODERN CONCEPTS OF PLACEBO AND PLACEBO EFFECT

Логично сначала дать определение плацебо и эффекта плацебо, хотя и кажется, что «все и так ясно». Но в процессе исторического исследования полезно видеть эволюцию понятий, сравнивая их для разных периодов.

Как выяснилось, в большинстве пособий по доказательной медицине (англ. evidence-based medicine, EBM) и эпидемиологии<sup>1</sup> (примечания представлены после основного текста) определений плацебо нет, т.е. как бы действительно – «и так ясно». Причем в [2, 3] указано, что строгое определение плацебо сложно сформулировать. Поэтому были взяты два наиболее популярных оксфордских словаря по эпидемиологии: под редакцией М. Porta (2014 г.) [4] и J.M. Last (в русском переводе от 2009 г. [5]).

Определение из первого в нашем переводе следующее [4]:

«Плацебо: лекарственный препарат или процедура, являющаяся инертной (то есть не оказывающей фармакологического эффекта), но предназначенная для того, чтобы дать пациентам ощущение, что они получают лечение или помощь при их болезни.

Плацебо эффект: благоприятный эффект, возникающий исключительно в результате лечения, независимо от того, является ли воздействие строго плацебо, активным лекарственным средством или другой терапевтической процедурой. Следовательно, эффекты плацебо сопровождают также назначение эффективных лекарств»<sup>2</sup>.

Дефиниция из второго словаря, переведенного в 2009 г., выглядит так [5]:

«Плацебо – неактивное лекарственное вещество или процедура, не оказывающие фармакологического действия, но вселяющие в больного веру в то, что он получает лечение.

Плацебо эффект – как правило (но не обязательно или не всегда), благоприятный эффект, приписываемый пациентами лекарственному средству или лечению, назначенному лечащим врачом. Ощущаемое благоприятное действие плацебо связано с ожиданием эффекта от лечения, например из-за внушения».

### Основные моменты

#### Что уже известно об этой теме?

- ▶ Плацебо и эффект плацебо имеют широкое распространение при объяснении механизмов медико-биологических эффектов, а также в практике рандомизированных контролируемых испытаний (англ. randomized controlled trials, RCT) в медицине, психиатрии, неврологии и психологии. Термин «плацебо» является одним из самых распространенных слов в медицине
- ▶ С 1945 г. (статья O.H.P. Pepper) появилось много источников, посвященных истории плацебо; ныне известны соответствующие обзоры как минимум из 15 стран, однако коренные исторические вехи во многих работах не совпадают и противоречивы
- ▶ Отсутствуют общепринятые и вошедшие в пособия данные о первых исторических хроновехах по использованию плацебо и эффекта плацебо: называемые по разным источникам основы растянуты на 100 лет

#### Что нового дает статья?

- ▶ На основе главных источников по истории плацебо и эффекта плацебо (1945–2020 гг.) выполнен наиболее полный обзор по этимологии, семантике, внедрению термина placebo в медицину, а также по истинным историческим хроновехам при разработке и внедрении терапевтического и экспериментального плацебо
- ▶ Рассмотрен эффект плацебо как один из механизмов, обеспечивающих «успехи» древней, средневековой, старинной, нетрадиционной (альтернативной) и эзотерической медицины
- ▶ Сделан вывод, что повышенный интерес к истории плацебо в последние десятилетия может быть связан не только с внедрением его в RCT, но и с популярностью методов нетрадиционной и эзотерической медицины, с проникновением таковых даже в обычную медицину

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

- ▶ Представленные исторические и некоторые современные примеры по использованию плацебо и эффекта плацебо могут расширить кругозор клиницистов при оценке реальных эффектов профилактических и терапевтических препаратов и воздействий, а также биологически активных добавок
- ▶ Представление истинных хроновех формирования плацебо и эффекта плацебо должно послужить базой для исправления неточностей в учебных пособиях по клинической эпидемиологии и доказательной медицине

Как сказано в [2], исторически плацебо играло роль в терапии, причем, возможно, чтобы облегчать психологический стресс не только у пациента, но и у врача.

Видно, что в определениях из словарей не рассмотрена экспериментальная сторона плацебо – использование его в качестве контроля в СТ [2, 6]. Хотя редакция перевода словаря J.M. Last и добавила примечание, что при СТ «плацебо – важнейший элемент процедуры маскирования» [5].

В объемном руководстве Placebo издательства Springer от 2014 г. [7] отмечено, что «плацебо» является одним из самых распространенных слов в медико-биологических дисциплинах и ныне в основном относится к выполнению СТ. Но все еще существует семантическая путаница в значении и использовании названного термина. С одной стороны, «плацебо» относится к инертной терапии (препарат без фармакологических свойств), а с другой – эффект плацебо или ответ на него рассматривается применительно к реальному терапевтическому результату после проведения инертного лечения [7].

Путаница может быть обусловлена также разными значениями термина для выполняющих СТ и нейробиологов. Первым плацебо важно только как контроль, для сравнения эффективности

### Highlights

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

- ▶ The placebo and placebo effect are widely used in explaining the mechanisms of biomedical effects and in practice of randomized controlled trials (RCT) in medicine, psychiatry, neurology and psychology. The term “placebo” is one of the most common words in medicine
- ▶ Since 1945 (article by O.H.P. Pepper), many sources have appeared on placebo history; the relevant reviews from at least 15 countries are now known; however, the historical milestones in many works do not coincide and are contradictory
- ▶ There are no generally accepted and included in manuals data on the first historical milestones on the use of placebo and the placebo effect: the bases called by various sources are stretched over 100 years

#### What are the new findings?

- ▶ Based on main sources on the history of placebo and the placebo effect (1945–2020), the most comprehensive review of the etymology, semantics, introduction of the term “placebo” in medicine, as well as the true historical milestones in the development of therapeutic and experimental placebo are presented
- ▶ The placebo effect is considered as one of the mechanisms ensuring the “success” of ancient, medieval, old, non-traditional (alternative) and esoteric medicine
- ▶ It was concluded that the increased interest in placebo history in recent decades might be associated not only with its implementation in RCT, but also with the popularity of alternative and esoteric medicine methods, with their penetration even into conventional medicine

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

- ▶ The presented historical and some modern examples of the use of placebo and placebo effect can broaden the horizons of clinicians when assessing the real effects of prophylactic and therapeutic drugs and interventions, as well as dietary supplements
- ▶ The presentation of the true historical milestones of formation of placebo and the placebo effect should serve as a basis for correcting inaccuracies in manuals on clinical epidemiology and evidence-based medicine

вмешательства. А вторые заинтересованы в том, чтобы отделить психобиологические компоненты реакции плацебо от спонтанных колебаний симптома, от уклонов (англ. bias) в сообщениях пациента и измерениях экспериментатора. Таким образом, нейробиолог использует плацебо для исследования нескольких функций мозга – от эндогенной модуляции боли до механизмов тревоги, от поведенческой обусловленности до социального обучения [7].

Забегая вперед, можно добавить, что в XVIII–XIX вв. плацебо рассматривалось как хоть и разведенное, но физиологически и фармакологически активное, а не инертное вещество [8, 9], и так было в медицинских словарях ближе к середине XX в. [10] (подробнее ниже). Ныне это концепция «чистого» и «нечистого» (англ. pure и impure) плацебо [11].

### ИСТОЧНИКИ ПО ИСТОРИИ ПЛАЦЕБО / SOURCES ON THE PLACEBO HISTORY

Поиск в Google (октябрь 2021 г.) по модулю «Точное соответствие» на конструкции “history of placebo” или “placebo history” (не путать последнее с “placebo’s history”, по которому можно найти информацию о британской группе, исполняющей альтернативный

и инди-рок) выдает всего порядка 50–60 ссылок (остальные, согласно роботу, «очень похожи»), причем многие публикации касаются психиатрии и неврологии. Поиск в PubMed/MEDLINE и в списках литературы работ по истории СТ и плацебо также выявил относительно немного источников. Всего в базе оказалось 49 публикаций 1945–2020 гг., в которых было хоть что-то существенное по истории плацебо.

Первой работой, посвященной, в частности, историческому становлению плацебо как медицинского понятия и его развитию как элемента дизайна СТ, является, видимо, краткая статья О.Н.Р. Перрера 1945 г. [12] (Oliver Hazard Perry Pepper, 1884–1962, США), которая недоступна, но цитируется и подробно рассматривается в более поздних, основополагающих публикациях: в трудах Arthur K. Shapiro (1923–1995, США), занимавшегося семантикой и сутью плацебо в психиатрии и медицине с конца 1950-х гг. до 1990-х гг. [10, 13–18], в работах автора James Lind Library (JLL) Ted J. Kaptchuk из Бостона [19], в т.ч. с сотрудниками [20], а также в иных публикациях [21, 22], включая два российских источника 2010 и 2011 гг. [1, 23] из известных нам шести на темы, затрагивающие историю плацебо (2007–2020 гг.) [1, 23–27].

В Международной энциклопедии по побочным эффектам и взаимодействию препаратов (2006 г.) [22] статья О.Н.Р. Перрера 1945 г. [12] называется «первой по плацебо»<sup>3</sup>. Согласно исследованию А.К. Шапиро 1964 г. [10] (повторено в [17]) с 1785 г. (когда, как указано в работах того же автора [10, 15], термин плацебо впервые появился во втором издании словаря Motherby's New Medical Dictionary [28]) до 1953 г. по эффекту плацебо было опубликовано всего 15 работ. Хотя в предыдущей статье от 1959 г. А.К. Шапиро называл 22 публикации «до 1945 г.» [13]. Возможно, автор к 1960 г. скорректировал свои данные, но вывод один – работ было мало.

В переводе на английский (1947 г.) итальянской монографии по истории медицины от 1936 г. [29] термин плацебо отсутствует.

Согласно [14, 15] статья О.Н.Р. Перрера 1945 г. [12] была первой посвященной исключительно плацебо, причем со словом «плацебо» в названии. Исходя из данных [10, 15], до этого единственным источником по истории плацебо был словарь 1933 г. New English Dictionary on Historical Principles [30], в котором представлены цитаты со словом плацебо (в немедицинском плане) за 1225–1679 гг. (см. [15]).

Сказанное позволяет предположить, что источников по истории плацебо, скорее всего, не так много. Но для последних лет пятнадцати спектр работ, целиком или частично посвященных истории плацебо, весьма разнообразен: не считая исследований из Великобритании и США, это австралийская [31], австрийская [32], бразильская [33], германские [21, 34, 35], израильские [36, 37], испанская [38], итальянская [39], украинская [40], финская (монография) [41], французская [42], хорватская [43] и швейцарская [44] статьи. Обнаружены, как сказано выше, и шесть публикаций из России разной весомости [1, 23–27]. Возможно, есть и еще такие работы. В Рунете имеется множество околomedicalных статей и отрывков, в которых приведена какая-то информация по истории плацебо, но исходные источники для них явно единичны (почти никогда не приводятся). Видно, что это, в частности, научно-популярная (не расставлены ссылки) монография П. Талантова [45]. Статья в англоязычной Википедии Placebo in history информативна, но тоже со значительными пробелами в этапах.

Такого интернационального интереса к теме нами не было обнаружено даже для этапов становления СТ и RCT [46–48]. Можно предположить, что ажиотаж вокруг плацебо, включая его историю, связанную с древней, средневековой, старинной, нетрадиционной

и эзотерической медициной, с магией и экзорцизмом (ниже), обусловлен актуальностью этих направлений для психиатрии, неврологии и психологии. Действительно, почти половина цитированных выше в данном разделе работ, судя по журналам, относятся к названным областям, а не к медицине [10, 13–18, 21, 31, 37, 40, 43].

Авторитетными по этапам становления плацебо являются публикации уже упомянутого Т.Дж. Картчюк, иногда с соавторами (1998–2011 гг.) [9, 19, 20, 49–53]<sup>4</sup>. Следует отметить также германскую (R. Jutte, 2013 г.) [34] и финскую (P. Louhiala, 2020 г.) [41] работы, открывающие дополнительные факты.

## ЭТИМОЛОГИЯ, СЕМАНТИКА И ВНЕДРЕНИЕ СЛОВА ВНЕ МЕДИЦИНЫ: НЕТОЧНОСТИ / ETYMOLOGY, SEMANTICS AND IMPLEMENTATION OF THE WORD OUTSIDE MEDICINE: INACCURACIES

### Этимология / Etymology

Несмотря на десятки публикаций, не так просто узнать даже, откуда возникло само слово плацебо(s). Его нельзя найти в латинско-русских онлайн-словарях, а переводчик Google переводит его как «плацебо». В ряде работ указано, что термин имеет исток латинское слово *placere* («доставлять удовольствие», «нравиться», «радовать», «тешить», «удовлетворять», «угождать») [10, 15, 11, 43]. Судя по А.К. Шапиро (1964, 1968 гг.) [10, 15], так было в исходном исследовании О.Н.Р. Перрера 1945 г. [12], а остальные авторы или ссылаются на английские словари [21], или ни на что не ссылаются [43].

Может, корень и оттуда, но существует более близкий латинский глагол *placere*, который вполне находят словари (наиболее подходящее значение – «нравиться»). Происхождение плацебо от *placere* называется всего в четырех источниках из нашей базы:

- в кратком, но популярном английском обзоре J. Aronson 1999 г. [56];
- в американской монографии J.C. Smith 2009 г. [57];
- в статье В.В. Василенко 2012 г. [27];
- в монографии финского автора P. Louhiala 2020 г. [41].

В работе [27] приведена подробная информация: «Placebo – 1-е лицо будущего времени изъявительного наклонения латинского глагола *placere* [нравиться]». То же самое в зарубежных источниках:

- The standard etymology is that placebo is the first person future indicative of the Latin word *placere*, I please – that is, placebo = I shall please [56];
- The word placebo is the first-person future indicative of the verb “*placere*” (to please) [41].

Источками, согласно А.К. Шапиро (1959, 1960 гг.) [13, 14], служат словари английского языка (Oxford от 1933 г. [58] и Webster от 1940 г. [59]), а также названная выше статья О.Н.Р. Перрера 1945 г. [12], в которых сказано (цит. по [13, 14]): ‘It is the first person singular of the future indicative of the Latin verb “to please”; the word “placebo” itself being equivalent to the phrase “I shall please”’.

Как видим, слова *placere* в данной фразе нет, и, вероятно, поэтому оно отсутствует как в семантических исследованиях А.К. Шапиро [10, 13–15], так и почти во всех остальных источниках. Более того, в двух работах А.К. Шапиро 1960-х гг. [10, 15] первоосновой названо, как указывалось выше, слово *placere*.

В четвертой публикации, в которой помимо [27, 42, 56] было обнаружено слово плацебо, есть только краткая информация, что от него и произошел термин плацебо [57].

В Интернете при поиске через Google источников со словом плацебо на два порядка меньше, чем со словом *placere* (149 тыс. против 16,5 млн).

## Семантика / Semantics

Семантика тоже, так сказать, неоднозначна, если брать пред-посылки.

В 19 источниках из нашей базы по истории плацебо (это около 40%) приводится более или менее подробно информация, первоначально изложенная, согласно [10, 14, 16, 21], вновь в О.Н.Р. Перрег (1945 г.) [12]. А именно: плацебо появилось в латинском переводе 9-го стиха псалма 116 (псалом 114 в латинском переводе) из еврейского Пятикнижия, сделанном св. Иеронимом (St. Jerom). Причем он выполнил этот свой первый перевод (Галльская версия, Галльская Псалтирь, V в.; были и еще переводы св. Иеронима [60, 61]) с Септуагинты [60] – более раннего перевода на греческий, сделанного 70 (72) толковниками в III–I вв. до н.э., хотя св. Иероним и сверялся с еврейским текстом [61]. Стих со-держал слово на иврите *ethalech*, которое, как уверяют, означает только «ходить» [31, 56], но в Септуагинте было переведено как *euarestaso* («я должен радоваться») [40, 62].

