

МЕТОДОЛОГИЯ
НАУЧНОГО ПОИСКА

УДК 167:61:573.01:616.036.22

КРИТЕРИИ ПРИЧИННОСТИ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ
ДИСЦИПЛИНАХ: ИСТОРИЯ, СУЩНОСТЬ И РАДИАЦИОННЫЙ АСПЕКТ.
СООБЩЕНИЕ 4, ЧАСТЬ 3: ШИРОТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРИТЕРИЕВ
В РАЗЛИЧНЫХ ДИСЦИПЛИНАХ И РАЗНЫМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ[#]

© 2022 г. А. Н. Котеров^{1,*}

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

*E-mail: govorilga@inbox.ru

Поступила в редакцию 12.05.2021 г.

После доработки 04.06.2021 г.

Принята к публикации 29.06.2022 г.

Часть 3 сообщения 4 является заключительной публикацией в рамках цикла обзоров (всего 12) о методах установления причинности в обсервационных дисциплинах, о критериях причинности Хилла и иных авторов или организаций, об истории становления критериев, применении в различных дисциплинах, включая радиационные, об их ограничениях и критике.

В представленной статье рассмотрена широта использования метода оценки каузальности эффектов, основанного на причинных критериях (“критериях Хилла”). Обнаружено, что применение данного подхода, изначально разработанного для эпидемиологии, не ограничивается рамками только естественнонаучных дисциплин: критерии Хилла используются также в социологии и экономике, в юриспруденции и криминалистике, в психиатрии, климатологии, психологии и пр. Множество эпидемиологических направлений (15 эпидемиологий) предусматривают обязательное применение причинных критериев, в большинстве случаев называемых “критерии Хилла”. Выявлено также повсеместное включение критериев Хилла в оценки причинности эффектов различными международными и имеющими международный авторитет организациями: ВОЗ, МАИР (IARC), НКДАР ООН, BEIR, NCRP, USEPA (U.S. EPA) и др. Показан значительный вклад критериев Хилла в большинство известных современных методологий по оценке “Веса свидетельств” (Weight of Evidence – WoE) в эпидемиологии и доказательной медицине, равно как и перекрывание указанного подхода с другими, более недавними методологиями определения причинности – моделью достаточной компонентной причины К.Д. Rothman (модель SSC), подхода на основе ациклических причинных графов (модель DAG) и другими методами.

Приведены примеры рассмотрения/использования критериев Хилла в дисциплинах радиационного профиля, включая радиационную эпидемиологию, радиационную гигиену и радиационную безопасность. Сделан вывод о непреходящей актуальности методологии, основанной на критериях причинности, в том числе для оценки радиационной обусловленности медико-биологических эффектов.

Ключевые слова: критерии причинности, критерии А.В. Hill, эпидемиологии различных направлений, “Вес свидетельств”, ВОЗ, МАИР, НКДАР ООН, BEIR, NCRP

DOI: 10.31857/S0869803122050071

Цикл наших сообщений (всего четыре; два в 2–3 частях), вместе с сопутствующими статьями-преамбулами (всего пять), посвящен истории появления, разработке, использованию, актуальности и ограничениям критериев причинности в обсервационных дисциплинах [1–11]. Наиболее известны девять руководящих принципов (“view-points”) Хилла (А.В. Hill) [12], восемь из которых этот авторитетный английский статистик в области медицины только собрал воедино, взяв у дру-

гих 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, 10].

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”

[#] Публикуется в авторской редакции.

рядом авторов и организаций продолжались попытки совершенствования или модификации методов оценки причинности ассоциаций и эффектов в медико-биологических дисциплинах. Этой теме была посвящена часть 1 настоящего Сообщения 4, важными в которой являются принципы оценки индивидуальной причинности в профессиональной медицине и оценка каузальных эффектов в экологических дисциплинах. Все из них имеют отношение к критериям Хилла [10].

В части 2 Сообщения 4 были рассмотрены попытки систематизации, взвешивания и построения иерархии (“рангов”) для критериев причинности, критика каузального подхода, основанного на критериях как таковых и известные в настоящее время другие методы/модели установления причинности эффектов в эпидемиологии [11].

На протяжении всего цикла сообщений нами упоминался, порой со ссылками, факт широкого, можно сказать, повсеместного использования критериев причинности (“Хилла”) в самых разных дисциплинах, применяющих наблюдательный подход и самыми разными международными организациями [2, 5–7, 9–11]. Как говорится, “учение всесильно, потому что оно верно”, и вездесущность критериев Хилла, уходящих корнями в построения каузальной логики от Д. Юма [13, 14] и Дж. Милля [15], впечатляет. Так сказать, “общечеловеческие ценности”.

Этот вопрос и освящен подробно в настоящей части 3 Сообщения 4, заключающий наш цикл работ. Дисциплины, организации, методические подходы по определению истинности ассоциаций – в большинстве случаев все они пронизаны красной нитью все тех же критериев причинности. Включая направления радиационного профиля.

Забегая вперед, можно утверждать, что ни уже давняя (с 1976 г.) модель достаточной компонентной причины К. J. Rothman [1, 11], ни направленные ациклические графы [11], ни иные современные подходы [11], являющиеся скорее иллюстративными и вспомогательными [11], не способны заменить основанное на причинных установках/критериях мышление в эпидемиологиях различных направлений. То есть в тех дисциплинах, которые предусматривают принятие решений, а не только теоретические изыскания из области “чистой науки” [11].

Некоторые авторы считают работу А. В. Hill, 1965 [12], где впервые был собран комплекс основных критериев, “одним из наиболее важных документов XX в. по эпидемиологическим основам причинности заболеваний” [16]¹ (список примечаний идет после основного текста). Другие авторы ставят “стратегию Хилла” выше даже мета-анализа [17]², который в доказательной медицине (ЕВМ) порой рассматривают как “плати-

новый стандарт” для “золотого стандарта” – т.е. рандомизированных контролируемых испытаний [18]. Выходит так, что критерии Хилла как бы не имеют оценки в распространенных драгоценных металлах, переходя в область родия, осмия и т.п.

Конечно, подобные крайние мнения единичны, но практика использования названного подхода, как видно ниже, совсем наоборот.

