

МЕТОДОЛОГИЯ
НАУЧНОГО ПОИСКА

УДК 167:61:573.01

КРИТЕРИИ ПРИЧИННОСТИ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ
ДИСЦИПЛИНАХ: ИСТОРИЯ, СУЩНОСТЬ И РАДИАЦИОННЫЙ АСПЕКТ.
СООБЩЕНИЕ 4, ЧАСТЬ 1: КРИТЕРИИ ПОСЛЕ ХИЛЛА
И ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ[#]

© 2022 г. А. Н. Котеров^{1,*}, Л. Н. Ушенкова¹

¹ ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

*E-mail: govovilga@inbox.ru

Поступила в редакцию 10.03.2021 г.

После доработки 10.09.2021 г.

Принята к публикации 22.12.2021 г.

Часть 1 Сообщения 4 посвящена развитию и модификациям критериев причинности после А.В. Хилла (1965). Рассмотрены критерии из считающегося первым для эпидемиологии современного типа пособия В. MacMahon и соавт. (1970–1996) и обнаружено, что, несмотря на частое упоминание этого источника применительно к теме, ничего нового названные исследователи не предложили. Похожая ситуация выявилась с критериями М. Susser: три обязательных пункта этого автора “Ассоциация” (или “Вероятность” причинности), “Временной порядок” и “Направление эффекта” тривиальны, а еще два особых критерия, являющихся развитием “Poregrian Epidemiology”, “Жизнеспособность” гипотезы при ее проверке разными методами (вошло уточнение в критерий Хилла “Постоянство ассоциации”) и “Прогностическая эффективность” гипотезы являются более теоретическими и малоприменимы для практики эпидемиологии и здравоохранения. Эти же ограничения относятся и к аналогичным “Poregrian” критериям D.L. Weed “Предсказуемость” и “Тестируемость” причинной гипотезы.

Универсальные постулаты А.S. Evans для инфекционных и неинфекционных патологий, хотя и могут считаться исчерпывающими, вследствие, вероятно, сложности комплекса из 10 пунктов, так и не вошли в практику ни эпидемиологии, ни какой-либо иной дисциплины, кроме сферы инфекционных патологий. Наиболее важными представляются малоизвестные критерии Р. Cole (1997) для медицинской и судебной практики. Три части подходов, основанных на критериях Хилла, важные тем, что они идут от единственного эпидемиологического исследования через цикл таковых (включе с интеграцией данных из иных медико-биологических дисциплин) до основанных вновь на критериях Хилла способах оценки индивидуальной причинности эффекта. Эти построения дополняют более раннее руководство из R.E. Gots (1986) по установлению вероятностной персональной причинности. Рассмотрены причинные критерии и сводки руководящих принципов для экологических дисциплин (экология биоты, экоэпидемиология и экотоксикология человека). Для полной, по всей видимости, сводки источников (1979–2020) выявилось тотальное доминирование индуктивных причинных критериев, как исходных, так и в модификациях, и с дополнениями. Обнаружены адаптации всех известных каузальных схем, основанных на руководящих принципах, начиная от постулатов Генле–Коха до критериев А.В. Хилла и М. Susser, в том числе в международных программах и в практике U.S. Environmental Protection Agency. В рамках программы ВОЗ и иных организаций по химической безопасности (IPCS) критерии Хилла применяются для оценки причинности в опытах на животных для последующей экстраполяции на человека. Данные по оценке причинности эффектов в экологии, экоэпидемиологии и экотоксикологии, вклуче с использованием критериев Хилла для экспериментов на животных, представляют значительную актуальность не только для радиационной экологии, но и для радиобиологии.

Ключевые слова: критерии причинности, критерии А.В. Хилла, критерии М. Susser, критерии D.L. Weed, постулаты А.S. Evans, критерии Р. Cole, экологические критерии

DOI: 10.31857/S0869803122020047

Цикл наших сообщений (всего четыре; два из нескольких частей), вместе с сопутствующими

[#] Публикуется в авторской редакции.

статьями-преамбулами (всего пять), посвящен истории появления, разработке, использованию, актуальности и ограничениям критериев причинности [1–9]. Каковы же истоки данной темы,

важной для медико-биологических дисциплин, но мало раскрытой в отечественной литературе по эпидемиологии и доказательной медицине?

Истоки следующие. Чтобы подтверждать истинность ассоциации, вслед за постулатами Генле–Коха 19-го века для инфекционных заболеваний [2], в 1950–1970-х годах в эпидемиологии (преимущественно обсервационная дисциплина, использующая индуктивный подход [9]) был разработан ряд “мер предосторожности” (“precautions”), пунктов (“points”) – положений (“view-points”) – руководящих принципов (“guidelines”) – мнений (“judgments”) – критериев (“criteria”) – постулатов (“postulate”) и др. (перечисленное по сути синонимы; источники см. в [1–3, 5, 6, 8]) для оценки причинности хронических, неинфекционных патологий. Наиболее известны девять критериев причинности Хилла [10], восемь из которых этот авторитетный английский статистик в области медицины только собрал воедино, взяв у других авторов [2]. Тем не менее теперь критерии причинности в эпидемиологии разных направлений называются почти всегда “критериями Хилла” или “руководящими принципами Хилла” [2, 3, 5–8]*.

Наши публикации по каузальности в медицине и эпидемиологии, а также по методам оценки истинности ассоциаций в обсервационных дисциплинах как таковых, основаны на очень обширном материале. Ранее нами указывалось [3, 5, 6, 8] на использование сотен оригиналов работ, посвященных проблеме причинности начиная с 1950-х гг., равно как более 40 западных пособий по эпидемиологии (преимущественно последнего десятилетия), статистике в медико-биологических дисциплинах, а также по канцерогенезу, на многие сотни и даже тысячи страниц (“Oxford”, “Cambridge”, “Springer”, “Elsevier” и др.; целый ряд – 2018 и 2019 гг.). Около 30 сходных западных пособий отражают проблему причинности для иных дисциплин – статистике и эпидемиологии

* Подробно история разработки причинных критериев до А.В. Хилла (1965 [10]), вкпе со всеми персоналиями, изложена в Сообщении 2 [2]. С мемориальной подборкой из фото американских авторов 1950–1960-х гг., на деле предложивших восемь из девяти “критериев Хилла” (до самого британца А.В. Хилла), можно ознакомиться на хостинге графических файлов по адресу <https://hkar.ru/13tXV>. Один из авторов с мемориала, Яacob Yerushalmy, должен быть добавлен к “диссидентам”, отрицавшим связь между курением и учащением рака легкого. В Сообщении 2 нами были названы шесть таких персоналий: статистики R.A. Fisher и J. Neyman, эпидемиолог и статистик J. Berkson, два президента Онкологического общества США C.S. Cameron и C.S. Little, а также известный исследователь стресса H. Selye [2]. Оказалось, что этим же отметился (отрицал связь до самой смерти в 1973 г. [11]) и один из создателей критериев причинности J. Yerushalmy [11–14] (опять курильщик [11]). Более того, указывалось на финансирование его как консультанта табачными компаниями [11]. Ранее данный момент нами был упущен [2].

(так) в экологии, экономике, социологии, юриспруденции и психологии. Также около 30 пособий по эпидемиологии, доказательной медицине и клиническим испытаниям являлись русскоязычными или переводными.

Применительно к теме о критериях причинности и, шире, о доказательствах каузальности, было проанализировано все, что возможно. Поэтому, вероятно, аспекты по каждому критерию были изложены достаточно исчерпывающе. Это касается как наших обзоров, посвященных конкретным критериям [3–7], так и объединяющему все критерии Сообщению 3, в его двух частях [8, 9]. Настоящее Сообщение 4, вероятно в трех частях, посвящено оставшимся пока без подробного освещения (имелись только относительно краткие упоминания в предыдущих работах [1–9]) следующим проблемам:

1) количественным и качественным модификациям и дополнениям критериев Хилла авторами “после Хилла”. Таковые выполнены (или предполагается, что выполнены) немногими, но авторитетными в области эпидемиологии исследователями. Забегая вперед, следует сказать, что многие предложения в плане практического использования остались как бы втуне, хотя весьма известны в плане теории;

2) попыткам выработать градации значимости тех или иных критериев, определить их весомость, равно как выполнить их ранговую рубрификацию с позиции научной философии (концептуально) или в плане специальных отражений доказательности;

3) критике методов оценки причинности, основанных на критериях и руководящих принципах, равно как вопросу о том, насколько она обоснована и, главное, конструктивна в практическом плане;

4) чрезвычайной широте использования критериев Хилла в той или иной форме в самых разных дисциплинах и самыми разными международными и имеющими международный авторитет организациями, разрабатывающими рекомендации по “Весу свидетельств” – Weight of Evidence (WoE) [15], оценивающим риски и принимающими решения в области здравоохранения и безопасности населения. И это притом, что ряд авторитетов (например, K. Rothman, S. Greenland [16–22], равно как “чистые” философы науки [23–26] и около того [27]) вовсе отрицают значение индуктивного принципа и, соответственно, критериев причинности для доказательности в эпидемиологии и медицине;

5) другим методологиям оценки причинности, основанным не на критериях (“руководящих принципах”, “пунктах” и т.д.), а на иных моделях (“causal diagram”, “causal graph” и пр.) [18, 28–35]. В нашу задачу не входит подробное рассмотрение этих, как правило, статистических, математиче-

ских и графических подходов, которые, судя по всему, применяются нечасто. Но кратко ознакомиться с ними – целесообразно.

Широта *практического* использования критериев, вкупе с параллельной *теоретической* критикой, вовсе элиминирующей, порой, их значение, пока были изложены нами только фрагментарно.

Часть 1 настоящего сообщения посвящена первому пункту из вышеперечисленных.

МОДИФИКАЦИИ КРИТЕРИЕВ ПРИЧИННОСТИ ПОСЛЕ ХИЛЛА

Рассмотренный нами ранее [1–9] классический комплекс критериев Хилла включает девять пунктов именно в такой последовательности [10]:

- Сила связи (Strength of the association)
- Постоянство ассоциации (Consistency of the association)
- Специфичность ассоциации (Specificity of the association)
- Временная зависимость (Temporality)
- Биологический градиент (Biological gradient) или зависимость “доза–эффект”
- Биологическое правдоподобие (Biological plausibility)
- Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями (Coherence)
- Эксперимент (Experiment)
- Аналогия (Analogy).

В некоторых источниках встретились смелые утверждения, будто “после Хилла” (1965) [10] чуть не десятки авторов представили какие-то свои модификации критериев причинности. Так, в Weed D.L., 1988 [36], сказано не только про “предшественников” (predecessors; вошли авторы, рассмотренные нами в Сообщении 2 [2]), но и про “преемников” (successors) Хилла, причем в последнем случае приведены целых 19 публикаций и 10 авторов. Однако анализ этих работ показал, что на деле настоящих “последователей”, качественно модифицировавших или расширивших причинные критерии после 1965 г. [10], как пальцев на одной руке. Множество остальных источников оказались просто примерами использования критериев Хилла в том или ином исследовании, почти всегда в усеченном и перетасованном виде. В результате в публикации неоднократно цитированного нами ранее [2, 5, 6, 8] американского авторитета на стыке медико-биологических дисциплин, права, коммерции и политики, специалиста по причинным критериям [36–46], Douglas L. Weed, в 1988 г. [36] в качестве преемников Хилла правильно назывались только те немногие исследователи, построения которых мы и изложим ниже.

Равным образом, в уже рассматривавшейся нами в [2] лекции В. Clarke по философии медицины [47] также сказано о других примерах “мультифакториальных причинных схем”, “хотя [схема] Хилла была и остается наиболее цитируемой и используемой”. Анализ приведенных в [47] источников “до” и “после” вехи 1965 г. [10] вновь продемонстрировал, что некоторые более поздние работы не имеют отношения к вопросу, а другие являются только обзорами и обсуждениями, без собственных модификаций критериев. И опять в плане “преемников” все свелось к немногим известным авторам.

В сотнях прочих проанализированных публикаций на тему не нашлось столь смелых утверждений о множестве авторов причинных “принципов” или “критериев”; в лучшем случае упоминались (если вообще упоминались) все те же немногие персоналии. Поэтому представленный далее материал является, вероятно, в целом исчерпывающим.

КРИТЕРИИ BRIAN MACMAHON И THOMAS F. PUGH: 1970–1996

Первые в мире пособия по эпидемиологическим методам и эпидемиологии современного типа – В. MacMahon с соавторами

Названные авторы, собственно говоря, не ввели новых причинных критериев, а только осуществили усеменение известных с 1965 г. [10], как и великое множество других исследователей [38] (см. также в наших публикациях [2, 5, 6, 8, 9]). Но, учитывая высокий авторитет В. MacMahon как основателя эпидемиологических методов современного типа (т.е. для хронических патологий), равно как распространенность подобных утверждений в профильных источниках [48–52], пройти мимо показалось нецелесообразным.

В 1960 г. Brian MacMahon, Thomas F. Pugh и Johannes Ipsen опубликовали пособие ‘Epidemiologic Methods’ [53]. Все авторы представляли Harvard School of Public Health; США¹ (см. список примечаний после основного текста). Это пособие рассматривается как пионерское (оригиналы последующих цитат не приводятся; здесь и далее – перевод А.К.):

• “Конечно, он [В. MacMahon] был бесподобным (a peerless) эпидемиологом. Публикация в 1960 г. ‘Epidemiologic Methods’, первого учебника по современной эпидемиологии, подтверждает это признание” (2008) [48].

• “Вероятно, самым влиятельным учебником для новой послевоенной эпидемиологии хронических заболеваний были ‘Epidemiologic Methods’ Brian MacMahon, Thomas F. Pugh и Johannes Ipsen, впервые опубликованные в 1960 г. (2011) [49].

- “MacMahon (вместе с Ipsen и Pugh) запечатлел (imprinted) дисциплину [эпидемиологию хронических заболеваний] своими ‘Epidemiologic Methods’ 1960 г. (2015) [50].

- “Что касается методологии, достаточно помнить, что не имелось текста, специально посвященного эпидемиологическим методам, до 1960 г., когда была опубликована книга MacMahon и соавт. (1960)” (2015) [51].

- “Эту книгу — ‘Epidemiologic Methods’ — я изучал более, чем любую другую в те годы, формирующие мою эпидемиологическую карьеру, и я, возможно, изучал ее более серьезно, чем кто-либо другой” (2017) [52].

Последняя цитата — из публикации также весьма известного в мире эпидемиолога, Olli S. Miettinen (США), разработавшего, помимо прочего, концепции ‘confounding by indication’ и ‘confounding by contraindication’ в рамках ‘Temporal biases’ [5]. Однако в библиографической ссылке к любимому бестселлеру у O.S. Miettinen имеется ошибка [52]².

Итак, пособие MacMahon V. et al., 1960 [53] рассматривается как *первое по методам* современной эпидемиологии хронических заболеваний, сформировавшейся после Второй мировой войны, “когда с инфекционными патологиями в целом было покончено” [2, 63–65] (нынешние события выявили преждевременность утверждения). Разумеется, пособия по более ранней эпидемиологии, преимущественно инфекционных заболеваний, издавались как за рубежом [61, 66–69], так и в России [54, 70], за десятилетия до 1960 г., начиная с 1920–1930-х гг. и даже в 19 в.³

Как было указано в прим. 2, далее пособие MacMahon V. et al., 1960 г. [53] переиздавалось, причем соавторы MacMahon менялись⁴:

- 1970 г.: ‘Epidemiology: principles and methods’ (V. MacMahon и T.F. Pugh) [56];

- 1996 г.: ‘Epidemiology: principles and methods’; второе издание (V. MacMahon и D. Trichopoulos) [57];

- 1997 г.: То же самое, но под авторством только одного V. MacMahon [58].

Все эти издания, что уже отмечалось, были нам недоступны.

В первом издании пособия V. MacMahon с соавторами от 1960 г. не было критериев причинности

Считается (см. в [1, 2]), что первые полные сводки критериев причинности появились только в 1964 г. (пять положений в Сообщении Главного врача (Surgeon General) США о последствиях курения) [79] и в 1965 г. (девять пунктов из Hill A.V., 1965) [10]. Однако ранее, в 1950-х — на-

чале 1960-х гг., почти все эти критерии были сформулированы иными авторами, порой также в виде комплексов из 3–5 положений (см. в [2] и подстраничную сноску выше). Но, до 1964 г. и 1965 г., указанная концепция еще не вошла в мировую эпидемиологию. Поэтому в первом издании MacMahon V. et al., 1960 [53] о причинных критериях (causal inferences), судя по всему, никаких данных нет (не цитируются иными авторами), но есть *пять “географических” критериев*, которые могут подтверждать вывод о том, что тот или иной регион связан с заболеваниями. Конкретные данные из [53] реконструированы нами по работе Anderson D.O., 1967 [80], и более нигде не встретились⁵.

В историко-библиографическом исследовании Zhang F.F. et al., 2004 [61] проанализированы эпидемиологические методы и концепции применительно к пособиям по этому предмету за 20 в. Рассматривается, как там указано, ‘MacMahon & Pugh (first edition 1960; version reviewed 1970)’. В сводной таблице приведены данные для версии за 1970 г. [56], и сказано о “пяти причинных критериях в версии Хилла”: ‘five criteria to evaluate causal association’; ‘In the books of MacMahon & Pugh, Susser, and Lilienfeld & Lilienfeld, we essentially find different versions of Hill’s causal criteria’ [61].

Нам, как отмечалось, был недоступен ни один оригинал изданий 1960–1997 гг. [53, 56–58]. Но в пособии MacMahon V., Pugh T.F., 1970 [56] для критериев типа Хилла нами было обнаружено формально всего три таковых, а не пять. Поиск материала потребовал особого подхода⁶. Таким образом, в тематическом исследовании Zhang F.F. et al., 2004 [61] перепутаны критерии причинности и “географической” обусловленности; наличие ошибки как качественного, так и количественного (число критериев) характера (на это указывалось также в прим. 2). Аналогичная ошибка качественного характера имеется и в работе Lagiou P. et al., 2005 [62] (курсив наш): ‘Criteria for inferring causation from epidemiological investigations have been proposed, over the years, by several authors, including MacMahon et al., 1960’.

Три критерия причинности в пособиях V. MacMahon с соавторами от 1970 и от 1996 г.: ничего нового, кроме одного наименования

Результат нашей реконструкции текста (см. прим. 6) для пособия за 1970 г. [56] следующий. Формально выявлено три причинных критерия (далее приведены полные оригиналы, поскольку, как сказано, их трудно найти-реконструировать):

1) “*Временная зависимость*”: ‘Time sequence. For a relationship to be considered causal, the events that are considered causative must precede those thought to be effects. When the sequence of events cannot be

determined precisely (a frequent situation in chronic disease), at least the possibility of such a sequence must exist’.

2) “Сила ассоциации” + “Биологический градиент”: ‘*Strength of the association*. The stronger the association between two categories of events (for example, the higher the ratio of the incidence of K following A to the incidence of B without A), the more likely it is that the association is causal. If the suspected cause is a quantitative variable, the existence of a *dose-response relationship* – that is, an association in which the frequency of the effect increases as the exposure to the cause increases – is usually considered to favor a causal relationship, although even in a causal relationship, such an association may not exist over the entire range of exposures to the cause’.

3) “Биологическое правдоподобие”, хотя и относимое, как и некоторыми другими авторами (см. в [6, 9]), к “Согласованности с текущими фактами и теоретическими знаниями (*Coherence*)”: ‘*Consonance (созвучие) with existing knowledge*. Here some considerations come into play: a) A causal hypothesis based on epidemiologic evidence is supported by knowledge of a cellular or subcellular mechanism that makes it reasonable in the light of existing knowledge in relevant sciences. In the absence of this support, there should at least be the belief that such mechanisms are possible; б) Evidence that the distribution of the disease in populations follows the distribution of the supposed causal factor supports a causal hypothesis. Major discrepancies between the two patterns, not reconcilable in terms of other causal factors or explanations, tend to weaken a causal hypothesis’.

Оригинальным следует признать учет временного порядка в первом положении при наличии только *возможности* такового (в нашей публикации о “Временной зависимости” [5] данный момент и ссылка на [56] были упущены). Пункт ‘b’ из третьего положения – это скорее упомянутый критерий “Временная зависимость” или критерий М. Susser “Направление” (*Direction*) [85–91] (подробнее ниже). Термин “созвучие” (*consonance*) применительно к соответствующему критерию не встретился более нигде в сотнях источников.

Таким образом, на деле в позициях из MacMahon B., Pugh T.F., 1970 [56] есть пять критериев, включая один “не Хилла”. Но в вышеназванном исследовании Zhang F.F. et al., 2004 [61] в подобные тонкости не вникали (ничего не сказано), и явно спутали критерии причинности с упомянутыми пятью “географическими” принципами из первого издания от 1960 г. [53].

Только три причинных критерия имели место и в издании MacMahon B., Trichopoulos D., 1996 [57]. Они воспроизведены в обзоре Scheutz F., Poulsen S., 1999 [59], причем с акцентом, что “только три”, и что потому – “упрощенно”:

1) Причина должна быть перед заболеванием (‘The cause must come before the disease’).

2) Сила связи (‘The strength of the association’).

3) Согласованность с текущими знаниями (‘Concordance with current knowledge’).

То есть наша реконструкция критериев из издания 1970 г. [56] подтверждается изданием 1996 г. [57], хотя на включение зависимости “доза–эффект” и понятие “направление” в Scheutz F., Poulsen S., 1999 [59] внимание не обратили.

Кто заменил к 1996–1999 гг. термин ‘consonance’ (созвучие) на наименование ‘concordance’, используемое позже в комплексе модифицированных критериев Хилла экологическими организациями [92–94], сказать трудно. Применительно к причинности эффектов термин ‘concordance’ используется именно и только указанными организациями, причем в разных отнесениях [95].

Очевидно, что рассмотренное нами в рамках раздела неадекватно по значимости заявленному и затраченным усилиям. Никаких своих критериев В. MacMahon с соавторами не предложили. Но, как сказано, превозносящая конъюнктура в эпидемиологических источниках, постоянное мелькание этого исследователя в темах про причинность, заставили нас провести почти детективное библиографическое изыскание и уделить этому вопросу неоправданное внимание. По крайней мере, представленные выше данные на тему наиболее полны среди всех известных нам источников и расставляют все акценты.

КРИТЕРИИ M.W. SUSSER: 1973–1991

Кредо М. Susser – социальная эпидемиология и опора на цели здравоохранения

Mervyn Wilfred Susser (обычно просто – Mervyn Susser; 1921–2014) расценивается историком эпидемиологии А. Morabia [50] как один из трех ведущих исследователей, заложивших основы социально-ориентированной, нацеленной на общественное здравоохранение, эпидемиологии хронических заболеваний⁷. Остальные фигуры – это уже известный нам Brian MacMahon и Abraham Morris Lilienfeld (1920–1984)⁸ [50].

Согласно [50], А.М. Lilienfeld и В. MacMahon придерживались похожих представлений при формулировании причинно-следственной гипотезы для хронических патологий. Последнюю они основывали на триаде “Люди, место и время” и развивали двухэтапную стратегию исследования: создание гипотез на основе анализа статистики естественного движения населения, сопоставления данных по демографическим, географическим или хронологическим параметрам (вспомним пять “географических” критериев в MacMahon B. et al., 1960 [53]), и проверку гипотез

в аналитических исследованиях, особенно путем контроля над ситуацией [50] (т.е. по контрафактическому сценарию [7, 8]).

По мнению, вновь, А. Morabia [50], М. Susser, хотя и соглашался с двухэтапной стратегией, имел в виду иную причинно-следственную структуру, которую он изложил в лекциях 1966 г., будучи заведующим отделом эпидемиологии в Колумбийском университете Нью-Йорка [50]. Предпосылкой являлась “задача сформулировать перед скептически настроенными преподавателями необходимость перехода к эпохе эпидемиологии хронических заболеваний” [97, 98].

Главным являлась не статистика естественно-го движения населения, а архитектура эпидемиологической ассоциации и связанных с ней концепций: конфаундеров (confounder; вмешивающиеся факторы), посредничества (mediation) и взаимодействия (interaction). Для хронических заболеваний была предложена “экологическая модель”, построенная на базе триады “Агент, хозяин (host) и окружающая среда”, аналогичная ранее использовавшейся в эпидемиологии инфекционных патологий W.H. Frost и J. Gordon (см. в [50]). Но причинная модель, основанная на перманентном взаимодействии агента и хозяина с окружающей средой, оказалась слишком сложной, чтобы ее можно было изучать и использовать (на что указывал и сам М. Susser – clumsy (неповоротливая) модель причинности [85]). В результате этот автор сформулировал стандартный набор эпидемиологических дизайнов (когортный, случай–контроль и кросс-секционные исследования) и концепций (конфаундинги, взаимодействие, посредничество и причинный вывод; кроме смещения – bias) для оценки достоверности причинных гипотез [50].

М. Susser “импортировал” в 1973 г. [85] из социологии использование стрелочных графиков (“ациклические графы”) для отображения взаимосвязи между несколькими переменными, каузальными путями и потенциальными эффектами конфаундеров, искажений, подавлений, пояснений, медиаторов, модераторов и компонентных переменных [50].

Короче, основой причинного мышления М. Susser, отличающего его от других исследователей, являлось сложное взаимодействие эпидемиологических факторов с социальными и экологическими, равно как и упор научных выводов на практику общественного здравоохранения [50, 97, 107]. “Ответственность эпидемиолога за преобразование эпидемиологических данных в действия” [108]⁹.

Внимание уделялось и генетическим, и неврологическим факторам (“различные уровни причинно-следственной связи”) [97].

Монография М. Susser от 1973 г. считается первой публикацией о причинности в эпидемиологии и медицине объемом с книгу

Содержание лекций 1966 г. было опубликовано М. Susser в 1973 г. в виде монографии под названием “Причинное мышление в науках о здоровье: концепции и стратегии эпидемиологии” [85]. Эта книга (более известная как “Причинное мышление”) быстро стала рекомендоваться к прочтению в программах эпидемиологии в США и, вероятно, во всем мире; книга была переведена на китайский, японский и испанский языки [50]¹⁰. Пособие рассматривается [107] (в том числе самим М. Susser [102]) как первое исследование по методам установления причинности и причинным выводам объемом в книгу. Следует пояснить, что речь идет, во-первых, о медико-биологических дисциплинах (поскольку Дэвид Юм еще в 18 в. выполнил подобное в философском плане [1]) и, во-вторых, о западных авторах. Ведь И.В. Давыдовский (см. прим. 8) еще в 1962 г. опубликовал монографию “Проблема причинности в медицине (этиология)” [104]. Несмотря на то что методологии по решению этой проблемы в ней не было (книга более описательна и констатационна; она только поднимает проблемы), тем не менее некий российский приоритет налицо. Труд И.В. Давыдовского до сих пор является настоящей книгой любознательных медиков старшего и среднего поколения (личные сообщения), которые, вероятно, ничего лучшего и не видали.

Кроме того, еще имеется по крайней мере монография социолога Blalock Н.М., 1964 [109] под названием “Причинно-следственный вывод в неэкспериментальных исследованиях”, хотя, судя по обзору этого издания [110], речь о медико-биологических дисциплинах в ней не идет.

Несмотря на продекларированную важность и актуальность (цитируется до сих пор), монография М. Susser от 1973 г. [85], судя по всему, так и не выполнена в электронной версии – не выявляются даже следы таковой. Поэтому материал из нее пришлось реконструировать по иным публикациям (в том числе самого М. Susser [86–88, 99–102]). Применительно к теме нашего сообщения это и не столь важно, ибо основной материал по критериям причинности изложен указанным автором в более поздних, доступных статьях 1977–1991 гг. и, немного, в словаре 2001 г. [86–88, 99–102].

Критерии М. Susser – независимая, параллельная с А.В. Hill доработка критериев из Сообщения Главного врача США о последствиях курения от 1964 г.

Впервые такие критерии были включены в упомянутую монографию 1973 г. [85], причем

М. Susser позже отмечал, что он разрабатывал их на основе пяти критериев из Сообщения Главного врача (Surgeon General) США о последствиях курения [79] (сформулированных ранее R.A. Stallones в драфте 1963 г. [111]; см. также подстрочную сноску в начале). Но — независимо от девяти пунктов А.В. Hill от 1965 г. [10]:

“В сообщении [о последствиях] курения перечислялись и описывались (не очень адекватно и без цитирования литературы) пять критериев для суждения о причинной связи в данной ассоциации... Эта кодификация давала начало двум независимым разработкам, одной — Hill [10], а другой — моей [85]” [87]¹¹.

“По незнанию статьи Hill, я развивал свое собственное обсуждение причинной связи, чтобы решить задачи, заданные многовариантными истоками (multivariate age) эпидемиологии в то время” [87]¹².

Однако незнание статьи А.В. Hill от 1965 г. [10] правдоподобно для лекций 1966 г. в Колумбийском университете, но вряд ли для монографии 1973 г. Следует отметить, что приведенные уточнения о “независимости” появились только в последней на тему статье от 1991 г. без малого 70-летнего М. Susser [87]. В иных его публикациях по критериям причинности (1977–1988) [86, 99–102] ничего подобного не находится, хотя данные из монографии 1973 г. в них и обсуждаются.