В результате у св. Иеронима получилось: “*Placebo Domino in regione vivorum...*” [12, 15, 16, 21, 27, 31, 37, 38, 41, 60, 56], что означает в нашей редакции перевода Google: «Я буду радовать (угождать) Господа(у) на земле живых...», а в В.В. Василенко (2012 г.) [27] – «Буду благоугоден Господу в стране живых». Последнее – один из вариантов перевода Псалтири на русский (1915 г.) – но с Септуагинты [63], а не с древнееврейского, как отмечено в примечании у В.В. Василенко [27].

Оказывается, более поздние толкования требовали переводить стих с иврита как «Я буду ходить перед Господом на земле живых». Английская версия – Библия короля Якова (King James; 1611): “*I will walk before the Lord in the land of the living*” (Psalm 116:9) [15, 41, 56]. Русский синодальный перевод (Пс. 114:8): «Ты избавил душу мою от смерти, очи мои от слез и ноги мои от преткновения. *Буду ходить пред лицом Господним на земле живых*» (курсив мой. – Авт.).

Итак, 9-й стих в синодальном переводе оказался включенным в 8-й стих, и мы процитировали все, поскольку могут возникнуть мысли о контексте. Но контекст как-то не выстраивается, даже если учесть мысль, что Господь избавил ноги от «преткновения» и они теперь способны ходить. Все-таки ноги ходят у многих, а не ходят – у немногих. Мы, понятно, не можем всерьез оспаривать канонические писания. И все-таки – что такое «ходить»? Ходить может любой, даже язычник или нераскаянный грешник. Каждый скажет: «Буду ходить по земле (где живые), пока не умру». Причем «перед лицом Господа ходить», ибо оно неизбежно: Он все равно все видит. Выходит несколько банально, если не считать атеистов, которых тогда и не было.

Получается, что отображать древнееврейское слово на латыни как «ходить», а не как «радовать» не представляется оправданным. Тем не менее, вероятно, вслед за J. Aronson (1999 г.) [56], многие авторы монотонно повторяют тезис об ошибке св. Иеронима и возникновении термина плацебо как недоразумения [32, 37, 40–42, 52, 57] (в Интернете тоже обильно подобное).

Позволим себе сказать, абстрагируясь от вопросов каноничности, что более корректным выглядит все же перевод в Септуагинте, с которого сделаны первая латинская реплика св. Иеронима [60, 61] и, вот, «Учительные книги» П.А. Юнгера 1915 г. [63].

Причем это не только наши смелые размышления. В кратком письме Benjamin Jacobs (Великобритания) от 2000 г. в *Journal of the Royal Society of Medicine* [60] выражается удивление, почему такой-то предполагает ошибку для слова плацебо в переводе, хотя на деле там все правильно. Отмечается, что св. Иероним переводил на латынь Библию три раза, и в Галльской версии, основанной на Септуагинте, есть слово плацебо. Далее В. Jacobs

поправляет такого-то относительно точности перевода древнееврейского *ethalech* как только «ходить». На самом деле 70 (72) толковников(а) проделали большую работу [61] и словами не бросались, переводя с иврита по смыслу [60]. Оказывается, хотя простая форма на иврите *elech* и означает «я буду ходить», рефлексивная грамматическая форма *ethalech* подразумевает нечто более целеустремленное, например «я буду [идти] в ногу» или «я буду радовать» [60] (по-нашему, даже «идти в ногу» с повелениями Господа – уже хорошо). В. Jacobs отмечает, что Септуагинта последовательно избегает буквального перевода еврейского антропоморфизма и переводит эту форму «ходьбы» как «приятное» также в двух местах в Бытии (5:22 и 6:9) [60]<sup>5</sup>.

Мистер В. Jacobs<sup>6</sup>, вероятно, удивился бы, узнав, сколько раз его цитируют в публикациях на предмет библейского источника термина «плацебо» (2010–2018 гг.) [23, 31, 37, 43, 64], но принципиальную информацию из его работы так и не приводят (хотя для статьи В.И. Бакшеева и др. 2010 г. [23] текст нам недоступен, а только реферат и ссылки на источники).

### Внедрение слова в католицизм и язык прошлых столетий / The introduction of the word into Catholicism and the language of past centuries

Первоисточником здесь опять, согласно А.К. Shapiro (1960 г.) [14], является работа О.Н.Р. Перрег 1945 г. [12]. Слово плацебо оставалось только в Писании – рассмотренном выше переводе св. Иеронима – минимум до XIII в. [14], когда оно появилось в католической службе «Вечерня для мертвых» (*Vespers of the Office for the Dead* [21, 41, 60]), или «Заупокойная вечерня» [27]. На этой вечерне читался псалом 116 (114 в латинской Библии) [41].

В других, более поздних, трудах А.К. Shapiro [10, 15] называется, однако, XII в. (в [21] также указан этот век), когда появился соответствующий антифон (пение-ответ собравшихся при чтении службы)<sup>7</sup>. Все это – со ссылкой на католическую энциклопедию 1911 г. (см. [10, 15]). По [14], термин использовался в смысле «я буду ходить перед...» (*I will walk before...*) или «я буду радовать» (*I will please*).

Отсюда слово плацебо вошло в английскую жизнь. В конце XIII в. оно приобрело пренебрежительное значение, поскольку практиковался наем «скорбящих» на похороны, которые антифонно «пели плацебо», чтобы льстить мертвым. «Спеть плацебо» (*placebo*) стало означать подхалима, паразита и т.п. [10, 13–15, 21, 27, 31, 56]. «Замена настоящей вещи» [35].

Во многих источниках названа поэма Дж. Чосера (1340/1345–1400), в которой это слово употребляется как общепринятое, и автор именует им один соответствующий персонаж [13, 14, 27, 31, 56]. А.К. Shapiro приводит еще пример В. Скотта, использовавшего слово плацебо в смысле «успокаивающего чувства» (англ. *a soothing sentiment*) [13, 14]. В монографии по эффекту плацебо [41] представлен диалог врача и пациента из новеллы В. Скотта *St. Ronan's Well* («Сент-Ронанские воды», 1824 г.), где врач упоминает «плацебо», но это неактуально для нашей темы, учитывая столетие (XIX в.). К этому времени, как будет видно ниже, термин давно вошел в медицину.

### СВЯЗЫВАНИЕ «УСПЕХОВ» ДРЕВНЕЙ, СРЕДНЕВЕКОВОЙ И СТАРИННОЙ МЕДИЦИНЫ С ЭФФЕКТАМИ ПЛАЦЕБО / LINKING THE “SUCCESSSES” OF ANCIENT, MEDIEVAL AND OLD MEDICINE WITH PLACEBO EFFECTS

В 1940 г. John Henry Gaddum (1900–1965, Великобритания; эффекты окситриптиamina и ЛСД) издал руководство по фарма-

кологии, где была глава по клиническим испытаниям [65]. В ней затрагивалась, помимо прочего, проблема вмешательства самоизлечения в эффекты терапии. Сказано, что «пациенты могут выздороветь как “назло” приему препарата, так и вследствие его действия. Поэтому *любое средство терапии*, которое используется постоянно, должно вызывать видимые *излечения довольно часто*, если оно не слишком токсично» (курсив мой – Авт.) [65]<sup>8</sup>.

Это, на наш взгляд, одна из причин «успехов» древней, средневековой, старинной, нетрадиционной и, скажем так, эзотерической медицины (обычной медицины, впрочем, тоже). Вторую причину связывают с эффектом плацебо.

В некоторые из упоминавшихся публикаций А.К. Shapiro (1959–1997 гг., иногда с соавтором) [13, 14, 16, 18] включены подробные разделы по истории древней (начиная от кроманьонцев [13] и древнеегипетского «папируса Эверса» – Ebers Papyrus [13, 14]), средневековой и старинной медицины. С детальным перечислением «лекарств» и «средств терапии» [13, 14]: от кровопускания, пиявок, банок, рвотного, слабительного, клизм и т.п. до рога единорога, безоаровых камней, корня мандрагоры, порошка из мумий, сырого мяса либо порошка тканей, жира, крови, спермы или экскрементов различных червей, насекомых, амфибий, пресмыкающихся, птиц и млекопитающих (всего в [13, 14] мы насчитали 20 видов живых существ). А также – из человеческих объектов (например, мох с черепа висельника [13, 14], пот, слюна и моча человека [13])<sup>9</sup>. При падучей применялось растение оме-ла, которое растет на дубе и других деревьях и потому не может упасть [13, 14].

В связи с последним «эффектом» указывается на некоторые принципы, сходные с симпатической магией, типа «подобное – подобным». Так, легкие лисы использовались при чахотке, поскольку это животное считалось неутомимым при его загоне [13, 14]<sup>10</sup>. Однако, на наш взгляд, логика большинства терапий не подпадает даже под симпатический принцип. Например, кровь крокодила использовали для улучшения зрения, кровь летучей мыши – для сохранения груди девственниц, кровь из собачьего клеща (англ. dogtick) – для устранения волосатости груди и т.п. Помимо редкости отдельных ингредиентов, многие средства терапии насчитывали десятки компонентов, и потому позволить себе «настоящее лечение» могли только состоятельные люди [13, 14].

При этом, как неоднократно указывается в [13, 14, 16], профессия врача от столетия к столетию не только не вырождалась, но становилась все более уважаемой, а сам врач – все более почетным (англ. honored [13, 14]) членом общества. А.К. Shapiro (иногда с соавтором) связывает такой длившийся сотни и даже тысячи лет «успех» древней, средневековой и старинной медицины (отметим еще раз – обычной медицины отчасти тоже) исключительно с эффектом плацебо [13, 14, 16, 18]. Так, в работе А.К. Shapiro и А. Morris 1978 г., включенной в пособие по психотерапии и поведенческим реакциям [16], утверждается: «Историю терапии можно в значительной степени охарактеризовать как историю эффекта плацебо» (цит. по статье на немецком [21]). Именно эффектом плацебо, а более ничем А.К. Shapiro объяснял в своих обзорах [13, 14] успехи прежней медицины. Ведь из 842 предписаний «папируса Эверса» (около 1500 г. до н.э.) порядка 700 ничего не стоят в медицинском аспекте, а остальные – сомнительны [69, 70] (цит. по [37]). Во всех трудах Гиппократ (считавшегося основателем эпидемиологии [71]) не было обнаружено ни одного специфического препарата или средства терапии (т.е. направленного на конкретную патологию) [72] (эта ссылка про несостоятельность Гиппократа приведена в [13, 16, 21]). То же было выявлено для всех 280 веществ, описанных Галеном [73] (цит. по [21]).

Заметим, что мы просто процитировали ряд публикаций 1938–1991 гг. [13, 16, 21, 37, 69, 70, 72, 73]; так ли обстоят дела с папирусом, Гиппократом и Галеном, проверить возможности нет<sup>11</sup>.

По мнению А.К. Shapiro, только открытие коры хинного дерева при терапии лихорадки (Т. Sydenham, 1624–1689 [29]) стало переломным моментом перехода от эффекта плацебо к настоящей, научной медицине («первое лекарство, которое не было плацебо» [13]) [13, 14, 16] (воспроизведено в той или иной степени в [21, 43]). Данное утверждение А.К. Shapiro, специалиста по психиатрии, представляется чрезмерным (не говоря уже о том, что пропущен известный опыт 1653 г. хирурга J. Lind по терапии цинги цитрусовыми [74]<sup>12</sup>). Все-таки эффекты кровопускания, пиявок, рвотного, слабительного и т.п. могут быть и вполне специфическими и даже уместными при определенных патологиях и состояниях. А в неспецифических случаях возможны эффекты острого стресса, причем необязательно психологического, но физиологического и биохимического. Аналогично действию, скажем, различных излучений, гипертермии [75, 76], криотерапии [77] и т.п. (в определенных дозах, понятно, ведь согласно еще Парацельсу «только доза делает яд» [29]), что повышает неспецифическую резистентность к неблагоприятным факторам за счет мобилизации адаптивных и защитных систем организма [75, 76]. Последнее заключается, помимо прочего, в выбросе гормонов и гормоноподобных соединений, в т.ч. цитокинов [78], играющих роль в пролиферации и дифференцировке клеток кроветворения [76].

Это, на наш взгляд, третий механизм, объясняющий некоторые успехи медицины прошлых эпох.

Следует отметить, что длившиеся почти 40 лет изыскания А.К. Shapiro в области истории плацебо [13, 14, 16, 18] все же предоставляют систематизированные и правдоподобные объяснения вместо обычно стихийных и смутных понятий о том, почему же древняя, средневековая и старинная медицины с их рогом единорога, спермой лягушки, мхом с черепа висельника, массовыми кровопусканиями и т.п. [13, 14] все же не выродились в умах в откровенное шарлатанство.

### СВЯЗЫВАНИЕ «УСПЕХОВ» НЕТРАДИЦИОННОЙ И ЭЗОТЕРИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ С ЭФФЕКТАМИ ПЛАЦЕБО / LINKING THE “SUCCESS” OF ALTERNATIVE AND ESOTERIC MEDICINE TO PLACEBO EFFECTS

«Нетрадиционная медицина» (или «альтернативная медицина» [23]) включает множество направлений, которые нет смысла здесь даже упоминать. В занимающей более 700 страниц монографии по паранормальным явлениям профессора психологии из Чикаго (согласно статье «Об авторе» «клинический психолог»; термин звучит неоднозначно) Дж. Смита (Jonathan C. Smith) издания 2009 г. (перевод 2015 г.) [57] можно найти массу подобной информации (в т.ч. про китайскую медицину). Отметим только гомеопатию и месмеризм как «нетрадиционные направления», и то в основном потому, что внедрение плацебо началось именно с попыток доказать их состоятельность (подробнее ниже). Как указывается в [49, 50, 53], использование «ослепления» и «фиктивного контроля» (англ. dummy, т.е. плацебо) было принято в начале состязания (англ. tug-of-war) между ортодоксальной и нетрадиционной (irregular) медицинами. Необходимо подчеркнуть, однако, что как в предыдущем разделе, так и здесь, нас интересует эффект плацебо, а не осознанное применение плацебо как такового, про что изложено далее.

В монографии Дж. Смита [57] подробно рассмотрены все аспекты, касающиеся типов и использования плацебо, и среди пяти

пунктов по правдоподобному объяснению того или иного паранормального явления четвертым стоит: «Может быть, это эффект плацебо?» [57]. Причем часто, по мнению автора, так все и оказывается. Поэтому масса «успехов» нетрадиционной медицины может объясняться как плацебо, так и иными двумя механизмами, которые были названы в предыдущем разделе.

Эффект плацебо рассматривается и в обзоре В.И. Бакшеева и др. 2010 г., посвященном альтернативной медицине [23].

Остается эзотерическая медицина, под которой мы понимаем сплав магии и собственно природных подходов. В I в. н.э. нетрадиционные врачи выступали за расширение «инвентаря» терапии путем включения амулетов или иных магических символов, что должно было увеличить веру пациентов в исцеление. Самим же врачам вовсе не обязательно было верить в эффект таких символов [21]. Хотя и в более поздние времена магия и медицина во многом пересекались [29]. В обзоре F.H. Green 1954 г. [79] дана следующая цитата из монографии 1951 г. [80]: «Настал день, когда препараты были приготовлены и даны без заклинаний, и это было время, когда магия и медицина разделились»<sup>13</sup>.