КРИТЕРИИ ПРИЧИННОСТИ (“ХИЛЛА”) В РАЗЛИЧНЫХ ДИСЦИПЛИНАХ

В данном случае имеются в виду глобальные дисциплины, ибо если дифференцировать таковые, скажем, внутри более общих направлений (например, на иммунотерапию, витаминотерапию, гастроэнтерологию, физиотерапию, паразитологию и мн. др.), то можно найти множество отдельных работ. Выборку последних мы и анализировали ранее на предмет частоты использования того или иного критерия [5, 6, 8, 9, 11], и эти исследования, выявленные через PubMed (70 работ за 2013–2020 гг.), отражали самые разные медико-биологические темы.

В табл. 1 приведен перечень глобальных дисциплин и направлений, в которых теми или иными авторами (о международных организациях – ниже) используются доказательства каузальности эффектов, основанные на причинных критериях, в большинстве случаев называемых “критериями Хилла”. Последовательность перечисления систематизации не поддается и потому представлена в алфавитном порядке.

Таким образом – от геномики до криминалистики (табл. 1). Наверное, столь широкий охват будет характерен еще только для статистики, математики и общей философии науки.

Среди около двух десятков различных типов эпидемиологий (официальные наименования) [16, 21, 26, 32, 37, 46–48, 53, 67–71] ссылки на использование “критериев Хилла” найдены нами для следующих дисциплин:

- Генетическая (genetic) эпидемиология [32] (есть журнал “Genetic Epidemiology”);
- Канцерогенеза (cancer) эпидемиология [26];
- Клиническая (clinical) эпидемиология [76, 77];
- Медицинская эпидемиология [32, 78, 79] (и мн. др. – это “обычная” эпидемиология; источники см. в [1–11]);
- Молекулярная (molecular) эпидемиология [80, 81];
- Питания (nutrition) эпидемиология [31, 32];
- Поведения, т.е. психологическая (behavioral) эпидемиология [37];
- Полевая (field) эпидемиология [69];

Таблица 1. Глобальные дисциплины и направления, в которых используются причинные критерии (“Хилла”) **Table 1.** Global disciplines, scientific and practical directions in which causal criteria are used (‘Hill’s criteria’)

Направление или дисциплина	Примечание
Геномика, клиническая генетика [19]	Ген <i>DJ-1</i> , пестициды и болезнь Паркинсона
Гигиена [20]	Примеры из области гигиены для каждого критерия Хилла
Доказательная медицина (ЕВМ) [21–25]	Клинические испытания в фармакоэпидемиологии [21], использование в ЕВМ [22, 24, 25], проверка результатов рандомизированных контролируемых испытаний [23]
Канцерогенез [26] (и мн. др.)	Причинная связь между факторами и частотой канцерогенеза
Климатология [27, 28]	Оценка прогноза изменений климата [27], роль низких температур как климатического фактора смертности населения [28]
Нейропсихиатрия [29, 30]	Проблемы критериев в нейропсихиатрии [29], когнитивные расстройства после экстази [30]
Нутрициология [31–33]	Применение в исследованиях факторов питания
Профилактическая медицина [34]	Предложение расширить критерии Хилла, добавив “последствия” (принятия решения)
Психиатрия [35, 36]	Маркеры воспаления при шизофрении [35], установление причинности в психиатрической эпидемиологии [36]
Психология [37–39]	Эпидемиология поведения [37], психологические факторы суицидов [38] и воспалений кишечника [39]
Радиационная безопасность [40–42]	Причинность эффектов у работников ядерной индустрии [40, 41], обоснованность линейной беспороговой концепции [42]
Радиационная гигиена [43, 44]	Частота раков и лейкозов у населения вблизи АЭС
Радиационная эпидемиология [40–52]	Документы NCRP [41], НКДАР ООН [46–48], BEIR-VII [49], МАИР (IARC) [50], учебная программа по малым дозам облучения [52] и др. источники (подробнее ниже)
Социология [32, 53, 54],	Социальные факторы в эпидемиологической причинности
Терапия интервенционистская [55]	Приложение критериев Хилла к вмешательствам
Тератология [56]	Комитет Teratology Society
Токсикология [57–61] (и др. источники по экотоксикологии – см. в [10])	ЕВМ в токсикологии [57, 58], международная программа по химической защите [59–61], экотоксикология [10] и др.
Фармакология [16, 21, 32]	Определение эффекта фармпрепаратов методами ЕВМ и эпидемиологии
Хирургия [62]	Доказательство эффективности хирургии не проходит по критериям Хилла
Экология (биота) и экотоксикология [63–66] (и мн. др.; см. в [10])	Причинность зоонозов [64]; применение модифицированных критериев Хилла для определения Веса свидетельств (Weight of Evidence – WoE) путем исследований на животных в экологии и экотоксикологии (подробнее см. в [10])
Экономика [67]	Приложение критериев Хилла к экономическим ситуациям
Эпидемиологии разных направлений [16, 21, 26, 32, 37, 46–48, 53, 67] (и др.; подробнее ниже)	В работе [68] приведены названия 15 типов эпидемиологий, к которым можно добавить еще [69, 70]. Для большинства есть указания на использование критериев Хилла, ибо аппарат при обсервационных подходах един (см. ниже)
Юриспруденция и криминалистика [70–75]	Дисциплина “судебно-медицинская эпидемиология” [70, 71], основы для экспертных заключений эпидемиологов в судах [72–75]

• Профессиональных воздействий (occupational) эпидемиология [82, 83];

• Психиатрическая (psychiatric) эпидемиология. Есть именно такая дисциплина, с соответ-

ствующими пособиями [84, 85]. Критерии Хилла – применяются [34, 36];

• Радиационная (radiation) эпидемиология [40–42, 45–52];

- Социальная (social) эпидемиология [86, 87];
- Судебно-медицинская (forensic) эпидемиология [70, 71];
- Фармакоэпидемиология (Pharmacoepidemiology) [16, 21];
- Экологическая (Ecoepidemiology или Environmental epidemiology) эпидемиология [88–91].