Позже утверждения о независимости критериев М. Susser от критериев А.В. Hill повторяли и иные авторы [90].

Восемь критериев М. Susser для суждения о причинности — три оригинальны

Первые три нижеприведенных критерия причинности, которые М. Susser отнес к *абсолютным требованиям*, были взяты им из социологии. Список пунктов не сразу приобрел окончательный вид, критерии дополнялись в 1970-х–1980-х гг. [86, 99–101].

‘Association’ (или *‘Probability’*). Наличие статистически значимой связи (ее вероятности) не обсуждалось в монографии 1973 г. как заведомо априорный критерий: ведь ассоциация является предпосылкой для оценки причинности [107]¹³ (иногда встречается ошибочное отнесение пункта “Ассоциация” к публикации 1973 г. [90]). Не было такого руководящего принципа в тематической публикации Susser M., 1977 [99] и в его статье по причинности за июнь 1986 г. [86], но к ноябрю 1986 г. — пункт появился [100]. Критерий в Susser M., 1991 [87], а затем в публикациях иных авторов, называется *‘Association’* [89, 91, 107, 113, 114], однако в 1986 г. [100] и в 1988 г. [101] М. Susser выделял его в пункт *‘Probability’*. Согласно работе одного из основоположников критериев причин-

ности в экоэпидемиологии, Fox G.A., 1991 [115], М. Susser был первым, кто ввел вероятность в критерии причинности. На наш взгляд — видимо и последним, поскольку, все же, размер эффекта (effect size) в эпидемиологии и иных обсервационных дисциплинах не доказывает причинность, а что касается величины коэффициентов корреляции, то и особенно [4, 8].

Сам М. Susser также указывал [100] на относительную слабость критерия статистической значимости. Хотя подход и позволяет сделать прикидочный вывод о том, сколько внимания уделить той или иной связи [87, 100], тем не менее пункт не так важен в принятии решения. Отсутствие значимости дает количественные, но не логические основания для отклонения эпидемиологической гипотезы, поскольку, по крайней мере, необходимо добавить также критерий статистической мощности [100, 101]:

- отсутствие статистической значимости при достаточной мощности — можно сфальсифицировать и отклонить гипотезу согласно положениям К. Поппера;
- отсутствие статистической значимости при недостаточной мощности — тест является неопределенным;
- наличие статистической значимости при недостаточной мощности — результат является положительным.

Сказанное, впрочем, и так очевидно всем исследователям; потому, вероятно, никто, кроме М. Susser, не стал вводить априори ясный пункт в комплекс причинных критериев.

Time order (порядок времени). Этот критерий, ясно, имел место уже в монографии 1973 г. [87, 101]. Данное наименование для пункта “Временная зависимость” (*‘Temporality’*), среди великого множества разных синонимов и терминов, рассматривалось нами ранее как наиболее удачное. Но никто его, кроме самого М. Susser и цитирующих именно его работы, не применял [5]. Этот критерий, в философском плане заключающийся в том, что воздействие должно быть перед эффектом, а в эпидемиологическом плане — что необходимо соблюдение уместных латентных периодов, подробно рассмотрен нами в отдельном обзоре [5] и, более кратко, в [8]. В [5, 8] вошли и все построения М. Susser. М. Susser был, судя по всему, пионером, логично поставившим этот критерий на первое место [5, 8] (если не считать факта самой ассоциации). Чего не было ни в 1964 г. (Сообщение Главного врача США о последствиях курения) [79], ни в 1965 г. (А.В. Hill) [10].

Направление (Direction). Термин *‘Direction’*, взятый М. Susser из упомянутой монографии социолога Н.М. Blalock от 1964 г. [109, 110], является синонимом каузального свойства Д. Юма “связь” (connection): “неоднократно выявленные, а зна-

чит, и предсказуемые связи между причиной и следствием” [88].

Этот критерий не выделен М. Susser отдельно в его списках от 1986–1988 г. и рассматривается там вкупе с ‘Time order’ [86, 101]. Но в М. Susser, 1991 [87] и в ряде публикаций других авторов ‘Direction’ входит в список “критериев М. Susser” на равных (1994–2011) [89–91, 108].

Согласно пособию Coughlin S.S., 2010 [113], по мнению М. Susser наличие ассоциации, порядок времени и направление – это существенные, неотъемлемые свойства *причин*, а не *критерии* для идентификации причинных ассоциаций. Проанализировав оригиналы публикаций М. Susser [86, 87, 99–101], мы не нашли в них подобных утверждений, более того, в 1988 г. [101] ассоциация так названа критерием¹⁴, хотя и в составе “Свойств причин”. В последней известной нам соответствующей работе, в словарики по каузации М. Susser от 2001 г. [88], ‘Association’, ‘Time order’ и ‘Direction’ рассматриваются отдельно от причинных критериев, причем, действительно, под рубрикой “Свойства причины” (‘Properties of cause’) и со ссылкой на труд Д. Юма (1739) [88]. Но в мемориальной статье на смерть М. Susser в 2014 г. *его учениками* сказано (курсив наш – А.К.): “В наборе причинных критериев Susser приоритет отдается 3 элементам как *sine qua non* [обязательные и необходимые условия] – ассоциации, временному порядку и направлению, а затем следует 5 дополнительных элементов...” [108]¹⁵. То же самое – в обзоре Kaufman J.S., Poole C., 2000 [107] про каузальные принципы М. Susser (“...три критерия к статусу абсолютных требований...”)¹⁶.

Все эти нечеткости, какой пункт критерий, какой – “подкритерий”, а какой – “сверхкритерий” (априорное условие), свидетельствуют о перманентных попытках М. Susser переосмыслить и доработать свой причинный комплекс. Мы будем рассматривать первые три пункта М. Susser как обязательные критерии, хотя и входящие в “Свойства причин”.

Согласно работе М. Susser [101], еще в 1973 г. он отмечал нераздельность двух свойств причинности – порядка времени и направления (т.е. X ведет к Y). В статье 1977 г. [99] такого критерия еще нет, он появляется в 1986 г. [86].

Направление подчеркивает асимметрию между причиной и следствием [86, 87]. В публикации Susser M., 1991 [87] подробно разбирается данный пункт применительно к симметрии и асимметрии эффектов, и оказывается, по всем признакам, что в критерий задумано включение поверки на обратную причинность (см. в [5, 8]), на влияние третьего фактора, т.е. конфаундера [1] и на правдоподобие – неправдоподобие временной зависимости (эти построения воспроизведены и в мемориальной статье учеников [108])¹⁷. В других

статьях, Susser M., 1986; 1988 [86, 101], сказано, что “направление лучше всего видно при вмешательствах – что-то добавлено или удалено – как в результатах рандомизированного эксперимента”.

Таким образом, по нашему мнению, вряд ли данный очевидный пункт имеет существенную ценность; во всяком случае М. Susser или кто-то иной нигде не приводит примеров целесообразности его специального применения [87, 101]. А включить в ‘Direction’ и третьи факторы, и обратную причинность, и т.п., не представляется уместным.

Если два из трех первых пунктов (‘Association’ и ‘Direction’) были оригинальны для М. Susser, то последующие пять имели место и в Сообщении Главного врача США о последствиях курения от 1964 г. [79], и в работе Hill A.V., 1965 [10]. Хотя М. Susser и добавил некоторые положения.

Сила связи (‘Strength of association’). Критерий был включен, судя по всему, уже в монографию 1973 г. [85], а затем повторялся во всех последующих работах М. Susser на тему причинности эффектов, причем в 1986 г., 1988 г. и 2001 г. он стоял на первом месте после трех обязательных пунктов [86, 88, 101], а в 1977 г. и 1991 г. – почему-то на втором, после ‘Consistency’ [87, 99]. Подробно данный критерий рассмотрен в наших обзорах, ему посвященных [3, 4], и, более кратко, в [8].

Специфичность (Specificity). Пункт также, по всем признакам, был рассмотрен в монографии 1973 г. [85] и далее повторялся во всех работах по каузальным подходам [86–88, 99–101]. Исчерпывающая информация про данный критерий была представлена нами ранее [8].

Постоянство ассоциации (Consistency + Survivability). Подробно этот критерий рассмотрен в нашем обзоре [8]; его философская суть основана на индуктивном подходе: репликация данных – основа такого подхода к доказательству причинности, но она не дает свидетельств согласно дедуктивной методологии К. Поппера. Эпидемиологическая же суть в том, что воспроизведение данных, как аутентичное, так и при качественных и количественных модификациях, снижает вероятность посторонних вмешательств. Особенно важным подкреплением причинности является получение однородных результатов разными методами, поскольку в работах с одинаковой методикой возможны одни и те же ошибки, смещения или конфаундеры [8].

Критерий имел место уже в монографии 1973 г. [85], а в работе 1977 г. [99] он назывался ‘Consistency on replication’ (“Постоянство при воспроизведении”), встречаясь преимущественно в такой форме до 2001 г. [86, 88, 100, 101]. Поняв, однако, что указанный индуктивный подход не полностью отражает суть положения, М. Susser в 1991 г. [87] ввел добавочный дедуктивный “подкритерий”.

рий” ‘Survivability’ (как субкласс ‘Consistency’ [87]) – “Жизнеспособность” при проверке гипотезы различными тестами. Критерий отражает изменения дизайна исследований и “выживаемость” гипотезы при таких изменениях [87, 88].

Прогностическая эффективность (*‘Predictive performance’*). Этот оригинальный критерий (применительно к эпидемиологии, конечно) был введен М. Susser в публикации за ноябрь 1986 г. [100], в статье про использование подхода К. Popper в эпидемиологии (подробнее про ‘Popperian Epidemiology’ см. в [9]) и оставался в списке к 2001 г. [87, 88, 102]. Подход вводит в комплекс причинных правил принцип дедукции, хотя в 1988 г. М. Susser критиковал попытки “эпидемиологии К. Popper” устранить индуктивный принцип из данной дисциплины [102] (подробнее см. в нашем обзоре [9]).

Прогностическая эффективность, понятно, определяется дедуктивно – способностью причинной гипотезы, выведенной из наблюдаемой ассоциации, предсказывать неизвестный факт, который является следствием из этой ассоциации [87, 100, 101] (точная формулировка – по [87]¹⁸).

Эффективность прогноза вытекает только из проверки и оценки гипотез, которые можно извлечь, как сказано, из первоначальной ассоциации. М. Susser указывал, что Дж. Милль (John Stuart Mill) в 1843 г. не поддержал “предсказательную идею” (predictive idea), поскольку следствие, предсказанное из теории, приводит к доказательству (carried proof) чего-либо не более, чем уже известное знание. Хотя для Дж. Милля методология установления причинности и была поиском доказательств, а не опровержений, как у К. Popper [100, 101].

Суть этих философских конструкций в том, что если предсказание из ассоциации фальсифицируется (не подтверждается), то дело может быть не в неистинности исходной ассоциации, а в некорректности использованного для подтверждения теста или в недостаточном качестве предсказательного подхода. Но даже если прогноз подтверждается, заключение о получении новых данных следует делать с осторожностью (вероятно, по той же причине) и подкреплять другими каузальными критериями [100, 101].

М. Susser указывал, что принцип предсказательной силы поддерживал известный философ науки И. Лакатос (Imre Lakatos), называя его “избыточным подтверждением” и “тонкой методологической фальсификацией” (‘sophisticated methodological falsification’) в подходе К. Popper по отклонению гипотез [100, 101].

На этом уместно закончить философское обсуждение; важными представляются хоть какие-то практические примеры “прогностической эффективности”. М. Susser приводит в [100, 101]

только один, анекдотичный пример, уже разобраный нами ранее в [1, 2] (см. прим. 8 в [1]). В начале исследований о связи рака легкого с курением имелось предположение об иммунитете женского пола к данному заболеванию, поскольку у женщин оно случалось реже (данный рак даже пытались лечить, вводя женские половые гормоны [1]). Но некоторые авторы делали предсказания, исходя из латентного периода рака легкого и факта более позднего времени, когда женщины, сравнительно с мужчинами, начали курить массово. То есть контр-гипотеза предсказала, что частота рака легкого среди более поздних женских когорт повысится, что и наблюдалось [100, 101].

Другим примером, уже неуспешным, является давнее исследование М. Susser причин язвенной болезни, реализовавшееся в вывод о ранних социальных и экологических факторах, обуславливающих патологию [85, 98]. Приводились данные об уровнях стресса для разных популяций/народов вкупе с распространением язвенной болезни, на чем, в принципе, основывалась предсказательная способность. Время, как известно, показало, что этиология этого заболевания – инфекционная [98].

В наших обзорах по критерию “Биологическое правдоподобие” (в тематическом [6] и, более кратко, в [9]) можно найти примеры, когда “прогностическая эффективность” и предсказательные гипотезы при всей привлекательности настолько хромали, что это обусловило десятки тысяч жертв. Не совсем понятно, для чего М. Susser включил данный “критерий” в свой список и придерживался его, видимо, до конца. Это не критерий и не методологический подход. Как можно в данный конкретный момент, когда надо оценить истинность ассоциации для практических шагов, использовать метод, дающий результаты только где-то и когда-то в будущем? Вероятно, такой критерий можно использовать “задним числом”, анализируя уже имеющиеся данные иного плана. Fox G.A., 1991 [115] ввел в экоэпидемиологию “Прогностическую эффективность” от М. Susser; этот пункт в 1998–2000 гг. входил в список каузальных критериев US Environmental Protection Agency (аббревиатуры US EPA или USEPA) [117, 118], но позднее в нем уже не встречается [33, 93, 95] (“экологические” критерии причинности рассмотрены ниже).

Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями (*‘Coherence’* или *‘Coherence or plausibility’*). Критерий появляется в монографии 1973 г. [85] в форме просто ‘Coherence’, со смыслом, аналогичным такому же пункту в Сообщении Главного врача США о последствиях курения от 1964 г. (‘The coherence of the association’) [79] – “Согласованность ассоциации с известными фактами природной истории и биологии забо-

левания”. В комплексе критериев Хилла это также отдельный пункт [10].

В форме просто ‘Coherence’ критерий имел место далее в работах M. Susser 1977–1991 г. [86, 87, 99–101], однако в словаре по каузальности от 2001 г. [88] данный руководящий принцип был расширен: ‘Coherence or plausibility (theoretical; factual; biological; statistical)’.

То есть – четыре уровня согласованности. Первично они были сформулированы в 1986 г. [86, 100], а затем повторялись в 1988 и 1991 г. [87, 101] (перечислены также в словаре 2001 г. [88]). Эти пункты разобраны в наших обзорах – в [6], затем развернуто – в [8]. Вкратце можно сказать, что, по M. Susser, критерий включает следующие элементы согласованности: 1) с теоретическим правдоподобием (данные должны быть правдоподобными с позиции существующей теории), 2) с фактами, 3) с биологическими знаниями (т.е. “Биологическое правдоподобие”) и 4) со статистическими закономерностями, включающими зависимость “доза–эффект” [86, 87, 100, 101].

Как видим, критерий вобрал в себя и “Биологическое правдоподобие”, и “Биологический градиент” (зависимость “доза–эффект”), которые в комплексе Хилла имели отдельный статус [10]. То есть фактически у M. Susser получается десять критериев (даже 11 с подпунктом ‘Survivability’ – “Жизнеспособность”) против девяти у Хилла. Семь из последних перекрываются с комплексом M. Susser. У этого автора отсутствуют критерии Хилла “Эксперимент” и “Аналогия” [9], но добавлены “Ассоциация”, “Направление”, подпункт “Жизнеспособность” (гипотезы) и “Прогностическая эффективность”.

Так ли все это было нужно для практической оценки истинности эпидемиологических ассоциаций?

Значение комплекса критериев M. Susser – под вопросом

M. Susser расценивается в западной эпидемиологии как авторитет; его имя равновелико (хотя и не равно) с A. V. Hill. Например, в пособии по эпидемиологии от 2014 г. объемом 2498 страниц сказано, что “статья Хилла [1965] не была заменена более поздними попытками ее обогащения (Susser 1977) или вытеснена попытками ограничить причинные выводы скорее дедукцией, чем индукцией (Buck 1975; Rothman 1988)” [119]¹⁹ (последний момент, о виртуальной “эпидемиологии К. Поппера”, был рассмотрен нами ранее [9]). Из цитаты видно, что усилия M. Susser в сфере причинных критериев расцениваются как “попытки обогащения”.

То же самое, но уже в утвердительном тоне, можно видеть в некоторых иных источниках, на-

пример, в Сообщении Главного врача США о последствиях курения от 2004 г. [120]: “Susser значительно (extensively) усовершенствовал критерии...”. И еще: “Исторический анализ Susser представил аргументы против окостеневших причинно-следственных критериев...” [31]²⁰.

Имя M. Susser применительно к критериям причинности называется в большинстве западных пособий по эпидемиологии; среди цитированных выше, например, в [18, 31, 51, 113, 114]; широко представлено оно также в двух основных оксфордских словарях по эпидемиологии [121, 122].

В апологетической статье Kaufman J.S., Poole C., 2000 [107], которая часто цитируется, указывается следующее:

“Susser работал, по существу, один, чтобы удлинить список критериев для оценки причинности, упорядочить критерии в иерархических категориях, дифференцировать их роли в утверждении и опровержении причинности, изучить их взаимосвязи и начать количественно оценивать вклад критериев в причинные суждения. Однако, поскольку его система причинно-следственных критериев стала более сложной, она поднимает вопросы, связанные с различием Kuhn между функцией научных критериев как ценностями или правилами”²¹.

“Обсуждение Susser каузальных критериев занимает всего лишь краткие 22 страницы в оригинальном тексте [монографии 1973 г.], но это помогло активно обсуждать использование таких критериев, которые сохраняются до сегодняшнего дня, включая существенные уточнения у самого Susser”. “Выработка и расширение Susser этого списка за последующие годы [1977–1991] составляют самую подробную и продолжительную попытку разработать критерии причинности в области эпидемиологии” [107]²².

Указывалось также [107], что использование причинных критериев – только одна из пяти стратегий доказательности в эпидемиологических исследованиях, которые входили в монографию Susser M., 1973 [85]²³.

Важным рядом авторов [107, 125] представляется то, что M. Susser попытался ввести иерархию критериев [87, 100, 101] и их взвешивание (раздел по иерархии и взвешиванию критериев запланировано представить в следующей публикации). Указывается на ‘scoring system’ [33, 125] и балльную систему подсчета очков [33, 107], но нами такие данные в соответствующих публикациях M. Susser [86–88, 99–101] не обнаружены. Иерархия заключается, возможно, в выстроенной последовательности критериев по приведенному выше списку.

Нам представляется, что значимость разработок M. Susser в плане причинных критериев пре-

увеличена, причем такой вывод был сделан только при подготовке настоящего сообщения, с интенсивным углублением в соответствующий материал, но не в обзорах [1–9] ранее. М. Susser, действительно, уделил много внимания попыткам превратить комплекс критериев из основы для суждения в некие правила, но выглядит все это не слишком жизненно. Априори ясный из “Временной зависимости” критерий “Направление” явно лишний, равно как и выделение в отдельный пункт первоначальной ассоциации. “Жизнеспособность” гипотезы при проверке исследованиями с иными дизайнами также не слишком практична, поскольку не ясно, как ее использовать на деле — сколько надо дизайнов и можно ли делать выводы при разночтении результатов. Про дедуктивный критерий “Прогностическая эффективность” уже было сказано выше, что эта, во многом направленная на факты из будущего, методология вряд ли применима в случаях, когда необходимо получить оперативный ответ для, к примеру, неотложных мероприятий в области здравоохранения и социальной эпидемиологии. В которой М. Susser, как отмечалось, рассматривается одним из основателей.

В результате нам не известно ни одной эпидемиологической работы, в которой “критерии Susser” использовались бы для доказательности. В то время как для “критериев Хилла” таких публикаций масса, и часть из них была проанализирована нами ранее [6, 8, 9]. С другой стороны, как указывалось, некоторые руководящие принципы М. Susser легли в основу особого комплекса причинных правил для экзепидемиологии [115, 117, 118, 125] (и др.; подробно ниже).

УНИВЕРСАЛЬНЫЕ ПОСТУЛАТЫ ДЛЯ ИНФЕКЦИОННЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ПАТОЛОГИЙ A.S. EVANS: 1976–1993

*Постулаты хотя и известны,
но мало где опубликованы*

Если для В. MacMahon с сотрудниками и для М. Susser можно сказать, что их широкая популярность в плане критериев причинности вряд ли отвечает реальному вкладу, то для Alfred Spring Evans (1917–1996; США) это, на наш взгляд, скорее наоборот. Данный исследователь, авторитетный специалист по каузальности инфекционных патологий (включая вирусные формы рака и т.п.), разработал универсальные “постулаты” причинности инфекционных и хронических заболеваний вкуче²⁴.

Нам известно три списка постулатов, и все — в чем-то разные, и все — под авторством A.S. Evans. Аналогично тому, что имеет место с древними летописями или сагами. Один список, полный (10 пунктов), включен в статью Evans A.S., 1976

[127], другой, укороченный (8 пунктов) — в статью Evans A.S., 1978 [128], а третий, по логике наиболее полный (снова 10 пунктов, но более развернутых), — в монографию Evans A.S., 1993 [129].

Несмотря на относительную известность как исследований A.S. Evans, так и его объединенных постулатов, даже упоминания о них отсутствуют в большинстве пособий по эпидемиологии. Среди цитированных здесь ранее — это [18, 35, 51, 65, 69, 114]. Есть отдельные упоминания про этого автора (чаще про его исторические обзоры по постулатам Генле–Коха [127, 128]) в немногих источниках [31, 82, 113, 120, 130, 131] (вновь приводятся только использованные выше ссылки). Но полный список, причем только в версии 1976 г. [127], нами был обнаружен лишь в словаре on-line по клинической эпидемиологии и доказательной медицине Gay J., 2005 [132], и только в одном из двух [121, 122] оксфордских словарей по эпидемиологии — под редакцией J. Last [121]. Последний словарь переведен на русский язык и, таким образом, перевод постулатов A.S. Evans может быть назван типа “синодальным” [121]²⁵. Его цитирование обнаружено нами в российской статье по этиологии инфекционных заболеваний [133], но не в отечественных пособиях по эпидемиологии [65, 134, 135] (и др.). Есть список постулатов от 1976 г. и в Интернете, на околomedicalных сайтах.

Поскольку второй список из Evans A.S., 1978 [128] почему-то укороченный и как бы “по-памяти” (такое впечатление), то ниже представлены первая и последняя версии.

*Постулаты A.S. Evans от 1976 г. — только
они и известны в иных источниках*

В переводе оксфордского словаря по эпидемиологии под редакцией J. Last; 2009 [121], со ссылкой на [127]:

1. Превалентность болезни должна быть значительно выше у лиц, подвергающихся действию гипотетической причины болезни, нежели у неэкспонированных контрольных лиц. [критерий “Ассоциация”.]

2. Экспозиция предполагаемой причиной болезни должна чаще встречаться среди больных, чем среди лиц, не страдающих болезнью, при условии, что остальные факторы риска равны. [Исследование “случай–контроль”.]

3. Инцидентность болезни должна быть значительно выше у лиц, подвергающихся действию предполагаемой причины, нежели у контрольных лиц, как показывают проспективные исследования. [Когортное исследование.]

4. Болезнь наступает после экспозиции предполагаемой причиной с нормальным или логнормальным распределением длительности инкуба-

ционных периодов. [Критерий “Временная зависимость”.]

5. Спектр реакций человека на воздействие должен соответствовать логичному биологическому градиенту — от легких до выраженных. [Критерий “Биологический градиент”.]

6. Измеримая реакция на экспозицию предполагаемой причиной должна быть наиболее вероятной у лиц, которые ранее такому воздействию не подвергались (например, антитела, раковые клетки), или она должна увеличиваться в размерах при повторном воздействии; такие реакции у лиц, не подвергавшихся воздействию, должны возникать редко. [Оригинальный критерий; отчасти включает “Биологическое правдоподобие” (суррогатные endpoints) и “Биологический градиент”.]

7. При экспериментальном воспроизведении у животных или людей болезнь должна чаще возникать у правильно экспонированных гипотетической причиной, чем у людей и животных, не экспонированных. Такое воздействие может быть умышленным у добровольцев, экспериментальным у животных или следствием изменения естественной экспозиции. [Критерии “Биологическое правдоподобие” и “Эксперимент”.]

8. Устранение или модификация предполагаемой причины должны уменьшить инцидентность болезни (например, аттенуация вируса, удаление смолы из сигарет).

9. Предотвращение или модификация реакции хозяина на экспозицию предполагаемой причиной должны сократить частоту болезни или устранить ее (например, вакцинация, прием гипохолестеринемических препаратов, специфический лимфоцитарный фактор передачи при раке). [Критерий “Эксперимент контрафактический”.]

10. Все закономерности и данные должны иметь биологический и эпидемиологический смысл. [Критерии “Биологическое правдоподобие” и “Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями”.]²⁶

Как видим, в списке к критериям А.В. Hill и М. Susser добавлены исследования сразу двух эпидемиологических дизайнов — “случай—контроль” и когортное. Такой расширенный подход, ясно, намного усилит доказательность причинности. Единственный вопрос — почему два названных стандартных типа исследований, которые могут проводиться, а могут и не проводиться (тем более вкуче), названы “постулатами” причинности.

*Постулаты А.С. Evans от 1993 г:
‘Henle-Koch-Evans postulates’*

В 1993 г. А.С. Evans выполнил монографию под названием “Причинность и патология: хроноло-

гический вояж” [129]. В этой работе 76-летний автор провел в том числе исторический экскурс в развитие принципов установления каузальности, включая профессиональную медицину. Рассмотрены этапы формирования критериев причинности, отчасти до Хилла и, подробно, из его статьи 1965 г. [10]. Следует отметить, что, ранее, ни в одной своей публикации по причинности, А.С. Evans не называл А.В. Hill (в отличие от М. Susser) [127, 128]. Нами предполагалось, что упоминание А.В. Hill только в монографии 1993 г., возможно, объясняется тем, что это посмертно (А.В. Hill умер в 1991 г.) [2]. Во всяком случае, выполнивший обзор монографии 1993 г. [129] М.Е. Wegman выразил явное удовлетворение тем, что “Evans подробно цитирует великого биостатистика сэра Austin Bradford Hill” [136]. Видимо, подразумевалось “наконец-то”.

Монографии Evans А.С., 1993 [129] нет в свободном доступе, но частичное отображение ее в Google-book позволило реконструировать нужный материал. Нам не известны источники, которые его цитируют или воспроизводят.

Сам А.С. Evans, представив в монографии 1993 г. [129] свои постулаты (и уточнив, что он тоже разрабатывал их, “не зная публикации Hill А.В., 1965 [10]”), указывает, что это не он, а юрист Bert Black и эпидемиолог David Lilienfeld “предложили другой набор руководящих принципов, которые необходимо выполнить для получения эпидемиологических доказательств в судебных процессах, связанных с правонарушениями в области токсикологии”. “Они называют эти принципы постулатами “Генле—Коха—Эванса” (“Henle—Koch—Evans”), которые представляют то, что я с иронией (tongue-in-cheek) назвал “Унифицированной концепцией причинно-следственной связи” (Evans, 1976)” [129]²⁷.

Почему 76-летний А.С. Evans вдруг начал с иронией (иные переводы конструкции — “лукаво” и “насмешливо”) отзываться о своих постулатах 1976—1978 гг.? Вероятно, потому, что с 1976 г. по 1993 г. они так и не были широко внедрены в причинную практику медицины. Например, в переиздании “Основ эпидемиологии” А.М. Lilienfeld от 2015 г. [137] сказано следующее: “В 1976 г. Evans синтезировал структуру, применимую как к инфекционным, так и к неинфекционным патологиям — единую концепцию причинно-следственной связи. Однако эпидемиологи не приняли (adopt) эту концепцию”.

Исходная публикация Black B., Lilienfeld D., 1984 [138] с постулатами, опубликованная в юридическом журнале Нью-Йорка, нашлась, и там действительно есть 10 пунктов “Генле—Коха—Эванса”, но они опять не совпадают с теми, которые выданы за них в монографии А.С. Evans, 1993 [129]. Более всего пункты из [138] похожи на по-

ложения из Evans A.S., 1976 [127], но слова частично иные. Это уже четвертый список “Постулатов Эванса”.

Остается только привести ниже материал, представленный самим A.S. Evans в монографии 1993 г. [129].

Итак, “Постулаты причинной обусловленности профессиональных заболеваний” из Evans A.S., 1993 [129], где указано, что материал взят “из Evans A.S., 1986” (ссылка нами не обнаружена); “с разрешения”:

“1. Распространенность заболевания должна быть выше у тех, кто подвергается предполагаемым причинам на рабочем месте, чем у тех, кто не подвергался такому воздействию либо в тех же условиях, либо в других аналогичных условиях; если возможно, это должно быть показано в согласованных (matched) контролях. [Критерии “Ассоциация” и исследование “случай—контроль”.]

2. Для воздействия предполагаемой причины должно быть четко продемонстрировано на исторических и/или лабораторных данных, что оно встречается чаще у людей с заболеванием, чем у тех, у кого нет патологии, когда все другие факторы остаются постоянными и с большой вероятностью, что они не вызывают болезнь. [Исследование “случай—контроль”.]