Даже если и так, мы до сих пор видим примеры того, что для определенных направлений продекларированного разделения так и не произошло (достаточно посмотреть некоторые телевизионные программы; вспоминаются также всякие «чакры»; много примеров и в монографии Дж. Смита [57]). Или же магия и медицина частично соединились опять (в прим. 10 приводится подобный казус). В любом случае эффект плацебо оказывается здесь актуальным.

### ИСТОКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЛАЦЕБО КАК ПРИНЦИПА: ЭКЗОРЦИЗМ И «СИЛА ВООБРАЖЕНИЯ» / THE ORIGINS OF PLACEBO AS A PRINCIPLE: EXORCISM AND “THE POWER OF THE IMAGINATION”

Здесь мы переходим как раз к использованию плацебо как принципа, как «обманки», для маскировки воздействия.

В обзорах Т.Т. Карпчук (в двух случаях с соавторами) [51–53] предшественником плацебо в медицине называются ритуалы экзорцизма XVI в. Наиболее ранняя из процитированных публикаций (2009 г.) [51] является, по-видимому, основополагающей для темы об экзорцизме как истоках плацебо, поскольку ссылок на предшествующие работы в ней нет. А в двух известных нам других статьях (из России [27] и из Израиля [37]), где рассматривались/упоминались плацебо/маскировка при экзорцизме, имеются ссылки только на публикацию Т.Т. Карпчук et al. 2009 г. [51]<sup>14</sup>.

Связывания истоков плацебо/маскировки с экзорцизмом нам не удалось найти ни в каких иных источниках из имеющихся, включая пособия по истории медицины (например, [29, 81]; есть и другие) и руководство Плацебо издательства Springer 2014 г. [7]. Поэтому, судя по всему, следует отдать должное нестандартному взгляду Т.Т. Карпчук с соавторами и вскрытию именно ими указанного исторического факта.

Методы экзорцизма основывались на положении, что демоны не могут терпеть контакта с божественным (со святой водой, облатками, чтением из Писаний и т.д.). Однако практика экзорцизма имела критиков, нетерпимых к «магии» и «народным обычаям». Высказывались подозрения, что одержимые являются просто душевнобольными. В связи с этим в 1599 г. было проведено испытание комиссии короля Франции Генриха IV, когда вместо воздействия на одержимую освященной водой использовали обычную воду, но из сосуда, в котором ранее демонстрировалась освященная, фрагмент железа из ограды выдавали за «часть

распятия», а вместо Писаний одержимой читали латинские тексты из «Энеиды». Были обнаружены реакции на все эти «плацебо» как на божественное, хотя иные комиссии и пришли к обратным выводам. В более раннем эксперименте 1565 г. короля Карла IX одержимая, напротив, «чувствовала» скрытую святую воду, тайно подмешанную в вино, хотя последующие комиссии также не выявили эффекта [51].

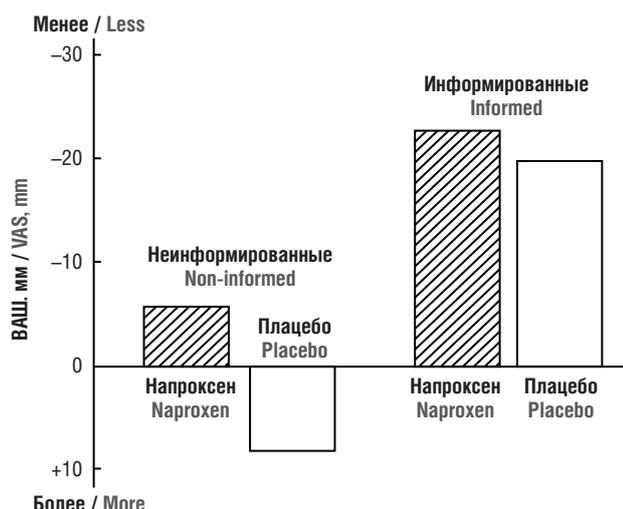
В работе Т.Т. Карпчук et al. 2009 г. [51] рассматриваются также два примера из эссе Мишеля Монтеня (M. Montaigne) «О силе нашего воображения» [82]. В одном из них женщину, безнадежно убежденную, что у нее в горле застряла игла, смог «вылечить» только смекалистый врач, который, дав ей рвотное, тайно подложил в рвоту иглу [51, 82].

Явно вновь за Т.Т. Карпчук et al. ряд исследователей в работах по истории плацебо (2012–2016 гг.) упоминали названное эссе М. Монтеня [27, 34, 40], причем иной раз приводили примеры из «О силе нашего воображения», отличные от использованных в исходной работе Т.Т. Карпчук et al. 2009 г. [51]. Так сказать, «подходили творчески» (чтобы, вероятно, «не повторяться»).

Как известно в настоящее время, эффект плацебо является относительно постоянным, составляя максимум 35% от лечебного действия [83] (на деле, вероятно, меньше, если учесть строгость сравнения – см. далее прим. 23). Исследование (Cochrane Review) А. Hrobjartsson и Р.С. Gotzsche 2010 г. [84] хотя и не продемонстрировало значительного эффекта плацебо, тем не менее выявило его влияние на такие показатели, как боль, тошнота и депрессия. Ряд работ по действию плацебо на болевые ощущения перечислен также в руководстве Плацебо 2014 г. [7]. Насколько сильно плацебо через воображение может воздействовать на болевые ощущения, иллюстрируют RCT J.F. Bergmann et al. 1994 г. [85]. Эта работа была проведена незадолго до того, как информированное согласие на RCT стало во Франции обязательным [86]. Изучалось влияние информированного согласия на анальгетическую активность болеутоляющего средства у больных раком. Пациентов случайным образом разделили на две группы, одну с информированным согласием на проведение RCT, а другую – без информирования. Далее больные в каждой группе методом рандомизации делились на подгруппы с анальгетиком и с плацебо. Было обнаружено, что в неинформированной группе препараты оказывали обезболивающее действие, в то время как плацебо – нет. В информированной же группе эффекты как анальгетика, так и плацебо оказались почти одинаковыми [85] (см. также в обзоре [86]). На рисунке 1, выполненном нами по оригинальной иллюстрации из [85, 86], эта удивительная «сила воображения», по М. Монтеню [82], видна отчетливо<sup>15</sup>.

### «ЭФФЕКТ МАТРЕШКИ»: ЦЕПОЧКА ТЕХ, КТО «ВПЕРВЫЕ» ПРИМЕНИЛ ИЛИ ЗАДУМАЛ ПЛАЦЕБО, СОГЛАСНО РАЗНЫМ АВТОРАМ РАСТЯНУТА РОВНО НА 100 ЛЕТ / THE “MATRYOSHKA EFFECT”: THE CHAIN OF THOSE WHO “FIRST” APPLIED OR CONCEIVED A PLACEBO, ACCORDING TO DIFFERENT AUTHORS, IS STRETCHED OUT FOR EXACTLY 100 YEARS

Попутно с изложением этапов по истории плацебо в медицине полезно продемонстрировать, как в тематических публикациях отражены приоритеты. Человек, прочитавший один или два обзора по теме, может, понятно, довериться их авторам и потом воспроизводить уже в своих публикациях те или иные утверждения про «впервые». Но наш анализ источников показал, как уже отмечалось, что почти никаким из них в этом вопросе полностью



**Рисунок 1.** Влияние ознакомления больных раком с формой информированного согласия на участие в рандомизированном контролируемом испытании на полученный обезболивающий эффект исследуемого лекарственного препарата и плацебо.

Диаграмма построена автором (Statistica 10, StatSoft Inc., США) после оцифровки (GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20) оригинальных кривых из работы [85] (была недоступна), аутентично отображенных на рисунке в доступной статье [86]. В оригинале [85, 86] имелись данные для сроков 1–3 ч после введения (кривая); здесь представлен только срок 3 ч. Подробнее про визуально-аналоговую шкалу (VAS) интенсивности боли (англ. visual analogue scale, VAS) см. в [87, 88]

**Figure 1.** The influence of informed consent on participation in a randomized controlled trial on the painkilling effect of an analgesic and placebo in cancer patients.

The chart was constructed by the author (Statistica 10, StatSoft Inc., USA) after digitizing (GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20) of the original curves from [85] (not available), authentically displayed in the figure in available paper [86]. In the original [85, 86], there were data for periods of 1–3 hours after drug administration (curve); and only 3 hours are presented here. For more details on the visual analogue pain scale (VAS), see [87, 88]

доверять нельзя, причем даже статьи Т.Т. Карпчук (с соавторами и без них) [9, 19, 20, 49–53, 55] не на 100% отражают реальные приоритеты.

Прочитав один обзор, наталкиваешься на одно «впервые», но в другом обзоре называется уже иное «впервые», постарше. В третьей работе вежа отдалается еще далее, но вот появляется четвертый источник... Результаты подобного исследования были похожи на «эффект матрешки» (хроновехи никак не заканчивались). Полная картина не оказалась представленной нигде; статьи в JLL, как правило, посвящены отдельным этапам и авторам.

Начнем «открывать матрешку», разумеется, с самой большой, т.е. с наиболее поздней исторической вехи. Первые ее компоненты соответствуют экспериментальному плацебо.

1) 1863 г. – СТ с плацебо: «Впервые – в США». В целом ряде источников [24, 25, 89–94] сказано нечто вроде: «В 1863 г. врач Austin Flint (1812–1886, США) провел первое клиническое исследование. Он сравнил плацебо (травяной настой [в пособии [8] назван «активным плацебо»]) с принятым лечением у пациентов с ревматизмом» [92].

2) 1829–1830 гг. – СТ с плацебо: «Нет – впервые в России». На сайте Центра клинических исследований в Российской Федерации с 2007 г. был помещен обзор по истории СТ, а в нем имелся раздел «Плацебо изобретено в России, 1829–1832» [26]. Сказано, что «однако американские историки... по ошибке считают, что первым применил плацебо для изучения эффективности лекарств Austin Flint». На деле же, мол, первое применение плацебо в СТ было при сравнении эффектов гомеопатии и аллопатии в военном

госпитале в Санкт-Петербурге в 1829–1830 гг. [26] (гомеопатом был Christian Theodore Herrmann из Германии [95]). Плацебо представляло собой таблетки из «белых панировочных сухарей или какао, порошка лактозы или настоя saler» [95] (салеп – клубни ночной фиалки). Таким образом, если исходить из [8], и это плацебо в случае салапа было «активным» (см. про данное СТ также в [1, 24, 50]).

3) 1800–1801 гг. – СТ с плацебо: «Все же впервые – в США». В 1800 г. John Haugarth (1740–1827, США) провел, а в 1801 г. описал [96] эксперимент с использованием плацебо и «ослепления» для проверки эффектов «магнитного исцеления», широко практикуемого Е. Perkins («перкинизм»). Взамен патентованных металлических «вытягивателей» (англ. tractor – «трактор», что-то вроде стержня, которым водили по телу)<sup>16</sup> была взята их имитация из дерева, покрашенного под металл [43, 45]. Действие имитации на симптомы ревматизма оказалось аналогично действию оригинала. Этот опыт широко известен и рассматривается в массе публикаций и диссертаций 1936–2019 гг. по истории медицины [29], СТ [8, 36, 45, 97–102] и плацебо [20, 43, 53]. В ряде исследований [20, 36, 43], включая то, где Т.Т. Карпчук являлся соавтором (1999 г.) [20], эксперимент J. Haugarth назван «первым СТ с плацебо». Следующий пункт показывает, что спустя десять лет Т.Т. Карпчук пересмотрел свое мнение.

4) 1784 г. – СТ с плацебо: «Нет, первые – Франция и США». Методику настоящей рандомизации предлагал в 1780–1781 гг. Anton Mesmer для подтверждения истинности своего целительства так называемым месмеризмом. Факультет медицины в Сорбонне не пожелал тогда иметь дело с А. Mesmer [103]. Несколько позднее, в 1784 г., Benjamin Franklin (посол США во Франции), Antoine Lavoisier и другие члены комиссии Королевской академии наук Франции провели опыт по опровержению месмеризма [31, 51–53, 104]. Как сказано в [51], В. Franklin и А. Lavoisier были «заядлыми читателями» (avid readers) и поклонниками «Опытов» М. Монтеня, позаимствовав у него «ренессансные материалы по теории медицинского скептицизма и [действию] воображения». Эксперимент предусматривал плацебо в виде «псевдо-загипнотизированных» воды и деревьев [53]. Ниспровержение месмеризма Королевской комиссией названо в работе Т.Т. Карпчук et al. 2009 г. [51] «первыми в истории плацебо-контролируемыми медицинскими экспериментами»<sup>17</sup>. Т.е. приоритет от «тракторов» J. Haugarth был отобран. Вероятно, вслед за [51] опыт 1784 г. также назван «первым использованием плацебо при СТ» и другими авторами (2018 г.) [31, 104]. По всем признакам применительно к экспериментальному плацебо все так и есть, если не считать рассмотренного выше экзорцизма, который вряд ли можно отнести к медицине.

Но еще глубже находятся «матрешки помельче» – терапевтического плацебо, с которыми тоже не все однозначно.

5) 1772 г. – плацебо в терапии: «Впервые как термин введено в Шотландии». Известный доныне врач и фармаколог William Cullen (1710–1790, Шотландия; ввел термин «невроз») в своих клинических лекциях [105], как полагают в источниках [9, 27, 31, 37, 53, 81], впервые использовал термин placebo, причем дважды [9]. Во-первых, плацебо было упомянуто в связи с неизлечимым пациентом, которому для успокоения была прописана некая субстанция, считающаяся сейчас «активным плацебо», поскольку она все же имела теоретическую тенденцию к эффекту [9]. При этом W. Cullen имел понятие и об инертном плацебо (пилюли из хлеба или сахара) [9]: «Я предписал поэтому чистое плацебо, но я сделал правилом использовать такое плацебо, которое имело бы тенденцию быть полезным пациенту» [105] (цит. по [9, 11])<sup>18</sup>. Во-вторых, W. Cullen упомянул наружное применение горчицы

(в виде порошка согласно [34] или пластыря по [8]), вероятно, у паралитика, хотя и не был убежден в эффекте: «Я дал его, потому что надо было дать лекарство, и это то, что я называю “плацебо”» [105] (цит. по [8, 9, 34])<sup>19</sup>. В работе Т.Д. Капчук 2011 г. [53] сказано со ссылкой на основной обзор про W. Cullen [9] (в котором Т.Д. Капчук был вторым соавтором), что тот давал пациентам мятную воду, но ничего подобного в [9] нет. В [9, 34] указано, что W. Cullen обычно использовал в качестве плацебо малые дозы лекарств, которые он считал неэффективными, учитывая тяжесть заболевания.

6) 1770 г. – плацебо в терапии: «Нет, раньше, чем W. Cullen, хотя и в Шотландии». В финской монографии по эффекту плацебо (P. Louhiala, 2020 г. [41]) сказано, что довольно современная характеристика инертного плацебо была дана в 1770 г. шотландским врачом Andrew Duncan («Если плацебо просто требуется...»; суть в том, что лишь бы не было увеличения «зла», а про пользу речи уже не идет<sup>20</sup>).