Итого 15 наименований. Есть еще, понятно, “Эпидемиология инфекционных заболеваний” [32] (и мн. др.), но в ней в качестве критериев причинности используются постулаты Генле–Коха [2] или A.S. Evans [10].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРИТЕРИЕВ ПРИЧИННОСТИ (“ХИЛЛА”) РАЗЛИЧНЫМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ

Критерии Хилла используются большим числом международных, имеющих международный авторитет и национальных организаций самого различного профиля и уровня, а также в рамках выполняемых ими программ. Критерии нередко входят в декларируемые способы доказательности причинности эффектов. Если пытаться найти в соответствующих документах и публикациях сведения о применении модели компонентной причины K.J. Rothman, специальных критериев M.W. Susser или еще каких-то подходов, включая модель направленных ациклических графов, рассмотренных нами ранее [10, 11], то в лучшем случае это окажутся просто упоминания, что такие методы имеются, редко – больше (критерии причинности в экологии [10]). Иное дело – с “критериями Хилла” (табл. 2).

Итого – 37 пунктов. Анализ данных в табл. 2 выявляет следующие наиболее крупные организации: комиссии и комитеты при ВОЗ, комитет BEIR, Агентства по воздействиям факторов окружающей среды (британское, канадское, США – UNEPA), FDA, МАИР (IARC), OECD (Организация экономического сотрудничества и развития) и UNSCEAR (НКДАР ООН). Таким образом, принятие решений на самом высоком уровне, осуществляемое вне экспериментальных возможностей, почти всегда основывается на причинных критериях, в пределах преимущественно девяти пунктов A.V. Hill.

КРИТЕРИИ ПРИЧИННОСТИ (“ХИЛЛА”) ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ “ВЕСА СВИДЕТЕЛЬСТВ” (WoE)

В обширном исследовании авторов из Франции, Канады и Бельгии, Martin P. et al., 2018 [161], были проанализированы документы 63 национальных и международных агентств и 116 иных руководств-публикаций, устанавливающих правила WoE. Всего нашлось 24 методологии, вклю-

чая классические [12], модифицированные [10, 126, 137, 162, 163] (рассмотрены нами в [10]) и взвешенные [164] (рассмотрены в [11]) критерии Хилла, о чем нами говорилось и ранее [11]. Еще две методологии [165, 166] были обнаружены нами в прежние годы вне исследования [161]. Как уже не раз отмечалось [8–11], более половины из оставшегося 21 подхода, перечисленного в [161], сводятся ко все тем же критериям Хилла, а среди незатронутых значительная часть – это обзоры, мета-анализы и экспертные заключения. Сводка данных представлена в табл. 3.

Выводом будет то, что из 28 методов оценки “Веса свидетельств” в неэкспериментальных дисциплинах, помимо трех упомянутых подходов, основанных на собственно критериях Хилла [10, 12, 126, 137, 162–164], еще 15 связаны с таковыми прямо или косвенно (в сумме 64%). А если убрать из выборки мета-анализ и систематические обзоры (всего четыре пункта – см. в табл. 3), то с критериями Хилла окажутся связаны уже 75% методик. То есть 3/4 из всех собранных в недавней капитальной работе [161], с нашими добавлениями. Поэтому приведенная выше сентенция об аналогии с “общечеловеческими ценностями” представляется уместной.

Заметим, что представленная в табл. 3 выборка методик оценки WoE – не наша, а из работы [161] (нами добавлены только четыре отсутствующих пункта [25, 165, 166, 188]). В этой работе [161] никакого уклона к апологетике критериев Хилла, равно как акцентирования на них, не предусматривалось.

Широту использования подходов, связанных с указанными критериями, иллюстрируют и некоторые необычные примеры: статья на иврите от 2015 г., им посвященная [200], применение критериев Хилла для оценки причинности заболеваний у ветеранов войны в Персидском заливе [201] и определение каузальности связи между посттравматическим расстройством и употреблением алкоголя у пожарных [202].

КРИТЕРИИ ПРИЧИННОСТИ (“ХИЛЛА”) В ПОСОБИЯХ ПО ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ФИЛОСОФИИ МЕДИЦИНЫ, МЕДИЦИНСКОЙ СТАТИСТИКЕ И ЕВМ

Прошло 57 лет с тех пор, как A.V. Hill скомпилировал список причинных критериев для обсервационных исследований (1965) [12]. Прошло 45 лет с тех пор, как K.J. Rothman “полностью раскритиковал” и отринул какие-либо индуктивные каузальные подходы в эпидемиологии, предложив свой “пирог” компонентной причинности (1976) [203] (подробнее см. в [1, 11]). Как видим, в практическом плане там, где необходимо принять решение, главным остается подход A.V. Hill,

Таблица 2. Использование причинных критериев (“Хилла”) международными, имеющими международный авторитет и национальными организациями/программами
Table 2. The use of causal criteria (‘Hill’s criteria’) by international, internationally respected and national organizations/programs