3. Риск развития патологии должен увеличиваться с увеличением продолжительности и интенсивности воздействия предполагаемой причины. [Критерий “Биологический градиент”.]

4. В проспективных исследованиях должно быть показано, что заболеваемость выше у тех, кто был подвержен предполагаемой причине, чем у тех, кто не подвергался такому воздействию. [Когортное исследование.]

5. Временная зависимость: заболевание должно следовать за воздействием предполагаемой причины на рабочем месте, и до начала работы на рабочем месте должны отсутствовать как воздействие, так и заболевание. [Критерий “Временная зависимость”.]

6. Следует исключить другие причины того же заболевания за пределами рабочего места или, если они есть, оценить риск, связанный с каждым воздействием. [Поиск вмешивающихся факторов (confounder); отчасти — критерий “Специфичность”.]

7. Должно быть показано объективными доказательствами, что биологический градиент ответа на предполагаемую причину проявляется регулярно, или же увеличивается после воздействия предполагаемых причин. [Критерий “Биологический градиент”.]

8. Устранение или изменение предполагаемой причины, либо ее передачи, или защита работни-

ка от нее, должны уменьшить заболеваемость. [Критерий “Эксперимент контрафактический”.]

9. По возможности следует продемонстрировать экспериментальное воспроизведение болезни у восприимчивых животных или людей, случайно или намеренно подвергшихся воздействию предполагаемой причины. [Критерии “Биологическое правдоподобие”, “Эксперимент” и “Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями”.]

10. Связь между причиной и следствием должна быть показана в нескольких исследованиях, иметь биологический и эпидемиологический смысл и соответствовать естественному течению болезни”. [Критерий “Постоянство ассоциации”; критерии “Биологическое правдоподобие”, “Эксперимент” и “Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями”].²⁸

Все-таки приведенный список представляется несколько громоздким и, местами, чрезмерным в плане повторов для практического применения. С другой стороны, универсальность критериев для всех патологий делает их уникальными.

Руководящие принципы A.S. Evans и N.E. Mueller: причинность рака вирусной этиологии

В работе 1990 г. указанных авторов приведены следующие ‘guidelines’ по отнесению вируса к предполагаемой причине рака [139]²⁹:

Эпидемиологические принципы.

1. Географическое распространение инфекции, вызванной вирусом, должно быть таким же, как и у опухоли, с которой она связана, с поправкой на временной период инфекции и присутствие кофакторов, которые, как известно, играют важную роль в развитии опухоли. [“Ассоциация”.]

2. Наличие вирусного маркера (высокие титры антител или антигенемия) должно быть выше в случаях, чем в соответствующих контрольных группах при тех же географических условиях, как показано в исследованиях “случай—контроль”. [Исследование “Случай—контроль”.]

3. Вирусный маркер должен предшествовать опухоли, и у людей с маркером должна наблюдаться значительно более высокая частота опухоли, чем у людей без него. [“Временная зависимость” и “Специфичность”.]

4. Предотвращение заражения вирусом (вакцинация) или контроль за реакцией хозяина на него (например, отсрочка времени инфицирования) должны снизить частоту возникновения опухоли. [“Эксперимент контрафактический”.]

Вирусологические принципы.

1. Вирус должен быть способен трансформировать клетки человека *in vitro* в злокачественные.

Таблица 1. Руководство к доказательству: преступность и причинность [128] (аутентично – в пособии [130])
Table 1. Rules of evidence: criminality and causality [128] (authentically presented in textbook [130])

№ п/п	Увечье или убийство и уголовное право	Заболеваемость, смертность и причинно-следственная связь
1	Criminal present at the scene of the crime. Преступник присутствует на месте преступления	Agent present in lesion of the disease. Агент присутствует в очаге болезни
2	Premeditation. Преднамеренность	Causal events precede onset of disease. Причинные события предшествуют возникновению болезни
3	Accessories involved in the crime. Аксессуары, причастные к преступлению	Co-factors and/or multiple causality involved. Включены сопутствующие факторы и/или множественная причинность
4	Severity or death related to state of victim. Тяжесть или смерть в зависимости от состояния жертвы	Susceptibility and host response determine severity. Восприимчивость и реакция хозяина определяют степень тяжести
5	Motivation – the crime must make sense in terms of gain to the criminal. Мотивация – преступление должно иметь смысл с позиции выгоды преступника	The role of the agent in the disease must make biologic and common sense. Роль агента в заболевании должна иметь биологический и здравый смыслы
6	No other suspect could have committed the crime in the circumstances given. Никакой другой подозреваемый не мог совершить преступление при данных обстоятельствах	No other agent could have caused the disease under. Никакой другой агент не мог вызвать заболевание
7	The proof of the guilt must be established beyond a reasonable doubt. Доказательства вины должны быть доказаны вне разумных сомнений	The proof of causation must be established beyond reasonable doubt or role of chance. Доказательство причинной связи должно быть установлено вне разумных сомнений или случайности

[“Биологическое правдоподобие”, “Согласованность”.]

2. Вирусный геном или ДНК должны быть продемонстрированы в опухолевых клетках, а не в нормальных клетках. [“Ассоциация”.]

3. Вирус должен быть способен индуцировать опухоль у восприимчивого экспериментального животного, и нейтрализация вируса перед инъекцией должна предотвратить развитие опухоли. [“Биологическое правдоподобие”, “Эксперимент контрафактический”.]

Как видим, приведенные руководящие принципы охватывают пять критериев Хилла, критерий М. Susser “Ассоциация” и, как было также с предыдущим списком, вновь обязательное эпидемиологическое исследование – “случай–контроль”. Данный комплекс (а также критерии Хилла) используется МАИР (IARC) и Национальным институтом рака США [140].

*Аналогии A.S. Evans и D.L. Katz с соавторами:
критерии причинности в криминалистике
и эпидемиологии*

Эти построения были сформулированы в работе Evans A.S., 1978 [128] и аутентично воспроиз-

ведены в пособии по эпидемиологии Friis R.H., Sellers T.A., 2014 [130].

Как сказано в [128], “иной взгляд на причинно-следственную связь агента с патологией может быть сформулирован в юридических терминах”. И – представлен сравнительный материал (табл. 1).

Есть сходные мысли и в пособии по эпидемиологии Katz D.L. et al., 2014 [141], вероятно, независимые, без ссылок (табл. 2). Хотя первое издание этого пособия датируется 1996 г., т.е. его авторы могли быть знакомы с конструкциями из Evans A.S., 1978 [128].

И табл. 1, и табл. 2 (особенно вторая) производят беллетристическое впечатление. Но, как видим, такие вопросы и аналогии затрагиваются в весьма серьезных источниках.

Результаты эпидемиологических исследований нередко используются в судебных заседаниях [142–149]. Отчасти эти вопросы рассматривались нами ранее: правило Дауберта для величины относительного риска (RR) более двух [3, 8]. Трудность, однако, в том, что эпидемиологические риски касаются групп и популяций, а не индивидуума [35, 65, 81, 82, 114, 116, 119, 121, 122, 131, 137, 141] (см. также в [9]).

Таблица 2. Аналогия между этапами расследования убийства и эпидемиологическим исследованием (составлено по данным из [141])

Table 2. Analogy between the stages of a murder investigation and an epidemiological investigation (compiled from data from [141])

№ п/п	Расследование убийства	Эпидемиологическое исследование
1	Географическая и временная связь между убийцей и жертвой, т.е. определение, что оба находились в одном месте в одно и то же время, или что убийца находился в месте, откуда он мог стать причиной убийства	Критерий “Ассоциация”: выявление статистически значимой связи между предполагаемым фактором риска (или защитным фактором) и заболеванием
2	Убийца должен был находиться в присутствии жертвы непосредственно перед ее смертью (если не использовались какие-либо дистанционные методы). Если невиновный человек наткнулся на место преступления сразу после того, как убийство произошло, и его обнаружили возле тела, то задача защитника – показать, что обвиняемый появился после убийства, и что кто-то еще присутствовал во время убийства	Критерий “Временная зависимость”
3	Обвиняемому может быть вынесен вердикт “невиновен” (т.е. “не доказано вне разумных сомнений”), если его адвокат показал, что существуют другие возможные сценарии, объясняющие то, что произошло, и что один из них по крайней мере так же вероятен, как и сценарий, в котором фигурирует ответчик. Доказательства того, что другое лицо находилось на месте преступления и имело мотив для убийства, такой же или более сильный, чем мотив обвиняемого, могут вызвать достаточные сомнения в виновности обвиняемого, чтобы привести к оправданию.	Альтернативные объяснения

В первом (2002) и третьем (2016) изданиях пособия по эпидемиологии R.S. Bhopal [131] (второго мы не имеем) есть рассуждения по этому поводу, с цитатой, приписанные какой-то работе Evans A.S., 1978, причем для цитаты указана даже страница. Это, однако, не рассмотренная выше публикация Evans A.S., 1978 [128] (не совпадает ни материал, ни номера страниц), хотя в обоих изданиях указанного пособия R.S. Bhopal [131] единственная подобная ссылка – как раз [128]. В связи с данной растиражированной на десятилетия ошибкой в источнике, нам придется поверить R.S. Bhopal, что представленный ниже материал – действительно A.S. Evans от 1978 г. (через PubMed или по цитате через Google такая статья не обнаружена).

Сказано так [131]:

“Эпидемиологические данные трудно (а может – и невозможно) использовать в юридических делах о физических лицах. Процитируем Evans, обсудившего этот вопрос в США: “Правовые требования связаны с риском для личности истца, и является ли преобладание доказательств подтверждением заключения о том, что данное “более вероятное” воздействие привело к этой болезни или травме у данного лица” (1978, с. 194).

Evans утверждает, что для юридического подтверждения требуется более высокий порядок до-

казательности и специфичности сравнительно с эпидемиологическим доказательством; делается вывод о том, что эпидемиологические данные часто неприменимы в подобном контексте. Эпидемиология – это наука, основанная на исследованиях групп, и она не может быть непосредственно применима к отдельным людям, что является неотъемлемым ограничением. Точно так же фактор, для которого на основе дисциплины, имеющей дело с отдельным человеком (например, токсикологии или патологии) показано, что он вызывает болезнь у индивидуума, не может быть очевидным как вредный фактор для популяции. Последнее потому, что вредные эффекты могут быть сбалансированы полезными³⁰. Это – неотъемлемое ограничение научной дисциплины об индивидууме. Проблема заключается не в самой эпидемиологии, а в том, кто применяет эпидемиологию в подобных условиях. Законодательство также экстраполирует данные о популяции на человека. Стандарт доказательности в эпидемиологии не имеет более низкого порядка, чем в юриспруденции, но он имеет другой порядок и служит другой цели. Проблема в том, что часто наилучшее, что мы можем предложить человеку – это средний риск, полученный из исследования групп, подобных этому человеку” (конец цитаты)³¹.

Казалось бы – все сказано и выхода нет. Но и здесь мы (как было с опытами на животных [9]) имеем пример, когда критерии причинности Хилла дотянулись туда, куда, по логике, они не могут дотянуться. С популяции – *на индивидуума*: эпидемиологические правила каузальности в том числе для конкретного человека.

КРИТЕРИИ ПРИЧИННОСТИ ЭФФЕКТОВ ОТ ОТДЕЛЬНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДО ОТДЕЛЬНОГО ИНДИВИДУУМА P. COLE: 1997

Philip Cole (имя – с одним ‘I’, что важно, ибо много тезок) – исследователь из США; по крайней мере в 1991 г. – Department of Epidemiology, School of Public Health and Comprehensive Cancer Center, University of Alabama at Birmingham [150]. По крайней мере с 1997 г. – профессор эпидемиологии в указанном подразделении [151]. Никаких других сведений об этом авторе нигде не находится; через Интернет выявляется ряд полных тезок в области биохимии и пр., несопоставимых по возрасту. Единственные обнаруженные данные за 2020 г. – с сайта указанной School of Public Health, согласно которым в марте этого года Philip Cole являлся почетным профессором [152]. Тот ли это P. Cole в 2020 г., узнать не получается. На видео пророческого выступления данного автора на конференции от 1996 г. ему минимум лет 60 [153]³².

Сфера исследований и деятельности P. Cole – применение эпидемиологических данных (экспертиза) в социологии и юриспруденции [142, 150, 151], в связи с чем заключение об индивидуальной причинности эффекта, об индивидуальном риске, приобретает особое значение. Именно в данном плане рядом авторов [160–163] цитируется концептуальная, важная публикация Cole P., 1997 [142] под названием “Причинность в эпидемиологии: политика в области здравоохранения и законодательства”. Эта статья оказалась нам недоступной, но материал по критериям причинности из нее, вновь, полностью реконструировался из иных публикаций, хотя и единичных [62, 164, 165]. В некоторых других источниках имелись ссылки на работу [142] применительно к критериям причинности [166, 167].

Разные уровни доказательности, вплоть до индивидуального, разработанные в Cole P., 1997 [142], исчерпывающе приведены в двух публикациях Lagiou P. et al., 2005; 2008 [62, 164], из которых вторая – глава в пособии по эпидемиологии канцерогенеза. Прописи (“списки”) опять почти одинаковые, но отличаются в отдельных деталях. Ниже, в незначительной нашей редакции при переводе, приведены последние данные, за 2008 г. [164], которые, по признакам, наиболее полны.

Краткая суть из [62, 164] следующая. Указано, что критерии причинно-следственной связи могут использоваться, явно или неявно, при оценке результатов *отдельного* (единичного) эпидемиологического популяционного исследования, хотя в этом случае сделать твердый вывод практически невозможно. В подходе, представленном в Cole P., 1997 [142], эта ситуация обозначается как *уровень отдельного исследования*, или уровень I.

Но чаще критерии причинности используются для оценки доказательств, собранных в результате нескольких эпидемиологических исследований и других форм медико-биологических изысканий, включая эксперименты. На этом этапе процесс анализа является индуктивным, переходя от частного (specifics) к обобщению (*уровень нескольких исследований*, или уровень II). [Мы называли его *уровнем комплексных исследований*, что точнее.]

Наконец, когда причинно-следственная связь установлена на уровне II, тогда и только тогда можно рассматривать причину патологии у конкретного человека (*персональный уровень* (specific person level), или уровень III). На этом уровне анализ процесса является дедуктивным, переходя от общей концепции причинно-следственной связи к изучению того, что могло вызвать патологию [или следствие] у конкретного человека.

Критерии причинности, используемые на уровне отдельного исследования (уровень I) [62, 164]

Причинно-следственная связь никогда не может быть выведена на основе единственного эпидемиологического исследования, но вероятность того, что наблюдаемая связь является причинной, повышается, если соблюдены некоторые из следующих критериев:

- 1) минимальный вклад вмешивающихся факторов (confounding);
- 2) минимальный вклад смещения (bias);
- 3) ограничение случайных вариаций;
- 4) относительно сильная ассоциация;
- 5) монотонная связь “воздействие – заболевание”, иначе называемая ассоциацией “воздействие – реакция” или “доза–реакция” [т.е. зависимость “доза–эффект”];
- 6) внутреннее постоянство [ассоциации] (consistency), примером которой является сходство моделей “воздействие – реакция” среди различных подгрупп исследуемых;
- 7) совместимость временной последовательности воздействия и исхода с известной или предполагаемой латентностью заболевания;
- 8) биологическое правдоподобие, т.е. причинная связь между воздействием и заболеванием должна быть, как минимум, биологически воз-

можной (не может противоречить физической теории или биологическим принципам).

Таким образом, на уровне I мы видим использование критериев “Ассоциация”, “Сила связи”, “Постоянство ассоциации”, “Временная зависимость”, “Биологическое правдоподобие”, “Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями” и “Биологический градиент”. Итого шесть критериев Хилла из девяти и один критерий М. Susser. Важным представляется использование критерия “Постоянство ассоциации” на уровне единственного исследования после стратификации группы. В данном случае имеется перекликание с упомянутыми выше (см. прим. 5) двумя первыми “географическими” критериями из MacMahon B. et al., 1960 [53] – наличие/не наличие эффекта у разных этнических и профессиональных групп, социальных классов, полов и пр.

Пропись Р. Cole для первого уровня дает исследователю инструкцию, как распорядиться результатами даже единственного исследования, чтобы сделать их наиболее убедительными.

Критерии причинности, используемые на уровне комплексных исследований (уровень II) [62, 164]

Установление этиологической роли конкретно воздействия при возникновении заболевания в идеале требует эпидемиологических данных, соответствующих и воспроизводимых экспериментов на животных и опытов на молекулярно-клеточном уровне. Иногда преднамеренное или непреднамеренное изменение, либо естественный эксперимент, значительно облегчают этиологический вывод: это происходит, например, когда профессиональная группа подвергается воздействию высоких уровней агента, редко встречающихся в других условиях³³, или, напротив, когда религиозная группа избегает воздействия, которое обычно широко распространено, или же вводится вакцина, которая создает коллективный иммунитет против определенного фактора.

Однако указанные эксперименты, подходы и наблюдения редко выполняются все, вкуче. Вместо этого следует руководствоваться наилучшими доступными медико-биологическими данными, чтобы правильно интерпретировать результаты нескольких эпидемиологических исследований. Здесь необходимо учитывать следующие критерии:

1) постоянство (consistency) ассоциации, т.е. схожесть (отсутствие гетерогенности) результатов, полученных разными авторами с использованием разных дизайнов исследований в разных популяциях;

2) неопровержимые (overwhelming) медико-биологические доказательства [“Биологическое правдоподобие”] слабых ассоциаций, тогда как

для сильных ассоциаций опора на мощные доказательства менее важна;

3) совместимость (compatibility) моделей “воздействие – реакция” в различных исследованиях, изучающих эту зависимость при различных диапазонах экспозиции;

4) согласованность (coherence), которая требует, чтобы результаты эпидемиологических исследований были совместимы с экологическими закономерностями и временными тенденциями. Такими, например, как увеличение заболеваемости раком легкого с течением времени после увеличения потребления табачных изделий населением;

5) специфичность (specificity), которая существует, когда один тип патологии последовательно связан с одним типом воздействия, а не с несколькими воздействиями, обуславливающими эту патологию, и не тогда, когда один тип воздействия связан с несколькими патологиями;

6) биологическую аналогию (analogy), которая возникает, когда показано, что подобное воздействие вызывает аналогичное заболевание у другого вида или другую форму того же заболевания у людей. Например, продемонстрировано, что вирусы вызывают лейкоз у нескольких видов животных и, по крайней мере, одну редкую форму лейкоза у людей.

Отмечается, что ни один из этих критериев нельзя рассматривать как абсолютно необходимый для причинного вывода (*sine qua non*). Но доказательства причинно-следственной связи усиливаются, когда выполняется большинство из них [62, 164].

На втором уровне, таким образом, используются почти все критерии Хилла. Пропущены только два: “Сила связи” и “Временная зависимость”, которые должны были анализироваться на уровне I по каждому отдельному исследованию.

Критерии причинности, используемые на персональном уровне конкретного человека (уровень III) [62, 164]

Причинно-следственная связь может быть установлена окончательно: между конкретным воздействием как сущностью (entity), и конкретным заболеванием как сущностью. Напротив, невозможно окончательно установить таковую связь между воздействием и конкретным заболеванием *данного человека*, например, между курением у пациента и раком легкого. Однако можно дедуктивно сделать вывод о том, что заболевание конкретного человека, *скорее всего*, было вызвано указанным воздействием.

Чтобы сделать этот вывод, должны быть выполнены *все* следующие критерии [142]:

1. Данное воздействие как сущность должно быть установленной причиной рассматриваемого заболевания как сущности (уровень II).

2. Соответствующее воздействие на конкретного человека должно иметь свойства, сопоставимые (с точки зрения интенсивности, продолжительности, связанной латентности и т.д.) с теми, которые, как было доказано, вызывают рассматриваемое заболевание.

3. Заболевание у указанного человека должно быть идентично или находиться в пределах симптоматологического спектра болезни, которая, как сущность, этиологически связана с воздействием.

4. Пациент не должен иметь контакта с другой установленной или вероятной причиной интересующего заболевания. Если пациент подвергся воздействию как рассматриваемого фактора (например, курения), так и другого причинного агента (например, асбеста), то индивидуальная атрибутивность становится функцией нескольких RR, все из которых оценены сравнительно с не подвергавшимися воздействиям:

а) RR для тех, кто подвергся только рассматриваемому воздействию;

б) RR для тех, кто подвергся только воздействию другого причинного фактора (факторов);

в) RR для тех, кто подвергся комбинации этих воздействий.

5) RR должен быть достаточно высоким (например, 2 или более).

Последний критерий проистекает из того факта, что RR включает базовый компонент, равный "1", который характеризует неэкспонированных, плюс еще один компонент, который применяется только к подвергшимся воздействию. Когда $RR > 1$, но < 2 , то человек, который подвергся воздействию, и у которого развилось заболевание, более вероятно заболел по причинам, не полностью связанным с воздействием. Например, если у курящего 55-летнего мужчины риск первого сердечного приступа в следующие пять лет составляет 6%, а у некурящих человека того же возраста — 4% ($RR = 1.5$), то только 33% риска у курильщика (т.е. 1/3 от общего числа в 6%) можно отнести к его курению. Но когда $RR > 2$, то конкретный человек, который подвергся воздействию и приобрел рассматриваемую патологию, более вероятно заболел от воздействия, чем от иных причин [62, 164].

Построения с величиной RR, на которых основано также "правило Дауберта" в судах США, подробнее рассматривалось нами ранее [3, 8].

На наш взгляд, не слишком известное и цитируемое руководство Cole P., 1997 [142] имеет большую важность для различных экспертных советов, устанавливающих причинную связь между профессиональными воздействиями и патологиями. Все разложено по пунктам. В отечественной

литературе имя P. Cole (эпидемиолога) нам не встретилось, равно как в большинстве западных пособий по эпидемиологии и в двух упоминавшихся оксфордских словарях по этой дисциплине [121, 122].

Итак, повторим, что вездесущие критерии Хилла смогли дотянуться даже до уровня конкретного индивидуума.

ПРИНЦИПЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ПРИЧИННОСТИ В МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ: R.E. GOTS (1986)

Рассмотрение этих принципов [169], в принципе, было бы уместнее вести в предыдущем подразделе с аналогичными построениями P. Cole из эпидемиологии. Кроме того, формальная хронология изложения требует, чтобы работа Gots R.E., 1986 [169] шла перед Cole P., 1997 [142]. Но, вновь, единичность и исключительность руководящих принципов установления вероятностной причинности для индивидуума персонально (медицина, экспертные советы, судебная практика) сделали целесообразным выделить отдельный подраздел. При этом построения R.E. Gots все же уступают построениям P. Cole.

В публикации Gots R.E., 1986 [169] рассматриваются вопросы причинности в медицине для использования в практике судебной экспертизы. Указывается на нередкую абсурдность продекларированных связей химический агент — патология (рак и пр.). Отмечается, что "для подтверждения мнения присяжных требуется очень мало необоснованных показаний врача, несмотря на отсутствие какой-либо научной состоятельности его убеждения" [169]³⁴. В связи с этим автор перечисляет следующие "надлежащие принципы методологии причинного анализа" ("The proper principles of the methodology of causation analysis") для индивидуума, которые во многом аналогичны и критериям A.V. Hill, и критериям M. Susser. Итак [169]:

"Может ли рассматриваемый агент вызвать заболевание [у индивидуума]?"

1) Имеются ли существенные и соответствующие данные для животных? [Критерий "Биологическое правдоподобие".]

2) Имеются ли свидетельства для человека, особенно эпидемиологическая поддержка? [Отчасти критерий "Ассоциация".]

Вызвала ли данная причина данный случай?

1) Были ли должным образом рассмотрены и исключены другие причины? [Критерий "Отсутствие альтернативных объяснений" ('Lack of alternative explanations'), который рассмотрен далее.]

2) Подтверждено ли воздействие?

3) Было ли воздействие достаточным по продолжительности и концентрации? [Критерий “Сила связи”.]

4) Была ли клиническая картина соответствующей? [По Хиллу [10]: критерий “Согласованность с известными фактами из природной истории и биологии заболевания”.]

5) Соответствует ли морфологический образец? [По Хиллу [10]: критерий “Согласованность с известными фактами из природной истории и биологии заболевания”.]

6) Существуют ли временные отношения? [Критерий “Временная зависимость” в философском плане.]

7) Соответствует ли латентный период заболевания? [Критерий “Временная зависимость” в эпидемиологическом плане.]³⁵.

В работе [169] не упоминаются ни A.V. Hill, ни M. Susser, но есть ссылка на постулаты для инфекционных заболеваний Генле–Коха (см. в [2]) и на изложенные выше постулаты причинности для всех патологий от A.S. Evans [127]. И видно, что в списке R.E. Gots [169] подразумеваются четыре критерия Хилла.

Исследование Gots R.E., 1986 [169] включено в объемную историческую сводку данных on-line от USEPA по персоналиям, разработавшим правила причинности в эпидемиологии, токсикологии и экологии [170] (часть этой сводки представлена также в монографии по причинности в экологии [33]).

КРИТЕРИИ ПРИЧИННОСТИ “ОТ К. POPPER” И ПОМОЩЬ МЕТА-АНАЛИЗА: D.L. WEED (1985–2008)

Постоянно цитируемый нами почти во всех предыдущих сообщениях и обзорах на тему [1–3, 5–9], эпидемиолог и эксперт в области причинности эффектов в разных сферах, Douglas L. Weed, является нашим современником (последние публикации в PubMed датированы 2018 г.)³⁶.

Первая статья D.L. Weed, зарегистрированная в PubMed, появилась в 1983 г., и она посвящена этике в превентивной медицине, но вскоре этот автор глубоко вошел в проблемы причинности в эпидемиологии, причем в 1980-е гг., скажем так, плотно увлекся “эпидемиологией К. Popper” (1985–1988 гг.) [36, 37, 173–175], редкие отголоски чего имели место в его работах 1997 г. [39] и даже 2008 г. [176]. Но, как расценивалось нами ранее [9], первоначально модная, безусловно верная в аспекте философии доказательности, но виртуальная и надуманная на практике, ‘Popperian Epidemiology’ в 2000–2010-х гг. все же сошла почти на нет. Во всяком случае, во множестве объемных пособий по эпидемиологии этому вопросу уделя-

ются считанные строчки со все теми же ссылками 1970–1980-х гг. [9].

Суть ‘Popperian Epidemiology’ уже нами приводилась [9]: главное, перед началом обсервационного исследования иметь исходную гипотезу, которую следует опровергнуть-сфальсифицировать, либо нет. Если нет, то надо найти такой новый подход, чтобы, опять же, эту гипотезу опровергнуть-сфальсифицировать, либо выдвинуть новую гипотезу, которую тоже нужно опровергнуть-сфальсифицировать, и т.д. А подтвердить – нельзя, ибо будет ненаучно и неистинно (см., например, в сборнике материалов симпозиума 1988 г. по ‘Popper – non Popper Epidemiology’ [177])³⁷.

Преимущественно индуктивные критерии Хилла не поддерживают подходы К. Popper (только “Временная зависимость” однозначно дедуктивна [36]), и, потому, во второй половине 1980-х гг. для D.L. Weed эпидемиология представлялась “пренебрегающей дедуктивной логикой”, которая, логика, “является центральным элементом всего научного прогресса”, а также: “индукция – это логика, основание которой шатко; следовательно, это слабая логика для науки” [37]. Попутно отрицались взгляды индуктивистов, утверждающих, что *вероятность истинности* теории возрастает *по мере накопления доказательств в ее пользу*, и что наука заинтересована не в опровержении имеющихся гипотез (добавим: непонятно как появившихся в головах, согласно К. Popper), а в создании новых [178]³⁸.

В 1988 г. D.L. Weed вывел из своих построений два дополнительных критерия, являющихся “альтернативой К. Popper критериям Хилла” [36, 175]: “Предсказуемость” и “Тестируемость”.

“Предсказуемость” (‘Predictability’) означает, что, как только была предложена причинная гипотеза, можно вывести из нее определенные предсказания при подготовке к сравнению их с эмпирическими наблюдениями. Этот критерий не зависит от конкретной формы причинной гипотезы, и базовая методология всегда будет одинаковой: следует выдвинуть гипотезу и сделать из нее предсказания. Однако одного этого критерия недостаточно, поскольку необходимо, чтобы гипотезы поддавались проверке. Стратегией улучшения проверяемости гипотезы является повышение точности ее предсказаний [36].

Заметим, что это предложение D.L. Weed повторяет рассмотренный выше критерий M. Susser “Прогностическая эффективность” (‘Predictive performance’) [87, 88, 100, 102].

“Тестируемость” (‘Testability’) заключается в том, что более точные предсказания показывают не только то, какие наблюдения совместимы с гипотезой, но также какие наблюдения несовместимы

мы с ней, т. е. какие наблюдения проверяют гипотезу [36].

D.L. Weed отмечает, что за исключением “Аналогии”, все критерии Хилла подпадают под два критерия “от К. Popper”, предложенных выше (Аналогия” же – это способ придумать гипотезу) [36]. “Критерии предсказуемости и тестируемости лучше объясняют и корректируют предметы (things). Поэтому они представляют прогресс в методологических знаниях” [175].