7) 1763 г. – плацебо в терапии: «Пока окончательная вежа, и истоки – в Великобритании». Как у классика: «Колесо судьбы свершило свой оборот». От 63 г. к 63 г., только на 100 лет раньше. И все – «впервые», если читатель не станет вдаваться в детали разницы экспериментального и терапевтического плацебо (впрочем, для первого цепочка «пионеров» тоже растянулась на целых 79 лет; см. выше). В трех источниках 2013–2020 гг. [32, 34, 41] назван врач Alexander Sutherland (родился перед 1730 г., умер после 1773 г. [34]; Великобритания)<sup>21</sup>. Он был знаком с модными медицинскими веяниями, в частности с лечением водами. В книге «Попытки возродить древние медицинские доктрины: I. Об водах в целом» 1763 г. [106] A. Sutherland высмеивает некоего модного врача-шарлатана, которого он называет Placebo [34, 41]: «[Он] никогда не видел профессора на кафедре и никогда не составлял медицинский рецепт. Без химического или практического знания он, как говорили, понимал воды лучше, чем все они» (цит. по [41])<sup>22</sup>. Самым первым источником из известных нам, в котором назван A. Sutherland, является германская работа R. Jutte (2013 г.) [34]. В обзорах Т.Д. Капчук с соавторами 1998–2011 гг. на тему истории плацебо [9, 19, 20, 49–53] таких данных не обнаружено.

## ИСТОРИЯ ТЕРМИНА ПЛАЦЕБО В МЕДИЦИНСКИХ И ДРУГИХ СЛОВАРЯХ / HISTORY OF THE TERM “PLACEBO” IN MEDICAL AND OTHER DICTIONARIES

### Появление термина «плацебо» на разных языках – первоисточники в Великобритании / The appearance of the term “placebo” in different languages – primary sources in the United Kingdom

Применительно к истории мы попадаем здесь в область англоязычных словарей и энциклопедий. Так, в [38] указано, что в некоторых странах использование термина «плацебо» было ограниченным; в частности, «в Германии его игнорировали до 1940-х гг.». Согласно А.К. Шапиро (1968 г.) [15] статьи о плацебо были введены в словари на иных языках намного позже, чем на английском: в Италии – в 1861 г. (общий), во Франции – в 1873 г. (общий) и в 1885 г. (медицинский), в Германии – в 1886 г. (общий); данные не совпадают с приведенными в [38]), а в общую энциклопедию на испанском языке – в 1894 г.

Наше исследование показало, что в первом издании Большой медицинской энциклопедии под редакцией Н.А. Семашко (1928–1936 гг.) не только нет соответствующей статьи, но термин отсутствует даже в предметном указателе (как на русском, так и на латыни).

А.К. Шапиро в 1968 г. пришел к выводу, что источник определения placebo происходит из Англии, которая являлась центром медицинского знания в XVI–XVIII вв. [15].

### Кто изучал библиографию термина «плацебо», накопленную за две сотни лет / Who studied the bibliography of the term “placebo” accumulated over two hundred years

Как уже было указано со ссылкой на [15], до середины 1940-х гг. единственным источником по истории placebo был словарь 1933 г. New English Dictionary on Historical Principles, в котором имелись цитаты со словом placebo (в немедицинском плане) за 1225–1679 гг. [30]. В 1945 г. подобное исследование провел цитированный нами ранее пионер обзоров по placebo в медицине О.Н.Р. Перрег [12]. Затем в статье Н.К. Веечер 1955 г. [107]<sup>23</sup> была приведена цитата из публикации 1954 г. уже известного нам J.H. Gaddum [109], и в ней упоминается Shorter Oxford Dictionary (вероятно, ему современный), в котором сказано, что термин placebo используется в медицине с 1811 г., обозначая препарат, который более угождает (англ. to please), чем приносит пользу.

Но приоритет по масштабу исследования вопроса был и остается за работами А.К. Шапиро, который в 1959–1968 гг. глубоко изучил проблему [10, 13–15] (кратко повторив свои результаты в конце 1970-х гг. [16, 17]). А.К. Шапиро рассмотрел определения placebo в общих, медицинских и психиатрических словарях и энциклопедиях за почти 200 лет, от конца XVIII в. до современных ему 1950–1960-х гг. После него, насколько нам известно, никто не проводил подобного исследования за последующий период, и все монографии по истории placebo вплоть до 2018–2020 гг. [31, 41] опираются на работы А.К. Шапиро. Хотя масштабы представленного в последних материала таковы, что даже просто прочесть его не так легко, не то что разобраться, когда и в каком словаре что было изложено, тем более что какие-либо списки, таблицы и суммирующие экстракты отсутствуют. К примеру, в наиболее объемной публикации А.К. Шапиро 1968 г. «Семантика placebo» [15] имеются 393 ссылки, и многие из них – словари разных изданий и эпох. Поэтому далее мы рассматриваем только основополагающие, исходные либо ключевые вехи такого рода.

Тема, однако, остается актуальной донныне: как уже было показано, современные определения placebo даже в наиболее популярных эпидемиологических словарях [4, 5] являются порой односторонними и не отражают понятие об экспериментальном placebo (редакции перевода на русский словаря [5] даже пришлось добавлять соответствующее примечание). Хотя в имеющемся у нас «Словаре медицинских терминов» [110] названы обе формы – и терапевтическая, и экспериментальная.

### Хронология появления термина и определения placebo в словарях / Chronology of the term and definition of “placebo” in dictionaries

Согласно А.К. Шапиро (1959–1968 гг.) [10, 13–15] в работе О.Н.Р. Перрег 1945 г. [12] было указано, что самое первое определение placebo дано в 1787 г., в медицинском словаре John Quinsy [111] (англ. a commonplace method of medicine – «обычный метод медицины»), и оно могло отражать «самую раннюю стадию сомнения относительно эффективности предписаний тех дней, а также подход к откровенному признанию четверть века спустя, в медицинском словаре Ноорер от 1811 г. [112]<sup>24</sup>, в котором placebo определялось как «эпитет, назначаемый любому лекарству, принимаемому скорее для удовольствия, чем для пользы пациента» [12] (цит. по [10, 13])<sup>25</sup>.

Здесь А.К. Shapiro выявил две ошибки в работе О.Н.Р. Perreg 1945 г. [12]. Во-первых, была приведена неправильная цитата из словаря J. Quincy [111]: следовало читать не “of medicine”, а “or medicine”, причем именно так и было в других словарях этой эпохи ([28] и пр.). Т.е. определение в медицинском словаре [111], согласно А.К. Shapiro [10], было иное: не «обычный метод медицины» (что непонятно), а «обычный метод или лекарство», что звучит уже современнее (экспериментальное и терапевтическое плацебо). Во-вторых, О.Н.Р. Perreg неточно назвал год первого определения плацебо в медицине – 1787 г. На самом деле впервые именно приведенное (с “or”) определение появилось во втором издании (но не в первом от 1775 г. [9, 10, 15, 56]) медицинского словаря George Motherby 1785 г. (Motherby’s New Medical Dictionary) [28] (этот год и словарь уже назывались нами выше). Данная вежа, вслед за А.К. Shapiro, часто упоминается в последующих работах, причем всюду цитируется уже с “or medicine” [9, 20, 21, 27, 31, 40, 41, 56]<sup>26</sup>.

Среди других ранних медицинских словарей называется [10, 15] издание Joseph Fox 1803 г. [113], где определение placebo, представленное за 8 лет до столь широко цитируемого словаря Hooper 1811 г. [112], было аналогично: an epithet given to any medicine adapted more to please than benefit the patient.

На этом закончим изыскания по теме подраздела, а интересующихся дальнейшими флуктуациями определений плацебо отсылаем к исследованию А.К. Shapiro 1968 г. [15] на 43 страницах и с 393 ссылками. Добавим только два факта:

- в словарях по психиатрии и психологии термин placebo впервые появился в 1947 г. [114] (цит. по [15]);
- определение, ограничивающее placebo только неактивными соединениями, появилось в медицинском словаре G.W. Taber 1937 г. [115]: «Плацебо – это неактивное соединение (например, хлебные пилюли), которое дается пациенту для удовлетворения его медицинских потребностей» (цит. по [15])<sup>27</sup>.

Вспомним здесь, что понятие о неактивном, инертном плацебо имел уже W. Cullen в 1772 г. [9, 105], но для включения его в дефиницию потребовалось более 160 лет.

### ОБОБЩЕНИЕ ИСТОРИЧЕСКИХ ЭТАПОВ В ИСТОРИИ ПЛАЦЕБО / SUMMARY OF HISTORICAL MILESTONES IN PLACEBO HISTORY

Результаты суммирования нашего обзорного исследования сведены в **таблицу 1**.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Представленное исследование охватило, вероятно, практически все или по крайней мере все основные источники по истории плацебо в медицине. Причем были доступны оригиналы: среди ключевых работ отсутствовала только О.Н.Р. Perreg 1945 г. [12] и два труда А.К. Shapiro с соавторами (глава в сборнике и монография) [17, 18], явно повторяющие основные исследования этого автора 1959–1968 гг. [10, 13–15]. На русском языке оказалась недоступной статья В.И. Бакшеева и др. 2010 г. по альтернативной медицине [23], в которой, судя по списку литературы, может иметься материал на тему, но в ключевых словах термина «плацебо» нет.

Таким образом, полнота охвата источников в нашем случае, вероятно, исчерпывающа, и это позволяет сделать вывод, что полученные результаты о приоритетах, этапах и временных вехах окончательны и наиболее корректны *на данный момент*. Конечно, эти результаты получены путем анализа не первоисточников, как

Таблица 1 (начало). Сводные данные по историческим этапам изобретения и использования плацебо согласно обзорам на тему Table 1 (beginning). Summary of historical milestones of the invention and use of placebo according to subject reviews

Этап и/или автор(ы); оригинальная ссылка / Stage and/or author(s); original reference	Временной период или год / Time period or year	Суть этапа / The essence of the stage	Обзорные ссылки / Overview references
Слово в латыни / Word in Latin	Нет данных / No data	Слово placebo – это 1-е лицо будущего времени изъявительного наклонения латинского глагола placebo («нравиться») [27]: ‘...first person future indicative of the Latin word placebo, I please – that is, placebo = I shall please’ [56]; ‘...first-person future indicative of the verb “please” [41] / The word “placebo” is the 1 <sup>st</sup> person of the future tense of the indicative mood of the Latin verb “please” (to like) [27]; ‘...first person future indicative of the Latin word placebo, I please – that is, placebo = I shall please’ [56]; ‘...first-person future indicative of the verb “please” (to please) [41]	От placebo – только в [27, 41, 56, 57], в остальных источниках – от placere / From “placeo” – only in [27, 41, 56, 57], in other sources – from “placere”
Св. Иероним / St. Jerome	V в. / 5 <sup>th</sup> century	Появление слова placebo в переводе из Септуагинты* на латынь псалма 116 (в переводе 114): Placebo Domino... («Буду радовать (угождать) Господа(у)...» (перевод мой. – Авт.) или «Буду благоугождать Господу...» (перевод [63]) / The appearance of the word “placebo” in translation from the Septuagint* into Latin of Psalm 116 (114 in translation): ‘Placebo Domino...’ (‘I will please (please) the Lord...’ (Author’s translation), or ‘I will be well pleasing to the Lord...’ (translation [63]))	[12, 15, 16, 21, 27, 31, 35, 37, 38, 41, 56, 60]

Таблица 1 (продолжение). Сводные данные по историческим этапам изобретения и использования плацебо согласно обзорам на тему  
Table 1 (continuation). Summary of historical milestones of the invention and use of placebo according to subject reviews

Этап и/или автор(ы); оригинальная ссылка / Stage and/or author(s); original reference	Временной период или год / Time period or year	Суть этапа / The essence of the stage	Обзорные ссылки / Overview references
Введение псалма 116/114 в католическую службу // Introduction of Psalm 116/114 into Catholic Service	Не позже XIII в. [12, 14] / Not later than the 13 <sup>th</sup> century [12, 14]	Заупокойная Vespers of the Office for the Dead. По [10, 15], со ссылкой на католическую энциклопедию 1911 г., – появление антифона уже в XII в. Но в New English Dictionary on Historical Principles (1933; см. в таблице ниже) [30] первая цитата со словом плацебо – от 1225 г. [15] / Funeral prayer Vespers of the Office for the Dead. According to [10, 15], with reference to the Catholic encyclopedia of 1911, the antiphon has already appeared in the 12 <sup>th</sup> century. But in the New English Dictionary on Historical Principles (1933; see table below) [30], the first quotation with the word “placebo” is dated 1225 year [15]	[10, 12, 14, 15, 21, 41, 60]
Пение антифона с плацебо наемными плакальщиками / Singing antiphon with “placebo” by mercenary mourners	Конец XIII в. / The end of the 13 <sup>th</sup> century	Приобретение словом плацебо значения «паразит», «паразит», «паразит» и т.п. «Замена настоящей вещи» [35] / The word “placebo” acquires the meaning of “toad”, “parasite”, etc. “Replacing the real thing” [35]	[10, 13–15, 21, 27, 31, 35, 56]
Слово вошло в обыденный английский язык / The word entered everyday English	XIV в. / 14 <sup>th</sup> century	Поэма Дж. Чосера (1340/1345–1400), в которой слово плацебо употребляется как общепринятое и им назван персонаж / Poem by J. Chaucer (1340/1345–1400), in which the word “placebo” was used as a common word, and it named a character	[13, 14, 27, 31, 56]
Внедрение плацебо в эксперимент / Putting a placebo into an experiment	XVI в. / 16 <sup>th</sup> century	Экзорцизм: «обманки» при экспериментальной проверке одержимости демонами / Exorcism: “trickery” in experimental testing of demon possession	Открытие факта в [51–53], повтор в [27, 37] / Discovery of the fact in [51–53], repeated in [27, 37]
<b>Первое упоминание о плацебо в медицине:</b> Alexander Sutherland (до 1730 – после 1773), Великобритания [106] / <b>First mention of placebo in medicine:</b> Alexander Sutherland (before 1730 – after 1773), United Kingdom [106]	1763	Высмеивание в книге «Попытки возродить древние медицинские доктрины...» (1763 г.) врача-шарлатана под именем Плацебо / Ridicule in book “Attempts to revive ancient medical doctrines...” (1763) of a charlatan physician named Placebo	[34, 41]
<b>Первое применение терапевтического плацебо:</b> Andrew Duncan, Шотландия / <b>First treatment with placebo:</b> Andrew Duncan, Scotland	1770	Характеристика инертного плацебо, близкая к современной / The characteristic of an inert placebo, close to modern	[41]
William Cullen (1710–1790), Шотландия [105] / William Cullen (1710–1790), Scotland [105]	1772	Известен донныне (ввел термин «невроз»). В лекциях [105] два раза упомянул использование плацебо в своей практике (терапевтическое плацебо). Прописывал активные плацебо, хотя имел представление и об инертных / He is known to this day (introduced the term “neurosis”). In his lectures [105], he twice mentioned the use of placebo in his practice (therapeutic placebo). He prescribed active placebos, although had an idea of inert ones	[8, 9, 11, 27, 31, 34, 37, 53, 81]

Таблица 1 (продолжение). Сводные данные по историческим этапам изобретения и использования плацебо согласно обзорам на тему  
Table 1 (continuation). Summary of historical milestones of the invention and use of placebo according to subject reviews