Организация или программа	Примечания
ACGIH 2016 (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) [92] (цитировано по [93])	Благотворительная научная организация по вопросам гигиены труда и окружающей среды. ‘Journal of Occupational and Environmental Hygiene’. Адаптированные критерии Хилла
ACSH 2017 (American Council on Science and Health) [94]	Некоммерческая организация, защищающая интересы потребителей. Основана группой ученых с целью поддержки науки и медицины, основанных на фактических данных, и опровержения лженауки и преувеличенных опасений по поводу здоровья
AHRQ 2013 (Agency for Healthcare Research and Quality; USA) [24]	Ведущее федеральное агентство, отвечающее за безопасность и качество здравоохранения США
ANSES 2012–2017 (Agence Nationale de Securite Sanitaire; France) [95–97]	Национальное агентство по безопасности пищевых продуктов, окружающей среды и гигиены труда Франции
ANZEA 2015 (Aotearoa New Zealand Evaluation Association) [98]	Представляет потребности экспертных специалистов всех видов, поддерживает профессиональное развитие, безопасные и качественные услуги по экспертным оценкам в Новой Зеландии
ARPANSA 2002 (Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency) [99]	Орган по радиационной защите Австралии
BEIR VII 2006 (National Research Council; NRP США) [49]	Комитет АН США по биологическим эффектам ионизирующего излучения
BMA 2004 (British Medical Association) [100]	Профсоюз медиков Великобритании
Britain Environment Agency (Environment Agency UK 2008 [101]	Охрана и улучшение окружающей среды Великобритании
Canadian Environmental Protection (Environment Canada) 2013 [102]	Охрана и улучшение окружающей среды Канады
Committee on Diet and Health of the National Research Council’s Commission on Life Sciences USA 1989 [103] (цитировано по [32])	Комитет по питанию и здравоохранению Национального исследовательского совета по естественным наукам США
CRCFE 2008 (Cooperative Research Centre for Freshwater Ecology Australia) [104]	Некоммерческое государственное предприятие, поддерживающее экологически устойчивое управление водными ресурсами в Австралии и в мире
‘Doctors Without Borders’ (“Врачи без границ”) [105]	Памятка по установлению каузальности в полевых условиях
ECETOC 2009 (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) [106]	Европейский центр по экотоксикологии и токсикологии химических соединений
ECHA (European Chemicals Agency) 2011 и 2017 [107, 108]	Европейское агентство по химическим соединениям – административное исполнение регламента Европейского союза о регистрации, исследованию и разрешении на химические агенты
FDA 2005 (U.S. Food and Drug Administration) [109, 110]	Главный регулирующий орган США по контролю за продуктами питания и медикаментами
GACVS 2013 (Global Advisory Committee on Vaccine Safety) [32, 111, 112]	Международный консультативный комитет по безопасности вакцин ВОЗ
GRADE 2011 (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). GRADE working group [113, 114]	Международная рабочая группа, вырабатывающая метод GRADE по оценке качества доказательств для решения вопросов о вмешательстве (ВОЗ, Кокрейновское общество и др.)
IARC 1980–2012 (International Agency for Research on Cancer) [50, 75, 110, 115–122]	Международное агентство по изучению рака (МАИР)
ICNIRP 2016 (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection) [123]	Международная комиссия по защите от неионизирующих излучений

Таблица 2. Окончание

Организация или программа	Примечания
ILSI RSI 2005–2014 (International Life Sciences Institute's Risk Science Institute, USA). A Framework for Human Relevance Analysis of Information on Carcinogenic Modes of Action [124–126]	Международная некоммерческая научная организация со штаб-квартирой в Вашингтоне. Свод правил по переносу данных экспериментов на животных на канцерогенные риски для человека
International Joint Commission 1989 (USA) [88, 127]	Критерии причинности в экотоксикологии (см. также в [10])
IPCS 1980–2017 (International Programme on Chemical Safety) [10, 60, 61, 65, 66, 124, 126, 128–137]	Программа начата в 1980 г. под эгидой ВОЗ (WHO), International Labour Organization (ILO) и United Nations Environment Programme (UNEP). С 2001 г. в IPCS от WHO/ILO/UNEP публикуется свод правил (framework) для оценки МОА (Mode of Action) канцерогенных агентов для животных с экстраполяцией рисков на людей (см. в [10])
NAS 2018 (National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine USA) [138]	Рабочее совещание по каузальным основам при принятии решений по рискам для человека
National Cancer Institute 2002 [115]	Акцент на биологических механизмах и интеграции данных из разных дисциплин [115]
NCRP 1994 (National Council on Radiation Protection USA) [41]	Все критерии Хилла кроме “Эксперимент” и “Аналогия”
NHMRC 2015 (National Health and Medical Research Council) [139]	Интерпретация доказательств в эффектах для здоровья различных факторов
NRC, USEPA IRIS program 2001–2013 (National Research Council (NRC) в рамках NAS USA; программа Integrated Risk Information System) [41, 114, 140]	В 2011 г. комитет NRC Национальной академии наук (NAS) рассмотрел проект Интегрированной системы информации о рисках (IRIS) Агентства США по охране окружающей среды (USEPA); призвал USEPA разработать методологию для оценки веса свидетельств (WoE), применимую к IRIS
OCEBM 2011 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) [25]	Роль экспертного заключения в доказательности в ЕВМ. Принятие клинических решений
OECD 2012–2016 (Organisation for Economic Co-operation and Development; USA, France etc.) [65, 134, 135, 137, 141–145]	WoE для оценки AOP (Adverse Outcome Pathways; см. в [10]). Акцент на критерии “Биологическое правдоподобие”
OHDSI 2015 (Observational Health Data Sciences and Informatics program; USA) [146]	Междисциплинарная программа, позволяющая создавать решения, раскрывающие важность данных наблюдений за состоянием здоровья посредством крупномасштабной аналитики
Public Health Service USA 1986 [147, 148]; University of North Carolina at Chapel Hill (UNC) School of Public Health 2015 [149]	Экспертная группа по причинности эффектов в предродовой период. Подкомиссия рассмотрела руководящие принципы установления каузальности; выводы на основе критериев Хилла [147, 148]; Совет по образованию в рамках Public Health Service USA [149]
SV40 Cancer Foundation [150]	Причинная связь между различными типами рака мозга и вирусом SV40
UNEP/WHO или WHO-UNEP 2002–2015 (United Nations Environment Programme/WHO). В рамках IPSI [151–155]	Использование критериев Хилла для оценки эффектов на биоту [151]; воздействия химических агентов на эндокринную систему [152–155]
UNSCEAR (НКДАР ООН) 1994 (4 критерия без упоминания А.В. Хилла) [156]; с 2006 (издан в 2008 г.) [46] до 2017 [47, 48]	Модифицирован порядок критериев Хилла; критерий “Эксперимент” представлен не как контрафактический, а как обычные эксперименты (см. в [7, 9])
USDHEW 1964–2014 (United States Department of Health, Education and Welfare) [157–159]	Доклады Surgeon General (Главного врача США) о последствиях курения. Подробнее см. в [2]
USEPA (U.S. Environmental Protection Agency) 1991–2020. Обзор см. в [10]	Модифицированные критерии Хилла; приоритет “Биологическому правдоподобию” [10]
WHO [54, 91, 93, 137, 151–155, 160] (и мн. др.; см. выше)	Программы, комиссии, комитеты ВОЗ