Однако сам автор чувствовал некоторую искусственность своих построений при применении к практике оценки причинности эффекта для последующего реагирования. (“Делают ли критерии предсказуемости и тестируемости нашу жизнь более сложной? На мой взгляд, ответ и да, и нет”.) [175].

Несмотря на попытки D.L. Weed в очень многих словах защитить практичность приведенных критериев и их применимость [36, 174, 175], очевидно, что в эпидемиологии их использование и распространение оказались под вопросом. И мы более не нашли в дальнейших работах этого исследователя, посвященных причинности эффектов, критериев “Предсказуемость” и “Тестируемость”, за исключением краткого упоминания в статье 2008 г. [176].

Но D.L. Weed не останавливал и не останавливает до настоящего времени [46] свои исследования по развитию и улучшению комплекса критериев Хилла, придавая им, судя по всему, большое значение. Последнее важно, учитывая авторитет этого автора в практике каузальных установлений не только в эпидемиологии, но и в онкологии, в социологии, юриспруденции и пр. (см. прим. 33). В 2000 г. D.L. Weed предложил добавить к критериям Хилла мета-анализ и систематический обзор [41], а затем была опубликована его работа по перспективам применения мета-анализа для усиления доказательности того или иного критерия [42]. Автор [42] последовательно перебирает все критерии Хилла.

Для “Силы связи” (“Strength of association”) функция мета-анализа тривиальна: он дает как бы наиболее близкую к истине объединяющую оценку риска для ряда исследований. При этом D.L. Weed вновь подтверждает, что причинность ассоциации уместно рассматривать только для RR от 2.0 и выше [42], каковы построения подробно были рассмотрены нами ранее [3, 8].

Для “Постоянства ассоциации” (“Consistency”) воспроизводимость эффекта обычно оценивается (в разных условиях, разными авторами, при разных дизайнах и т.п.; см. в [8]) с помощью подсчета процента исследований с положительными и отрицательными результатами, согласно простому большинству или превышению некоего порога эффекта. Таким образом, результат может

зависеть от выбранного принципа оценки. Мета-анализ, с другой стороны, имеет стандартизованную методологию и устоявшиеся модели объединяющей оценки в зависимости от степени гетерогенности выборки [179].

Для “Биологического правдоподобия” (“Biological plausibility”), которое связано с разными экспериментальными и обсервационными подтверждениями на всех уровнях биологической организации [6, 9], D.L. Weed находит тривиальную функцию мета-анализа в том, что он помогает для ряда однородных исследований получить наилучшую объединяющую оценку. Автору “представляется маловероятным, что мета-анализ в его нынешней количественной форме будет полезен для обобщения различных видов исследований на разных уровнях биологического знания” [42]. Но здесь забывается о таком подходе, как “Байесовский мета-анализ”, основанный на интеграции данных из различных дисциплин [180, 181] (см. также в наших обзорах [6, 9]).

Критерий “Биологический градиент” (“Biological gradient”), т.е. зависимость “доза–эффект”, напрямую может быть связан с мета-анализом, объединяющим различные исследования с разными уровнями экспозиции [42]. Так, существует специальный подход – мета-анализ для дозовых зависимостей [35, 119, 182, 183].

Для остальных критериев в [42] не находится изобретательского потенциала автора, чтобы применить к ним мета-анализ.

КРИТЕРИЙ

“ПОСЛЕДСТВИЕ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ”: J. OLSEN И U.J. JENSEN, 2019 Г.

В недавнем датском обзоре Jorn Olsen и Uffe Juul Jensen [184], по-видимому авторитетных эпидемиолога [51, 55] и философа науки из Орхуса (см. в Интернете), разбираются критерии Хилла. Идут рассуждения о том, что некоторые пункты устарели и их надо пересматривать, однако какие именно – указаний нет, и получается как у классиков: “Но адреса почему-то не оставил”. В работе [184] в очередной раз встречается философская несуразность рассмотрения в рамках обсервационных критериев рандомизированных контролируемых испытаний, т.е. того, что является последним доказательством эффекта и никаких критериев не требует (подробно обсуждалось нами в [9]).

Наконец, предлагается как бы социальный критерий “Последствие” (или “Следствие” – ‘Sequence’). Сказано, что “действия в соответствии с критериями не всегда гарантируют, что полученные следствия будут приняты (“в реальной жизни”) как соответствующие (правильные, справедливые и т.д.)”. И что надо учитывать последствия

решения, если общество и его институты будут или же не будут действовать на его основе [184].

Среди попыток объяснить, что же имеется в виду (хотя и так ясно), авторами [184] приведено всего два примера. Один – из работы Hill A.V., 1965 [10], согласно которому для того, чтобы “заставить людей сжигать в своих домах то топливо, которое им не нравится, или заставить перестать курить, а также есть жиры и сахар, которые им нравятся”, нужны были “очень веские доказательства”. Второй пример касается решения о внедрении новой вакцины, которое, несмотря на ограниченные данные о ней, следует принимать, если считается, что риск бездействия превышает риск использования вакцины [184] (актуально ныне).

Короче, авторы [184] предлагают включить в комплекс критериев оценки причинности эффекта ответственность исследователя за эту оценку. Данный подход выводит процесс определения каузальности не только из научной сферы, но даже из рассмотренного ранее “предупредительного принципа” для социологии и здравоохранения [1]. Получается какой-то усиленный, военизированный “предупредительный принцип”.

Вряд ли подобные разработки имеют практическую значимость, поскольку, вновь, как и в случае с руководящими принципами M. Susser и D.L. Weed, непонятно, как их выполнять в реальности.

КРИТЕРИИ D.L. SACKETT “БИОЛОГИЧЕСКИЙ СМЫСЛ” И “ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ СМЫСЛ” (1978)

В работах Feinstein A.R., 1979 [185], Weed D.L., 1988 [36] и Weed D.L., Hursting S.D., 1998 [40] указывается, что David L. Sackett в статье, включенной в сборник по эпидемиологии от 1978 г., назвал особые причинные критерии [186] (публикация нам недоступна). D.L. Sackett считается основателем как клинической эпидемиологии, так и доказательной медицины [119]. Согласно [36], D.L. Sackett в [186] предложил заменить критерий “Биологическое правдоподобие” – на “Биологический смысл” (‘Biologic sense’), а критерий “Согласованность [с текущими фактами и теоретическими знаниями; ‘Coherence’] – на “Эпидемиологический смысл” (‘Epidemiologic sense’). В предыдущих публикациях по данным критериям [6, 9] мы этот момент упустили, хотя следует сказать, что ни к какой “смене вех” указанное предложение не привело и более почти нигде не фигурирует. Действительно, оба критерия трудно ограничить рамками только биологического или только эпидемиологического.

Тем не менее желающие использовать такие критерии причинности в своих исследованиях всегда могут сослаться на авторитетную публикацию [186].

КРИТЕРИЙ “ОТСУТСТВИЕ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ ОБЪЯСНЕНИЙ” И “БРИСТОЛЬСКИЕ КРИТЕРИИ”: 1980–2019 ГГ.

Смысл термина

В пособиях по эпидемиологии (например, в [114, 187]) пункт ‘alternative explanations’, как правило, не включен в критерии причинности, но уточнено, что есть “три альтернативы” для объяснения ассоциации: уклоны (bias), вмешивающиеся факторы (confounder) и случайная ошибка (chance, random error). В оксфордском словаре по эпидемиологии термин связывают только с конфаундерами (confounder) [122], в чем видна недоработка. В целом конструкция ‘alternative explanations’, без уточнений (вероятно, и так ясно), встречается во многих эпидемиологических источниках (например, в пособиях [119, 131, 141]). Выше разбирался пример использования этого принципа в списке принципов индивидуальной каузальности для медицины и судебной практики [169].

Пункт “Отсутствие альтернативных объяснений” как равнозначный среди критериев Хилла

Все последние десятилетия используемые МАИР (IARC) критерии причинности представляют собой практически традиционный комплекс Хилла (1987–2012) [140, 188, 189] (и др.). Но в документе 1980 г., под авторством N.E. Breslow и N.E. Day, изложен следующий комплекс критериев, причем в особой последовательности [190]:

- 1) “Дозовая зависимость” (‘Dose response’);
- 2) “Специфичность риска патологии для подгрупп” (‘Specificity of risk to disease subgroups’);
- 3) “Специфичность риска к воздействиям по субкатегориям” (‘Specificity of risk to exposure subcategories’);
- 4) “Сила ассоциации” (‘Strength of association’);
- 5) “Временная связь риска с воздействием” (‘Temporal relation of risk to exposure’);
- 6) “Отсутствие альтернативных объяснений” (‘Lack of alternative explanations’) – т.е. конфаундеров и смещений (bias), влияющих на ассоциацию.
- 7) “Пункты, которые невозможно рассмотреть на основе единственного исследования” (‘Considerations external to the study’) – “Постоянство ассоциации”, “Эксперимент контрафактический”, “Биологическое правдоподобие” + “Согласован-

ность с текущими фактами и теоретическими знаниями”.

Видно, что включены все критерии Хилла, кроме “Аналогии”, но добавлен еще пункт с доказательством отсутствия вмешивающихся факторов (конфаундеров) и смещений (bias) – “Альтернативные объяснения”.

В документе IARC-1980 [190] названный комплекс приведен с упоминанием Сообщения Главного врача (Surgeon General) США о последствиях курения от 1964 г. [79], публикации Hill A.V., 1965 [10] и работы Cornfield J. et al., 1959 [191]. Последний автор является одним из основателей теории вмешивающихся факторов (“третий фактор” [191]), с соответствующей градацией RR, что рассматривалось нами ранее [3, 8]. Получается, что введение пункта с “альтернативными объяснениями” ассоциации, это, вероятно, попытка добавить к критериям Хилла построения J. Cornfield.

Обнаружена аналогичная по названию документа IARC-1980 [190] работа тех же авторов – Breslow N.E. et al., 1978 [192], но в ней нет никаких критериев причинности. Таким образом, публикация IARC-1980 [190], по нашим данным, получается первой, где введен критерий “Отсутствие альтернативных объяснений”.

Между тем, этот пункт – лишний согласно логике и философии причинности. Он напоминает сказку про “суп/кашу из топора”: ведь все критерии причинности для обсервационных исследований (Хилла и пр.) направлены именно на то, чтобы оценить вероятность отсутствия в ассоциации эффектов случайности (chance), конфаундеров (confounder) и уклонов (bias) [5–8]. Корректные рассуждения, что именно критерии Хилла служат для устранения “альтернативных объяснений”, были обнаружены нами только в пособии по эпидемиологии Szklo M., Nieto F.J., 2019 [35]. Ведь полностью элиминировать неизвестные конфаундеры невозможно ни при каком подходе, даже в рандомизированном контролируемом испытании (рандомизация и направлена в том числе на попытку “уравновесить” неизвестные конфаундеры и иные неопределенности) [35, 82, 119, 168]. Не говоря уже об обсервационных дизайнах [193, 194].

И был бы документ [190] с указанным лишним критерием единственным, если бы позже не появились аналогичные построения, которые вошли в весьма популярное пособие и, даже, получили пышное наименование.

В 1991 г. указанный комплекс критериев из IARC-180 [190] был воспроизведен в документе Комитета по канцерогенным соединениям в продуктах питания от Минздрава Великобритании [195].

В критериях причинности из пятого [82] и шестого (посмертно) [196] изданий популярного по-

собия по эпидемиологии под авторством Leon Gordis, помимо восьми положений Хилла (кроме, как водится, “Аналогии”), шестым пунктом стоит “Рассмотрение альтернативных объяснений” (“Consideration of alternate explanations”). Опять – на равных с остальными критериями. Смысл – вновь в устранении влияния “третьих” факторов [82, 196], хотя, как указывалось выше, для критериев Хилла это как “пятое колесо к телеге”.

В пятом издании пособия [82] сам, тогда еще живой, L. Gordis приводил истоки: в 1986 г. комиссия Минздрава США предложила названный комплекс при оценке эффекта предраковых мероприятий, каковые критерии и были опубличены в Gordis L. et al., 1990 (глава в монографии) [197]. Авторы [82, 196, 197] не пересекаются с авторами IARC-1980 [190]; в 1980-х гг. L. Gordis в соответствующих работах на тему еще ничего подобного не публиковал [198, 199]. Вряд ли совпадение положений в [190] и [82, 196, 197] есть результат параллельных озарений; скорее всего, как было в случае с критериями от R.A. Stallones [111], “кто-то когда-то чего-то вычитал из кого-то” (см. в [2]).

Тем не менее, вероятно благодаря пособиям L. Gordis, включение пункта “Lack of alternative explanations” в критерии Хилла можно встретить и в относительно недавних работах по каузации, например, 2008 г. [200] и 2015 г. [201]³⁹. Есть аналогичный пункт и в некоторых вариантах модифицированных критериев Хилла для экологии и экотоксикологии [33, 145, 202–205] (подробно ниже).

Пункт “Отсутствие альтернативных объяснений” как дополнительный к критериям Хилла; “Бристольские критерии”

Стараниями, по всей видимости, Andrew G. Renehan из Манчестера, который исследовал (с соавторами) связь между избыточной массой тела и частотой рака, положение “Lack of alternative explanations”, вместе с еще несколькими пунктами (ниже), вошло *дополнительными* критериями после комплекса Хилла и получило название “Бристольские критерии” (“Bristol criteria”) [194, 206–208]. В этих работах приводилась ссылка на публикацию Lawlor D.A. et al., 2004 [209], где были соответствующие построения, хотя и не структурированные терминологически. Почему “Бристольские критерии”? А потому, что авторы публикации [209] в первую очередь относились к университету в Бристолье, Великобритания. Сами же они такого названия не давали.

И вот, теперь можно видеть следующие “Bristol criteria” каузации, дополнительные к девяти критериям Хилла [194, 206–208]:

- “Соответствующая поправка на ключевые вмешивающие факторы” (“Appropriate adjustment for key confounding factors”);
- “Погрешность измерения” (“Measurement error”);
- “Оценка оставшихся вмешивающихся факторов” (“Assessment of residual confounding”);
- “Отсутствие альтернативных объяснений” (“Lack of alternative explanations”).

В презентации Renehan A.G., 2016 [206] как наиболее важные отмечены три критерия Хилла – “Временная зависимость”, “Сила ассоциации” и “Специфичность”, а также два “Бристольских критерия” – первый и последний.

Приведенным материалом “Бристольские критерии каузации”, собственно, и ограничиваются. Через PubMed выявляются иные “Bristol criteria”, относящиеся не к каузации, а к диагностике остеомиелита [210] (и др.; три ссылки) или к хирургии [211]. Поиски материала в русскоязычных публикациях идентифицировали только некую “Бристольскую шкалу формы стула” вкупе с “Римскими критериями”, где стул – это не мебель, а критерии тоже соответствующие [212] (и др.). Вся такая “мимикрия” только запутывает.

Подводя итог, можно сказать, что данные “пятые колеса от телеги”, которые рассматриваются почему-то как дополнительные к критериям Хилла, являются не критериями, а либо необходимыми методологическими подходами обсервационного исследования (первые три пункта), либо целью применения собственно критериев Хилла (“Отсутствие альтернативных объяснений”). Возможно, это нагромождение и оправдано для некоторых специальных исследований [194, 206–209], но вряд ли оно корректно с позиции философской концепции причинности.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПРИЧИННОСТИ: ПОСТУЛАТЫ ГЕНЛЕ–КОХА, КРИТЕРИИ А.В. HILL И М. SUSSER (1979–2020)

Собранный соответствующий материал имеет большой объем, явно представляет интерес для радиоэкологии и заслуживает отдельного обзора. Но в наши задачи не входят полное рассмотрение тонкостей доказательности и специфика соответствующих методологий в области экологии биоты, равно как в экоэпидемиологии и экотоксикологии человека. В то же время мы можем представить для указанных дисциплин основные исторические вехи, а также кратко привести результаты и ключевые моменты практически всех работ, связанных с доказательным подходом, основанным на руководящих принципах/критериях причинности.

В историческом плане в качестве источников важна находящаяся на сайте USEPA публикация on-line в рамках разработанной этой организацией Causal Analysis/Diagnosis Decision Information System (CADDIS), где приведены авторы и этапы становления причинных подходов не только для эпидемиологии и экологии, но и в научно-философском плане в целом [170]. Согласно ссылке в монографии [33] (в которой кратко воспроизведен данный исторический очерк), автором этого материала [170] является Glenn W. Suter II из USEPA. Вторым важным источником указанного плана является эта самая монография [33].

Сводка собранных данных (полнота источников выглядит исчерпывающей) представлена в табл. 3. Наша задача была только отразить использование причинных критериев в разное время в названных экологических дисциплинах. Полагаем, экологи и радиационные экологи сами смогут оценить, какие данные и источники для них актуальны, что, на наш взгляд, оправдывает большую величину табл. 3. Коллекция, судя по всему, весьма полна.

Из табл. 3 виден, как ранее было и для эпидемиологии [2], подавляющий вклад в разработку причинных критериев авторов из США – 69% источников. Второе место у Канады – 14% работ (итого 83% для Северной Америки за более чем 40 лет). В историческом обзоре [2] нами отмечалась несуразность, связанная с тем, что почти все известные критерии, приписываемые британцу А.В. Hill, на деле были предложены авторами из США. Сейчас опять видно полное преобладание американских разработок для причинности в экологии, экоэпидемиологии и экотоксикологии.

А еще из табл. 3 следует тотальное доминирование в экологических дисциплинах индуктивных причинных критериев, как исходных, так и в модификациях, и с дополнениями, обусловленными спецификой дисциплин. Видно, что исследователи пытались адаптировать практически все известные каузальные принципы, начиная от постулатов Генле–Коха, которые поначалу показались наиболее адекватными вследствие аналогии инфекционный агент в организме – загрязняющий агент в организме. Затем использовались критерии А.В. Hill и М. Susser, причем для последнего – в значительно больших масштабах, чем для собственно эпидемиологии, для которой они и были разработаны. Начиная с 1979 г. (постулаты Генле–Коха) [214] и до 2020 г. (критерии Хилла) [264] следуют перманентное наращивание и совершенствование руководящих принципов причинности применительно к экологическим дисциплинам. Из табл. 3 видно, что можно найти комплексы критериев и доказательных принципов как бы на любую желаемую конъюнктуру в количественном и качественном смысле. Преоб-

Таблица 3. Сводка данных по применению принципов и критериев причинности в экологии, экоэпидемиологии и экотоксикологии**Table 3.** Summary of data on the application of causation principles and criteria in Ecology, Ecoepidemiology and Ecotoxicology

Автор(ы), год, страна	Суть причинного подхода	Примечания
Westman W.E., май 1979; (США) [213]	Первый анализ путей и многомерной статистики для экологических причинных связей, обусловленных эффектами загрязнителей	“Пионер” причинности в экологии [33]
Hackney J.D., Linn W.S., июнь 1979; (США) [214]	Адаптация к экологии четырех постулатов Генле–Коха (значительные отличия во 2 и 4)	На деле “пионерская” работа по внедрению постулатов причинности в экологию, но как таковая обычно рассматривается [33, 170] публикация Fox G.A., 1991 [115]
Woodman J.N., Cowling E.B., 1987 (США) [215]	Три правила, основанные на постулатах Генле–Коха ; также принципы (‘pattern’) ‘Consistency’ (в смысле “Ассоциации”), “Биологический механизм”, “Доза–эффект” и контролируемый “Эксперимент”	Указано на актуальность постулатов Генле–Коха для факторов абиотического стресса (например, загрязнения воздуха)
Suter G.W. II, 1990 (США) [216]	Четыре постулата Генле–Коха как стандарт оценки причинной связи в экоэпидемиологии [170]	Первоисточник недоступен
Fox G.A., 1991 (США) [115]	Семь критериев А.В. Hill и М. Susser : 1) “Вероятность”, 2) “Временной порядок”, 3) “Сила ассоциации”, 4) “Специфичность”, 5) “Постоянство репликации”, 6) “Прогнозная эффективность”, 7) “Согласованность”.	“Самая влиятельная статья по теме причинного анализа в прикладной экологии” [170]. В [115] упомянуты также постулаты Генле–Коха [2], критерии из Сообщения о вреде курения от 1964 г. [79] и постулаты A.S. Evans [127]. Считается [33, 170], что в Fox G.A., 1991 [115] использованы в основном критерии М. Susser, но на деле это критерии Хилла
USEPA-1992 (США) [217]	Девять критериев Хилла	Вероятно, первое использование причинных критериев USEPA
Cowling E.B., 1992 (США) [218]	Три принципа (“pattern”) причинности: 1) “Пространственная и/или временная согласованность (“consistency”) между агентом и эффектом”, 2) “Доза–эффект”, 3) “Биологический механизм или серия постадийных биологических процессов”	Основы взяты из пособия по статистике Mostellar F., Tukey J.W., 1977 [219], где даны пункты “consistency, responsiveness, and/or a proven biological mechanism with the suspected causal factors”
Suter G.W. II, 1993 (США) [220]	Версия для токсикантов четырех постулатов Генле–Коха . Если таковые неприменимы, то или следует устранить “альтернативные объяснения”, или применить комбинацию критериев А.В. Hill и М. Susser (всего 10) [92, 170, 221]	Первоисточник недоступен. Требование из Suter GW II, 1993 [220], чтобы индикаторы воздействия агента были идентифицированы в организмах (второй постулат Генле–Коха), отличает положения от критериев А.В. Hill для людей [10]
Charman P.M., 1995 (Канада) [222]	Версия постулатов Генле–Коха из трех частей. Адаптация восьми критериев Хилла (кроме “Аналогии”). “Сила связи” интерпретируется как “Высокий уровень корреляции между агентом и последствием”. В “Биологическое правдоподобие” + “Согласованность” входит и зависимость “Доза–эффект”	Отмечается [222], что опора только на корреляцию опасна, поскольку может привести к предположению, что устранение загрязняющих веществ, ответственных за эффекты, смягчит последние, что не всегда верно (т.е. контрафактический эксперимент в экологии может не работать)

Таблица 3. Продолжение

Автор(ы), год, страна	Суть причинного подхода	Примечания
Kapustka L.A., 1996 (США) [223]	Адаптация постулатов Генле–Коха для судебной экологии (химикаты) [170]	Первоисточник недоступен. В [223] нами впервые встречена концепция “Mode of Action” (“Способ действия” – перевод А.К.*), позднее ставшая стандартной концепцией в экологии и токсикологии (МОА; см. ниже)
Stewart-Oaten A., 1996 (США) [224]	Поскольку ни один из псевдо-экспериментальных дизайнов не является надежным, то – использование критериев Хилла [170]	Первоисточник недоступен
Faustman E.M. et al., 1997 (США) [225]	Критерии Хилла в модификации Е.М. Faustman: 1) “Временная зависимость”, 2) “Доза–эффект”, 3) “Аналогия” (“Structure-activity relationships”), 4) “Сила ассоциации”, 5) “Механизм события”, входящий в “Consistency of association”, 6) “Согласованность” (молекулярный механизм)	Первоисточник недоступен; цитировано по второму изданию от 2006 г. [225]
Gilbertson M., 1997 (Канада) [226]	Критерии “Специфичность”, “Сила ассоциации” (с включением критерия “Доза–эффект”), “Временная зависимость”, “Постоянство репликации” и “Согласованность” (с механизмом действия)	Концепция “Mode of Action” (МОА). Оруэлловское утверждение [226]: “Если корреляция не обнаружена, это не является веской причиной для отклонения гипотезы. Можно только сделать вывод, что при наличии причинной связи статистическая точность, с которой эти явления варьируют, не дает возможности показать эффект”**. В [226] упомянуты критерии из Сообщения о вреде курения от 1964 г. [79], критерии Хилла [10], М. Susser [100] и постулаты А.С. Evans [127]
Sindermann C.J. et al., 1997 (США) [227]	Критерии А.В. Hill, М. Susser и G.A. Fox [115] в сочетании с предупредительным принципом (“precautionary principle”) [170]	Первоисточник недоступен. Загрязнения морской среды
Beyers D.W., 1998 (США) [92]	“Правила для причинных аргументов”: 9 критериев Хилла + правило G.W. Suter [220]: индикаторы воздействия агента должны быть идентифицированы в организмах (второй постулат Генле–Коха)	Концепция “Mode of Action” (МОА). Упоминания постулатов Генле–Коха и критериев из Fox G.A., 1991 [115] и Suter G.W. II. 1993 [220]
Suter G.W. II, 1998 (США) [228]	Версия для токсикантов четырех постулатов Генле–Коха . Если таковые неприменимы, то или следует устранить “альтернативные объяснения”, или применить комбинацию критериев А.В. Hill и М. Susser (всего 10) [170]	Первоисточник недоступен
USEPA-1998 (США) [117]	Критерии Хилла в версии Fox G.A., 1991 [115]	Концепция “Mode of Action” (МОА). Упоминаны постулаты Генле–Коха в версии Suter G.W. II, 1993 (США) [220] и критерии из Сообщения о вреде курения от 1964 г. [79]

Таблица 3. Продолжение

Автор(ы), год, страна	Суть причинного подхода	Примечания
ВОЗ IPCS (International Programme on Chemical Safety), 1998–1999 [229, 230]; UNEP/WHO 2002 [231]; Sonich-Mullin C., 2001 (Швейцария и еще 6 стран) [202]	Правила (framework) на основе критериев Хилла в модификации Е.М. Faustman [225]. В подходы введены концепции “Mode of Action” (МОА) [202, 229, 230], и “Key Events” [202, 230]***	Оценка риска рака от химических соединений; предложено на Hannover Workshop в 1998 г. “Key Events” – “ключевые события”, которые имеют решающее значение для индукции опухолей, как это предполагается в постулируемом МОА
Lowell R.B. et al., 2000 (Канада) [221]	Девять критериев Хилла (“Аналогия” включена в “Согласованность”) + правило G.W. Suter [220]: индикаторы воздействия агента должны быть идентифицированы в организмах (второй постулат Генле–Коха)	“Evidence of exposure (contaminants or other indicators) in body of affected organisms” [221]
Suter G.W. II. 2000 (США) [232]	Шесть критериев Хилла (без “Временной зависимости”, “Согласованности” и “Эксперимента”) [233]	Первоисточник недоступен
USEPA–2000 (США) [118]	Комплекс: восемь критериев Хилла (кроме “Силы связи”) + критерии M. Susser “Ассоциация” (“Co-occurrence”) и “Predictive Performance”, а также особый пункт “Complete Exposure Pathway”	Упомянуты постулаты Генле–Коха. “Complete Exposure Pathway”: “The physical course a stressor takes from the source to the receptors (e.g., organisms or community) of interest”
Suter G.W. II et al., 2002 (США) [203]	Комплекс: восемь критериев Хилла (кроме “Силы связи”) + критерии M. Susser “Ассоциация” (“Co-occurrence”) и “Predictive Performance”, а также особый пункт “Complete Exposure Pathway”	Балльное взвешивание (ranks) критериев по значимости. “Устранение альтернативных объяснений” – с упоминанием Шерлока Холмса
Burton G.A. Jr, 2002a (США) [234]	“Weight-of-Evidence” (WoE) на основе девяти критериев Хилла (“Аналогия” включена в “Согласованность”) + правила G.W. Suter [220]: индикаторы воздействия агента должны быть идентифицированы в организмах (второй постулат Генле–Коха)	Упомянуты постулаты Генле–Коха. Балльное взвешивание (ranks) критериев по значимости
Burton G.A. Jr, 2002b (США) [235]; Chapman P.M, 2002 (Канада) [233]	“Weight-of-Evidence” (WoE) и “Lines-of-Evidence” (LOE) на основе шести критериев Хилла (кроме “Биологического градиента”, “Согласованности” и “Аналогии”) + критерий M. Susser “Ассоциация” (“Co-occurrence”)	Предложено объединение LOE в матричную таблицу WoE для процесса принятия решений. Упомянуты постулаты Генле–Коха. Балльное взвешивание (ranks) критериев по значимости
Forbes V.A., Calow P., 2002 (Дания, Великобритания) [236]	На основе модификаций постулатов Генле–Коха и критериев Хилла , осуществленных в Fox G.A., 1991 [115] и Suter G.W. II, 1993 [220], своя модификация: семь пунктов-вопросов (базируются на известных критериях), а также пункт о превышении допустимых концентраций агентов или нагрузки их на организм	Семь пунктов укладываются в критерии “Ассоциация” (факт воздействия и “со-occurrence”), “Эксперимент” (обычный и контрафактический), “Биологическое правдоподобие” и “Согласованность”