Этап и/или автор(ы); оригинальная ссылка / Stage and/or author(s); original reference	Временной период или год / Time period or year	Суть этапа / The essence of the stage	Обзорные ссылки / Overview references
<p><b>Первое применение экспериментального плацебо:</b> Benjamin Franklin (посол США во Франции), Antoine Lavoisier и др. члены комиссии Французской академии наук / <b>First use of an experimental placebo:</b> Benjamin Franklin (US Ambassador to France), Antoine Lavoisier and other members of the French Academy of Sciences</p>	1784	СТ по опровержению месмеризма (A. Mesmer). Плацебо – «псевдо-загипнотизированные» вода и деревья / CT on the refutation of mesmerism (A. Mesmer). Placebo – “pseudo-hypnotized” water and trees	[31, 51–53, 104]
<p><b>Первое определение плацебо в медицинском словаре:</b> 2-е изд. словаря George Motherby (Motherby's New Medical Dictionary) [28] / <b>First definition of "placebo" in the medical dictionary:</b> 2<sup>nd</sup> ed. of George Motherby's New Medical Dictionary) [28]</p>	1785	'A commonplace method or medicine' [9, 10, 15, 20, 21, 31, 41, 56] – «Обычный метод или лекарство» (перевод мой. – Авт.) / 'A commonplace method or medicine' [9, 10, 15, 20, 21, 31, 41, 56]	[9, 10, 15, 20, 21, 27, 31, 40, 41, 56]
<p>10-е изд. медицинского словаря John Quincy (Quincy J. Lexicon, Physico Medicum, or a New Medical Dictionary) [111] / 10<sup>th</sup> ed. of the John Quincy Medical Dictionary (Quincy J. Lexicon, Physico Medicum, or a New Medical Dictionary) [111]</p>	1787	То же самое определение / The same definition	[10, 12–15]
<p>John Haygarth (1740–1827), США [96] / John Haygarth (1740–1827), USA [96]</p>	1801	СТ по опровержению перкинизма – «магнитного исцеления». Вместо металлических «вытягивателей» (tractor) от E. Perkins использована деревянная имитация / CT on Perkins' rejection – “magnetic healing”. Instead of metal tractors from E. Perkins, wood imitation was used	[8, 20, 29, 36, 43, 45, 53, 97–102] (подробно в [116]) / [8, 20, 29, 36, 43, 45, 53, 97–102] (in detail in [116])
<p><b>Второе определение плацебо в медицинском словаре:</b> словарь Joseph Fox (Fox J. A New Medical Dictionary) [113] / <b>The second definition of "placebo" in a medical dictionary:</b> Joseph Fox Dictionary (Fox J. A New Medical Dictionary) [113]</p>	1803	'An epithet given to any medicine adapted more to please than to benefit the patient' [10, 15] – «Эпитет, назначаемый любому лекарству, принимаемому скорее для удовольствия, чем для пользы пациента» (перевод мой. – Авт.) / 'An epithet given to any medicine adapted more to please than benefit the patient' [10, 15]	[10, 15]
<p>Медицинский словарь Robert Hooper (Quincy's Lexicon-Medicum... Revised by R. Hooper) [112] / Medical Dictionary by Robert Hooper (Quincy's Lexicon-Medicum ... Revised by R. Hooper) [112]</p>	1811	'An epithet given to any medication adopted more to please than to benefit the patient' [10, 13] – «Эпитет, назначаемый любому лекарству, принимаемому скорее для удовольствия, чем для пользы пациента» (перевод мой. – Авт.) / 'An epithet given to any medicine adapted more to please than benefit the patient' [10, 13]	[10, 12, 13–15, 20, 21, 27, 37, 38, 41, 52, 56, 64, 90, 92, 109]**

**Таблица 1 (продолжение).** Сводные данные по историческим этапам изобретения и использования плацебо согласно обзорам на тему  
 Table 1 (continuation). Summary of historical milestones of the invention and use of placebo according to subject reviews

Этап и/или автор(ы); оригинальная ссылка / Stage and/or author(s); original reference	Временной период или год / Time period or year	Суть этапа / The essence of the stage	Обзорные ссылки / Overview references
Военный госпиталь России и Christian Theodore Hegmann (гомеопат, Германия) / Military Hospital of Russia and Christian Theodore Hegmann (homeopath, Germany)	1829–1830	СТ по сравнению эффектов гомеопатии и аллопатии в Санкт-Петербурге. Инертное плацебо вместо гомеопатии: таблетки из сухарей и лактозы, а также настой ночной фиалки ( <i>Hesperis matronalis</i> ) / СТ comparing the effects of homeopathy and allopathy in Saint Petersburg. Inert placebo instead of homeopathy: breadcrumbs and lactose tablets, as well as night-scented gillyflower ( <i>Hesperis matronalis</i> )	[1, 24, 26, 50, 95]
Италия, общий словарь / Italy, general dictionary	1861	Первое фиксирование термина «плацебо» в Италии / First fixation of the term “placebo” in Italy	[15]
Austin Flint (1812–1886, США) / Austin Flint (1812–1886, USA)	1863	СТ по сравнению эффектов плацебо (травяной настой; согласно [8] – «активное плацебо») с принятым лечением при ревматизме / СТ comparing the effects of placebo (herbal infusion; according to [8] – “active placebo”) with the accepted treatment for rheumatism	[8, 24, 25, 89–94]
Франция, общий словарь / France, general dictionary	1873	Первое фиксирование термина «плацебо» во Франции / First fixation of the term “placebo” in France	[15]
Франция, медицинский словарь / France, medical dictionary	1885	Первое фиксирование термина «плацебо» в медицине Франции / First fixation of the term “placebo” in medicine in France	[15]
Германия, общий словарь / Germany, general dictionary	1886	Первое фиксирование термина «плацебо» в Германии / First fixation of the term “placebo” in Germany	[15]
Испаноязычная общая энциклопедия / Spanish-language general encyclopedia	1894	Первое фиксирование термина «плацебо» в испаноязычных странах / First fixation of the term “placebo” in Spanish-speaking countries	[15]
Общий словарь New English Dictionary on Historical Principles [30] / General New English Dictionary on Historical Principles [30]	1933	Единственный источник по истории плацебо до 1945 г. согласно [10, 15]. Цитаты со словом плацебо (в немедицинском смысле) за 1225–1679 гг. / The only source on the history of placebo before 1945 according to [10, 15]. Quotes with the word “placebo” (in a non-medical sense) from 1225–1679	[10, 15]
<b>Первое определение плацебо как инертного соединения:</b> словарь G.W. Taber (Taber’s Digest of Medical Terms) [115] / <b>First definition of placebo as an inert compound:</b> a dictionary by G.W. Taber (Taber’s Digest of Medical Terms) [115]	1937	‘Placebo, inactive substance given to satisfy patient’s demands for medicine; such as bread pills’ – «Плацебо – это неактивное соединение (например, хлебные пилули), которое дается пациенту для удовлетворения его медицинских потребностей» (перевод мой. – Авт.) / ‘Placebo, inactive substance given to satisfy patient’s demands for medicine; such as bread pills’	[15]
<b>Первый обзор по плацебо:</b> Oliver Hazard Perry Pepper (О.Н.Р. Перрер, 1884–1962, США) [12] / <b>First placebo review:</b> Oliver Hazard Perry Pepper (O.H.P. Perreer, 1884–1962, USA) [12]	1945	Первый обзор по плацебо [14, 15, 22] и с термином плацебо в названии [14, 15] / First review on placebo [14, 15, 22] and with the term “placebo” in the title [14, 15]	[10, 13–15, 19–23, 107]

**Таблица 1 (окончание).** Сводные данные по историческим этапам изобретения и использования плацебо согласно обзорам на тему Table 1 (end). Summary of historical milestones of the invention and use of placebo according to subject reviews

Этап и/или автор(ы); оригинальная ссылка / Stage and/or author(s); original reference	Временной период или год / Time period or year	Суть этапа / The essence of the stage	Обзорные ссылки / Overview references
<b>Первое определение плацебо в психиатрии и психологии:</b> словарь Р.Л. Харриман (Harriman P.L. New Dictionary of Psychology) [114] / The first definition of placebo in psychiatry and psychology: a dictionary by P.L. Harriman (Harriman P.L. New Dictionary of Psychology) [114]	1947	'A pill or a liquid given to humor the patient with a psychoneurotic disorder. Its therapeutic effects, if any, are psychological, not physiological' – «Пилюля или микстура, даваемые для настроения при психоневрозах. Терапевтический эффект, если есть, имеет психологическую, а не физиологическую природу» (перевод мой. – Авт.) / 'A pill or a liquid given to humor the patient with a psychoneurotic disorder. Its therapeutic effects, if any, are psychological, not physiological'	[15]
<b>Первое определение «эффекта плацебо»:</b> Henry K. Beecher (1904–1976), США [107] / First definition of "placebo effect": Henry K. Beecher (1904–1976), USA [107]	1955	Первое определение плацебо effect [64], современная концепция плацебо и первый протометаанализ по выявлению эффекта плацебо при СТ (35,2±2,2% от терапевтического) [19]. Значение 35% встречается донные в пособиях по ЕВМ [83] / The first definition of the "placebo effect" [64], the modern concept of placebo and the first proto-meta-analysis to identify the placebo effect on CT (35.2±2.2% of therapeutic) [19]. The 35% value is still found in EBM textbooks [83]	[14, 19–21, 23, 31–33, 37–39, 41, 44, 52, 57, 64, 66]
<b>Первые углубленные исследования истории термина плацебо:</b> Arthur K. Shapiro (1923–1995, США) / First in-depth studies of the history of the term "placebo": Arthur K. Shapiro (1923–1995, USA)	1959–1968	Этимология, семантика и история термина плацебо в обзорах, словарях и энциклопедиях. «Эффект плацебо» как основа для древней, средневековой и старинной медицины / Etymology, semantics and history of the term "placebo" in reviews, dictionaries and encyclopedias. The "placebo effect" as the basis for ancient, medieval and old medicine	[10, 13–16]
<b>История плацебо в James Lind Library:</b> Ted J. Kaptchuk (США) / Placebo history in James Lind Library: Ted J. Kaptchuk (USA)	1998–2011	Плацебо, эффект плацебо и «ослепление» (маскировка). Некоторые работы с соавторами / Placebo, placebo effect and blinding (masking). Some works with co-authors	[9, 19, 20, 49–53]
<b>Плацебо в нетрадиционной медицине:</b> Jonathan C. Smith (США) / Placebo in alternative medicine: Jonathan C. Smith (USA)	2009	Монография. Перевод на русский язык 2015 г. [52]. По плацебо в альтернативной медицине см. также обзор В.И. Бакшеева и др. (2010 г.) [23] / Monograph. Translation into Russian from 2015 [52]. For placebo in alternative medicine see also the review by V.I. Baksheev et al. (2010) [23]	[57]
<b>Кокрейновский обзор по эффекту плацебо:</b> Asbjorn Hrobjartsson, Peter C. Gotzsche (Дания) / Cochrane Review on the placebo effect: Asbjorn Hrobjartsson, Peter C. Gotzsche (Denmark)	2010	Не продемонстрирован значительный эффект плацебо при СТ (в отличие от Н.К. Веечер (1955 г.) [107]). Выявлено влияние плацебо на субъективные показатели (боль, тошнота, депрессия) / A significant placebo effect on CT was not demonstrated (in contrast to H.K. Beecher (1955) [107]). The effect of placebo on subjective indicators (pain, nausea, depression) was revealed	[84]
Руководство Плацебо, издательство Springer / Placebo Handbook, Springer Publishing	2014	Серия Handbook of Experimental Pharmacology, т. 225. Под ред. F. Benedetti et al. (Италия, Германия) / Series Handbook of Experimental Pharmacology, V. 225. Ed. by F. Benedetti et al. (Italy, Germany)	[7]

**Примечание.** СТ (англ. controlled trial) – контролируемое испытание; ЕВМ (англ. evidence-based medicine) – доказательная медицина. \* Септуагинта – перевод с иврита на греческий Ветхого Завета 70 (72) толковниками в III–II вв. до н.э. [60, 61].

\*\* Медицинский словарь Р. Хоорер 1811 г. [112] назван (или подразумевается) в массе поздних источников как первый, где дано второе определение плацебо. Это неправомерно, поскольку А.К. Шарпо еще в 1960-х гг. показал, что приоритет за словарем 1803 г. [113].

**Note.** CT – controlled trial; EBM – evidence-based medicine. \* Septuagint – translation from Hebrew into Greek of the Old Testament by 70 (72) interpreters in the III–II centuries BC. [60, 61]. \*\* Medical Dictionary by R. Hooper from 1811 [112] is named (or implied) as the first in the mass of late sources, where there was a second definition of placebo. This is illegal, since A.K. Shapiro back in the 1960s showed the priority of the dictionary from 1803 [113].

наши прежние исследования по истории СТ и RCT [46–48], а преимущественно обзорных публикаций, поскольку задача изучать собственно историю медицины плацебо нами не ставилась. Целью было только систематизировать и упорядочить уже имеющуюся информацию по истории плацебо, которая оказалась неоднозначной в плане приоритетов, противоречивой и порой вряд ли корректной.

Сходный подход, основанный на суммировании более ранних обзорных исследований по истории плацебо, применялся многими авторами из названных выше 15 стран, от Австралии до Швейцарии.

Наш обзор продемонстрировал, что использование термина «плацебо» в медицине следует отодвинуть далее вглубь XVIII в., до 1763 г., и эти данные находятся отнюдь не в широком доступе, в отличие от более поздних временных вех. Путаница с тем, кто же первым применил плацебо при СТ, также должна быть устранена окончательно: по историческим сведениям на настоящий момент,

## ПРИМЕЧАНИЯ / NOTES

1. Мы располагаем более 40 западных пособий по эпидемиологии и 15 пособиями по клинической эпидемиологии, ЕВМ и клиническим испытаниям. Издания Oxford, Cambridge, Springer, Elsevier, CRC Press и т.д. последних лет (многие – 2018 и 2019 гг.).

2. 'Placebo: a medication or procedure that is inert (i.e., one having no pharmacological effect) but intended to give patients the perception that they are receiving treatment or assistance for their complaint. Placebo effect: the beneficial effect resulting solely from the administration of a treatment, no matter whether strictly a placebo, an active drug, or another therapeutic procedure. Hence, placebo effects accompany also the prescription of efficacious drugs' [4] (*здесь и далее – перевод автора*).

3. 'Since a first paper in 1945 [Pepper O.H.P.], thousands of paper have been published on placebos' [22].

4. Т.Т. Kaptchuk (род. в 1947 г.) является, вероятно, одним из ведущих мировых специалистов по проблемам плацебо. Поиск в PubMed/MEDLINE (октябрь 2021 г.) на сочетание "Kaptchuk&Placebo" выдает 182 ссылки, а на "Kaptchuk&Placebo&Review" – 34 ссылки. Директор Harvard-wide Program in Placebo Studies and the Therapeutic Encounter (PiPS) [54]. Помимо истории в обзорах Т.Т. Kaptchuk подробно разобраны нейробиологические, психологические и прочие механизмы, а также особенности действия плацебо (например, в [55]).

5. 'While the simple Hebrew form *elech* means "I will walk", the reflexive grammatical form *ethalech* implies something more purposeful such as "I will be in step with" or "I will please". The Septuagint consistently avoids translating Hebrew anthropomorphism literally, and translates this form of "walking" as "pleasing" in Genesis V verse 22 and likewise in Genesis VI verse 9' [60]. В русском синодальном переводе, однако, в этих стихах все «ходят».

6. Про Benjamin Jacobs узнать ничего не удается, кроме лондонского адреса за 2000 г. в статье [60] и, по этому адресу, что он 1963 г. рождения, по профессии педиатр (Dr), а с 2000 г. – директор какой-то фирмы.

7. В работе J. Aronson 1999 г. [56] сказано так: «Поскольку этот стих использовался в "Вечере для мертвых", слово "плацебо", с которого оно начиналось, в XIII в. стало названием этой службы». Есть ли какой-то смысл в назывании здесь то XII в., то XIII в. в исследованиях [10, 14, 15, 21, 56], вряд ли возможно узнать.