Таблица 3. Критерии “Хилла” в методологиях по оценке “Веса свидетельств” (WoE) в пользу причинной обусловленности эффектов**Table 3.** ‘Hill’ criteria in methodologies for evaluating ‘Weight of Evidence’ (WoE) in favor of effect causation

Метод оценки WoE	Суть метода	Вклад критериев “Хилла”
AMSTAR (Assessment of multiple systematic reviews) [167–169] и R(evised)-AMSTAR [168, 169]	Оценка качества систематических обзоров через скоринг (набирание очков) [161]	Вне критериев Хилла
Bayesian inference (байесовский анализ) [170]	Анализ, объединяющий экспертные знания (с априорным распределением вероятностей) с данными для оценки неопределенностей [161]	Вне критериев Хилла
Decision Tree [171–173]	Анализ основан на древовидном графике, описывающем варианты для различных пунктов принятия решения [161]	Вне критериев Хилла
ECHA (European Chemicals Agency) estimation [107, 108]	Оценка качества токсикологических исследований, основанная на ограниченных показателях достоверности, актуальности и адекватности данных [161].	На основе критериев Хилла [12], Klimisch-оценки (Klimisch H.J. et al., 1997 [174]) и software-based tool ToxRTool от European Commission’s Joint Research Centre для оценки данных <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i> [175]
Epid-Tox [59, 176]	Сетка, основанная на пятиэтапном процессе оценки качества эпидемиологических и токсикологических исследований и их пересечении [161]	На третьем этапе при оценке WoE – использование критериев Хилла [176]
FDA (U.S. Food and Drug Administration). Reviewer Guidance; Guidance for Industry [109, 110, 177]	Общая оценка причинности ассоциаций, установленных для человека (‘overall assessment of postmarketing human data’) [109]	Использование критериев Хилла [106, 109, 177]
GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [113, 114, 178]	Метод по оценке качества доказательств для решения вопросов о вмешательстве и его эффективности для пациента (ВОЗ, Кокрейновское общество и др.) [113, 114, 161]	Использование критериев Хилла [113, 114]
Hope and Clarkson [101, 179]	Взвешивание и интеграция информации о причине и следствии для оценки вероятности неблагоприятного исхода в экологии [161]	Вне критериев Хилла
Hypothesis-based [180, 181]	Экспертно-зависимая оценка различных гипотез для идентификации опасности химических веществ [161]	“Подход во многом соответствует видению сэра А.В. Хилл в 1965 г.” [180]
IARC Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans [50, 74, 106, 115–122]	“Принципы, правила и процедуры, используемые МАИР при оценке риска канцерогенности для человека различных факторов” [118]	Использование критериев Хилла [50, 115–122]
ILSI и RSI (Risk Science Institute, USA): A Framework for Human Relevance Analysis of Information on Carcinogenic Modes of Action [124–126]; ILSI (International Life Sciences Institute): Europe Food Allergy Task Force [182]	Свод правил по переносу данных экспериментов на животных на канцерогенные риски для человека [124–126]; комплекс критериев для оценки фактических данных об аллергенах [161, 182]	Использование критериев Хилла [124–126]; вне критериев Хилла [161, 182]
INCa (Institut National du Cancer; France) [183]	Критерии оценки фактора питания и связанного с ним риска развития рака [161]	Вне критериев Хилла
ITS (Integrated testing strategies for safety assessments) [165]. Вне выборки методов в Martin P. et al., 2018 [161]	Стратегия на основе систематической комбинации нескольких источников информации [165]	Использование критериев Хилла [165]

Таблица 3. Окончание

Метод оценки WoE	Суть метода	Вклад критериев “Хилла”
Мета-анализ [161]	–	Вне критериев Хилла
MCDA (Multi-criteria decision analysis-based tools) [114, 184, 185], а также USEPA [186, 187]	Экспертная количественная оценка качества исследований и их интеграции, включая анализ чувствительности и неопределенности [161]	Использование критериев Хилла [114, 185]
NICE 2010 (National Institute for Health and Clinical Excellence in England) [188]. Вне выборки методов в Martin P. et al., 2018 [161]	Руководство по применению принципов ЕВМ в здравоохранении. Оценка убедительности доказательств	Вне критериев Хилла
NRC IRIS program (National Research Council) в рамках NAS USA; программа Integrated Risk Information System) [114, 140, 189]	NRC; интегрированная система информации о рисках (IRIS); методология для оценки WoE, применимая к IRIS [189]	Использование критериев Хилла [114, 140]
OCEBM (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) [25]. Вне выборки методов в Martin P. et al., 2018 [161]	Методика уровня доказательности [25]	Использование критериев Хилла [25]
ОНАТ (Office of Health Assessment and Translation), Division of the National Toxicology Program [190]	Рейтинги доверия: оценка совокупности доказательств (Confidence rating: assessment of body of evidence) [190, 191]	Использование критериев Хилла [190, 191]
QI&I (Quality improvement and implementation) [166]. Вне выборки методов в Martin P. et al., 2018 [161]	Основанные на ЕВМ оценки управляемого контроля при ведении пациента [166]	Использование критериев Хилла [166]
SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks). Комитет Европейского союза [192]	Рассмотрение опубликованных исследований в трех категориях качества и актуальности и в трех категориях согласованности между исследованиями аналогичного типа с взвешиванием типов доказательств по полезности/согласованности [161]	Использование критериев Хилла [192]
SR-Cochrane (Кокрейновский систематический обзор) [193]	–	Вне критериев Хилла
SR-EFSA (систематический обзор European Food Safety Agency) [194]	Детальное планирование, процесс и документация систематического обзора (модификация SR-Cochrane) [161]	Вне критериев Хилла
SR-Navigation Guide (систематический обзор) [195–197]	Обобщение результатов в контексте исследований, состоящее из четырех этапов, сфокусированных на систематическом обзоре [161]	Вне критериев Хилла (оценка в виде систематического обзора), но в [197] они обсуждаются
WCRF/AICR (World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research) [198, 199]	Классификация факторов питания в плане риска рака. Оценка исследований на основе передовой практики; мета-анализ, систематический обзор и рассмотрение данных о механизмах применительно к человеку [161]	Использованы два критерия Хилла: “Биологический градиент” (зависимость “Доза–эффект”) и “Эксперимент” в обычном смысле [198, 199]

но не К. J. Rothman. В теории эпидемиологии и иных обсервационных дисциплин картина почти такая же: критерии причинности Хилла в обяза-

тельном порядке упоминаются в большинстве современных пособий по эпидемиологии, философии медицины, медицинской статистике и ЕВМ

(“пирог” К.Ж. Rothman, впрочем, тоже). Имеющаяся у нас библиографическая база применительно к этому вопросу представлена на рис. 1.