Таблица 3. Продолжение

Автор(ы), год, страна	Суть причинного подхода	Примечания
Newman M.C., Evans D.A., 2002 (США) [237]; Newman M.C. et al., 2007 (США) [238]	Критически рассмотрены применительно к примеру из водной экологии критерии Хилла и критерии Fox G.A., 1991 [115]. Акцент на трудности соблюдения “Специфичности”, “Временного порядка”, “Биологического правдоподобия” и “Биологического градиента” [238]	Первоисточник [237] недоступен. Вывод о том, что для экологии более количественные методы абдукции предоставляются байесовской статистикой [170, 238]
Meek M.E et al., 2003 (Канада, США) [239]; Seed J. et al., 2005 (США) [204]; Schoeny R. et al., 2006 (США) [240]; Woobis A.R. et al., 2006 (Великобритания и еще 4 страны); 2008 (Великобритания и еще 8 стран) [205, 241]	Оценка канцерогенного риска токсикантов (включая ВОЗ IPCS; см. выше) на основе экспериментов на животных (“Human Relevance Framework”; HRF). Вкупе с “Постулированным МОА” и “Key events” в рамках МОА (“Возможны ли у людей?”), еще семь критериев Хилла (кроме “Аналогии” и “Эксперимента”). Плюс пункт “Альтернативное объяснение” (“Possible alternative MOAs”)	Концепции “Key Events” и “Mode of Action” (МОА). Имя Хилла не упомянуто. Перенос закономерностей для животных на людей. Приложение критериев Хилла к опытам на животных
Hewitt L.M. et al., 2003; 2004 (Канада) [242, 243]	Семь критериев Хилла для экоэпидемиологии (кроме “Согласованности” и “Аналогии”) [170, 242]	Первоисточник [243] недоступен. Нет упоминания A.V. Hill и M. Susser; упомянута работа Fox G.A., 1991 [115]
Moraes R. et al., 2003 (Швеция) [244]	Пять критериев Хилла (кроме “Временной зависимости”, “Согласованности”, “Эксперимента” и “Аналогии”)	Использовано для оценки эффекта хронического воздействия металлов на рыб в водоемах
Adams S.M., 2003 (США) [245] и Collier T.K., 2003 (США) [246]	Предложение использовать семь критериев Хилла (кроме “Согласованности” и “Аналогии”) в 14 исследованиях, опубликованных в одном номере “Human and Ecological Risk Assessment” [170, 246]. Первоначально [245] имелся комплекс с пунктами “Ассоциация” (“Co-occurrence”), “Predictive performance” и “Complete exposure pathway”	Упомянуты [245, 246] критерии G.A. Fox [115] и USEPA-2000 [118]. Балльное взвешивание (ranks) критериев по значимости [245, 246]
Landis W.G., 2004; 2005 (США) [247, 248]	Модель оценки риска включает постулаты Генле–Коха и критерии Хилла [170, 247]	Публикация [248] недоступна. Балльное взвешивание (ranks) критериев по значимости [170, 247, 248]
USEPA-2005, USEPA-2006 (США) [95, 249]	“Weight-of-Evidence” (WoE) включает восемь критериев Хилла (кроме “Аналогии”) + “Альтернативные объяснения”	Концепция ‘Mode of Action’ (МОА). Упомянуты критерии из Сообщения о вреде курения от 1964 г. [79] и подходы из программы IPCS-1999 [230]
Norris R. et al., 2008 (CRCFE-2008; Австралия) [250]	Пять критериев Хилла + правило G.W. Suter [220]: индикаторы воздействия агента должны быть идентифицированы в организмах (второй постулат Генле–Коха)	Центр совместных исследований пресноводной экологии (Cooperative Research Centre for Freshwater Ecology – CRCFE). Упомянуты критерии из Сообщения о вреде курения от 1964 г. [79] и M. Susser [87, 99]
USEPA-2009 (США) [251]	“Weight-of-Evidence” (WoE) включает все 9 критериев Хилла	Указано на “модификацию” критериев для экологии, но из приведенных уточнений видно, что критерии используются в обычном виде. Упомянуты критерии из Сообщения о последствиях курения от 1964 г. [79] и от 2004 г. [120]

Таблица 3. Продолжение

Автор(ы), год, страна	Суть причинного подхода	Примечания
ЕСЕТОС (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals). 2009 [252]	Обзор методик оценки причинности в токсикологии и экологии: критерии Хилла	Концепции “Key Events” и “Mode of Action” (МОА). Перенос закономерностей для животных на людей
Cormier S.M. et al., 2010 (США) [253]	Критерии: “Time order”, “Co-occurrence” (Ассоциация), “Preceding causation” (“Предшествующая причинность” – мультифакториальная сеть), “Sufficiency” (“Достаточность”: адекватные для величины эффекта интенсивность, частота и продолжительность воздействия), “Interaction” (взаимодействие причины и следствия) и “Alteration” (изменение сущности (entity) от взаимодействия с причиной). Сравнение с критериями Хилла	Введены положения о качестве источников и свидетельств
Suter G.W. II et al., 2010 (США) [125]	Особая методология: 1) “Identify alternative candidate causes”; 2) “Logically eliminate when possible”; 3) “Diagnose when possible”; 4) “Analyze the strength of evidence for remaining candidate causes”; 5) “Identify the most likely cause”	Рассмотрены история становления оценки причинности (от D. Hume), критерии из Сообщения о последствиях курения от 1964 г. [79], критерии А.В. Hill [10] и М. Susser [86] и др., а также положения USEPA. “Эпидемиология является ближайшей моделью для экоэпидемиологии”
USEPA-2010; USEPA-2011 (США) [254]	“Weight-of-Evidence” (WoE) включает восемь критериев Хилла (кроме “Согласованности”) [254]	Первоисточники недоступны
Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 2012–2018 [255, 256]	“Weight-of-Evidence” в поддержку АОР (“Adverse Outcome Pathways”) на основе восьми критериев Хилла (кроме “Аналогии”)	Концепции МОА, Key Events и AOPs
ANSES 2012–2017 (Франция) [257, 258]	Использование критериев Хилла	Национальное агентство по безопасности пищевых продуктов, окружающей среды и гигиены труда Франции
Rhomberg L.R. et al., 2013 (США) [259]	Обзор АН США “Weight-of-Evidence” (WoE) и МОА от USEPA на основе критериев Хилла	Integrated Risk Information System (IRIS) USEPA
Meek M.E. et al., 2014a (Канада и еще 5 стран); 2014b (Канада) [93, 260]	“Weight-of-Evidence” (WoE), “Mode of Action Human Relevance” (МОА/HR) и АОР, основанные на шести критериях Хилла в особых вариантах: “Биологический градиент”, “Временная зависимость”, “Согласованность (в особом смысле), специфичность и эксперимент контрафактический” (в едином пункте) и “Биологическое правдоподобие + согласованность”	ВОЗ IPCS. “Modified Bradford Hill considerations”. Перенос закономерностей для животных на людей. Приложение критериев Хилла к опытам на животных
Russom C.L. et al., 2014 (США) [261]	АОР, основанные на восьми критериях Хилла (кроме “Аналогии”) + пункт “Alternative mechanisms АОР”	ВОЗ IPCS и др. программы. “Modified Bradford Hill considerations” Перенос закономерностей для животных на людей. Приложение критериев Хилла к опытам на животных

Таблица 3. Окончание

Автор(ы), год, страна	Суть причинного подхода	Примечания
Causal Analysis/Diagnosis Decision Information System (CADDIS), USEPA, 2014 (США) [170]	“Адаптированная система критериев А.В. Хилл [10] и М. Susser [86, 88, 100, 101] в модификации G.A. Fox” [115]	Система оценки от USEPA (США). По крайней мере – с 2012 г., как итог разработок с 2000 г. [33]
Монография ‘Ecological Causal Assessment. Ed. by S.B. Norton and others. 2015 [33]	Приведены хроно-пункты создания постулатов и критериев причинности: Генле–Коха, из Сообщения о вреде курения от 1964 г. [79], А.В. Хилл [10], М. Susser [86], G.A. Fox [115] и пр. Нет про постулаты A.S. Evans	Раздел по истории разработки методологии причинности в философии, естественных науках, эпидемиологии, экологии и токсикологии. Ко всем причинным методологиям сформулированы положения в аспекте интереса для экологии
Ксенофонтова О.Ю. и др., 2015 (Программа курса “Экологическая эпидемиология”; Саратов) [262]	Представлены семь критериев Хилла (кроме “Согласованности” и “Аналогии”). Добавлены экологический критерий “Географическое правдоподобие” (связь локализации патологии с источником загрязнения) и самобытный тривиальный пункт “Постановка исследования” (правильная постановка исследования и выполнение по схеме. Выводы должны опираться на данные)	Критерии Хилла рассмотрены в аспекте эпидемиологии, но в вариантах для экологии
USEPA-2015 (США) [263]	“Weight-of-Evidence” (WoE) включает все критерии Хилла	Повторены построения из USEPA-2009 [251]. Упомянуты критерии из Сообщения о последствиях курения от 1964 г. [79] и 2004 г. [120]
USEPA-2016 (США) [94]	“Weight-of-Evidence” (WoE), “Mode of Action Human Relevance” (MOA/HR), “Key Events” и “АОР”, основанные на критериях Хилла в особых вариантах. Повторяет построения в работах Meek M.E. et al., 2003 [239], 2014a [260] и мн. др. (см. выше)	ВОЗ IPCS. “Modified Bradford Hill considerations”. Перенос закономерностей для животных на людей. Приложение критериев Хилла к опытам на животных
Shrader-Frechette K. et al., 2017 (США) [254]	Дискуссия “за” и “против” использования критериев Хилла при оценке эффекта <i>in utero</i> пестицидов (USEPA и другая группа авторов)	Подтягивание умозрительных контраргументов-исключений по каждому критерию
USEPA-2020 (США) [264]	Концепция “Mode of Action” (МОА) – использование критериев Хилла . Предложен (Cox L., 2018 [265]) как основной подход – критерий манипулятивной причинности (“concept of manipulative causation”), по сути входящий в “Эксперимент контрафактический”	Перенос закономерностей для животных на людей. В историческом аспекте упомянуты только критерии из Сообщения о последствиях курения от 1964 г. [79] и критерии Хилла [10].

* Несмотря на широкое распространение “Mode of Action” в зарубежных работах и методологиях по экологии и токсикологии, не удалось найти его русскоязычный аналог в отечественных публикациях.

** “If a correlation is not found, this is not a solid reason for rejecting the hypothesis. All that can be concluded is that if there is a causal relationship, the statistical precision with which these phenomena vary has not been shown” [226].

*** “Key events” (ключевые события) – определяемые события, которые имеют решающее значение для индукции опухолей, как предполагается в постулируемом способе действия (МОА) [202].

ладание методик доказательности, основанных на критериях Хилла, наблюдается для столь авторитетной организации, как USEPA — с 1992 г. [217] до наших дней [264]. А также — для масштабной международной программы ВОЗ по химическим токсикантам в окружающей среде (The International Programme on Chemical Safety — IPCS) [202, 229–231].

Таким образом, критерии причинности представляются и вездесущими, и как бы бессмертными, причем последнее касается даже постулатов Генле—Коха [2]. И это — несмотря на всю критику индуктивных подходов к причинности [6, 9] (мы планируем подробнее рассмотреть ее во 2-й части настоящего сообщения). Несмотря на критические вопросы к каждому пункту типа “А если бы он вез патроны?” от авторитетов K.J. Rothman и S. Greenland [16–22], просочившиеся в учебные пособия по эпидемиологии (см. в [6]), на сходные построения некоторых авторов даже от USEPA (Cox L., 2018 [265]⁴⁰), равно как на всю отрицающую индукцию, “истинно-научную” “Popperian Epidemiology”, основанную на гипотетико-дедуктивном методе [9].

Наша попытка выявить соответствующие отечественные экологические работы, в которых разбирались бы правила/критерии каузации, дала только один источник — пособие по экологической эпидемиологии ВУЗа из Саратова от 2015 г. [262].

Для радиационной экологии, как отечественной, так и зарубежной, найти что-либо по теме не удалось (НКДАР-2008 [268] и пр.).

Закончить раздел будет полезно примером модификации критериев Хилла, разработанных для упомянутой международной программы по химическим токсикантам в окружающей среде (IPCS), начатой в 1980 г. под эгидой ВОЗ (WHO), Международной организации труда (International Labour Organization — ILO) и Программы ООН по защите окружающей среды (United Nations Environment Programme — UNEP). В 2001 г. в IPCS от WHO/ILO/UNEP был опубликован свод правил (framework) для оценки МОА (“Mode of Action” — “Способ действия”; см. в табл. 3) канцерогенных агентов для лабораторных животных с последующей экстраполяцией рисков на людей [205, 241]. Далее эта методология совершенствовалась (или просто претерпевала изменения, точно мы сказать не можем) [93, 202, 204, 205, 239–241, 260].

В последней известной нам прописи (WHO/IPCS) из Meek M.E. et al., 2014a [260] предусмотрены следующие этапы на основе “модифицированных критериев Хилла” для Weight of Evidence применительно к гипотетическим способам действия (Modes of Action — MOA):

1. Соответствие (concordance) зависимости доза—эффект между ключевым и конечным событиями:

а) зависимости доза—эффект для ключевых событий (key events) должны быть сравнимы друг с другом и с таковыми для конечных точек (end-points), вызывающих беспокойство;

б) всегда ли ключевые события наблюдаются при дозах ниже или аналогичных тем, которые связаны с токсическим исходом?

2. Временная зависимость:

а) ключевые события и неблагоприятные исходы должны быть оценены, чтобы определить, происходят ли они в ожидаемом порядке.

3. Постоянство ассоциации (consistency) и специфичность [смысл последней не аналогичен критерию Хилла]:

а) соответствует ли частота токсического эффекта таковой для ключевых событий? (либо меньше, чем для ключевых событий?)

б) обратима ли последовательность событий, если воздействие (dosing) остановлено или ключевое событие предотвращено? [Эксперимент контрафактический.]

4. Биологическое правдоподобие [и ‘Coherence’]:

а) согласуется ли картина эффектов между видами/линиями/системами предполагаемому способу действия (MOA)?

б) имеет ли смысл предполагаемый способ действия (MOA) на основе более широких знаний (например, биологии, установленного способа действия)?

Все этапы, включающие, как видим, 6 критериев Хилла (“Специфичность”, как сказано, имеет здесь иное значение), предусматривают опыты на животных, что затем экстраполируется на человека (IPCS Human Relevance Framework) [93, 204, 205, 239–241, 260] в следующих пунктах [240]:

1. Достаточно ли доказательств для установления МОА у животных?

2. Можно ли разумно исключить значение МОА для человека на основании фундаментальных качественных различий в ключевых событиях между экспериментальными животными и людьми?

3. Можно ли разумно исключить значение МОА для человека на основании количественных различий в кинетических или динамических факторах между экспериментальными животными и людьми?

4. Заключение: заявление об уверенности (confidence), анализ и последствия.

В целом следует сказать, что публикации в рамках IPCS и USEPA производят впечатление многословных, рыхлых, плохо структурированных, постоянно меняющихся в важных и второстепенных пунктах (без объяснений) и затемненных множеством аббревиатур, к которым авторы имеют излишнюю склонность. Масса публика-

ций на тему (см. табл. 3) не ведет к формированию единого взгляда и стандартизированной методологии, хотя мы и попытались дать выше поддержку. Но сами вопросы применения критериев Хилла к опытам на животных, с последующим переносом выявленных закономерностей на людей, представляются весьма важными и принципиальными. В особенности — для дисциплин радиационного профиля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем разделе ссылки, как правило, не приводятся — их можно найти выше.

Тема части 1 Сообщения 4 логически следует из всего предыдущего материала цикла [1–9]. Рассмотрев общие модели и определения причинности в философии, медицине и эпидемиологии [1], равно как и все причинные критерии Хилла по отдельности [3–9], ранее в историческом обзоре [2] мы изложили истоки их появления в эпидемиологии, перечислив истинных пионеров — авторов “до Хилла”. Но и “после Хилла” рядом авторов и организаций продолжались попытки совершенствования методов оценки причинности ассоциаций и эффектов в медико-биологических дисциплинах. Если обзор с материалами “до” [2], действительно, может быть назван “историческим”, то материалы “после” имеют вполне современный практический смысл, а построения и критерии, порой, предложены нашими современниками и значимы для текущего момента.

Анализ необъятной литературы за 55 лет по толкованиям, оценке и прочим аспектам причинных критериев (как было сказано в [107] — вполне “талмудической литературы”) выявил нередкие ссылки на десятки иных авторов, помимо А.В. Hill, однако почти все они оказались не креаторами или теми, кто улучшил либо модифицировал руководство, но — простыми пользователями или, скажем так, самобытными элиминаторами тех или иных пунктов без объяснения причин. Это касается даже “основоположника пособий по современной эпидемиологии” хронических заболеваний В. MacMahon (с соавторами).

И вышло так, что после А.В. Hill было совсем немного авторов-“креаторов” — М. Susser, А.С. Evans, D.L. Weed (достаточно известны), Р. Cole (мало известен) и еще некоторые исследователи, узкие и сомнительные предложения которых были рассмотрены, по всей вероятности, только нами. Отдельным масштабным массивом являются критерии причинности в экологии биоты, равно как в экоэпидемиологии и экотоксикологии человека, которые разрабатывались с 1979 г. путем внедрения и модификации руководящих принципов из эпидемиологии.

Несмотря на широкую известность и его авторитет в медицинской и социальной эпидемиологии, М. Susser, по сути, только ввел три в большинстве сами собой разумеющиеся критерия как обязательные: “Ассоциацию” (или “Вероятность” причинности), “Временной порядок” и “Направление эффекта”. Еще два критерия М. Susser были связаны с попытками включить в эпидемиологию построения К. Popper: “Жизнеспособность гипотезы” при ее проверке разными методами (вошло уточнением в прежний критерий Хилла “Постоянство ассоциации”) и “Прогностическая эффективность” — способностью гипотезы, выведенной из анализируемой ассоциации, предсказывать неизвестный факт. По нашему мнению, эти дополнительные принципы имеют теоретический характер и вряд ли применимы на практике, поскольку первый не дает ясных рамок-ограничений (хотя и полезен), а второй направлен куда-то в будущее. Между тем, определение эпидемиологических причинностей обычно служит целям здравоохранения и безопасности населения и должно предусматривать исчерпывающий ответ в данный временной отрезок, а не “подтверждаться” когда-то в будущем. Тем не менее некоторые пункты М. Susser вошли позже в критерии причинности эффектов для экологии.

Универсальные постулаты А.С. Evans для инфекционных и неинфекционных патологий, опубликованные этим автором в разных списках, включают преимущественно 10 пунктов, которые могут быть названы исчерпывающими, но, вследствие, вероятно, сложности и трудности для использования, так и не вошли в практику ни эпидемиологии, ни какой-либо иной дисциплины, кроме разве что сферы инфекционных патологий [133].

Известный специалист на стыке медико-биологических дисциплин, права, коммерции и политики, D.L. Weed, увлекавшийся в 1980-х гг. “Popperian Epidemiology”, предложил в то время два соответствующих критерия — “Предсказуемость” и “Тестируемость” причинной гипотезы, выводимой из интересующей ассоциации. Нежизненность этих критериев показало время, и к ним можно отнести те же контраргументы, что и к подобному же руководящему принципу М. Susser.

Наиболее, на наш взгляд, важными для практики эпидемиологии, радиационной эпидемиологии и для экспертных советов по установлению причинности профессиональных патологий являются малоизвестные критерии Р. Cole (1997) [142], разработанные им для судебной практики. Три части подходов, основанных на тех или иных критериях Хилла, важны тем, что они идут от *единственного* эпидемиологического исследования через *цикл* таковых (вкуче с интеграцией данных из иных медико-биологических дисциплин) до самого главного — основанных вновь на крите-

риях Хилла способах оценки *индивидуальной* причинности эффекта. Эти построения дополняют более раннее руководство из Gots R.E., 1986 [169] по установлению вероятностной причинности для индивидуума персонально в медицинской и судебной практике.

Наконец, очень объемный массив представили причинные критерии и сводки руководящих принципов каузальности для экологических дисциплин. Краткий анализ исчерпывающей, на наш взгляд, по ее полноте сводки источников (1979–2020) выявил тотальное доминирование в экологических дисциплинах индуктивных причинных критериев, как исходных, так и в модификациях и с дополнениями, обусловленными спецификой дисциплин. Обнаружились адаптации практически всех известных каузальных схем, начиная от постулатов Генле–Коха до критериев A.V. Hill и M. Susser в разных модификациях, в том числе в международных программах и в практике USEPA. Более того, оказалось, что в рамках программы ВОЗ и иных организаций по химической безопасности критерии Хилла применяются для оценки причинности в опытах на животных для последующей экстраполяции выявленных закономерностей на человека.

Данные по оценке причинности эффектов в экологии, экоэпидемиологии и экотоксикологии, вкуче с использованием критериев Хилла для экспериментов на животных, представляют значительную актуальность не только для радиационной экологии, но и для радиобиологии.

В последующих двух частях настоящего сообщения нами запланировано рассмотреть оставшиеся вопросы: способы рубрикации и определения весомости конкретных критериев, их критику, широту распространения и прочие, не основанные на критериях, способы/модели определения причинности эффектов в медико-биологических дисциплинах.

ПРИМЕЧАНИЯ

1. Первый автор ключевого пособия 1960 г. [53], Brian MacMahon (1923–2007), очень известен в сфере западной эпидемиологии, и информации про него достаточно [48]. Хотя в имеющихся у нас пяти российских учебниках по эпидемиологии упоминаний о нем нет, согласно ссылке в работе Брико Н.И., 2018 [54] есть русскоязычный перевод 1965 г. названного пособия MacMahon B. et al., 1960 [53] (в Сети, однако, не выявляется). Про третьего автора данной публикации, Johannes Irsen (1911–1994), нашелся, по крайней мере, некролог [55]. J. Irsen являлся уроженцем Дании, был первым профессором эпидемиологии этой страны, а в 1938–1970 гг. работал в США [55]. Но про второго автора, Tomas F. Pugh, кото-

рый оказался единственным соавтором В. MacMahon в последующем доработанном пособии от 1970 г. [56], никакие сведения через Интернет не обнаруживаются. Согласно публикациям этого исследователя, извлеченным через PubMed (не приводятся), в 1967 г. и в 1969 г. T.F. Pugh являлся руководителем отдела медицинской статистики в Massachusetts Department of Mental Health, а также профессором эпидемиологии в Harvard School of Public Health. Эти подробности приводятся потому, что очень широко цитируемые пособия [53, 56] (и др. аналогичные от В. MacMahon; ниже) рассматриваются как достижения именно и только В. MacMahon, что бросается в глаза. Возможно, так оно и было, но никому не известный ныне T.F. Pugh числится все же вторым соавтором в двух пособиях. Последняя статья T.F. Pugh в PubMed датирована 1969 г. (далее находятся публикации полного тезки-радиолога).

2. Количество ошибок при цитировании столь значимых трудов В. MacMahon (с различными соавторами) почему-то велико, тем более, что помимо пособий 1960 г. [53] и 1970 г. [56], есть еще аналогичные по теме издания MacMahon B., Trichopolous D., 1996 [57] и MacMahon B., 1997 [58]). Мы не имеем оригинала ни одного издания 1960–1997 гг. (нужные данные из них реконструированы), но ошибки в ссылках, цитировании и даже в смыслах, вполне выявляются. В годах изданий ошиблись авторитеты O.S. Miettinen [52] и D.L. Weed [36], в названии – [59], в числе страниц – [60]. Наконец, что будет рассмотрено ниже, количественно и качественно спутаны материалы по “географическим” критериям и по критериям причинности, представленные в разных изданиях [61, 62]. Почти все приведенные ссылки – весьма авторитетных авторов.

3. Согласно [67], самыми первыми пособиями (или руководствами) были Parkin J. “Epidemiology: or, the remote cause of epidemic...”, 1873 и Vaughan V.C. “Epidemiology and Public Health...”, 1922. Важным является пособие Stallybrass C.O. “The Principles of Epidemiology and the Process of Infection” №, 1931 [71], поскольку эта исследовательница рассмотрела и неинфекционные патологии, указав на “очень заметный рост заболеваемости раком”, который она связала с ростом промышленности [68]. Следует отметить, что пособие Stallybrass C.O., 1931 [71] в 1936 г. было переведено в СССР [72]. Первое отечественное пособие по эпидемиологии увидело свет в конце 1920-х гг. – это Заболотный Д.К., 1927 [73]. Затем были изданы Вогралик Г.Ф. “Учение об эпидемических заболеваниях”, 1935 и Башенин В.А. “Курс общей эпидемиологии”, 1936 (см. в [54, 70]). Что же касается радиационной эпидемиологии, то нам как наиболее раннее известно пособие online Wing S., 1994 [74]. Далее, по нашим данным, идут соответствующие главы в объемных перио-

дических изданиях “Cancer Epidemiology and Prevention” (Voice J.D., Jr., 2006 [75] и Berrington de Gonzalez A. et al., 2018 [76]), а также глава в пособии по общей эпидемиологии Zeeb H. et al., 2014 [77]. Остальные материалы подобного рода учебными не являются, и в большинстве представлены документами международных и имеющих международный авторитет организаций (НКДАР ООН (UNSCEAR), МКРЗ (ICRP), МАИР (IARC), BEIR и COMARE). Фрагменты из радиационной эпидемиологии на русском языке можно найти в первом и третьем томах четырехтомника “Радиационная медицина” (2004 г. и 2002 г. соответственно), в пособиях по радиобиологии (1977–2012) и по радиационной гигиене (2010–2017 гг.). Ссылки на эти известные источники не приводятся.

4. На библиографическом сайте University of North Carolina дана сводка данных для пособий (textbook) по эпидемиологии за 1970–2000 гг. [78], и там представлены не всегда известные издания труда В. MacMahon с соавторами. Учитывая, как сказано (см. прим. 2), наличие ошибок в ссылках у целого ряда авторов, данные для источников [53, 56–58] были уточнены специально.

5. Согласно [80], в MacMahon et al., 1960 [53] предложены критерии для улучшения экологического (корреляционного) дизайна эпидемиологических исследований, годящегося на деле только для формирования гипотез [65, 81–83] (и др., см. также в [5, 8, 9]). Нижеприведенные рассуждения 1960–1967 гг. [53, 80], вероятно, имеют вневременную ценность, и, видимо, обречены на постоянные повторения. Поскольку вновь и вновь, столетие за столетием, наличие простых территориальных корреляций принимается за доказательство причинности, как, к примеру, корреляция между тяжестью заболевания, обусловленного COVID-19, и уровнем витамина D по странам (см. в СМИ). Вспоминаются также исследования частоты рака легкого в зависимости от уровня радона по регионам (см. в [75–77]). Итак (оригинал цитаты не приводится): “Однако могут быть поразительные географические различия в распространенности заболеваний из-за территориального распределения людей, имеющих показатели, являющиеся истинными причинными факторами... Возраст, религия, раса, род занятий и социальный класс – это другие важные характеристики личности, которые также различаются в зависимости от географии. Чтобы справиться с указанными осложняющими (complicating) факторами, В. MacMahon с соавторами в 1960 г. рекомендовали пять критериев (criteria), которые подтверждают выводы о том, что это место связано с заболеванием: 1) высокие показатели частоты патологии должны наблюдаться во всех этнических группах, населяющих пострадавший регион; 2) высокие показатели не будут наблюдаться у

лиц сходных этнических групп, населяющих другие регионы. Анализ по возрасту, полу, социальному классу, личностным и профессиональным характеристикам также должен показывать, что в каждом из этих подклассов в зоне поражения наблюдается более высокий показатель; 3) здоровые люди, попадающие в анализируемый район, заболевают с частотой, аналогичной той, которая наблюдается у коренных жителей; 4) для жителей, покинувших анализируемый район, не будут наблюдаться высокие показатели, а если они пострадали во время эмиграции, у них будут признаки улучшения или выздоровления; 5) для видов, отличных от человека, если они обитают в той же области, будут демонстрироваться (will show) сходные проявления” [80]. Сомнительно, что указанные критерии 1960 г. соблюдались при оценке последствия аварии на Чернобыльской АЭС. (Найти приведенный материал из [80] было затруднительно, потому и показалось уместным его процитировать полностью.)

6. В Интернете есть в продаже бумажные версии пособий В. MacMahon с соавт. 1960–1996 [53, 56, 57] (1997 г. [58] не обнаруживается). Электронные версии представлены только в виде Google-book для 1970 г., причем недоступной свободно в виде страниц и с поиском каждый раз только на три позиции из всех возможных. Но в монографии Michaelson S.M., Lin J.C., 1987 [84] (тоже Google-book) имелось почти полное цитирование трех, и именно трех, как там указывалось, критериев причинности из MacMahon V., Pugh T.F., 1970 [56], хотя и в усеченном виде. Материал из [84] позволил обыграть робота Google-book для MacMahon V., Pugh T.F., 1970 [56], который в конце концов выдал все нужные фрагменты.

7. Уроженец ЮАР, М. Susser пять лет сражался против Германии в составе южноафриканской армии (пехота, артиллерия, авиация [50]), а после Второй мировой войны получил медицинское образование и начал свою медико-санитарную карьеру в “черных” местечках, где нависала связь между состоянием здоровья и социальной несправедливостью [96–98]. Это заложило основы его “социальной эпидемиологии”. Выступая против апартеида, был соратником лидеров АНК во главе с Н. Манделой [50, 96–98] (есть письмо 2001 г. от 83-летнего Н. Манделы к 80-летнему М. Susser [98]). В 1955 г., в связи с репрессиями, вместе с женой (тоже эпидемиолог и соавтор – Zena Stein) эмигрировал в Великобританию, где проводил исследования на факультете социальной и профилактической медицины университета в Манчестере [97, 98]. Формально эпидемиологического образования М. Susser не имел [50] (“эпидемиолог-самоучка” [98]), но в 1965 г., переехав в США, стал заведующим отделом эпидемиологии School of Public Health Колумбийского университета в Нью-Йорке, каковым и оставался до 1978 г.