8. 'This question is not an easy one to answer since it is never possible to know for certain what would have happened without the remedy; patients may recover in spite of drugs or because of them. Any remedy that is used persistently is therefore bound to produce apparent cures fairly often unless it is very toxic' [65] (цит. по [66]). Вероятно, имелись в виду не слишком опасные заболевания – т.е. с относительно малой летальностью, которые ныне и стали особенно актуальными: эпидемиологию после Второй мировой войны называют «эпидемиологией хронических заболеваний» [67] (хотя 2020 и 2021 гг. продемонстрировали преждевременность этого утверждения).

это испытание эффектов месмеризма во Франции в 1784 г., но отнюдь не проверка «перкинизма» в 1801 г. и тем более не СТ по терапии ревматизма в 1863 г.

Интерес, проявленный в мире за последние полтора-два десятилетия к истории плацебо [9, 24–27, 31–44, 49–53], причем начиная от самых глубин времени, от этимологии и семантики, несколько удивителен, но он только подтверждает актуальность затронутых нами проблем. Особую важность вопросу о плацебо и об эффекте плацебо придает популярность в настоящее время методов нетрадиционной (альтернативной) и прямо зототерической медицины. Впрочем, некоторые, скажем так, мероприятия в рамках обычной медицины и здравоохранения отличаются от «альтернативных» только большим наукоподобием, затронутым функционалом и масштабностью затрат (примеры здесь мы приводить не будем). На «успехи» подобных мероприятий, порой сомнительные, есть вполне правдоподобные объяснения, причем плацебо – не последнее из таковых.

9. Для диковинных препаратов, перечисленных в статьях по истории плацебо [13, 14], А.К. Shapiro упустил один момент про мандрагору, которым мы и дополняем его столь глубокие изыскания. Источником данного растения нередко считалась сперма висельника, и потому его искали под виселицами. По форме корня отличали мужское и женское растения [68]. А еще пример – действие как якобы афродизиака порошка из рога носорога. Носороги в Африке которое тысячелетие продолжают страдать от «успехов» такой терапии, на что и ссылок никаких не нужно.

10. В современной России используется порой аналогичный принцип, особенно при продаже разных «биологически активных добавок». Лет 16 назад автор настоящей публикации столкнулся с проблемой, когда престарелому человеку «лекари» продали на дом за более чем 200 долларов препарат «для улучшения зрения», в который помимо витаминов входило некое вещество «из глаза кальмара». В статьях А.К. Shapiro [13, 14] наравне со мхом с черепа висельника и человеческой мочой упоминается и средневековый препарат из глаза и клешни краба.

11. В частности, в работе [38] указано, что некоторые рекомендации из «папируса Эберса» используются до сих пор: например, применение молока с медом при раздражениях горла.

12. Опыт J. Lind по сравнительной терапии цинги у матросов цитрусовыми и другими средствами рассмотрен, например, уже в итальянской монографии по истории медицины 1936 г. [29] (более ранних подобных изданий мы не имеем). Так что А.К. Shapiro в своих обзорах 1959 и 1960 гг. [13, 14] должен был бы знать данный исторический факт.

13. 'The day came when drugs were prepared and given without incantation, and this was the time when magic and medicine separated [80]' [79].

14. В работе В.В. Василенко 2012 г. [27] по истории плацебо живописные примеры экзорцизма из Т.Т. Kaptchuk et al. 2009 г. [51] еще более развиты в плане подробностей (с привлечением руководства по изгнанию дьявола).

15. Попутным фактом из работы [85] является то, что принятие обязательного информированного согласия на участие в RCT в 1990-х гг. [86] может сделать исследования в ряде областей менее корректными и доказательными. Но иного выхода все равно нет.

16. Обозначение здесь англоязычного tractor как «вытягивателя», что наиболее близко к сути, имеет истоками, вероятно, монографию П. Талантова 2019 г. [45]. Ныне именно слово «вытягиватель» применительно к теме распространено в Рунете. Однако ранее, например в публикации В.В. Василенко 2012 г. [27], название устройства не переводилось и было названо просто «трактор». При этом автор полагал, что источником являются слова *trace*, *track* – «траектория, след, трек как запись какого-либо аппарата». Поскольку, по его словам, «трактор как техническое средство появился 100 лет спустя» [27]. Между тем в этимологическом словаре английского языка (UK Dictionary) сказано, что с конца XVIII в. термин обозначает «кто-то или что-то тянет нечто» и происходит от латинского глагола *trahere* (англ. *pulled* – «вытащил»)¹. В словаре Merriam-Webster – то же самое².

¹ <https://www.lexico.com/definition/tractor>.

² <https://www.merriam-webster.com/dictionary/tractor>.

17. 'In 1784, Benjamin Franklin and Antioine Lavoiser used the first ever placebo-controlled medical experiments to debunk the healing practices of mesmerism' [51].

18. 'I prescribed therefore in pure placebo, but I make it a rule even in employing placebos to give what would have a tendency to be of use to the patient' [105] (цит. по [9, 11]).

19. '...I own that I did not trust much to it, but I gave it because it is necessary to give a medicine, and as what I call a placebo' [105] (цит. по [8, 9, 34]).

20. 'Where a placebo merely is wanted, the purpose may be answered by means, which, although perhaps reduced under the materia medica, do not, however, deserve the name of medicines. When a class of medicines, then, is said to be indifferent with regard to a morbid affection, nothing farther is meant, than that it has no peculiar tendency to increase the evil: while, at the same time, no peculiar benefit can be expected from its employment' (Dr A. Duncan, 1770; приведено в [41]).

21. В австрийской работе S. Jilch et al. 2020 г. [32] упоминание А. Sutherland с его «модным врачом Placebo» дано со ссылкой на С.Е. Kerr et al. 2008 г. [9], где таких данных нет, а рассматриваются только лекции W. Cullen.

22. '[He] never saw a professor in his chair, nor never made up a Doctor's prescription. Without knowledge chemical or practical, he was said to understand the waters better than them all' [106] (цит. по [41]).

23. В работе Henry Beecher (1904–1976, США) 1955 г. [107] было дано первое определение эффекта плацебо [64], появилась первая современная биомедицинская концепция плацебо и проведен первый протомета-анализ по выявлению эффекта плацебо [19] (этот эффект составил 35,2% от терапевтического (стандартное отклонение  $\pm 2,2\%$ ) [107]). Впрочем, как указывается в [66], получение объективных оценок эффектов плацебо требует сравнения между пациентами, которые были рандомизированно распределены на группы плацебо и контроля (т.е. без лечения и без плацебо). Без такого сравнения эффект плацебо нельзя отличить от естественного течения заболевания и влияния других факторов, например регрессии к среднему значению (тенденции для экстремальных измерений быть ближе к среднему при повторении) [66] (добавим от себя: и от возможных конфаундеров (англ. confounder) и смещений (англ. bias)). В уже рассматривавшемся обзорном исследовании А. Hrobjartsson и P.C. Gotzsche

2010 г. [84] не было выявлено серьезных эффектов плацебо, кроме основанных на субъективных ощущениях пациентов, таких как боль, тошнота, депрессия (к этому см. рисунок выше). Как отмечается в [66] (2019 г.), ныне продолжается обсуждение проблемы специфичности эффектов плацебо сравнительно с влиянием иных факторов. Вновь добавим от себя, что при слабых зависимостях вклад вмешивающихся факторов и смещений может становиться столь высоким, что, например, в эпидемиологических исследованиях при положительных/отрицательных относительных рисках в диапазоне 0,9–1,2 эффект считается отсутствующим [108].

24. Единственные источники, в которых даны полные ссылки на медицинский словарь Hooper (на самом деле – словарь John Quincy, revised by Robert Hooper [20]), это А.К. Shapiro (1964 г.) [10] и А.Д. De Craen et al. (1999 г.) [20]. Но не другие публикации А.К. Shapiro и не более поздние работы иных исследователей – его последователей, где название словаря (неполное) и год приведены просто в тексте. В двух статьях [37, 64] указанный словарь вошел в список литературы, но в усеченном библиографическом виде (без издательства) и в форме от [10]. Мы в [112] приводим две наиболее полные ссылки из [10, 20], что важно, поскольку этот словарь называется одной из ключевых вех в истории понятий о плацебо в медицине и массово упоминается в соответствующих публикациях [10, 13–15, 20, 21, 27, 37, 38, 41, 52, 56, 64, 90, 82].

25. 'Pepper [12] points out that this definition may illustrate the earliest stage of doubt concerning the efficacy of prescriptions of those days, and an approach to the frank admission of a quarter of a century later which appeared in the 1811 edition of Hooper's Medical Dictionary [112] with the definition of the placebo as "an epithet given to any medication adopted more to please than to benefit the patient"' (цит. по [10, 13]).

26. В статье В.В. Василенко 2012 г. [27] определение из словаря 1785 г. переведено как «общеизвестный метод лечения или лечебная практика». Украинские авторы Л.П. Черепашина и др. (2016 г.) [40] перевели фразу как «банальный метод или лекарство». Второй перевод представляется более точным и аналогичен нашему, если бы не слово «банальный», которое вряд ли могло входить в медицинский словарь.

27. 'Placebo, inactive substance given to satisfy patient's demands for medicine; such as bread pills' [114] (цит. по [15]).

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Авксентьева М.В. Контролируемый эксперимент в медицине. История вопроса. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011; 3: 88–93.
2. Piantadosi S. *Clinical trials: a methodologic perspective*. 2<sup>nd</sup> ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2005: 687 pp.
3. Grunbaum A. The placebo concept in medicine and psychiatry. *Psychol Med*. 1986; 16 (1): 19–38. <https://doi.org/10.1017/s0033291700002506>.
4. Porta M. (Ed.) *A dictionary of epidemiology*. New York: Oxford University Press; 2014: 344 pp.
5. Ласт Дж.М. (ред.) *Эпидемиологический словарь*. М.: Открытый институт здоровья в рамках проекта «Глобус»; 2009: 316 с.
6. Мелихов О.Г. *Клинические исследования*. 3-е изд. М.: Атмосфера; 2013: 200 с.
7. Benedetti F., Enck P., Frisaldi E., Schedlowski M. (Eds.) *Placebo*. Heidelberg etc.: Springer; 2014: 311 pp.
8. Kulkarni K., Harrison J., Baguneid M., Prendergast B. (Eds.) *Oxford handbook of key clinical evidence*. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 2016: 949 pp.
9. Kerr C.E., Milne I., Kaptchuk T.J. William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. *J R Soc Med*. 2008; 101 (2): 89–92. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2007.071005>.
10. Shapiro A.K. A historic and heuristic definition of the placebo. *Psychiatry*. 1964; 27: 52–8. <https://doi.org/10.1080/00332747.1964.11023375>.
11. Louhiala P., Hemila H., Puustinen R. Impure placebo is a useless concept. *Theor Med Bioeth*. 2015; 36 (4): 279–89. <https://doi.org/10.1007/s11017-015-9336-6>.
12. Pepper O.H.P. A note to the placebo. *Am J Pharm*. 1945; 117: 409–12.

13. Shapiro A.K. The placebo effect in the history of medical treatment: implications for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 1959; 116: 298–304. <https://doi.org/10.1176/ajp.116.4.298>.
14. Shapiro A.K. A contribution to a history of the placebo effect. *Behav Sci*. 1960; 5 (2): 109–35. <https://doi.org/10.1002/bs.3830050202>.
15. Shapiro A.K. Semantics of the placebo. *Psychiatr Q*. 1968; 42 (4): 653–95. <https://doi.org/10.1007/BF01564309>.
16. Shapiro A.K.L., Morris A. The placebo effect in medical and psychological therapies. In: Garfield S.L., Bergin A.E. (Eds.) *Handbook of psychotherapy and behavior change*. New York: Wiley; 1978: 369–410.
17. Shapiro A.K., Struening E.L., Shapiro E. The reliability and validity of a placebo test. *J Psychiatr Res*. 1979; 15 (4): 253–90. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(79\)90016-5](https://doi.org/10.1016/0022-3956(79)90016-5).
18. Shapiro A.K., Shapiro E. *The powerful placebo: from ancient priest to modern physician*. Johns Hopkins University Press; 1997: 296 pp.
19. Kaptchuk T.J. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet*. 1998; 351 (9117): 1722–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)10111-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)10111-8).
20. De Craen A.J., Kaptchuk T.J., Tijssen J.G., Kleijnen J. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. *J R Soc Med*. 1999; 92 (10): 511–5. <https://doi.org/10.1177/014107689909201005>.
21. Blanz M. Placebos: aspects in medical history and approaches to definition. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1991; 59 (9): 361–70 (in German). <https://doi.org/10.1055/s-2007-1000710>.
22. Aronson J.K. (Ed.) *Meyley's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions*. 15<sup>th</sup> ed. Amsterdam, Boston: Elsevier B.V.; 2006: 4192 pp.
23. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Костычева Т.В. Альтернативная