Всего 75 пособий, но на деле на четыре меньше – на рис. 1 приведены и вторые издания. Таким образом, из 71 пособия в 69% таковых рассмотрены именно критерии Хилла; еще в 6% приведены причинные критерии, хотя и без упоминания его имени. То есть известность методологии высока – соответствует 3/4 источников.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ, ОСНОВАННОЙ НА ПРИЧИННЫХ КРИТЕРИЯХ (“ХИЛЛА”) В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

В работе Davey Smith G., 2019 [204] представлено число цитирований в Google Scholar ключевой публикации Hill A.V., 1965 [12] в период 1965–2018 гг. Выявляется практически экспоненциальная зависимость – до порядка 650 цитирований, равно как и для конструкции [“Causal inference” and “Epidemiology”] – до около 6500 цитирований в 2017 г.

Ранее нами была исследована выборка из 70 работ (2013–2020), в которых критерии Хилла использовались как методология подтверждения истинности причинных эффектов. Выборка анализировалась на частоту применения каждого из критериев [11]. В настоящем исследовании был осуществлен поиск в PubMed на точное сочетание “Hill criteria”; всего было выявлено 259 публикаций – обзоров и исследований (то же самое, хотя и в меньшем количестве, обнаруживалось и при поиске на “Hill’s criteria”). В базе данных MeSH PubMed таких сочетаний нет, но первая работа в PubMed датировалась только 1991 г.

На рис. 2 представлена динамика роста публикаций, выявленных на сочетание “Hill criteria”, по пятилеткам, 1991–2020 гг.

Зависимость наилучшим образом и с высокой статистической значимостью описывалась квадратичной функцией, причем наблюдается четкий рост публикаций, связанных с использованием/рассмотрением критериев Хилла. Напомним, что, по нашим данным, аналогичный поиск работ, связанных с моделью достаточной компонентной причины К.Ж. Rothman, выдал максимум 5–22 публикации на разные сочетания ключевых слов (1993–2020) [11], т.е. более чем на порядок меньше сравнительно с 259 для “Hill criteria”.

Конечно, абсолютное число работ по годам невелико – максимум составляет 27, но, если вспомнить упомянутую работу Davey Smith G., 2019 [204], то публикаций с цитированием статьи А.В. Hill, как сказано, окажется в 20–30 раз больше. Главное же – факт роста и цитируемости, и

использования критериев Хилла вплоть до последних лет.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ, ОСНОВАННОЙ НА ПРИЧИННЫХ КРИТЕРИЯХ (“ХИЛЛА”) В ДИСЦИПЛИНАХ РАДИАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ

Международные и имеющие международный авторитет организации. В историческом обзоре [2] нами разбиралась частота упоминания критериев Хилла в документах НКДАР ООН; эти данные повторены с дополнениями (1994–2017) [46–48, 156] здесь в табл. 1 и 2. Нет примеров прямого использования указанной организацией причинных критериев в конкретных ситуациях; все упоминания связаны только с изложением методических подходов. То же самое – и для BEIR-VII (2006) [49] и для NCRP США, по крайней мере в 1994 г. [41]. В то же время МАИР (IARC) в свою методологию установления причинности канцерогенеза включает критерии Хилла и непосредственно использует их в том числе для оценки радиационных эффектов [119, 120].

Таким образом, можно сказать, что вплоть до последних годов подход, основанный на критериях Хилла, вполне признается и даже используется на самом высоком международном уровне организациями радиационного профиля.

Исследованию причинности лучевых эффектов. Поиск в PubMed на сочетания [“Hill criteria”&radiation] и [“Hill’s criteria”&radiation] выявил всего восемь источников, однако многие оказались связаны с солнечной радиацией (витамином D, меланомой и т.п.). Попадались также исследования эффектов электромагнитного излучения (пять публикаций) [205–209], в том числе применительно к канцерогенному действию мобильной связи [207–209]; выводы, так сказать, противоречивы. Остальные известные нам источники на тему выявлены вне поиска в PubMed:

- Лучевая причинность лейкозов в когорте пострадавших от атомных бомбардировок. В соответствующем документе учтены все девять критериев Хилла (2010) [51].

- Канцерогенез после облучения *in utero*. Среди разных причинных подходов использовано три критерия (без упоминания Хилла): “Постоянство ассоциации”, “Зависимость доза–эффект” и “Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями” (Coherence) (1999) [45].

- Упоминание критериев Хилла в обзоре по компенсациям работникам ядерной промышленности Великобритании за профессиональные вредности (1998) [40].

- Критерии Хилла в документе по лучевым эффектам организации Министерства энергетики США (DOE) по переработке и постоянной