[50, 96–98]. В 1977 г. основал Gertrude H. Sergievsky Center Колумбийского университета по исследованию развития неврологических расстройств [96, 97] (психиатрическая эпидемиология – сфера деятельности сына, Ezra Susser [97]). М. Susser был директором указанного Центра до 1991 г. (см. на сайте этой организации). Позднее, в 1980–1990-х гг., М. Susser пытался проводить борьбу с эпидемией ВИЧ/СПИДА в США и ЮАР. В 1992–1998 гг. был главным редактором “American Journal of Public Health” [96–98]. Основные публикации М. Susser по проблемам причинности в эпидемиологии увидели свет в 1973–1991 гг.; словарь по причинности для здравоохранения – от 2001 г. [85–88, 99–102].

8. А.М. Lilienfeld (член АН США, с 1970 г. – ведущий кафедрой эпидемиологии Johns Hopkins University) – один из авторов методологий оценки причинности в эпидемиологии хронических заболеваний [2]. В отличие от М.В. Susser, А.М. Lilienfeld (как и В. MacMahon) имел степень магистра по эпидемиологии [50]. В [2, 6–9] нами приводились данные о рассмотрении этим автором в 1957–1959 гг. целых шести критериев: “Сила ассоциации”, “Постоянство ассоциации”, “Специфичность”, “Биологическое правдоподобие” и “Эксперимент”. Это все – “до Хилла” (см. подстраничную сноску выше). Как и М. Susser, А.М. Lilienfeld, являлся участником Второй мировой войны (армия США) [50]. Можно отметить, что ветеранами войны, но – Первой мировой, были и создатели “эпидемиологии первой генерации” [61] Major Greenwood (1880–1949 гг.; медицинская служба, затем корпус боеприпасов армии Великобритании) [103] и А.В. Hill (пилот Великобритании; см. в [2]). Отечественный основатель учения о причинности в медицине Ипполит Васильевич Давыдовский (1887–1968 гг.; соответствующая монография от 1962 г. [104]) в Первую мировую войну был врачом стрелкового полка, а во Вторую мировую войну – главным патологоанатомом эвакогоспиталей с выездами на фронт [105]. Еще один основатель комплекса критериев причинности, Alfred Spring Evans (США; см. ниже), по своей деятельности консультанта имел связи с армией и в конце Второй мировой войны, и в Корейскую войну. Так что в 1983 г. он был избран президентом общества консультантов ВС США [106].

9. “...the epidemiologist’s responsibility to convert epidemiologic data into action” [108].

10. В отечественной эпидемиологической литературе имя М.В. Susser практически не упоминается. Среди всех пособий по эпидемиологии данный автор назван лишь во Власов В.В., 2006 [65], применительно к предмету “Экологическая эпидемиология”. При этом сказано, что термин “Еко-Epidemiology” (или “Екоepidemiology”)

предложен М. Susser вместе с сыном Е. Susser (см. прим. 8) в 1996 г. [65]. Это не так; термин использовался намного ранее – при поиске в PubMed первая работа с термином датируется 1984 г. Кроме того, во Власов В.В., 2006 [65] фамилия “Susser” транслитерируется как “Шуссер”. Вряд ли это правильно: голосовое озвучивание переводчика Google “Susser” с английского и африкаанс звучит как “Casse(p)”, а с голландского – как “Cusse(p)”. Еще встретилось единичное русскоязычное упоминание М. Susser при цитировании материала из перевода эпидемиологического словаря J. Last (см. в [1]). Сведений в русскоязычной литературе о монографии на тему причинности в медицине и эпидемиологии Susser M., 1973 [85] не обнаружено.

11. “In addressing the evidence on smoking, the report listed and described (if not very adequately and without citing the literature) five criteria for judging causality in a given association... This codification gave rise to two independent elaborations, one by Hill (10) and the other by myself (85)” [87].

12. “In ignorance of Hill’s paper, I developed my own discussion of causality in order to meet the burgeoning tasks set by the multivariate age of epidemiology then emerging” [87].

13. В который раз [1, 5, 6] представляется уместным процитировать изощрения из работы Greenland S., Robins J.M., 1986 [112] (“бивариантный контрафактический” пример (set) по цитате в [107]), согласно которой для причинности не обязательна и ассоциация. Авторы [112] сделали допущение, что половина индивидуумов в популяции чувствительна к некоему воздействию и может умереть от него, а другая половина может умереть именно из-за отсутствия такого воздействия (от себя представим популяцию, где, скажем, половина – тяжелые наркоманы, необходимая доза зелья для которых смертельна для обычного человека). Если экспозиция распределится по популяции случайным образом, то ожидаемый средний причинный эффект будет равен нулю: не обнаружится никакой ассоциации между воздействием и смертностью в бесконечно большой группе. Но наблюдаемый результат для каждого индивидуума окажется причинно обусловлен фактом подвергания или неподвергания воздействию [107, 112].

14. “Вероятность того, что ассоциация существует, является первым критерием, обычно используется в причинно-следственной связи в эпидемиологии” (“The probability that an association exists is the first criterion commonly deployed in causal inference in epidemiology”) [101].

15. “Susser’s set of causal criteria prioritizes 3 elements as sine qua non – association, time order, and direction – and then follows with 5 additional elements” [108].

16. “Susser elevated three criteria to the status of absolute requirements: association, time order, and direction” [107].

17. В [5] нами приводился пример из пособия [116]. Допустим, гипотетическое одномоментное кросс-секционное исследование покажет, что в среднем у мужчин частота повышенного артериального давления увеличена сравнительно с женщинами. Отсюда можно сделать предварительный вывод, что пол влияет на артериальное давление, поскольку обратное предположение (что артериальное давление определяет пол) — неправдоподобно.

18. “Predictive performance is defined deductively by the ability of a causal hypothesis drawn from an observed association to predict an unknown fact that is consequent on the initial association” [87].

19. “Hill’s synthesis has remained the major reference for causal inference in epidemiology. His paper was not replaced by later attempts to enrich it (Susser 1977) or supplanted by attempts to restrict causal inferences to observations obtained deductively rather than inductively (Buck 1975; Rothman 1988)” [119].

20. ‘Susser’s historical analysis argues against ossified causal criteria (epidemiologists have modified their causal concepts as the nature of their tasks has changed)’ [31].

21. “In this area, Susser has worked essentially alone to lengthen the list of criteria for judging causality, to arrange the criteria into hierarchical categories, to distinguish their roles in affirming and refuting causality, to explore their interrelations, and to begin to quantify their contributions to causal judgments. As his system of causal criteria becomes more elaborate, however, it has raised questions pertaining to Kuhn’s distinction between the function of scientific criteria as values or as rules” [107]. Томас Сэмюэль Кун (T.S. Kuhn; 1922–1996) — известный философ науки [123]: “Когда исследователи должны выбирать между конкурирующими теориями, два человека, полностью преданные одному и тому же списку критериев выбора, могут, тем не менее, делать разные выводы” (цитировано по [107]).

22. “Susser’s discussion of causal criteria occupies only a brief 22 pages in the original text, but it helped spur a vigorous discussion of the use of such criteria, which has persisted unabated to the present day, including substantial refinements by Susser himself”. “Susser’s elaboration and expansion of this list over the ensuing years [1977–1991] forms the most detailed and prolonged attempt to develop criteria for causality in the field of epidemiology” [107].

23. Пять стратегий доказательности М. Susser из его недоступной монографии удалось реконструировать по пособию 1978 г. [124] (в настоящее время эта Google-book более не обнаруживается). В связи с редкостью материала, уместно кратко привести эти данные, хотя ничего особенного в

них нет. Итак, стратегии по М. Susser из [85]: 1) относится к дизайну исследования; содержит “упрощение условий наблюдений”; 2) включает скрининг причинно-следственных моделей для устранения или, по крайней мере, для измерения посторонних (extraneous) переменных; 3) состоит в “разработке связи между переменными” и включает в себя статистический анализ; 4) использует принципы вероятности для выявления более сильных причинных связей; 5) является субъективной и основывается на причинных критериях. (“The final strategy is judgmental and is based on the sequence, strength, consistency, specificity, and coherence of the associations. Susser concludes: “The process of causal analysis, central to all science, is most crucial where the subjects of study are least biddable... Where landmines are everywhere, one should not venture out without a mine”.) [85] (цитировано по [124]).

24. A.S. Evans, согласно публикации к его 70-летию [106], был универсальным специалистом: “инфекционист, полевой эпидемиолог и лабораторный исследователь, преподаватель и докладчик, писатель и редактор, консультант и советник, организатор и руководитель, историк медицины и философ”. В 1939 г. A.S. Evans поступил в Университет в Буффало. После стажировки в Питтсбурге и ординатуры по внутренним болезням в клинике Нью-Йорка, в 1944 г. проходил армейскую службу: в Японии занимался здравоохранением и эпидемиологией. Затем учился в Йельском (Yale) университете, с какового времени порядка 40 лет занимался инфекционным мононуклеозом. “Реанимировал” и стал главным редактором “The Yale Journal of Biology and Medicine”. Был доцентом медицины в Yale; во время войны в Корее проходил армейскую службу как заведующий лабораторией гепатита в Мюнхене, где проводил клинические и лабораторные исследования, а также изучал передачу инфекций в опытах на животных. В 1952 г. вернулся в США, став профессором и председателем факультета профилактической медицины и директором лаборатории гигиены. Одним из первых применил компьютерную программу для лаборатории общественного здравоохранения. Уже будучи специалистом и руководителем, продолжил обучение в области эпидемиологии и биостатистики. С 1966 г. A.S. Evans стал директором Регионального эталонного банка сыворотки ВОЗ. В 1982 г. был назначен профессором эпидемиологии в Йельском университете (на момент смерти являлся почетным профессором). В 1983 г. был избран президентом Общества консультантов ВС США (консультант армии, ВМФ (атомные подлодки) и NASA). Являлся консультантом Главного хирурга (глава здравоохранения) США, президентом Американского колледжа эпидемиологии и Американского эпидемиологического обще-

ства. Занимался вопросами вирусной этиологии рака (вирус Эпштейн–Барр и др.); много внимания уделил истории причинности инфекционных заболеваний (в частности, истории и модификации постулатов Генле–Коха; см. в [2]) [106, 126]. “Был эффективным посредником между эпидемиологами и биостатистиками инфекционных и хронических заболеваний” [106], на основе чего и разработал свои универсальные постулаты причинности.

25. Наличие постулатов A.S. Evans от 1976 г. [127] в английском оригинале словаря J. Last (имеется 4 издание от 2001 г.) проверено.

26. “Criteria for causation: a unified concept: 1. Prevalence of the disease should be significantly higher in those exposed to the putative cause than in cases controls not so exposed. 2. Exposure to the putative cause should be present more commonly in those with the disease than in controls without the disease when all risk factors are held constant. 3. Incidence of the disease should be significantly higher in those exposed to the putative cause than in those not so exposed as shown in prospective studies. 4. Temporally, the disease should follow exposure to the putative agent with a distribution of incubation periods on a bell shaped curve. 5. A spectrum of host responses should follow exposure to the putative agent along a logical biologic gradient from mild to severe. 6. A measurable host response following exposure to the putative cause should regularly appear in those lacking this before exposure (i.e., antibody, cancer cells) or should increase in magnitude if present before exposure; this pattern should not occur in persons so exposed. 7. Experimental reproduction of the disease should occur in higher incidence in animals or man appropriately exposed to the putative cause than in those not so exposed; this exposure may be deliberate in volunteers, experimentally induced in the laboratory, or demonstrated in a controlled regulation of natural exposure. 8. Elimination or modification of the putative cause or of the vector carrying it should decrease the incidence of the disease (control of polluted water or smoke or removal of the specific agent). 9. Prevention or modification of the host’s response on exposure to the putative cause should decrease or eliminate the disease (immunization, drug to lower cholesterol, specific lymphocyte transfer factor in cancer). 10. The whole thing should make biologic and epidemiologic sense” [127].

27. “Bert Black, a lawyer, and David Lilienfeld, an epidemiologist, have proposed another set of guidelines that need to be fulfilled for epidemiological proof in toxic tort litigation (Black and Lilienfeld, 1984). They term the guidelines the “Henle-Koch-Evans” postulates. They represent what I termed, with tongue-in-cheek, a “Unified Concept of Causation” (Evans, 1976)” [129].

28. “Postulates of causation for occupational disease: 1) Prevalence of the disease should be higher in those exposed to the putative causes in an occupational setting than in those not so exposed either in the same setting or other similar settings; if possible, this should be shown in matched controls. 2) Exposure to the putative cause should be clearly demonstrated by historical and/or laboratory data to have occurred more often in those with the disease than in those without the disease when all other factors are held constant and be shown more likely than not to have caused the disease. 3) Risk of developing the disease should increase with the duration and intensity of exposure to the putative cause. 4) Incidence of the disease should be higher in those exposed to the putative cause than in those not so exposed as shown in prospective studies. 5) Temporally the disease should follow exposure to the putative cause in that workplace and both exposure and disease should be absent prior to starting work in that workplace. 6) Other causes of the same disease outside the workplace should be excluded or, if present, the attributable risk of each exposure assessed. 7) A biological gradient of response to the putative cause should regularly appear or should increase following exposure to the putative causes as shown by objective evidence. 8) Elimination or modification of the putative cause, or the vehicle carrying it, or protection of the worker against it, should decrease the incidence of the disease. 9) Experimental reproduction of the disease should be demonstrated, if possible, in susceptible animals or humans exposed accidentally or deliberately to the putative cause. 10) The relationship between cause and effect should be shown in several studies, make biological and epidemiological sense, and be consistent with the natural history of the disease” [129].

29. “Guidelines for relating a putative virus to a human cancer. Epidemiologic: 1) The geographic distribution of infection with the virus should be similar to that of the tumor with which it is associated when adjusted for the age of infection and the presence of cofactors known to be important in tumor development. 2) The presence of the viral marker (high antibody titers or antigenemia) should be higher in cases than in matched controls in the same geographic setting, as shown in case-control studies. 3) The viral marker should precede the tumor, and a significantly higher incidence of the tumor should follow in persons with the marker than in those without it. 4) Prevention of infection with the virus (vaccination) or control of the host’s response to it (such as delaying the time of infection) should decrease the incidence of the tumor. Virologic: 1) The virus should be able to transform human cells *in vitro* into malignant ones. 2) The viral genome or DNA should be demonstrated in tumor cells and not in normal cells. 3) The virus should be able to induce the tumor in a susceptible experimental animal and neutralization of the virus prior to injection should prevent development of the tumor” [139].

30. Речь, вероятно, только о хронических заболеваниях, и то слишком категорично. Поскольку, например, “фактор чумы” будет вредным и для индивидуума, и для популяции. Чем он может быть “сбалансирован”?

31. “Epidemiological data are, therefore, difficult (possibly impossible) to apply in legal cases about individuals. To quote Evans discussing the issue in the United States of America: “Legal requirements are concerned with the risk in the individual, the plaintiff, and whether the preponderance of evidence supports the conclusion that that exposure ‘more likely than not’ resulted in that illness or injury in that person” (1978, p. 194). Evans contests that a higher order of proof and specificity is required in legal proof than in epidemiological proof, concluding that epidemiological evidence is often inapplicable in this context. Epidemiology is a science based on studies of groups and cannot be directly applicable to individuals, and this is an inherent limitation. Equally, a factor demonstrated to cause a disease in an individual, by a science of individuals, say toxicology or pathology, may not be demonstrable as harmful in the population, possibly because harmful effects are balanced by beneficial ones. This is an inherent limitation of a science of individuals. The problem lies not with epidemiology itself, but with those who apply epidemiology in these circumstances. The law also extrapolates from population data to the individual. The standard of proof in epidemiology is not of a lower order than in law, but it is of a different order and for a different purpose. The problem is that so often the best we can offer the individual is average risk derived from the study of groups similar to that individual. That is a limitation of medical sciences collectively. We now consider how epidemiological guidelines for causality help to analyse the causal basis of associations observed at the population level” [131].

32. На видео 1996 г. [153] выступление Philip Cole посвящено его прогнозу относительно снижению смертности от рака в США в связи с уменьшением частоты курения у населения. Эти данные, в соавторстве с В. Rodu, были опубликованы тогда же, в 1996 г. [154] и развиты (В. Rodu, Р. Cole) в 2001 г. [155]. Указывалось на неуклонное снижение смертности от рака в США, начиная с пикового значения в 1991 г., до которого наблюдался рост. Авторы связали тренд в первую очередь с отказом от курения и, затем, с улучшением медицинского обслуживания [154]. В другой работе [155] было указано на рост смертности от рака с 1950 г. по 1990 г. при сопутствующем снижении общей смертности. Однако при исключении рака легкого смертность от всех прочих форм рака непрерывно снижалась с 1950 г. по 1998 г., упав за этот период на 25%. Прогнозная экстраполяция Р. Cole и В. Rodu от 1996 г. [154] подтвердилась в 2016 г., когда В. Rodu написал негодующее письмо Онкологическому обществу США (Cancer So-

ciety USA), где спрашивал, почему указанная организация “принимает ключевые элементы выдающейся работы доктора Cole, но игнорирует норму формального цитирования источника?” [156]. Важность данного примечания, хотя и не имеющего прямого отношения к теме нашего сообщения, в том, что в США доньне, начиная с 1991 г., отмечается неуклонное снижение частоты заболеваемости (у мужчин; у женщин – стабилизация) и смертности (оба пола) от рака [157] (и др.), о чем, судя по всему, в российских СМИ не слишком сообщается. Главный онколог России в интервью 2018 г., если верить газете “Коммерсантъ”, утверждал следующее: “...в 2017 году стало еще более понятно, что заболеваемость раком во всем мире растет” [158] (позже в той же газете появились, однако, данные о снижении частоты смертности от рака в США [159]). В России же, согласно данным Росстата, не только не видно увеличения частоты смертности от рака на 100.000 населения, но, скорее, есть тенденция к уменьшению: на 0,8% в 2016 г. сравнительно с 2015 г., на 2,4% в 2017 г. сравнительно с 2016 г., на 0.1% в 2018 г. сравнительно с 2017 г., на 4% в 2020 г. (январь – март) сравнительно с 2019 г. Только в 2019 г. сравнительно с 2018 г. имела прибавка на 1.2% (https://rosstat.gov.ru/free_doc/2020/demo/edn02-20.htm). Наш анализ официальных данных США [157] (Fig. 7; и др. источники) и России (Росстат) показал, что объявленное в России “чрезвычайное увеличение” частоты онкологии год от года, обусловившее кампанию “по борьбе” с ней, по показателю частоты смертности от рака на 100.000 населения только-только достигло значения для США (около 200 в год), которое, согласно американской статистике, есть результат неуклонного снижения с 1991 г. Конечно, играют роль диагностика и прочие факторы, но – все же.

33. Например, радона на шахтеров [168].

34. “It takes very little in the way of ill-founded testimony by a physician to support a jury’s belief, despite the lack of any scientific validity for that belief” [169].

35. “*Can*: Can the agent in question produce the disease at issue? 1) Is there substantial and properly relevant animal data? 2) Is there human evidence, particularly epidemiological support? *Did*: Did it cause it in this case? 1) Have other causes been properly considered and ruled out? 2) Has the exposure been confirmed? 3) Was the exposure sufficient in duration and concentration? 4) Was the clinical pattern appropriate? 5) Is the morphological pattern appropriate? 6) Is the temporal relationship appropriate? 7) Is the latency appropriate?” [169].

36. D.L. Weed закончил университет в Огайо по специальности “инженерия” в 1974 г. и по медицине в 1977 г. Степени магистра общественного здравоохранения (M.P.H.) и PhD по эпидемиологии получил в университете Северной Каролины

в 1980 г. и 1982 г. соответственно. Исследования: причинность в эпидемиологии и в области канцерогенеза, методики оценки и взвешивания доказательств эффектов, этика эпидемиологии и здравоохранения. В 1982–2007 гг. работал в Национальном институте рака (руководитель отдела профилактической онкологии и пр.). Был сопредседателем комитета АН США по “Daubert rule” (правило Дауберта в судах; рассмотрено нами в [3, 8]), а также экспертом Федерального судебного центра в Вашингтоне. Возглавлял Комитет по этике и стандартам практики Американского колледжа эпидемиологии. Является адъюнкт-профессором университетов в Юте и в Нью-Мексико [171, 172]. В настоящее время – независимый научный консультант, основатель и управляющий компании DLW Consulting Services, LLC, предоставляющей экспертные заключения в области причин патологий, методов причинно-следственного вывода, методов доказательства, эпидемиологических и клинических исследований, а также этических норм эпидемиологии и общественного здравоохранения. Компания специализируется на предоставлении экспертных консультаций и рекомендаций по проблемам на стыке здравоохранения, права, коммерции и государственной политики [172].

37. Мы располагаем, по всем признакам, практически полной подборкой оригиналов публикаций по “Popperian Epidemiology”.

38. В [37] приводятся построения индуктивистов, в частности W.C. Salmon [178]. По их воззрениям, ни одна теория не может быть установлена с уверенностью на основе серии подтверждающих примеров, однако вероятность истинности теории возрастает, как сказано, по мере накопления доказательств в ее пользу. Согласно этой позиции, исследователи “начинают с вероятных гипотез и находят их дальнейшее подтверждение положительными подкреплениями, тем самым делая их все более вероятными”. К. Роррег, однако, указывал на трудности с присвоением вероятности научным гипотезам, что соответствует “степени веры в гипотезу”, а также на “внутреннюю противоречивость субъективной вероятности” (см. в [37]). На наш взгляд ясно, что подобные возражения действительно в 99% ситуаций нашей обыденной жизни (т.е. почти ничего сделать невозможно, ибо реальность действий не подтверждена “истинно-научно”), и, потому, вряд ли могут иметь значение для столь практической науки, как эпидемиология. И даже сам подход К. Роррег по выдвижению гипотез, все же, должен основываться на правдоподобии и вероятности (“вере”), а то можно априори принять равными гипотезы, базирующиеся, к примеру, как на астрономии, так и на астрологии. И опровергать их на равных правах, что, ясно, делает

практику научного поиска невозможной из-за бесконечности числа гипотез.

39. “In epidemiology, causality is mostly discussed through the use of certain criteria of causality, originally developed by Hill [10]. Some of these criteria are linked to the design of the studies and can be judged based on quantified information (temporality, the strength of the association, dose-response, and specificity of exposures or outcomes). Other criteria are externally related (consistency with other studies, prediction, relation to health statistics, lack of alternative explanations, and analogy) [200]. “The major causal criteria of temporality, biological plausibility, consistency and lack of alternative explanations are well supported” [201].

40. В работе Cox L., 2018 [265], как и у K.J. Rothman и S. Greenland [16–22] (см. также в [6]), разбираются по отдельности критерии и для каждого находятся порой удивительные в плане изобретательности исключения. Причем L. Cox, с опорой на также неординарного теоретика эпидемиологии и доказательной медицины J.P. Ioannidis [266], пошел еще дальше. Как нами разбиралось ранее [3, 8], для всех эпидемиологов критерий “Сила связи”, в плане большой величины RR, свидетельствует о высокой вероятности истинности ассоциации, поскольку конфаундеры и смещения, как правило, не дают значительного вклада (на это указывал еще J. Cornfield [3, 8, 191]). Но для L. Cox [265] и J.P. Ioannidis [266] высокий риск сразу вызывает подозрения: “Сильная связь воздействие–эффект может – возможно, так оно и есть обычно (Ioannidis J.P., 2016 [266]) – просто отражать сильные смещения выборки или отбора, значительные ошибки и смещения при моделировании исследования, ощутимые случайные исторические тенденции, сильные конфаундеры, ошибки спецификации модели или другие серьезные угрозы для внутренней валидности” [265]. Рассуждения напоминают старинную шутку: “Здравствуйте, дорогой, я столько слышал о вас! – Мало ли что говорят люди – а попробуйте доказать!”. Хотя, конечно, для эпидемиологии R. Doll указывал еще в 1996 г. что все сильные ассоциации уже были открыты в прошлые десятилетия, и наше время – это время слабых ассоциаций [267].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВОЗМОЖНОСТЬ СУБЪЕКТИВНЫХ УКЛОНОВ

Конфликт интересов отсутствует. Представленное исследование, выполненное попутно в рамках более широкой бюджетной темы НИР ФМБА России, не поддерживалось никакими иными источниками финансирования. При выполнении работы не имелось временных рамок, официальных требований, ограничений, или же иных внешних объективных либо субъективных вмешивающихся факторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 1. Постановка проблемы, понятие о причинах и причинности, ложные ассоциации // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 1. С. 1–32. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 1. Problem statement, conception of causes and causation, false associations // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2019. V. 59. № 1. P. 1–32. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S1062359019110165>. *Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 1. Problem statement, conception of causes and causation, false associations // Biol. Bull. (Moscow). 2019. V. 46. № 11. P. 1458–1488. <https://doi.org/10.1134/S0869803119010065>
2. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 2. Постулаты Генле–Коха и критерии причинности неинфекционных патологий до Хилла // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 4. С. 341–375. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 2. Henle-Koch postulates and criteria for causality of non-communicable pathologies before Hill // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2019. V. 59. № 4. P. 341–375. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S0869803119040052>
3. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др.* Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 4. С. 5–17. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al.* Strength of association. Report 1. Graduation of relative risk // Medits. Radiologiya. Bezopasnost ("Medical Radiology and Radiation Safety", Moscow). 2019. V. 64. № 4. P. 5–17. (In Russ.)] https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717
4. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Молодцова и др.* Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 12–24. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Molodtsova D.V. et al.* Strength of association. Report 2. Graduation of correlation size // Medits. Radiologiya. Radiat. Bezopasnost ("Medical Radiology and Radiation Safety", Moscow). 2019. V. 64. № 6. P. 12–24. (In Russ.)] <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24>
5. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.* Критерий Хилла "Временная зависимость". Обратная причинность и ее радиационный аспект // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 2. С. 115–152. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* Hill's criteria 'Temporality'. Reverse causation and its radiation aspect // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2020. V. 60. № 2. P. 115–152. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S1062359020120031>. *Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* Hill's Temporality criterion: reverse causation and its radiation aspect // Biol. Bull. (Moscow). 2020. T. 47. № 12. С. 1–33. <https://doi.org/10.31857/S086980312002006X>
6. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.* Критерий Хилла "Биологическое правдоподобие". Интеграция данных из различных дисциплин в эпидемиологии и радиационной эпидемиологии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 5. С. 453–480. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* Hill's criteria "Biological plausibility". The data integration from different disciplines in Epidemiology and Radiation Epidemiology // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2020. V. 60. № 5. P. 453–480. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31857/S0869803120050069>
7. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.* Критерий Хилла "Эксперимент". Контрафактический подход в дисциплинах нерадиационного и радиационного профиля // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 6. С. 565–594. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* Hill's criteria "Experiment". The counterfactual approach in non-radiation and radiation sciences // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2020. V. 60. № 6. P. 565–594. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31857/S0869803120060193>
8. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 3. Часть 1: первые пять критериев Хилла: использование и ограничения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т. 61. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 3, Part 1: first five Hill's criteria: use and limitations // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2021. V. 61. (In Russ.)]
9. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 3. Часть 2: последние четыре критерия Хилла: использование и ограничения // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т. 61. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 3, Part 2: last four Hill's criteria: use and limitations // Radiats. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2021. V. 61. (In Russ.)]
10. *Hill A.B.* The environment and disease: association or causation? // Proc. R. Soc. Med. 1965. V. 58. № 5. P. 295–300. <https://doi.org/10.1177/0141076814562718>
11. *Lilienfeld D.E.* Abe and Yak: The interactions of Abraham M. Lilienfeld and Jacob Yerushalmy in the development of modern epidemiology (1945–1973) // Epidemiology. 2007. V. 18. № 4. P. 507–514. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e318063eea8>
12. *Terris M.* The Society for Epidemiologic Research and the future of epidemiology // J. Public Health Policy. 1993. V. 14. № 2. P. 137–148. <https://doi.org/10.2307/3342960>
13. *Parascandola M.* Commentary: smoking, birthweight and mortality: Jacob Yerushalmy on self-selection and the pitfalls of causal inference // Int. J. Epidemiol.