- медицина. Прошлое, настоящее и будущее. Часть 3. *Клиническая медицина*. 2010; 88 (1): 67–71.
24. Брико Н.И., Полибин Р.В., Миндлина А.Я. Клиническая эпидемиология: история становления и перспективы развития. *Медицинский альманах*. 2012; 3: 28–31.
25. 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 19.10.2021).
26. Всемирная история клинических исследований. Clinical-Trial.ru. Клинические исследования в Российской Федерации. Центр исследований. 2007. URL: <http://clinical-trials.ru/8.html> (дата обращения 19.10.2021).
27. Василенко В.В. Предыстория пустышки. *Русский медицинский журнал*. 2012; 20: 1058–61. URL: [https://www.rmj.ru/articles/istoriya\\_meditsiny/Predystoriya\\_pustyshki/](https://www.rmj.ru/articles/istoriya_meditsiny/Predystoriya_pustyshki/) (дата обращения 19.10.2021).
28. Motherby G. A new medical dictionary or general repository of physics. 2<sup>nd</sup> ed. London: J. Johnson; 1785.
29. Castiglioni A. A history of medicine. Transl. from Italian by E.B. Krumbhaar. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Alfred A. Knopf; 1947: 646 pp. (Originally published as *Storia Della Medicina*. Milan: Casa.)
30. Murray J.A.H., Bradley H., Craigie W.A. (Eds.) The Oxford English dictionary: new English dictionary on historical principles. Oxford: Clarendon Press; 1933.
31. Finnis D.G. Placebo effects: historical and modern evaluation. *Int Rev Neurobiol*. 2018; 139: 1–27. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.07.010>.
32. Jilch S., Sel R., Shariat S.F. Medical practice and placebo response: an inseparable bond? *Wien Klin Wochenschr*. 2020; 132 (9–10): 228–31. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01626-9>.
33. De Campos G.C. Placebo effect in osteoarthritis: why not use it to our advantage? *World J Orthop*. 2015; 6 (5): 416–20. <https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i5.416>.
34. Jutte R. The early history of the placebo. *Complement Ther Med*. 2013; 21 (2): 94–7. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2012.06.002>.
35. Walach H. Placebo controls: historical, methodological and general aspects. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2011; 366 (1572): 1870–8. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0401>.
36. Oberbaum M., Lysy J., Gropp C. From Nebuchadnezzar to the randomized controlled trial – milestones in the development of clinical research. *Harefuah*. 2011; 150 (8): 668–71, 686 (in Hebrew).
37. Czerniak E., Davidson M. Placebo, a historical perspective. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22 (11): 770–4. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.04.003>.
38. Macedo A., Farre M., Banos J.E. Placebo effect and placebos: what are we talking about? Some conceptual and historical considerations. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003; 59 (4): 337–42. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0612-4>.
39. Gensini G.F., Conti A.A., Conti A. Past and present of ‘What will Please the Lord’: an updated history of the concept of placebo. *Minerva Med*. 2005; 96 (2): 121–4.
40. Черепяхина Л.П., Курець А.А., Шевчук Е.В. Плацебо: история появления термина. Место плацебо в современной терапии (обзор литературы). *Biomedical and Biosocial Anthropology (Vinnytsya)*. 2016; (26): 208–11.
41. Louhiala P. Placebo effects: the meaning of care in medicine. Springer; 2020: 133 pp. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-27329-3> (дата обращения 19.10.2021).
42. Lemoine P. The placebo mystery or neurobiology of the soul. *Bull Acad Natl Med*. 2011; 195 (7): 1465–76 (in French).
43. Pozgain I., Pozgain Z., Degmecic D. Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatr Danub*. 2014; 26 (2): 100–7.
44. Pacheco-Lopez G., Engler H., Niemi M.B., Schedlowski M. Expectations and associations that heal: immunomodulatory placebo effects and its neurobiology. *Brain Behav Immun*. 2006; 20 (5): 430–46. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.05.003>.
45. Талантов П. О. Доказательная медицина от магии до поисков бессмертия. М.: Act Corpus; 2019: 769 с.
46. Котеров А.Н., Тихонова О.А., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. История контролируемых испытаний в медицине: реальные приоритеты малоизвестны. *Сообщение 1*. Основные понятия, термины и дисциплины, использующие медицинский эксперимент: исторические и философские истоки. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (1): 72–98. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.059>.
47. 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>.
48. Котеров А.Н., Тихонова О.А., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. История контролируемых испытаний в медицине: реальные приоритеты малоизвестны. *Сообщение 3*. Квазирандомизированные и рандомизированные испытания на людях и животных. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (4): 593–631. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.091>.
49. Kaptchuk T.J. Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bull Hist Med*. 1998; 72 (3): 389–433. <https://doi.org/10.1353/bhm.1998.0159>.
50. Kaptchuk T.J. Early use of blind assessment in a homeopathic scientific experiment. *JLL Bulletin*. 2004. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/articles/early-use-of-blind-assessment-in-a-homeopathic-scientific-experiment/> (дата обращения 19.10.2021).
51. 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).
52. Finnis D.G., Kaptchuk T.J., Miller F., Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010; 375 (9715): 686–95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61706-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2).
53. Kaptchuk T.J. A brief history of the evolution of methods to control of observer biases in tests of treatments. *JLL Bulletin*. 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 19.10.2021).
54. Harvard Medical School. Blavatnik Institute Global Health & Social Medicine. Ted Jack Kaptchuk, Professor of Medicine. URL: <https://ghsm.hms.harvard.edu/faculty-staff/ted-jack-kaptchuk> (дата обращения 19.10.2021).
55. Kaptchuk T.J., Miller F.G. Placebo effects in medicine. *N Engl J Med*. 2015; 373 (1): 8–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1504023>.
56. Aronson J. When I use a word... Please, please me. *Brit Med J*. 1999; 318 (7185): 716. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7185.716>.
57. Смит Д. Псевдонаука и паранормальные явления: критический взгляд. 4-е изд. М.: Альпино Нон-Фикшн; 2015: 566 с.
58. Webster’s new international dictionary of the English language. 2<sup>nd</sup> ed. Springfield, Mass.: G. ec. Merriam Co.; 1940.
59. The Oxford English Dictionary. New York and Oxford: Oxford University Press; 1933: 866 pp.
60. Jacobs B. Biblical origins of placebo. *J R Soc Med*. 2000; 93 (4): 213–4. <https://doi.org/10.1177/014107680009300419>.
61. Фокин А.Р. Теория «богодуховенного перевода» и ее критика у блж. Иеронима Стридонского. *Христианское чтение*. 2019; 4: 77–98. <https://doi.org/10.24411/1814-5574-2019-10068>.
62. Moerman D. Meaning, medicine and the “placebo effect”. Cambridge: Cambridge University Press; 2002: 188 pp.
63. Книги Ветхого Завета в переводе П.А. Юнгера. Учительные книги. М.: Издательство Московской Патриархии Русской Православной Церкви; 2012: 891 с.

64. Manchikanti L., Giordano J., Fellows B., Hirsch J. A placebo and nocebo in interventional pain management: a friend or a foe – or simply foes? *Pain Physician*. 2011; 14 (2): E157–75.
65. Gaddum J.H. Therapeutic trials on man (chapter). In: Pharmacology. London: Oxford University Press; 1940: 378–83.
66. 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>.
67. Susser M., Stein Z. Eras in epidemiology: the evolution of ideas. New York: Oxford University Press; 2009: 368 pp.
68. Carter A.J. Myths and mandrakes. *J R Soc Med*. 2003; 96 (3): 144–7. <https://doi.org/10.1258/jrsm.96.3.144>.
69. Kremers E., Urdang G. The history of pharmacy. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1940. Repr. ed. Madison: American Institute of the History of Pharmacy; 1986: 556 pp.
70. Estes J.W. The medical skills of ancient Egypt. Science History Publications. Canton Massachusetts. 1989. Revised, subsequent ed. 1993: 198 pp.
71. Ahrens W., Pigeot I. Handbook of epidemiology. 2<sup>nd</sup> ed. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer; 2014: 2498 pp.
72. Houston W.R. The doctor himself as a therapeutic agent. *Ann Intern Med*. 1938; 11 (8): 1416–25. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-11-8-1416>.
73. Shapiro A.K. Factors contributing to the placebo effect. *Am J Psychother*. 1964; 18 (Suppl. 1): 73–88. <https://doi.org/10.1176/appi.psychotherapy.1964.18.s1.73>.
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. Котеров А.Н., Никольский А.В. Адаптация к облучению *in vivo*. Радиационная биология. Радиоэкология. 1999; 39 (6): 648–62.
76. Ильин Л.А. (ред.) Радиационная медицина. В 4 т. Т. I. Теоретические основы радиационной медицины. М.: АТ; 2004: 992 с.
77. Lombardi G., Ziemann E., Banfi G. Whole-body cryotherapy in athletes: from therapy to stimulation. an updated review of the literature. *Front Physiol*. 2017; 8: 258. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00258>.
78. Preiser J.C., Ichai C., Groeneveld A.B.J. Successive phases of the metabolic response to stress. In: Preiser J.C. (Ed.) The stress response of critical illness: metabolic and hormonal aspects. Cham etc.: Springer; 2016: 6–18.
79. 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).
80. Sigerist H.E. A history of medicine. Vol. 1. New York: Oxford University Press; 1951: 564 pp. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(52\)80021-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(52)80021-6).
81. Jackson M. (Ed.) The Oxford handbook of the history of medicine. Oxford University Press; 2015: 896 pp. URL: <https://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199546497.001.0001/oxfordhb-9780199546497> (дата обращения 19.10.2021).
82. Монтень М. Опыты. В 3 кн. Кн. 1 и 2. 2-е изд. М.: Наука; 1979: 704 с.
83. Mayer D. Essential evidence-based medicine. 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge University Press; 2010: 442 pp. URL: <https://www.yumpu.com/en/document/read/56834431/dan-mayer-essential-evidence-based-medicine> (дата обращения 19.10.2021).
84. Hrobjartsson A., Gotzsche P.C. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 1: CD003974. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003974.pub3>.
85. Bergmann J.F., Chassany O., Gandiol J., et al. A randomised clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain. *Clin Trials Metaanal*. 1994; 29 (1): 41–7.
86. 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>.
87. Scott J., Huskisson E.C. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976; 2 (2): 175–84.
88. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63 (S11): S240–52. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>.
89. The evolution of the clinical trials process – a brief history lesson. International Psoriasis Council (IPC). URL: <https://www.slideshare.net/Pradeepben84/the-evolution-of-the-clinical-trials-process-a-brief-history-lesson> (дата обращения 19.10.2021).
90. Collier R. Legumes, lemons and streptomycin: a short history of the clinical trial. *CMAJ*. 2009; 180 (1): 23–4. <https://doi.org/10.1503/cmaj.081879>.
91. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res*. 2010; 1 (1): 6–10.
92. Cingi C., Muluk N.B. Quick guide to good clinical practice: how to meet international quality. Springer; 2017: 255 pp. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-44344-7>.
93. Nellhaus E.M., Davies T.H. Evolution of clinical trials throughout history. *Marshall J Med*. 2017; 3 (1, Article 9): 41–8. <http://dx.doi.org/10.18590/mjm.2017.vol3.iss1.9>.
94. Fregni F., Illigens B.M.W. (Eds.) Critical thinking in clinical research: applied theory and practice using case studies. New York: Oxford University Press; 2018: 536 pp.
95. 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>.
96. Haygarth J. Of the imagination, as a cause and as a cure of disorders of the body; exemplified by fictitious tractors, and epidemical convulsions. Bath: Crutwell; 1801.
97. Bull J.P. A study of the history and principles of clinical therapeutic trials. M.D. thesis, University of Cambridge; 1951: 80 pp. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/bull-19511.pdf> (дата обращения 19.10.2021).
98. Bull J.P. The historical development of clinical therapeutic trials. *J Chronic Dis*. 1959; 10 (3): 218–48. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(59\)90004-9](https://doi.org/10.1016/0021-9681(59)90004-9).
99. Trohler U. Quantification in British medicine and surgery, 1750–1830 with special reference to its introduction into therapeutics. PhD thesis. University of London; 1978: 552 pp. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/trohler-1978.pdf> (дата обращения 19.10.2021).
100. Trohler U. The introduction of numerical methods to assess the effects of medical interventions during the 18<sup>th</sup> century: a brief history. *J R Soc Med*. 2011; 104 (11): 465–674. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.11k025>.
101. 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 19.10.2021).
102. Mirza R.D., Punja S., Vohra S., Guyatt G. The history and development of N-of-1 trials. *J R Soc Med*. 2017; 110 (8): 330–40. <https://doi.org/10.1177/0141076817721131>.
103. 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>.
104. Gallin J.I., Ognibene F.P. (Eds.) Principles and practice of clinical research. 3<sup>rd</sup> ed. Elsevier: Academic Press; 2018: 806 pp.
105. Cullen W. Cullen clinical lectures 1772–3. Edinburgh: RCPE Manuscript, Cullen; 1772: 218–9. URL: <https://www.jameslindlibrary.org/cullen-w-1772/> (дата обращения 19.10.2021).
106. Sutherland A. Attempts to revive ancient medical doctrines. London: A. Millar; 1763: 366 pp.
107. Beecher H.K. The powerful placebo. *J Am Med Assoc*. 1955; 159 (17): 1602–6. <https://doi.org/10.1001/jama.1955.02960340022006>.

108. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019; 64 (4): 5–17. [https://doi.org/10.12737/article\\_5d1adb25725023.14868717](https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717).
109. Gaddum J.H. Walter Ernest Dixon memorial lecture. Clinical pharmacology. *Proc Roy Soc Med*. 1954; 47 (3): 195–204.
110. Словарь медицинских терминов online. URL: <https://medicinskieterminy.slovaronline.com/> (дата обращения 19.10.2021).
111. Quincy J. Lexicon, physico medicum, or a new medical dictionary. 10<sup>th</sup> ed. London: A. Bell; 1787.
112. Исходя из [10]: Hooper R. Quincy's Lexicon-Medicum. London: Longman [etc.] 1811. Исходя из [20]: Quincy J. Quincy's Lexicon-Medicum. A new medical dictionary. Revised by R. Hooper. London; 1811.
113. Fox J., Bradley R. A new medical dictionary. London: Darton & Harvey; 1803.
114. Harriman P.L. The new dictionary of psychology. New York: Philosophical Library; 1947: 364 pp.
115. Taber G.W. Taber's digest of medical terms. Philadelphia: F.A. Davis Co.; 1937: 586 pp.
116. Justman S. Imagination's trickery: the discovery of the placebo effect. *J Hist Soc*. 2010; 10 (1): 57–73.

## REFERENCES:

1. Avxentyeva M.V. A controlled trial in medicine. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2011; 3: 88–93 (in Russ.).
2. Piantadosi S. Clinical trials: a methodologic perspective. 2<sup>nd</sup> ed. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2005: 687 pp.
3. Grunbaum A. The placebo concept in medicine and psychiatry. *Psychol Med*. 1986; 16 (1): 19–38. <https://doi.org/10.1017/s0033291700002506>.
4. Porta M. (Ed.) A dictionary of epidemiology. New York: Oxford University Press; 2014: 344 pp.
5. Last J.M. (Ed.) A Dictionary of epidemiology. 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 2001: 196 pp.
6. Melikhov O.G. Clinical researches. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow: Atmosfera; 2013: 200 pp. (in Russ.).
7. Benedetti F., Enck P., Frisaldi E., Schedlowski M. (Eds.) Placebo. Heidelberg etc.: Springer; 2014: 311 pp.
8. Kulkarni K., Harrison J., Baguneid M., Prendergast B. (Eds.) Oxford handbook of key clinical evidence. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford: Oxford University Press; 2016: 949 pp.
9. Kerr C.E., Milne I., Kaptchuk T.J. William Cullen and a missing mind-body link in the early history of placebos. *J R Soc Med*. 2008; 101 (2): 89–92. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2007.071005>.
10. Shapiro A.K. A historic and heuristic definition of the placebo. *Psychiatry*. 1964; 27: 52–8. <https://doi.org/10.1080/00332747.1964.11023375>.
11. Louhiala P., Hemila H., Puustinen R. Impure placebo is a useless concept. *Theor Med Bioeth*. 2015; 36 (4): 279–89. <https://doi.org/10.1007/s11017-015-9336-6>.
12. Pepper O.H.P. A note to the placebo. *Am J Pharm*. 1945; 117: 409–12.
13. Shapiro A.K. The placebo effect in the history of medical treatment: implications for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 1959; 116: 298–304. <https://doi.org/10.1176/ajp.116.4.298>.
14. Shapiro A.K. A contribution to a history of the placebo effect. *Behav Sci*. 1960; 5 (2): 109–35. <https://doi.org/10.1002/bs.3830050202>.
15. Shapiro A.K. Semantics of the placebo. *Psychiatr Q*. 1968; 42 (4): 653–95. <https://doi.org/10.1007/BF01564309>.
16. Shapiro A.K.L., Morris A. The placebo effect in medical and psychological therapies. In: Garfield S.L., Bergin A.E. (Eds.) Handbook of psychotherapy and behavior change. New York: Wiley; 1978: 369–410.
17. Shapiro A.K., Struening E.L., Shapiro E. The reliability and validity of a placebo test. *J Psychiatr Res*. 1979; 15 (4): 253–90. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(79\)90016-5](https://doi.org/10.1016/0022-3956(79)90016-5).
18. Shapiro A.K., Shapiro E. The powerful placebo: from ancient priest to modern physician. Johns Hopkins University Press; 1997: 296 pp.
19. Kaptchuk T.J. Powerful placebo: the dark side of the randomised controlled trial. *Lancet*. 1998; 351 (9117): 1722–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)10111-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)10111-8).
20. De Craen A.J., Kaptchuk T.J., Tijssen J.G., Kleijnen J. Placebos and placebo effects in medicine: historical overview. *J R Soc Med*. 1999; 92 (10): 511–5. <https://doi.org/10.1177/014107689909201005>.
21. Blanz M. Placebos: aspects in medical history and approaches to definition. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1991; 59 (9): 361–70 (in German). <https://doi.org/10.1055/s-2007-1000710>.
22. Aronson J.K. (Ed.) Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 15<sup>th</sup> ed. Amsterdam, Boston: Elsevier B.V.; 2006: 4192 pp.
23. Baksheev V.I., Kolomoets N.M., Kostycheva T.V. Alternative medicine. Past, present and future. Part 3. *Klinicheskaya meditsina / Clinical Medicine*. 2010; 88 (1): 67–71 (in Russ.).
24. Briko N.I., Polibin R.V., Mindlina A.Ya. Clinical epidemiology: history of formation and development prospects. *Medical Almanac*. 2012; 3: 28–31 (in Russ.).
25. Petrenko A. Many a little makes a mickle: how the components of a clinical study are connected. Available at: <https://biomolecula.ru/articles/s-miru-po-nitke-kak-soedinilis-komponenty-klinicheskogo-issledovaniya> (in Russ.) (accessed 19.10.2021).
26. World history of clinical research. Clinical-Trial.ru. Clinical studies in the Russian Federation. *Research Center*. 2007. Available at: <http://clinical-trials.ru/8.html> (in Russ.) (accessed 19.10.2021).
27. Vasilenko V.V. The background of the dummy. *Russkii meditsinskiy zhurnal / Russian Medical Journal*. 2012; 20: 1058–61. Available at: [https://www.rmj.ru/articles/istoriya\\_meditsiny/Predystoriya\\_pustyshki/](https://www.rmj.ru/articles/istoriya_meditsiny/Predystoriya_pustyshki/) (in Russ.) (accessed 19.10.2021).
28. Motherby G. A new medical dictionary or general repository of physics. 2<sup>nd</sup> ed. London: J. Johnson; 1785.
29. Castiglioni A. A history of medicine. Transl. from Italian by E.B. Krumbhaar. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Alfred A. Knopf; 1947: 646 pp. (Originally published as Storia Della Medicina. Milan: Casa.)
30. Murray J.A.H., Bradley H., Craigie W.A. (Eds.) The Oxford English dictionary: new English dictionary on historical principles. Oxford: Clarendon Press; 1933.
31. Finniss D.G. Placebo effects: historical and modern evaluation. *Int Rev Neurobiol*. 2018; 139: 1–27. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.07.010>.
32. Jilch S., Sel R., Shariat S.F. Medical practice and placebo response: an inseparable bond? *Wien Klin Wochenschr*. 2020; 132 (9–10): 228–31. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01626-9>.
33. De Campos G.C. Placebo effect in osteoarthritis: why not use it to our advantage? *World J Orthop*. 2015; 6 (5): 416–20. <https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i5.416>.
34. Jutte R. The early history of the placebo. *Complement Ther Med*. 2013; 21 (2): 94–7. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2012.06.002>.
35. Walach H. Placebo controls: historical, methodological and general aspects. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2011; 366 (1572): 1870–8. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0401>.
36. Oberbaum M., Lysy J., Gropp C. From Nebuchadnezzar to the randomized controlled trial – milestones in the development of clinical research. *Harefuah*. 2011; 150 (8): 668–71, 686 (in Hebrew).
37. Czerniak E., Davidson M. Placebo, a historical perspective. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22 (11): 770–4. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.04.003>.