Пособия, в которых рассмотрены критерии Хилла (53)	
<ul style="list-style-type: none"> 📁 Ahrens_Pigeot_Eds_Epidemiol_2014 📁 Aschengrau_Seage_Epidemiol_2014 📁 Aschengrau_Seage_Epidemiol_2020 📁 Baldi_Moore_Stat_Life_Sci_2014 📁 Bhopal_Epidemiol_2002 📁 Bhopal_Epidemiol_2016 📁 Bonita_et_al_Epidemiol_2006 📁 Bruce_et_al_Epidemiol_Stat_2019 📁 Clinical_Epidem_Вашинг_универ 📁 Coughlin_Causality_2010 📁 Encyclop_Epidemiol_2008 📁 Epiemiol_Ed_Lilienfeld_2015 📁 Friis_Sellers_Epidemiol_2014 📁 Gordis_Epidemiol_2014 📁 Gordis_Epidemiol_2019_Celentano_Szklo 📁 Gori_Epidemiol_police_2004 📁 Gregg_2008_Field_Epidemiol 📁 Hofmann_et_al_Phyl_Sci_2007 📁 Holmes_Epidemiol_2018 📁 Howick_EBM_2011 📁 Kane_Secrets of statistic 📁 Katz_et_al_Epidemiol_Statistics_Preventive_2014 📁 Loue_Ed_Forensic_Epidemiol_2013 📁 Mandil_Causal_Lecture 📁 Merrill_Epidemiol_2017 📁 Merrill_et_al_Behavior_Epidemiol_2016 📁 Nordness_Epidemiol_Biostat_Secrets_2005 	<ul style="list-style-type: none"> 📁 Olsen_et_al_Eds_Teach_Epidemiol_2015 📁 PAI_Lectures_2014 📁 Parfrey_Barrett_Eds_Clin_Epidemiol_2015 📁 Pharmacoepidemiol_2000 📁 Rothman_Encyclop_Biostat_1998 📁 Rothman_Epidemiol_2002 📁 Rothman_Epidemiol_2012_2nd_Edit 📁 Rothman_et_al_Modern_Epidemiol_2008 📁 Rothman_Greenland_Encycl_Biostat_2005 📁 Saracci_Epidemiol_2010 📁 Stewart_Stat_and_Epidemiol_2016 📁 Szklo_Nieto_2019_Epidemiol 📁 Van_den_Broeck_Brestoff_Eds_Epidemiol_2013 📁 Venables_Ed_Occup_Epidemiol_2013 📁 Ward_et_al_Epidemiol_2012 📁 Webb_Bain_Epidemiol_2011 📁 Wiedermann_von_Eye_Eds_2016_Stat_Causat 📁 Брико_и_др_Эпидемиол_Т1_2013 📁 Власов_Эпидемиол_2006 📁 Гринхальх_Доказат_мед_2006 📁 Иванов_УП_Малые_дозы_БГУ_2016 📁 Канцерогенез_Ред_Заридзе_2004 📁 Ревич_Экол_эпидем_Лекция_2013 📁 Семеновых_и_др_Уч_пособие_2011 📁 Флетчер_и_др_Клин_эпидемиол_1996_1998 📁 Хасанова_и_др_Эпидемиол_Док_мед_2017
Не упомянуты критерии Хилла (18)	Есть критерии, нет Хилла (4)
<ul style="list-style-type: none"> 📁 Berry_et_al_Epidemiol_Association_2018 📁 Dicker_Epidemiol_1992 📁 Greenberg_et_al_Med_Epidemiol_2015 📁 Halloran_Berry_Eds_Stat_Epidemiol_2000 📁 Keyes_Galea_2014_Epidemiol_Meth 📁 Krickeberg_et_al_2019_Epidemiol 📁 Krieger_Epidemiol_Health_2011 📁 Morgan_Eds_Causal_Social_Res_2013 📁 Oakes_Kaufman_Eds_Social_Epidemiol_2017 📁 Phil_Sci_Ed_Gonzalez_Alcolea_2006 📁 Sadegh-Zadeh_Philos_Med_2015 📁 Weiss_Epidemiol_2012 📁 Альбом_Норелл_Эпидемиол_1996 📁 Беляков_Яфаев_Эпидемиол_1989 📁 Зуева_Яфаев_Эпидемиол_2005 📁 Корнышева_и_др_Эпидемиол_и_стат_2009 📁 Покровский_Брико_Ред_Эпидем_EBM_2012 📁 Ющук_Мартынов_Эпидемиол_2003 	<ul style="list-style-type: none"> 📁 Kestenbaum_Epidemiol_Stat_2019 📁 Nour_Plourde_Pharmacoepid_2019 📁 Брико_Лекция_2007 📁 Покровский_и_др_Эпидемиолог_2007

Рис. 1. Пособия по эпидемиологии, философии медицины, медицинской статистике и ЕВМ, в которых рассмотрены или не рассмотрены критерии причинности (“критерии Хилла”). По авторской базе электронных версий.

Fig. 1. Textbooks on Epidemiology, Philosophy of Medicine, Medical Statistics, and Evidence base medicine that consider or do not consider the criteria of causality (“Hill’s criteria”). According to the author’s base of electronic versions.

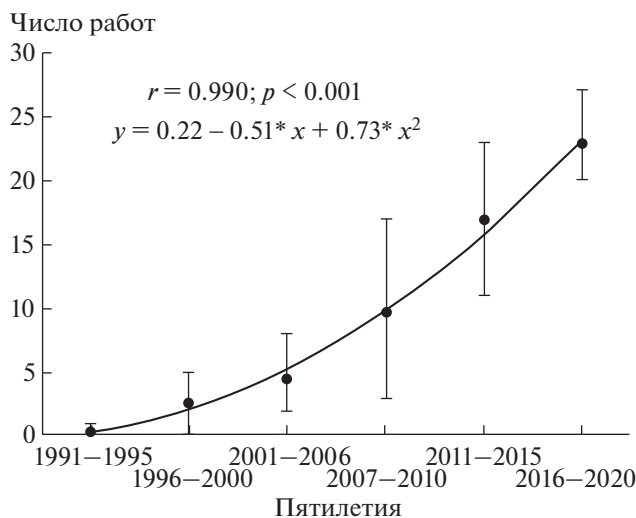


Рис. 2. Динамика роста числа публикаций, выявленных в PubMed на сочетание “Hill criteria”, по пятилеткам. Представлены средние значения, максимумы и минимумы. Оптимальную зависимость при выборе описательной функции определяли с использованием программы IBM SPSS, ver. 20; график построен с помощью программы Statistica, ver. 10.

Fig. 2. Dynamic of increase of publication number identified in PubMed for the combination of “Hill criteria” over fifth anniversary. Mean, maximum and minimum are presented. The optimal dependence for the descriptive function was determined using the IBM SPSS, ver. 20; the graph was made using Statistica, ver. 10.

утилизации радиоактивных и химических отходов (2016) [93].

- Радиационная гигиена: использование критериев Хилла при установлении причинности раков и лейкозов для резидентов вблизи АЭС (2009) [43, 44].