2014. V. 43. № 5. P. 1373–1377.
<https://doi.org/10.1093/ije/dyu163>
14. *Reiss J.* Causation, evidence, and inference. New York and London: Routledge, Taylor & Francis Group, 2015. 268 p.
<https://doi.org/10.4324/9781315771601>
 15. *Martin P., Bladier C., Meek B. et al.* Weight of Evidence for hazard identification: a critical review of the literature // *Environ. Health Perspect.* 2018. V. 126. № 7. Art. 076001.
<https://doi.org/10.1289/EHP3067>
 16. *Rothman K.* Modern Epidemiology. 1st Edition. – Boston: Little Brown MA., 1986. 358 p.
 17. *Rothman K.J.* Modern Epidemiology. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. 737 p.
 18. *Rothman K.J., Greenland S., Poole C., Lash T.L.* Causation and causal inference // *Modern Epidemiology* / Eds K.J. Rothman, S. Greenland, T.L. Lash. 3rd ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer, 2008. P. 5–31.
 19. *Rothman K.J.* Inferring causal connection – habit, faith or logic? // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 3–12.
 20. *Rothman K.J., Greenland S.* Causation and causal inference in epidemiology // *Am. J. Public Health.* 2005. V. 95. Suppl 1. P. S144–S150.
<https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059204>
 21. *Rothman K., Greenland S.* Hill’s Criteria for Causality // *Encyclopedia of Biostatistics*, Online. John Wiley & Sons, Ltd., 2005. 4 p.
<https://www.rtihs.org/sites/default/files/26902%20Rothman%201998%20The%20encyclopedia%20of%20biostatistics.pdf> (address data 11.12.2020).
 22. *Rothman K.J.* Epidemiology. An Introduction. 2nd ed. Oxford etc.: Oxford University Press Inc., 2012. 268 p.
 23. *Lanes S.F.* The logic of causal inference // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 59–75.
 24. *Lanes S.F.* Error and uncertainty in causal inference // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 173–188.
 25. *Maclure M.* Refutation in Epidemiology: why else not? // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 131–138.
 26. *Poole C.* Induction does not exist in epidemiology, either // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 153–162.
 27. *Burch P.R.* The surgeon general’s ‘epidemiologic criteria for causality’. A critique // *J. Chronic Dis.* 1983. V. 36. № 12. P. 821–836.
[https://doi.org/10.1016/0021-9681\(83\)90003-6](https://doi.org/10.1016/0021-9681(83)90003-6)
 28. *Greenland S., Brumback B.* An overview of relations among causal modelling methods // *Int. J. Epidemiol.* 2002. V. 31. № 5. P. 1030–1037.
<https://doi.org/10.1093/ije/31.5.1030>
 29. *Phillips C.V., LaPole L.M.* Quantifying errors without random sampling // *BMC Med. Res. Methodol.* 2003. V. 3. Art. 9. 10 p.
<https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-9>
 30. *Phillips C.V.* Quantifying and reporting uncertainty from systematic errors // *Epidemiology.* 2003. V. 14. № 4. P. 459–466.
<https://doi.org/10.1097/01.ede.0000072106.65262.ae>
 31. *Goodman K.J., Phillips C.V.* Hill’s Criteria of Causation // *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science.* V. 1 / Eds B.S. Everit, D.C. Howell. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2005. P. 818–820.
 32. *Vineis P., Kriebel D.* Causal models in epidemiology: past inheritance and genetic future // *Environ. Health.* 2006. V. 5. Art. 21. 10 p.
<https://doi.org/10.1186/1476-069X-5-21>
 33. *Ecological Causal Assessment* / Eds S.B. Norton, S.M. Cormier, W. Glenn. Suter II. U.S. Environmental Protection Agency. Cincinnati, OH, USA: CRC Press, 2015. 497 p.
 34. *Thompson R.P., Upshur R.E.G.* Philosophy of Medicine. An Introduction. London and New York: Routledge, Taylor & Francis Group, 2018. 194 p.
 35. *Szkló M., Nieto F.J.* Epidemiology. Beyond the Basics. 4th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2019. 577 p.
 36. *Weed D.L.* Causal criteria and Popperian refutation // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 15–32.
 37. *Weed D.L.* On the logic of causal inference // *Am. J. Epidemiol.* 1986. V. 123. № 6. P. 965–979.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114349>
 38. *Weed D.L., Gorelic L.S.* The practice of causal inference in cancer epidemiology // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996. V. 5. № 4. P. 303–311.
 39. *Weed D.L.* On the use of causal criteria // *Int. J. Epidemiol.* 1997. V. 26. № 6. P. 1137–1141.
<https://doi.org/10.1093/ije/26.6.1137>
 40. *Weed D.L., Hursting S.D.* Biologic plausibility in causal inference: current method and practice // *Am. J. Epidemiol.* 1998. V. 147. № 5. P. 415–425.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009466>
 41. *Weed D.L.* Epidemiologic evidence and causal inference // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2000. V. 14. № 4. P. 797–807.
[https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70312-9](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70312-9)
 42. *Weed D.L.* Interpreting epidemiological evidence: how meta-analysis and causal inference methods are related // *Int. J. Epidemiol.* 2000. V. 29. № 3. P. 387–390.
<https://doi.org/10.1093/ije/29.3.387>
 43. *Weed D.L.* Causation: an epidemiologic perspective (in five parts) // *J. Law & Policy.* 2003. V. 12. № 1. P. 43–53.
<http://brooklynworks.brooklaw.edu/jlp/vol12/iss1/3> (address data 11.12.2020).
 44. *Weed D.L.* Precaution, prevention, and public health ethics // *J. Medicine and Philosophy.* 2004. V. 29. № 3. P. 313–332.
<https://doi.org/10.1080/03605310490500527>
 45. *Weed D.L.* Weight of Evidence: a review of concept and methods // *Risk Anal.* 2005. V. 25. № 6. P. 1545–1557.
<https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2005.00699.x>
 46. *Weed D.L.* Analogy in causal inference: rethinking Austin Bradford Hill’s neglected consideration // *Ann. Epidemiol.* 2018. V. 28. № 5. P. 343–346.
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.03.004>
 47. *Clarke B.* Philosophy of Medicine. The module for students. #Chapter 3: causation in medicine // *The Uni-*

- versity College London (UCL). Department of Science and Technology Studies. GitHub, Inc, 2020 (the last source in the lecture is dated 2008). <https://github.com/Brendan-Clarke/Philosophy-of-Medicine/blob/master/Chapter%203.md> (address data 11.12.2020).
48. *Trichopoulos D., Cole P., Cook E.F. et al.* Brian MacMahon (1923–2007): founder of modern epidemiology // *Cancer Causes & Control*. 2008. V. 19. № 4. P. 329–337. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9156-3>
 49. *Parascandola M.* The epidemiologic transition and changing concepts of causation and causal inference // *Revue d'histoire des sciences*. 2011/2. V. 64. P. 243–262. <https://doi.org/10.3917/rhs.642.0243>
 50. *Morabia A.* Mervyn Susser, The last of the three American classical epidemiology tenors // *Ann. Epidemiol.* 2015. V. 25. № 2. P. 140–142. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.10.014>
 51. *Saracci R.* Introducing the history of epidemiology // *Teaching Epidemiology. A Guide for Teachers in Epidemiology, Public Health, and Clinical Medicine*. 4th ed. / Eds J. Olsen, N. Greene, R. Saracci, D. Trichopoulos. New York: Oxford University Press, 2015. P. 3–29.
 52. *Miettinen O.S.* On progress in Epidemiologic Academia // *Eur. J. Epidemiol.* 2017. V. 32. № 3. P. 173–179. <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0227-1>
 53. *MacMahon B., Pugh T.F., Ipsen J.* *Epidemiologic Methods*. Boston: Little & Brown, 1960. 312 p. [x + 302 p. согласно источнику <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01556687> (address data 13.12.2020).]
 54. *Брико Н.И.* Теоретические обобщения в эпидемиологии: от истории к современности // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018. Т. 17. № 5. С. 5–16. [*Briko N.I.* Theoretical generalizations in epidemiology: from history to the present // *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018. V. 17. № 5. P. 5–16. (in Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-5-16>
 55. *Olsen J., Foldspang A.* Orbital: Johannes Ipsen. 20 May 1911 – 19 May 1994 // *Scand J. Soc. Med.* 1994. V. 22. № 4. P. 16. <https://doi.org/10.1177%2F140349489402200401>
 56. *MacMahon B., Pugh T.F.* *Epidemiology: principles and methods*. Boston: Little & Brown, 1970. 385 p. [ix + 376 p. согласно источнику <https://www.worldcat.org/title/epidemiology-principles-and-methods/oclc/101510> (address data 13.12.2020).]
 57. *MacMahon B., Trichopoulos D.* *Epidemiology: Principles and Methods*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company. 1996. 347 p.
 58. *MacMahon B.* *Epidemiology: Principles and Methods*. 2nd Ed. Hagerstown MD, Lippincott-Raven, 1997.
 59. *Scheutz F., Poulsen S.* Determining causation in epidemiology // *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1999. V. 27. № 3. P. 161–170. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1999.tb02006.x>
 60. *Frerot M., Lefebvre A., Aho S. et al.* What is epidemiology? Changing definitions of epidemiology 1978–2017 // *PLoS One*. 2018. V. 13. № 12. Art. e0208442. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208442>
 61. *Zhang F.F., Michaels D.C., Mathema B. et al.* Evolution of epidemiologic methods and concepts in selected textbooks of the 20th century // *Soz. Pravntivmed.* 2004. V. 49. № 2. P. 97–104. <https://doi.org/10.1007/s00038-004-3117-8>
 62. *Lagiou P., Adami H.O., Trichopoulos D.* Causality in cancer epidemiology // *Eur. J. Epidemiol.* 2005. V. 20. № 7. P. 565–574. <https://doi.org/10.1007/s10654-005-7968-y>
 63. *Susser M.* Epidemiology in the United States after World War II: the evolution of technique // *Epidemiol. Rev.* 1985. V. 7. P. 147–177. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036280>
 64. *Susser M., Stein Z.* *Eras in Epidemiology: The Evolution of Ideas*. New York: Oxford University Press. 2009. 368 p.
 65. *Власов В.В.* Эпидемиология: учебное пособие. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 464 с. [*Vlasov V.V.* *Epidemiology*. 2nd Ed., rev. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 464 p. (In Russ.)]
 66. *Winkelstein W., Jr.* From the Editor: the first epidemiology textbook? // *Am. J. Epidemiol.* 2002. V. 156. № 7. P. 684. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf108>
 67. *Bracken M.* The first epidemiologic text // *Am. J. Epidemiol.* 2003. V. 157. № 9. P. 855–856. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWG060>
 68. *Lilienfeld D.E.* The first epidemiology textbook, revisited // *Am. J. Epidemiol.* 2003. V. 157. № 9. P. 856–857. <https://doi.org/10.1093/aje/kwg061>
 69. *Morabia A.* History of epidemiological methods and concepts // *Handbook of Epidemiology*. 2nd Ed. / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. New York-Heidelberg-Dordrecht-London: Springer, 2014. P. 43–74.
 70. *Фролов А.Ф., Орлюк М.И., Задорожная В.И., Ромениц А.А.* Эпидемический процесс гриппа и некоторые факторы биосферы физической природы // *Доп. НАН України*. 2009. № 1. P. 172–176. [*Frolov A.F., Orlyuk M.I., Zadorozhnaya V.I., Rominets A.A.* Epidemic process of influenza and some biosphere factors of physical nature // *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2009. № 1. P. 172–176. (In Russ.)]
 71. *Stallybrass C.O.* *The Principles of Epidemiology and the Process of Infection*. London: G. Routledge and Son Ltd, 1931. 696 p.
 72. *Сталлибрасс К.* Основы эпидемиологии: Пер. с англ. В.А. Чернохвостова, Н.А. Яблокова и Л.Я. Кап / Под ред. А.А. Захарова. М.; Л.: Биомедгиз, 1936. 591 с. [*Stallybrass C.* *Fundamentals of Epidemiology*: Translated from English by V.A. Chernokhvosov, N.A. Yablokov and L.Ya. Cap / Ed. A.A. Zakharova. Moscow, Leningrad: Biomedgiz, 1936. 591 p. (In Russ.)]
 73. *Заболотный Д.К.* Основы эпидемиологии. М.; Л.: Госиздат, 1927. 207 с. [*Zabolotny D.K.* *Fundamentals of Epidemiology*. Moscow, Leningrad: Gosizdat, 1927. 207 p. (In Russ.)]
 74. *Wing S.* Module 4. Basics of radiation epidemiology // *Radiation Health. Effects* / Eds G.M. Burdman, L. Kaplan. Seattle: Hanford Health Information Network, 1994. <http://www.geocities.ws/irradiated45rems/7page6.html> (address data 13.12.2020).

75. *Boice J.D., Jr.* Ionizing Radiation // Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. 3th ed. / Eds D. Schottenfeld and J.F. Fraumeni. New York: Oxford University Press, 2006. P. 259–293.
76. *Berrington de Gonzalez A., Bouville A., Rajaraman P., Schubauer-Berigan M.* Ionizing Radiation // Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. Fourth ed. / Eds M.J. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan, C. Haiman, D. Schottenfeld. New York: Oxford University Press. Printed by Sheridan Books, Inc., USA, 2018. P. 227–248.
77. *Zeeb H., Merzenich H., Wicke H., Blettner M.* Radiation Epidemiology // Handbook of Epidemiology. 2nd ed. / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. New York-Heidelberg-Dordrecht-London: Springer, 2014. P. 2003–2037.
78. Information resources for epidemiologists – textbooks and other books. 20th Anniversary Edition. University of North Carolina at Chapel Hill. School of Public Health, Department of Epidemiology. Fundamentals of epidemiology (EPID 168). 2000. <http://www.epidemiolog.net/epid168/resources/textbooks.htm> (address data 14.12.2020).
79. United States Department of Health, Education and Welfare (USDHEW). Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service Publication No. 1103. Washington DC: U.S. Department of Health, Education and Welfare. 1964. 387 p. <https://biotech.law.lsu.edu/cases/tobacco/nbbmq.pdf> (address data 14.12.2020).
80. *Anderson D.O.* The effects of air contamination on health. Part I // Can. Med. Assoc. J. 1967. V. 97. № 10. P. 528–536.
81. *Bonita R., Beaglehole R., Kjellstrom T.* Basic epidemiology. 2nd ed. World Health Organization, 2006. 212 p.
82. *Gordis L.* Epidemiology. 5th Ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc., 2014. 392 p.
83. *Merrill R.M., Frankenfeld C.L., Freeborne N., Mink M.* Behavioral Epidemiology. Principles and Applications. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2016. 298 p.
84. *Michaelson S.M., Lin J.C.* Biological Effects and Health Implications of Radiofrequency Radiation. New York: Springer US, 1987. 675 c.
85. *Susser M.* Causal Thinking in the Health Sciences: Concepts and Strategies of Epidemiology. New York: Oxford Univ. Press, 1973. 181 p.
86. *Susser M.* Rules of inference in epidemiology // Regul. Toxicol. Pharmacol. 1986. V. 6. № 2. P. 116–128. [https://doi.org/10.1016/0273-2300\(86\)90029-2](https://doi.org/10.1016/0273-2300(86)90029-2)
87. *Susser M.* What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology // Am. J. Epidemiol. 1991. V. 133. № 7. P. 635–648. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115939>
88. *Susser M.* Glossary: causality in public health science // J. Epidemiol. Community Health. 2001. V. 55. № 6. P. 376–378. <https://doi.org/10.1136/jech.55.6.376>
89. *Renton A.* Epidemiology and causation: a realist view // J. Epidemiol. Community Health. 1994. V. 48. № 1. P. 79–85. <https://doi.org/10.1136/jech.48.1.79>
90. *Kleinberg S., Hripcsak G.* A review of causal inference for biomedical informatics // J. Biomed. Inform. 2011. V. 44. № 6. P. 1102–1112. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2011.07.001>
91. *Mandil A.* Causal Inference in Epidemiology. Lecture Presentation // High Institute of Public Health. University of Alexandria. <https://ru.scribd.com/doc/306778054/Causal-Inference-in-Epidemiology>. Presentation: www.pitt.edu/~super4/33011-34001/33971.ppt (address data 14.12.2020).
92. *Beyers D.W.* Causal inference in environmental impact studies // J. North Am. Benthol. Soc. 1998. V. 17. № 3. P. 367–373. <https://doi.org/10.2307/1468339>
93. *Meek M.E., Palermo C.M., Bachman A.N. et al.* Mode of action human relevance (species concordance) framework: Evolution of the Bradford Hill considerations and comparative analysis of Weight of Evidence // J. Appl. Toxicol. 2014b. V. 34. № 6. P. 595–606. <https://doi.org/10.1002/jat.2984>
94. USEPA 2016. Framework for incorporating human epidemiologic & incident data in risk assessments for pesticides. Office of Pesticide Programs' U.S. Environmental Protection Agency, 2016. 51 p.
95. USEPA 2005. Guidelines for carcinogen risk assessment. EPA/630/P-03/001B. Washington, DC: Risk Assessment Forum. National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency, 2005. 166 p.
96. *Fee E., Brown T.M., Manuelpillai W.* Mervyn Susser (1921–2014): fighter for social justice and pioneer in epidemiology // Am. J. Public Health. 2015. V. 105. № 7. P. 1316. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2015.302633>
97. *Susser E., Galea S.* In Memoriam: Mervyn Susser, MB, BCh, DPH // Am. J. Epidemiol. 2014. V. 180. № 10. P. 961–963. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu282>
98. *Davey Smith G., Susser E. Zena Stein,* Mervyn Susser and epidemiology: observation, causation and action // Int. J. Epidemiol. 2002. V. 31. № 1. P. 34–37. <https://doi.org/10.1093/ije/31.1.34>
99. *Susser M.* Judgement and causal inference: criteria in epidemiologic studies // Am. J. Epidemiol. 1977. V. 105. № 1. P. 1–15. Reprint: Am. J. Epidemiol. 1995. V. 141. № 8. P. 701–715. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117491>
100. *Susser M.* The logic of Sir Karl Popper and the practice of epidemiology // Am. J. Epidemiol. 1986. V. 124. № 5. P. 711–718. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114446>
101. *Susser M.* Falsification, verification and causal inference in epidemiology: reconsiderations in the light of sir Karl Popper's philosophy // Causal Inference / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 33–57.
102. *Susser M.* Rational science versus a system of logic // Causal Inference / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 189–199.
103. *Farewell V., Johnson T.* Major Greenwood and clinical trials // J. R. Soc. Med. 2017. V. 110. № 11. P. 452–457. <https://doi.org/10.1177/0141076817736028>
104. *Давыдовский И.В.* Проблема причинности в медицине (этиология). М.: Гос. изд-во мед. лит-ры,

1962. 176 с. [*Davydovskiy I.V.* The Problem of Causality in Medicine (Etiology). Moscow: State Publishing House of Medical Literature, 1962. 176 p. (In Russ.)]
105. *Чекарева Г.А., Мишнев О.Д.* И.В. Давыдовский. М.: Медицина, 1980. 79 с. [*Chekareva G.A., Mishnev O.D.* I.V. Davydovsky. Moscow: Medicine, 1980. 79 p. (In Russ.)]
106. *McCollum R.W.* Alfred Spring Evans, M.D. A tribute // *Yale J. Biol. Med.* 1987. V. 60. № 4. P. 303–306.
107. *Kaufman J.S., Poole C.* Looking back on “causal thinking in the health sciences” // *Annu. Rev. Public Health.* 2000. V. 21. P. 101–119. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.21.1.101>
108. *Gollub E.L., Taleb Z.B.* Re: “In memoriam: Mervyn Susser, MB, BCH, DPH” // *Am. J. Epidemiol.* 2014. V. 180. № 12. P. 1216–1219. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu335>
109. *Blalock H.M.* Causal inference in non-experimental research // Chapel Hill, NC: University of North Carolina Press, 1964. 200 p.
110. *McGinnis R.* Causal inference in non-experimental research. By Hubert M. Blalock, Jr. Chapel Hill: The University of North Carolina Press, 1964 // *Social forces.* 1966. V. 44. № 4. P. 584–586. <https://doi.org/10.2307/2575100>
111. *Stallones R.A.* The association between tobacco smoking and coronary heart disease. Draft Report of June 28 to the Surgeon General’s Advisory Committee on Smoking and Health. University of Minnesota Archives, Leonard M. Schuman Papers, Box 52, “Cardiovascular”. 1963. (Published in // *Int. J. Epidemiol.* 2015. V. 44. № 3. P. 735–743.) <https://doi.org/10.1093/ije/dyv124>
112. *Greenland S., Robins J.M.* Identifiability, exchangeability, and epidemiological confounding // *Int. J. Epidemiol.* 1986. V. 15. № 3. P. 413–419. Репринт: *Epidemiol. Perspect. Innov.* 2009. V. 6. № 4. <https://doi.org/10.1186/1742-5573-6-4>
113. *Coughlin S.S.* Causal Inference and Scientific Paradigms in Epidemiology. Bentham E-book. 2010. 70 p. <https://doi.org/10.2174/97816080518161100101>. <https://ebooks.benthamscience.com/book/9781608051816/> (address data 18.12.2020).
114. *Aschengrau A., Seage G.R., III.* Epidemiology in Public Health. 3rd ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2014. 596 p.
115. *Fox G.A.* Practical causal inference for ecoepidemiologists // *J. Toxicol. Environ. Health.* 1991. V. 33. № 4. P. 359–373. <https://doi.org/10.1080/15287399109531535>
116. *Kestenbaum B.* Epidemiology and Biostatistics. An Introduction to Clinical Research. 2nd ed. / Eds N.S. Weiss, A. Shoben. Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2019. 277 p.
117. USEPA 1998. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/R-95/002F. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC: Risk Assessment Forum, 1998. 188 p.
118. USEPA 2000. Stressor Identification Guidance Document. EPA/822/B-00-025. U.S. Environmental Protection Agency. Office of Water and Office of Research and Development. Washington, DC, USA. 246 p.
119. Handbook of Epidemiology. 2nd Ed. / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. New York-Heidelberg-Dordrecht-London: Springer, 2014. 2498 p.
120. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General Rockville, MD: Office of the Surgeon General, US Public Health Service, 2004. 910 p.
121. A Dictionary of Epidemiology / Ed. J.M. Last. Oxford: Oxford University Press, 2001. [Эпидемиологический словарь под редакцией Дж. М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации: Пер. с англ. / Под ред. В.В. Власова (отв. ред.) и др. М.: Открытый институт здоровья в рамках проекта “Глобус”, 2009. 316 с.]
122. A Dictionary of Epidemiology / Ed. M. Porta. 6th ed. New York: Oxford University Press, 2014. 344 p.
123. *Kuhn T.S.* Objectivity, value judgment, and theory choice // *The Essential Tension* / Ed. T.S. Kuhn. Chicago: Univ. Chicago Press, 1977. P. 320–343. (Русс. пер.: *Кун Т.С.* Объективность, ценностные суждения и выбор теории // *Современная философия науки. Хрестоматия* / Сост. А. А. Печёнкин. М., 1994. С. 37–51. и др. издания)
124. *Schwab J.J., Schwab M.E.* Sociocultural Roots of Mental Illness. An Epidemiologic Survey. New York: Springer US, 1978. 338 p.
125. *Suter G.W. II, Norton S., Cormier S.* The science and philosophy of a method for assessing environmental causes // *Human Ecol. Risk Assess.* 2010. V. 16. № 1. P. 19–34. <https://doi.org/10.1080/10807030903459254>
126. *Blattner W.A.* President’s page – in memoriam: Alfred S. Evans // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1996. V. 11. № 4. P. 410. <https://doi.org/10.1097/00042560-199604010-00013>
127. *Evans A.S.* Causation and disease: The Henle–Koch postulates revisited // *Yale J. Biol. Med.* 1976. V. 49. № 2. P. 175–195.
128. *Evans A.S.* Causation and disease: a chronological journey. The Thomas Parran Lecture // *Am. J. Epidemiol.* 1978. V. 108. № 4. P. 249–258. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112617>
129. *Evans A.S.* Causation and Disease: A Chronological Journey. New York: Plenum Medical Book Company, 1993. 238 p.
130. *Friis R.H., Sellers T.A.* Epidemiology for Public Health Practice. 5th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2014. 804 p.
131. *Bhopal R.S.* Concepts of Epidemiology: Integrated the ideas, theories, principles and methods of epidemiology. 3rd ed. Oxford: University Press, 2016. 442 p.
132. *Gay J.* Clinical Epidemiology & Evidence-Based Medicine Glossary: Terminology Specific to Epidemiology. 2005. <http://people.vetmed.wsu.edu/jmgay/courses/GlossEpi-Terminology.htm> (address data 16.09.2019).
133. *Шкарин В.В., Ковалишена О.В.* Вопросы этиологии новых инфекций // *Медицина в Кузбассе.* 2013. Т. 12. № 2. С. 13–21. [*Shkarin V.V., Kovalishena O.V.* Aspects of new infections etiology // *Medicine in Kuzbass.* 2013. V. 12. № 2. P. 13–21. (In Russ.)] <http://global5.com/Zhurnaly/Medicina/Medicina-v-Kuzbasse/vypusk-2013-2> (address data 23.12.2020).

134. *Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К.* Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 816 с. [*Pokrovsky V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K.* Infectious Diseases and Epidemiology. Textbook for High Schools. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2007 (in Russ.)]
135. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям: Учеб. пособие / Под. ред. В.И. Покровского, Н.И. Брико. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012. 496 с. [Base Epidemiology with the Basics of Evidence-Based Medicine: a Guide to Practical Exercises: textbook / Eds V.I. Pokrovsky, N.I. Brico. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 496 p. (In Russ.)]
136. *Wegman M.E.* Causation and Disease: A Chronological Journey, by Alfred S. Evans, 238 pp, with illus, New York, NY, Plenum Medical Book Co, 1993 // *J. Am. Med. Assoc.* 1994. V. 271. № 8. P. 632–633. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510320074036>
137. *Lilienfeld's Foundations of Epidemiology.* 4th ed. Original Ed. by A.M. Lilienfeld / Eds D. Schneider, D.E. Lilienfeld. New York: Oxford University Press, 2015. 333 p.
138. *Black B., Lilienfeld D.* Epidemiological proof in toxic tort litigation // *Fordham Law Review.* 1984. V. 52. № 5. P. 732–785.
139. *Evans A.S., Mueller N.E.* Viruses and cancer. Causal associations // *Ann. Epidemiol.* 1990. V. 1. № 1. P. 71–92. [https://doi.org/10.1016/1047-2797\(90\)90020-s](https://doi.org/10.1016/1047-2797(90)90020-s)
140. *Carbone M., Klein G., Gruber J., Wong M.* Modern criteria to establish human cancer etiology // *Cancer Res.* 2004. V. 64. № 15. P. 5518–5524. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0255>
141. *Katz D.L., Elmore J.G., Wild D.M.G., Lucan S.C.* *Jekel's Epidemiology, Biostatistics, Preventive Medicine, and Public Health.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2014. 453 p.
142. *Cole P.* Causality in epidemiology, health policy and law // *Environ. Law Rep.* 1997. V. 27. № 6. P. 10279–10285.
143. *Egilman D., Kim J., Biklen M.* Proving causation: the use and abuse of medical and scientific evidence inside the courtroom – an epidemiologist's critique of the judicial interpretation of the Daubert ruling // *Food Drug Law J.* 2003. V. 58. № 2. P. 223–250.
144. *Hollingsworth J.G., Lasker E.G.* The Case against differential diagnosis: Daubert, medical causation. Testimony, and the scientific method // *J. Health Law.* 2004. V. 37. № 1. P. 85–111.
145. *Guzelian P.S., Victoroff M.S., Halmes N.C. et al.* Evidence-based toxicology: a comprehensive framework for causation // *Hum. Exp. Toxicol.* 2005. V. 24. № 4. P. 161–201. <https://doi.org/10.1191/0960327105ht517oa>
146. *Field Epidemiology.* 3rd ed. / Ed. M.B. Gregg. Oxford University Press, 2008. 572 p.
147. *Green M.D., Freedman D.M., Gordis L.* Reference guide on epidemiology // Reference Manual on Scientific Evidence. 3rd ed. / Ed. Federal Judicial Centre. National Research Council. Washington, DC: Natl. Acad. Press, 2011. P. 549–632. <https://www.fjc.gov/sites/default/files/2012/Sci-Man3D12.pdf> (address data 24.12.2020).
148. *Glass T.A., Goodman S.N., Hernan M.A., Samet J.M.* Causal inference in public health // *Annu. Rev. Public Health.* 2013. V. 34. P. 61–75. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031811-124606>
149. *Hunter R.J., Jr., Shannon J.H., Amoroso H.J.* How to manage issues relating to the use of trial experts: standards for the introduction of expert testimony through judicial 'Gate-Keeping' and scientific verification // *J. Managem. Strategy.* 2018. V. 9. № 1. 11 p. <https://doi.org/10.5430/jms.v9n1p1>
150. *Cole P.* The epidemiologist as an expert witness // *J. Clin. Epidemiol.* 1991. V. 44. Suppl. 1. P. 35S–39S. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90173-7](https://doi.org/10.1016/0895-4356(91)90173-7)
151. Editors' Summary: Philip Cole. Causality in epidemiology, health policy, and law // *Environ. Law Rep.* 1997. V. 27. № 6. P. 10279–10285. <https://elr.info/news-analysis/27/10279/causality-epidemiology-health-policy-and-law> (address data 25.12.2020).
152. Phillip Cole, MD, PhD. Professor Emeritus. Created on March 11th, 2020 // Site "School of Public Health". <https://www.uab.edu/soph/home/search?searchword=cole&searchphrase=all> (address data 25.12.2020).
153. Philip Cole video presentation // Site C-SPAN. Video in the C-SPAN Video Library. <https://www.c-span.org/video/?76808-1/cancer-mortality-rates> (address data 25.12.2020).
154. *Cole P., Rodu B.* Declining cancer mortality in the United States // *Cancer.* 1996. V. 78. № 10. P. 2045–2048. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19961115\)78:10<2045::aid-cnrc3>3.0.co;2-n](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19961115)78:10<2045::aid-cnrc3>3.0.co;2-n)
155. *Rodu B., Cole P.* The fifty-year decline of cancer in America // *J. Clin. Oncol.* 2001. V. 19. № 1. P. 239–241. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.1.239>
156. *Rodu B.* Dr. Philip Cole discovered the decline in cancer 20 years ago // Site "Tobacco Truth". Thursday, January 21, 2016. https://rodutobaccotruth.blogspot.com/2016/01/dr-philip-cole-discovered-decline-in_48.html (address data 25.12.2020).
157. *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* Cancer Statistics, 2020 // *CA Cancer J. Clin.* 2019. V. 69. P. 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
158. "Рост заболеваемости раком – это демографическая проблема". Академик Андрей Каприн о шансах вылечить злокачественную опухоль в России // Коммерсантъ. № 20 от 05.02.2018. С. 1. [The rise in cancer incidence is a demographic problem. Academician Andrey Kaprin about the chances of curing a malignant tumor in Russia // *Kommersant.* No. 20 dated 02/05/2018. (In Russ.)] <https://www.kommersant.ru/doc/3540087> (address data 27.12.2020).
159. Смертность от рака в США за 25 лет упала на 27% // Коммерсантъ. № 1 от 09.01.2019. [Cancer mortality in the United States has dropped by 27% in 25 years' // *Kommersant.* No. 1 dated 09/01/2019. (In Russ.)]