38. Macedo A., Farre M., Banos J.E. Placebo effect and placebos: what are we talking about? Some conceptual and historical considerations. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 59 (4): 337–42. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0612-4>.
39. Gensini G.F., Conti A.A., Conti A. Past and present of 'What will Please the Lord': an updated history of the concept of placebo. *Minerva Med.* 2005; 96 (2): 121–4.
40. Cherepakhina L.P., Kuretz A.A., Shevchuk Ye.V. Placebo: the history of the appearance of the term. The place of placebo in the modern therapy (literature review). *Biomedical and Biosocial Anthropology (Vinnytsya).* 2016; (26): 208–11 (in Russ.).
41. Louhiala P. Placebo effects: the meaning of care in medicine. Springer; 2020: 133 pp. Available at: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-27329-3> (accessed 19.10.2021).
42. Lemoine P. The placebo mystery or neurobiology of the soul. *Bull Acad Natl Med.* 2011; 195 (7): 1465–76 (in French).
43. Pozgain I., Pozgain Z., Degmecic D. Placebo and nocebo effect: a mini-review. *Psychiatr Danub.* 2014; 26 (2): 100–7.
44. Pacheco-Lopez G., Engler H., Niemi M.B., Schedlowski M. Expectations and associations that heal: immunomodulatory placebo effects and its neurobiology. *Brain Behav Immun.* 2006; 20 (5): 430–46. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.05.003>.
45. Talantov P. O.05. Evidence-based medicine from magic to the quest for immortality. Moscow: Act Corpus; 2019: 769 pp. (in Russ.).
46. 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 farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021; 14 (1): 72–98 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.059>.
47. 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 farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021; 14 (3): 423–44 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.062>.
48. 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. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021; 14 (4): 593–631. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.091>.
49. Kaptchuk T.J. Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bull Hist Med.* 1998; 72 (3): 389–433. <https://doi.org/10.1353/bhm.1998.0159>.
50. Kaptchuk T.J. Early use of blind assessment in a homeopathic scientific experiment. *JLL Bulletin.* 2004. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/articles/early-use-of-blind-assessment-in-a-homeopathic-scientific-experiment/> (accessed 19.10.2021).
51. 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).
52. Finniss D.G., Kaptchuk T.J., Miller F., Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet.* 2010; 375 (9715): 686–95. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61706-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2).
53. Kaptchuk T.J. A brief history of the evolution of methods to control of observer biases in tests of treatments. *JLL Bulletin.* 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 19.10.2021).
54. Harvard Medical School. Blavatnik Institute Global Health & Social Medicine. Ted Jack Kaptchuk, Professor of Medicine. Available at: <https://ghsm.hms.harvard.edu/faculty-staff/ted-jack-kaptchuk> (accessed 19.10.2021).
55. Kaptchuk T.J., Miller F.G. Placebo effects in medicine. *N Engl J Med.* 2015; 373 (1): 8–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1504023>.
56. Aronson J. When I use a word... Please, please me. *Brit Med J.* 1999; 318 (7185): 716. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7185.716>.
57. Smith J.C. Pseudoscience and extraordinary claims of the paranormal: a critical thinker's toolkit. 1<sup>st</sup> ed. Wiley-Blackwell; 2009: 430 pp.
58. Webster's new international dictionary of the English language. 2<sup>nd</sup> ed. Springfield, Mass.: G. ec. Merriam Co.; 1940.
59. The Oxford English Dictionary. New York and Oxford: Oxford University Press; 1933: 866 pp.
60. Jacobs B. Biblical origins of placebo. *J R Soc Med.* 2000; 93 (4): 213–4. <https://doi.org/10.1177/014107680009300419>.
61. Fokin A. The theory of "inspired translation" and its criticism by St Jerome of Stridon. *Christian Reading.* 2019; 4: 77–98 (in Russ.). <https://doi.org/10.24411/1814-5574-2019-10068>.
62. Moerman D. Meaning, medicine and the "placebo effect". Cambridge: Cambridge University Press; 2002: 188 pp.
63. Books of the Old Testament translated by P.A. Yungarov. Educational Books. Moscow: Publishing House of the Moscow Patriarchate of the Russian Orthodox Church; 2012: 891 pp. (in Russ.).
64. Manchikanti L., Giordano J., Fellows B., Hirsch J. A placebo and nocebo in interventional pain management: a friend or a foe – or simply foes? *Pain Physician.* 2011; 14 (2): E157–75.
65. Gaddum J.H. Therapeutic trials on man (chapter). In: Pharmacology. London: Oxford University Press; 1940: 378–83.
66. 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>.
67. Susser M., Stein Z. Eras in epidemiology: the evolution of ideas. New York: Oxford University Press; 2009: 368 pp.
68. Carter A.J. Myths and mandrakes. *J R Soc Med.* 2003; 96 (3): 144–7. <https://doi.org/10.1258/jrsm.96.3.144>.
69. Kremers E., Urdang G. The history of pharmacy. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1940. Repr. ed. Madison: American Institute of the History of Pharmacy; 1986: 556 pp.
70. Estes J.W. The medical skills of ancient Egypt. Science History Publications. Canton Massachusetts. 1989. Revised, subsequent ed. 1993: 198 pp.
71. Ahrens W., Pigeot I. Handbook of epidemiology. 2<sup>nd</sup> ed. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer; 2014: 2498 pp.
72. Houston W.R. The doctor himself as a therapeutic agent. *Ann Intern Med.* 1938; 11 (8): 1416–25. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-11-8-1416>.
73. Shapiro A.K. Factors contributing to the placebo effect. *Am J Psychother.* 1964; 18 (Suppl. 1): 73–88. <https://doi.org/10.1176/appi.psychotherapy.1964.18.s1.73>.
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. Koterov A.N., Nikol'sky A.V. Adaptation to irradiation *in vivo*. *Radiation Biology. Radioecology.* 1999; 39 (6): 648–62 (in Russ.).
76. Il'yin L.A. (Ed.) Radiation medicine. In 4 vol. Vol. 1. Theoretical foundations of radiation medicine. Moscow: AT; 2004: 992 pp. (in Russ.).
77. Lombardi G., Ziemann E., Banfi G. Whole-body cryotherapy in athletes: from therapy to stimulation. an updated review of the literature. *Front Physiol.* 2017; 8: 258. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00258>.
78. Preiser J.C., Ichai C., Groeneveld A.B.J. Successive phases of the metabolic response to stress. In: Preiser J.C. (Ed.) The stress response of critical illness: metabolic and hormonal aspects. Cham etc.: Springer; 2016: 6–18.

79. 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).
80. Sigerist H.E. A history of medicine. Vol. 1. New York: Oxford University Press; 1951: 564 pp. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(52\)80021-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(52)80021-6).
81. Jackson M. (Ed.) The Oxford handbook of the history of medicine. Oxford University Press; 2015: 896 pp. Available at: <https://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199546497.001.0001/oxfordhb-9780199546497> (accessed 19.10.2021).
82. De Montaigne M. The complete essays. Stanford University Press; 1958: 908 pp.
83. Mayer D. Essential evidence-based medicine. 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge University Press; 2010: 442 pp. Available at: <https://www.yumpu.com/en/document/read/56834431/dan-mayer-essential-evidence-based-medicine> (accessed 19.10.2021).
84. Hrobjartsson A., Gotzsche P.C. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 1: CD003974. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003974.pub3>.
85. Bergmann J.F., Chassany O., Gandiol J., et al. A randomised clinical trial of the effect of informed consent on the analgesic activity of placebo and naproxen in cancer pain. *Clin Trials Metaanal*. 1994; 29 (1): 41–7.
86. 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>.
87. Scott J., Huskisson E.C. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976; 2 (2): 175–84.
88. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63 (S11): S240–52. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>.
89. The evolution of the clinical trials process – a brief history lesson. International Psoriasis Council (IPC). Available at: <https://www.slideshare.net/Pradeepben84/the-evolution-of-the-clinical-trials-process-a-brief-history-lesson> (accessed 19.10.2021).
90. Collier R. Legumes, lemons and streptomycin: a short history of the clinical trial. *CMAJ*. 2009; 180 (1): 23–4. <https://doi.org/10.1503/cmaj.081879>.
91. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res*. 2010; 1 (1): 6–10.
92. Cingi C., Muluk N.B. Quick guide to good clinical practice: how to meet international quality. Springer; 2017: 255 pp. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-44344-7>.
93. Nellhaus E.M., Davies T.H. Evolution of clinical trials throughout history. *Marshall J Med*. 2017; 3 (1, Article 9): 41–8. <http://dx.doi.org/10.18590/mjm.2017.vol3.iss1.9>.
94. Fregni F., Illigens B.M.W. (Eds.) Critical thinking in clinical research: applied theory and practice using case studies. New York: Oxford University Press; 2018: 536 pp.
95. 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>.
96. Haygarth J. Of the imagination, as a cause and as a cure of disorders of the body; exemplified by fictitious tractors, and epidemical convulsions. Bath: Crutwell; 1801.
97. 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-19511.pdf> (accessed 19.10.2021).
98. Bull J.P. The historical development of clinical therapeutic trials. *J Chronic Dis*. 1959; 10 (3): 218–48. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(59\)90004-9](https://doi.org/10.1016/0021-9681(59)90004-9).
99. Trohler U. Quantification in British medicine and surgery, 1750–1830 with special reference to its introduction into therapeutics. PhD thesis. University of London; 1978: 552 pp. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/wp-data/uploads/2014/05/trohler-1978.pdf> (accessed 19.10.2021).
100. Trohler U. The introduction of numerical methods to assess the effects of medical interventions during the 18th century: a brief history. *J R Soc Med*. 2011; 104 (11): 465–674. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2011.11k025>.
101. 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 19.10.2021).
102. Mirza R.D., Punja S., Vohra S., Guyatt G. The history and development of N-of-1 trials. *J R Soc Med*. 2017; 110 (8): 330–40. <https://doi.org/10.1177/0141076817721131>.
103. 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>.
104. Gallin J.L., Ognibene F.P. (Eds.) Principles and practice of clinical research. 3<sup>rd</sup> ed. Elsevier: Academic Press; 2018: 806 pp.
105. Cullen W. Cullen clinical lectures 1772–3. Edinburgh: RCPE Manuscript, Cullen; 1772: 218–9. Available at: <https://www.jameslindlibrary.org/cullen-w-1772/> (accessed 19.10.2021).
106. Sutherland A. Attempts to revive ancient medical doctrines. London: A. Millar; 1763: 366 pp.
107. Beecher H.K. The powerful placebo. *J Am Med Assoc*. 1955; 159 (17): 1602–6. <https://doi.org/10.1001/jama.1955.02960340022006>.
108. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., et al. Strength of association. Report 1. Graduations of relative risk. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019; 64 (4): 5–17 (in Russ.). [https://doi.org/10.12737/article\\_5d1adb25725023.14868717](https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717).
109. Gaddum J.H. Walter Ernest Dixon memorial lecture. Clinical pharmacology. *Proc Roy Soc Med*. 1954; 47 (3): 195–204.
110. Dictionary of medical terms online. Available at: <https://medicinskije-terminy.slovaronline.com/> (in Russ.) (accessed 19.10.2021).
111. Quincy J. Lexicon, physico medicum, or a new medical dictionary. 10<sup>th</sup> ed. London: A. Bell; 1787.
112. According to [10]: Hooper R. Quincy’s Lexicon-Medicum. London: Longman [etc.] 1811. According to [20]: Quincy J. Quincy’s Lexicon-Medicum. A new medical dictionary. Revised by R. Hooper. London; 1811.
113. Fox J., Bradley R. A new medical dictionary. London: Darton & Harvey; 1803.
114. Harriman P.L. The new dictionary of psychology. New York: Philosophical Library; 1947: 364 pp.
115. Taber G.W. Taber’s digest of medical terms. Philadelphia: F.A. Davis Co.; 1937: 586 pp.
116. Justman S. Imagination’s trickery: the discovery of the placebo effect. *J Hist Soc*. 2010; 10 (1): 57–73.

#### Сведения об авторе

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

#### About the author

Aleksey N. Koterov – Dr. Biol. Sc., Head of Laboratory, Department of Radiation Epidemiology, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Federal Medical Biological Agency (Moscow, Russia). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-8700-7624>; RSCI SPIN-code: 1493-2530. E-mail: [govorilga@inbox.ru](mailto:govorilga@inbox.ru).