- <https://www.kommersant.ru/doc/3849914> (address data 27.12.2020).
160. *Greenland S.* Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodologic error that has become a social problem // *Am. J. Public Health.* 1999. V. 89. № 8. P. 1166–1169. <https://doi.org/10.2105/ajph.89.8.1166>
161. *Barnes D.W.* Too many probabilities: statistical evidence of tort causation // *Law and Contemporary Problems.* 2001. V. 64. № 4. P. 191–212. <https://doi.org/10.2307/1192295>
162. *Gori G.B.* Epidemiologic evidence in public and legal policy: reality or metaphor? *Critical Legal Issues.* Washington: Washington Legal Foundation. Working Paper Series No. 124, 2004. 33 p.
163. *Pearl J.* Causes of effects and effects of causes // *Sociological Methods & Research.* 2015. V. 44. № 1. P. 149–164. <https://doi.org/10.1177/0049124114562614>
164. *Lagiou P., Trichopoulos D., Adami H.O.* Concepts in cancer epidemiology and etiology // *Textbook of Cancer Epidemiology.* 2nd ed. / Eds H.O. Adami, D. Hunter, D. Trichopoulos. New York etc.: Oxford University Press, 2008. P. 127–152.
165. *Bae S., Kim H.C., Ye B. et al.* Causal inference in environmental epidemiology // *Environ. Health Toxicol.* 2017. V. 32. Art. e2017015. 4 p. <https://doi.org/10.5620/eh.t.2017015>
166. Public Affairs Committee of the Teratology Society. Causation in teratology-related litigation // *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2005. V. 73. № 6. P. 421–423. <https://doi.org/10.1002/bdra.20139>
167. *Morabia A.* Hume, Mill, Hill, and the sui generis epidemiologic approach to causal inference // *Am. J. Epidemiol.* 2013. V. 178. № 10. P. 1526–1532. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt223>
168. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. National Research Council, 2006. <http://www.nap.edu/catalog/11340.html> (address data 25.12.2020).
169. *Gots R.E.* Medical causation and expert testimony // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1986. V. 6. № 2. P. 95–102. [https://doi.org/10.1016/0273-2300\(86\)90026-7](https://doi.org/10.1016/0273-2300(86)90026-7)
170. *Suter G.W. II.* A chronological history of causation for environmental scientists // *Causal analysis/diagnosis decision information system (CADDIS).* V. 1. Stressor Identification. About Causal Assessment. U.S. Environmental Protection Agency. 2014. Last updated 2018. <https://www.epa.gov/caddis-vol1/about-causal-assessment#tab-3&#hill> (address data 07.01.2020). (Sources form see also in [33].)
171. *Douglas L.* Weed Founder and Managing Member // *DLW Consulting Services, LLC.* http://media01.commpartners.com/coke/aug_4/Biographies.pdf (address data 26.12.2020).
172. Douglas L. Weed, M.D., M.P.H., Ph.D // Site “DLW Consulting Services, LLC”. <https://douglaslweed.com/> (address data 26.12.2020).
173. *Weed D.L.* An epidemiological application of Popper’s method // *J. Epidemiol. Community Health.* 1985. V. 39. № 4. P. 277–285. <https://doi.org/10.1136/jech.39.4.277>
174. *Weed D.L., Trock B.J.* Criticism and the growth of epidemiologic knowledge. (Re: “Popperian refutation in epidemiology”) // *Am. J. Epidemiol.* 1986. V. 123. № 6. P. 1119–1121. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114341>
175. *Weed D.L.* Criticism and its constraints: a self-appraisal and rejoinder // *Causal Inference / Ed. K.J. Rothman.* Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 201–207.
176. *Weed D.L.* Truth, epidemiology, and general causation // *Brook. L. Rev.* 2008. V. 73. № 3. Article 4. P. 943–957. <https://brooklynworks.brooklaw.edu/blr/vol73/iss3/4> (address data 26.12.2020).
177. *Causal Inference / Ed. K.J. Rothman.* Epidemiology Resources Inc. Mass., USA, 1988. 207 p.
178. *Salmon W.C.* The Foundations of Scientific Inference. Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh Press, 1967. 50th Anniversary Edition. Special edition. New Introduction. 2017. 208 p.
179. *Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B. et al.* Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology // *Int. J. Epidemiol.* 1999. V. 28. № 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1>
180. *Hoaglin D.C., Hawkins N., Jansen J.P. et al.* Conducting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health care decision making: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 2 // *Value in Health.* 2011. V. 14. P. 429–437. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.01.011>
181. *Lewis M.G., Nair N.S.* Review of applications of Bayesian meta-analysis in systematic reviews // *GJMEDPH.* 2015. V. 4. № 1. 9 p. https://www.researchgate.net/profile/Sreekumaran_Nair2/publication/274393040_Review_of_applications_of_Bayesian_meta-analysis_in_systematic_reviews/links/551f69480cf2a2d9e1406ea2/Review-of-applications-of-Bayesian-meta-analysis-in-systematic-reviews.pdf (address data 27.12.2020).
182. *Berlin J.A., Longnecker M.P., Greenland S.* Meta-analysis of epidemiologic dose-response data // *Epidemiology.* 1993. V. 4. P. 218–228. <https://doi.org/10.1097/00001648-199305000-00005>
183. *Xu C., Cheng L.L., Liu Y. et al.* Protocol registration or development may benefit the design, conduct and reporting of dose-response meta-analysis: empirical evidence from a literature survey // *BMC Med. Res. Methodol.* 2019. V. 19. № 1. P. 78. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0715-y>
184. *Olsen J., Jensen U.J.* Causal criteria: time has come for a revision // *Eur. J. Epidemiol.* 2019. V. 34. № 6. P. 537–541. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-00479-x>
185. *Feinstein A.R.* Clinical biostatistics. XLVII. Scientific standards vs. statistical associations and biologic logic in the analysis of causation // *Clin. Pharmacol. Ther.*

1979. V. 25. № 4. P. 481–492.
<https://doi.org/10.1002/cpt1979254481>
186. *Sackett D.L.* The diagnosis of causation // Epidemiological Issues in Reported Drug-induced Illnesses – S.M.O.N. and Other Examples / Eds M. Gent, I. Shigematsu. Hamilton, Ontario: McMaster Univ. Lib. Press, 1978. P. 106–117.
187. *Webb P., Bain C.* Essential Epidemiology. An Introduction for Students and Health Professionals. 2nd ed. Cambridge etc.: Cambridge University Press, 2011. – 445 p.
188. IARC 1987. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs, V. 1 to 42, Lyon 1987. 449 p.
189. IARC 2012. Radiation. A review of human carcinogens. V. 100 D. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France, 2012. 341 p.
190. *Breslow N.E., Day N.E.* Statistical methods in cancer research. V. I. The analysis of case-control studies // IARC Sci. Publ. 1980. V. 32. P. 5–338. <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Statistical-Methods-In-Cancer-Research-Volume-I-The-Analysis-Of-Case-Control-Studies-1980>.
191. *Cornfield J., Haenszel W., Hammond E.C. et al.* Smoking and lung cancer: recent evidence and a discussion of some questions // J. Natl. Cancer Inst. 1959. V. 22. № 1. P. 173–203.
<https://doi.org/10.1093/jnci/22.1.173>
192. *Breslow N.E., Day N.E., Halvorsen K.T. et al.* Estimation of multiple relative risk functions in matched case-control studies // Am. J. Epidemiol. 1978. V. 108. № 4. P. 299–307.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112623>
193. *Concato J., Shah N., Horwitz R.I.* Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs // N. Engl. J. Med. 2000. V. 342. № 25. P. 1887–1892.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200006223422507>
194. *Renahan A.G., Egger M., Zwahlen M.* Body mass index and cancer risk: the evidence for causal association // BMC Open J. Obes. 2010. V. 2. № 1. P. 12–22.
<https://doi.org/10.2174/1876823701002010012>
195. Guidelines for the Evaluation of Chemicals for Carcinogenicity. Committee on Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. Department of Health. Report on Health and Social Subjects. London: HMSO, 1991. 80 p.
196. *Celentano D.D., Szklo M.* Gordis Epidemiology. 6th ed. Elsevier, Inc., 2019. 420 p.
197. *Gordis L., Kleinman J.C., Klerman L.V. et al.* Criteria for evaluating evidence regarding the effectiveness of prenatal interventions // New Perspectives on Prenatal Care / Eds I.R. Merkatz, J.E. Thompson. New York: Elsevier, 1990. P. 31–38.
198. *Gordis L.* Challenges to epidemiology in the coming decade // Am. J. Epidemiol. 1980. V. 112. № 2. P. 315–321.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112997>
199. *Gordis L.* Challenges to epidemiology in the next decade // Am. J. Epidemiol. 1988. V. 128. № 1. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114931>
200. *Lund E., Dumeaux V.* Systems epidemiology in cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2008. V. 17. № 11. P. 2954–2957.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0519>
201. *Pickett K.E., Wilkinson R.G.* Income inequality and health: a causal review // Soc. Sci. Med. 2015. V. 128. P. 316–326.
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.12.031>
202. *Sonich-Mullin C., Fielder R., Wiltse J. et al.* International Programme on Chemical Safety. IPCS conceptual framework for evaluating a mode of action for chemical carcinogenesis // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2001. V. 34. № 2. P. 146–152.
<https://doi.org/10.1006/rtph.2001.1493>
203. *Suter G.W. II, Norton S.B., Cormier S.M.* A methodology for inferring the causes of observed impairments in aquatic ecosystems // Environ. Toxicol. Chem. 2002. V. 21. № 6. P. 1101–1111.
<https://doi.org/10.1002/etc.5620210602>
204. *Seed J., Carney E.W., Corley R.A. et al.* Overview: using mode of action and life stage information to evaluate the human relevance of animal toxicity data // Crit. Rev. Toxicol. 2005. V. 35. № 8–9. P. 664–672.
<https://doi.org/10.1080/10408440591007133>
205. *Boobis A.R., Cohen S.M., Dellarco V. et al.* IPCS framework for analyzing the relevance of a cancer mode of action for humans // Crit. Rev. Toxicol. 2006. V. 36. № 10. P. 781–792.
<https://doi.org/10.1080/10408440600977677>
206. *Renahan A.G.* Impact of excess weight on cancer prognosis // OPAC2 conference. London 2nd September, 2016. Health e-Research Centre, 2016. 26 slides.
https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/ps-wof-web-dev/site_media/uploads/ProfAndrewRenahan.pdf (address data 30.12.2020).
207. *Renahan A.G., Soerjomataram I.* Obesity as an avoidable cause of cancer (attributable risks) // Obesity and Cancer / Eds T. Pischon, K. Nimptsch. Springer, 2016. P. 243–256.
208. *Arnold M., Renahan A.G., Colditz G.* Excess weight as a risk factor common to many cancer sites: words of caution when interpreting meta-analytic evidence // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2017. V. 26. № 5. P. 663–665.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0940>
209. *Lawlor D.A., Davey Smith G., Kundu D. et al.* Those confounded vitamins: what can we learn from the differences between observational versus randomised trial evidence? // Lancet. 2004. V. 363. № 9422. P. 1724–1727.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16260-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16260-0)
210. *Andreasen C.M., Jurik A.G., Glerup M.B. et al.* Response to early-onset pamidronate treatment in chronic nonbacterial osteomyelitis: a retrospective single-center study // J. Rheumatol. 2019. V. 46. № 11. P. 1515–1523.
<https://doi.org/10.3899/jrheum.181254>
211. *Durantez F.D., Dovale M.F., Crivell M.L. et al.* The long-term results of the surgical treatment of gastro-

- esophageal reflux by the pexis of the round ligament // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 1991. V. 79. № 3. P. 177–180. (In Spain. English abstract.)
212. *Елизаветина Г.А.* Эволюция взглядов на этиологию, патогенез и лечение синдрома раздраженного кишечника // *Мед. совет.* 2015. № 13. С. 86–89. [*Elizavetina G.A.* Evolution of views on the etiology, pathogenesis and treatment of irritable bowel syndrome // *Meditsinskiy sovet (Medical Council)*. 2015. № 13. P. 86–89. (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-13-86-89>
213. *Westman W.E.* Oxidant effects on californian coastal sage scrub // *Science*. 1979. V. 205. № 4410. P. 1001–1003. <https://doi.org/10.1126/science.205.4410.1001>
214. *Hackney J.D., Linn W.S.* Koch's postulates updated: a potentially useful application to laboratory research and policy analysis in environmental toxicology // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979. V. 119. № 6. P. 849–852. <https://doi.org/10.1164/arrd.1979.119.6.849>
215. *Woodman J.N., Cowling E.B.* Airborne chemicals and forest health // *Environ. Sci. Technol.* 1987. V. 21. № 2. P. 120–126. <https://doi.org/10.1021/es00156a001>
216. *Suter G.W. II.* Use of biomarkers in ecological risk assessment // *Biomarkers of Environmental Contamination* / Eds J.F. McCarthy, L.L. Shugart. Lewis Publishers, Ann. Arbor MI, 1990. P. 419–426.
217. USEPA 1992. Framework for ecological risk assessment. EPA/630/R-92/001. Risk Assessment Forum, U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC, 1992. 41 p.
218. *Cowling E.B.* The performance and legacy of NAPAP // *Ecol. Appl.* 1992. V. 2. № 2. P. 111–116. <https://doi.org/10.2307/1941766>
219. *Mostellar F., Tukey J.W.* *Data Analysis and Regression: A Second Course in Statistics.* Addison-Wesley, Reading, Massachusetts, USA, 1977. 588 p.
220. *Suter G.W. II.* Retrospective risk assessment // *Ecological Risk Assessment* / Eds G.W. Suter, L.W. Barnt-house. Boca Raton, FL, USA: Lewis Publishers, 1993. P. 311–364.
221. *Lowell R.B., Culp J.M., Dube M.G.* A Weight-of-Evidence approach for Northern river risk assessment: integrating the effects of multiple stressors // *Environ. Toxicol. Chem.* 2000. V.19. № 4. P. 1182–1190. <https://doi.org/10.1002/etc.5620190452>
222. *Chapman P.M.* Extrapolating laboratory toxicity results to the field // *Environ. Toxicol. Chem.* 1995. V. 14. № 6. P. 927–930. <https://doi.org/10.1002/etc.5620140601>
223. *Kapustka L.A.* Plant ecotoxicology: the design and evaluation of plant performance in risk assessments and forensic ecology // *Environmental Toxicology and Risk Assessment: Fourth Volume* / Eds T.W. La Point, F.T. Price, E.E. Little. ASTM STP 1262. Philadelphia, PA: American Society for Testing and Materials, 1996. P. 110–121.
224. *Stewart-Oaten A.* Problems in the analysis of environmental monitoring data // *Detecting Environmental Impacts* / Eds R.J. Schmitt, C.W. Osenberg. New York NY: Academic Press, 1996. P. 109–131.
225. *Faustman E.M., Gohlke J.M., Ponce R.A. et al.* Experimental approaches to evaluate mechanisms of developmental toxicity Handbook of Developmental Toxicology / Ed. R.D. Hood. 2nd ed. New York: CRC Press, 1997. P. 13–41. 2006. P. 15–60.
226. *Gilbertson M.* Advances in forensic toxicology for establishing causality between Great Lakes epizootics and specific persistent toxic chemicals // *Environ. Toxicol. Chem.* 1997. V. 16. № 9. P. 1771–1778. <https://doi.org/10.1002/etc.5620160902>
227. *Sindermann C.J.* The search for cause and effect relationship in marine pollution studies // *Marine Pollut. Bull.* 1997. V. 34. P. 218–221.
228. *Suter G.W. II.* Retrospective assessment, ecoepidemiology, and ecological monitoring // *Handbook of Environmental Risk Assessment and Management* / Ed. P. Calow P. Oxford, UK: Blackwell Scientific, 1998. P. 177–217.
229. International Programme on Chemical Safety (IPCS). IPCS workshop on issues in cancer risk assessment. Fraunhofer Institute of Toxicology and Aerosol Research. Hannover, Germany, 27–30 January 1998. Geneva: World Health Organization, 1998. 11 p.
230. International Programme on Chemical Safety (IPCS). IPCS workshop on developing a conceptual framework for cancer risk assessment. Lyon, France, 16–18 February 1999. IPCS/99.6. Meeting Report. Geneva: World Health Organization, 1999. 17 p.
231. UNEP/WHO 2002. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disrupters / Eds T. Damstra., S. Barlow., A. Bergman et al. World Health Organization, International Programme on Chemical Safety (WHOIPCS). Geneva: World Health Organization, 2002. 180 p.
232. *Suter G.W. II, Efrogmson R.A., Sample B.E., Jones D.S.* *Ecological Risk Assessment of Contaminated Sites.* CRC Press, Boca Raton, 2000. 460 p.
233. *Chapman P.M., McDonald B.G., Lawrence G.S.* Weight-of-Evidence issues and frameworks for sediment quality (and other) assessments // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2002. V. 8. № 7. P. 1489–1515. <https://doi.org/10.1080/20028091057457>
234. *Burton G.A. Jr, Chapman P.M., Smith E.P.* Weight of Evidence approaches for assessing ecosystem impairment // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2002a. V. 8. № 7. P. 1657–1674. <https://doi.org/10.1080/20028091057547>
235. *Burton G.A. Jr, Batley G.E., Chapman P.M. et al.* A Weight-of-Evidence framework for assessing sediment (or other) contamination: Improving certainty in the decision-making process // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2002b. V. 8. № 7. P. 1675–1696. <https://doi.org/10.1080/20028091056854>
236. *Forbes V.A., Calow P.* Applying Weight of Evidence in retrospective ecological risk assessment when quantitative data are limited // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2002. V. 8. № 7. P. 1625–1640 <https://doi.org/10.1080/20028091057529>
237. *Newman M.C., Evans D.A.* Enhancing belief during causality assessments: cognitive idols or Bayes's theorem // *Coastal and Estuarine Risk Assessment* / Eds

- M.C. Newman, M.H. Roberts Jr., R.C. Hale. Boca Raton FL: Lewis Publishers, 2002. P. 73–96.
238. Newman M.C., Zhao Y., Carriger J.F. Coastal and estuarine ecological risk assessment: the need for a more formal approach to stressor identification // *Hydrobiologia*. 2007. V. 577. P. 31–40.
https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6008-3_4
239. Meek M.E., Bucher J.R., Cohen S.M. et al. A framework for human relevance analysis of information on carcinogenic modes of action // *Crit. Rev. Toxicol.* 2003. V. 33. № 6. P. 591–653.
<https://doi.org/10.1080/713608373>
240. Schoeny R., Haber L., Dourson M. Data considerations for regulation of water contaminants // *Toxicology*. 2006. V. 221. № 2–3. P. 217–224.
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.01.019>
241. Boobis A.R., Doe J.E., Heinrich-Hirsch B. et al. IPCS framework for analyzing the relevance of a noncancer mode of action for humans // *Crit. Rev. Toxicol.* 2008. V. 38. № 2. P. 87–96.
<https://doi.org/10.1080/10408440701749421>
242. Hewitt L.M., Dube M.G., Culp J.M. et al. A proposed framework for investigation of cause for environmental effects monitoring // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2003. V. 9. № 1. P. 195–211.
<https://doi.org/10.1080/713609859>
243. Hewitt L.M., Dube M.G., Ribey S.C. et al. Investigation of cause for pulp and paper environmental effects monitoring // *Water Quality Res. J. Canada*. 2005. V. 40. № 3. P. 261–274.
<https://doi.org/10.2166/wqrj.2005.032>
244. Moraes R., Gerhard P., Andersson L. et al. Establishing causality between exposure to metals and effects on fish // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2003. V. 9. № 1. P. 149–169.
<https://doi.org/10.1080/713609857>
245. Adams S.M. Establishing causality between environmental stressors and effects on aquatic ecosystems // *Hum. Ecol. Risk*. 2003. V. 9. № 1. P. 17–35.
<https://doi.org/10.1080/713609850>
246. Collier T.K. Establishing causality between contaminants and biological effects in field studies // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2003. V. 9. № 1. P. 259–266.
<https://doi.org/10.1080/713609862>
247. Landis W.G. Ecological risk assessment conceptual model formulation for nonindigenous species // *Risk Anal.* 2004. V. 24. № 4. P. 847–858.
<https://doi.org/10.1111/j.0272-4332.2004.00483.x>
248. Landis W.G. Regional Scale Ecological Risk Assessment Using the Relative Risk Model. CRC Press, Boca Raton FL, 2005. 324 p.
249. USEPA 2006. A framework for assessing health risks of environmental exposures to children. EPA/600/R-05/093F. Washington, DC: National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency, 2006. 145 p.
250. Norris R., Nichols S., Ransom G. et al. Causal criteria analysis. Methods manual. A systematic approach to evaluate causality in environmental science. Cooperative Research Centre for Freshwater Ecology (CRCFE). eWater CRC, 2008. 33 p.
251. USEPA 2009. Integrated science assessment for particulate matter [EPA Report]. EPA/600/R-08/139F. Research Triangle Park, NC: U.S. Environmental Protection Agency, National Center for Environmental Assessment, 2009. 1071 p.
252. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC). Framework for the integration of human and animal data in chemical risk assessment. TR. Brussels, Belgium: European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals, 2009. 124 p.
253. Cormier S.M., Suter G.W. II, Norton S.B. Causal characteristics for ecotoxicology // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2010. V. 16. № 1. P. 53–73.
<https://doi.org/10.1080/10807030903459320>
254. Shrader-Frechette K., ChoGlueck C. Pesticides, neurodevelopmental disagreement, and Bradford Hill's guidelines // *Accountability in Research*. 2017. V. 24. № 1. P. 30–42.
<https://doi.org/10.1080/08989621.2016.1203786>
255. OECD 2012. Proposal for a template and guidance on developing and assessing the completeness of adverse outcome pathways. The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 2012. 17 p.
<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/49963554.pdf> (address data 11.02.2020).
256. OECD 2018. Users' handbook supplement to the guidance document for developing and assessing AOPs. OECD Series on Testing & Assessment No. 233. Paris: OECD Publishing, 2018. 62 p.
[https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO\(2016\)12/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO(2016)12/en/pdf) (address data 11.02.2020).
257. ANSES 2012. Avis et rapport de l'ANSES relatif à l'Etude des liens entre facteurs de croissance, consommation de lait et de produits laitiers et cancers. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Maisons-Alfort, France: ANSES. Avis de l'Anses. Saisine No 2009-SA-0261, 2012. 199 p. (In French.)
258. ANSES 2016. Exposition aux radiofréquences et santé des enfants Avis de l'ANSES Rapport d'expertise collective. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail, 2016. 274 p. (In French.)
259. Rhomberg L.R., Goodman J.E., Bailey L.A. et al. A survey of frameworks for best practices in weight-of-evidence analyses // *Crit. Rev. Toxicol.* 2013. V. 43. № 9. P. 753–784.
<https://doi.org/10.3109/10408444.2013.832727>
260. Meek M.E., Boobis A., Cote I. et al. New developments in the evolution and application of the WHO/IPCS framework on mode of action/species concordance analysis // *J. Appl. Toxicol.* 2014a. V. 34. № 1. P. 1–18.
<https://doi.org/10.1002/jat.2949>
261. Russom C.L., LaLone C.A., Villeneuve D.L., Ankley G.T. Development of an adverse outcome pathway for acetylcholinesterase inhibition leading to acute mortality // *Environ. Toxicol. Chem.* 2014. V. 33. № 10. P. 2157–2169.
<https://doi.org/10.1002/etc.2662>
262. Ксенофонтова О.Ю., Абросимова О.В., Анохина Т.В., Тихомирова Е.И. Экологическая эпидемиология: Учебно-методическое пособие для студентов биологического факультета. Саратов, 2015. 73 с. [Kse-

- nofontova O.Yu., Abrosimova O.V., Anokhina T.V., Tikhomirova E.I.* Environmental Epidemiology: Study guide for students of the Faculty of Biology. Saratov, 2015. 73 p. (In Russ.) <https://docplayer.ru/42157802-Ekologicheskaya-epidemiologiya.html> (address data 11.02.2020).
263. USEPA 2015. Preamble to the Integrated Science Assessments. EPA/600/R-15/067. National Center for Environmental Assessment, RTP Division, Office of Research and Development. U.S. Environmental Protection Agency, 2015. 35 p.
264. USEPA 2020. Science Advisory Board (SAB) consideration of the scientific and technical basis of EPA's proposed rule titled 'Increasing consistency and transparency in considering benefits and costs in the clean air act rulemaking process'. EPA-SAB-20-012. U.S. Environmental Protection Agency, 2020. 21 p.
265. Cox L. Modernizing the Bradford Hill criteria for assessing causal relationships in observational data // *Crit. Rev. Toxicol.* 2018. V. 48. № 8. P. 682–712. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1518404>
266. Ioannidis J.P. Exposure-wide epidemiology: revisiting Bradford Hill // *Statist Med.* 2016. V. 35. № 11. P. 1749–1762. <https://doi.org/10.1002/sim.6825>
267. Doll R. Weak associations in epidemiology: importance, detection, and interpretation // *J. Epidemiol.* 1996. V. 6. № 4. Suppl. P. S11–S20. https://doi.org/10.2188/jea.6.4sup_11
268. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex E. Effects of ionizing radiation on non-human biota. New York: United Nations, 2008. P. 221–313.

Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 4, Part 1: Post Hill Criteria and Ecological Criteria

A. N. Koterov^{a,#} and L. N. Ushenkova^a

^a A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

[#] E-mail: govorilga@inbox.ru

Part 1 of Report 4 is devoted to the development and modifications of causal criteria after A.B. Hill (1965). Criteria from the textbook B. MacMahon et al. (1970–1996), regarded as the first for the modern epidemiology, were considered and it was found that, despite the frequent mention of this source in relation to the theme, the named researchers did not offer anything new. A similar situation emerged with the criteria of M. Susser: the three obligatory points of this author “Association” (or “Probability” of causality), “Temporal order” and “Direction of effect” are trivial, and two more special criteria, which are the development of “Popperian Epidemiology”, i.e. “Survivability” of the hypothesis when it is tested by different methods (included in the refinement in Hill’s criterion “Consistency of association”) and “Predictive performance” of the hypothesis are more theoretical and hardly applicable for the practice of epidemiology and public health. The same restrictions apply to the similar “Popperian” criteria of D.L. Weed “Predictability” and “Testability” of the causal hypothesis. The universal postulates of A.S. Evans for infectious and non-infectious pathologies, although they can be considered exhaustive, due, probably, to the complication of the 10-point complex, neither epidemiology nor any other discipline practice not used, except for the field of infectious pathologies. The most important are the little-known criteria of P. Cole (1997) for medical and forensic practice. The three parts of Hill’s criterion-based approaches are important in that they go from a single epidemiological study through a cycle of studies (coupled with the integration of data from other biomedical disciplines) to re-based Hill’s criteria for assessing the individual causality of an effect. These constructs complement the earlier guidance from R.E. Gots (1986) on establishing probabilistic personal causation. The collection of causal criteria and guidelines for environmental disciplines (Ecology of biota, human Ecoepidemiology and human Ecotoxicology) were considered. For a complete, apparently, base of sources (1979–2020), the total dominance of inductive causal criteria, both initial and in modifications and with additions, was revealed. Adaptations of all known causal schemes based on guidelines have been found, from Henle-Koch postulates to A.B. Hill and M. Susser, including in the international programs and practice of the U.S. Environmental Protection Agency. The Hill Criteria are used by the WHO and other organizations on chemical safety (IPCS) to assess causality in animal experiments for subsequent extrapolation to humans. Data on the assessment of the causality of effects in Ecology, Ecoepidemiology, and Ecotoxicology, together with the use of Hill’s criteria for animal experiments, are of significant relevance not only for Radiation Ecology, but also for Radiobiology.

Keywords: criteria for causality, the Hill criteria, M. Susser criteria, D.L. Weed criteria, A.S. Evans postulates, P. Cole criteria, ecological criteria