- Оценка корректности модели ЛБК (линейной беспороговой концепции) для стохастических эффектов радиации в малых дозах (2012–2020) [210–212].

Последние работы представляются наиболее значимыми; в двух из них (одной группы авторов) [201, 211] приходят к выводу об отсутствии доказанного канцерогенного риска малых доз радиации, а в третьей, напротив, нашли соответствие пяти критериям из семи рассмотренных: данные якобы удовлетворяют “Постоянству ассоциации”, “Временной зависимости”, “Биологическому градиенту”, “Биологическому правдоподобию” и “Согласованности”, а не удовлетворяют “Силе ассоциации” и “Специфичности” [212]. Эти выводы могут быть предметом дискуссии и оспаривания, но более важным представляется именно использование критериев Хилла для оценки эффектов малых доз радиации в самые последние годы. Работа [212] увидела свет в 2020 г., и все ее авторы — ведущие и весьма известные ра-

диационные эпидемиологи. Некоторые, может, даже самые известные (D.L. Preston, M.P. Little).

Иными словами, актуальность нашего цикла сообщений, начатого в 2019 г. [1–11] и посвященного оценке каузальности, в том числе радиационных эффектов, на основе критериев причинности, еще раз подтверждается.

Что же касается отечественных или, шире, русскоязычных источников, в которых рассматривались бы критерии Хилла в радиационной эпидемиологии, то, вне наших более ранних публикаций (2010–2016) [213–217] был найден один единственный документ — учебная программа “Эффекты малых доз” для специальности “Химия высоких энергий” Белорусского государственного университета (Иванов Е.П., 2016) [213]³. Как говорится, “без комментариев”.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ К ЦИКЛУ ИЗ 4 СООБЩЕНИЙ (12 ПУБЛИКАЦИЙ)

Обширный материал по каузальным подходам в эпидемиологии, с упором на причинные критерии, потребовал многих публикаций. Два из четырех сообщений выполнены в 2–3 частях [8–11] (и настоящая работа); еще пять публикаций послужили подробными преамбулами к собственно сообщениям [3–7]. Было изложено, практически без сокращений, все, что нам оказалось известным о методах установления причинности в обзорных дисциплинах, о критериях причинности Хилла и иных авторов или организаций, об истории их становления, или применении в различных дисциплинах, включая радиационные, об их ограничениях и критике.

Исследование, в первую очередь, должно было заполнить пробелы в идеологии доказательности в отечественных дисциплинах, включая эпидемиологию и ЕВМ, но на деле его актуальность шире, затрагивая в том числе причинно-следственную оценку фактов и принятие решений в нашей обыденной жизни и деятельности. По нашему мнению, полный курс на данную тему необходимо читать при подготовке буквально всех специалистов естественнонаучного и медицинского профиля (еще столь же полный курс следует читать по ЕВМ).

Несмотря на то что к настоящему времени имеется ряд методологий, которые относят к доказательными применительно к неэкспериментальным подходам в эпидемиологии, социологии, экономике и пр., все же, по нашему мнению, основной подход связан с причинными критериями, преимущественно — по списку, скомпилированному А.В. Hill еще в 1965 г. [12]. Именно поэтому почти все наши сообщения посвящены критериям причинности, в том числе иных авторов и организаций [2, 10], и только в двух публи-

кациях рассмотрены остальные методологии установления каузации [1, 11]. В действительности, причинное мышление, основанное на критериях “Хилла”, во многом является основой и иных подходов – и модели достаточной компонентной причины K.J. Rothman (“Модель SCC”) [1, 11, 203], и контрафактической модели (“потенциальных исходов”), и модели направленных ациклических графов (модель DAG) и др. [11]. Эти наши заключения [11] независимо подтвердились недавними презентацией (2019) и соответствующей публикацией (декабрь 2020) иных авторов. В работах Shimonovich M. et al., 2019; 2020 [219, 220] было выполнено сопоставление девяти критериев Хилла с моделью SSC, моделью DAG и методом по оценке качества доказательств GRADE (см. табл. 2 и 3). Было обнаружено значительное *совпадение* подходов на основе критериев Хилла с перечисленными моделями. По мнению [220], “это подчеркивает непреходящую важность пунктов (viewpoints) Bradford Hill”, которые “остаются основополагающими для причинно-следственной оценки”. “Совпадение пунктов Bradford Hill и других подходов подчеркивает постоянное влияние этих [критериев] на причинно-следственную оценку наряду с развитием причинного мышления”⁴.

Еще ранее, в Geneletti S. et al., 2011 [221], была сделана попытка совместить в каузальной методологии для геномики критерии Хилла и модель DAG.

Наш анализ выявил (табл. 3) к тому же значительный вклад названных критериев в большинство известных современных методологий по оценке “Веса свидетельств” (WoE) в эпидемиологии и ЕВМ.

Все это в очередной раз подчеркивает, что начатое нами в 2018 г. исследование, реализовавшееся к 2022 г. в 12 обзоров, посвященных в основном причинным критериям, все еще набирает актуальность. Об этом свидетельствует и настоящая часть 3 Сообщения 4. Как было видно выше, использование критериев “Хилла” в методологических подходах международных и имеющих международный авторитет организаций, включая такие, как ВОЗ, МАИР (IARC), НКДАР ООН, BEIR, NCRP, USEPA и другие, менее значимые, повсеместно. Невозможно также представить себе эпидемиологии самых различных направлений без критериев Хилла. Более того, применение данных критериев выходит за рамки естественнонаучных и медицинских дисциплин: они используются также в социологии и экономике, в юриспруденции и криминалистике, в психиатрии, климатологии и психологии.

Что взамен их при отсутствии контролируемого экспериментального подхода? Наши исследования [11] и упомянутые данные иных авторов

[219, 220] показывают, что в полной мере замены критериям “Хилла” нет, несмотря на все более поздние разработки и на все попытки количественно учесть неопределенности поэтапного эпидемиологического исследования каузации, его ошибки, альтернативные сценарии и т.п.

Изложенное представляется весьма важным и для дисциплин радиационного профиля, включая радиационную эпидемиологию, радиационную гигиену и радиационную безопасность. Есть примеры рассмотрения/использования критериев Хилла этими дисциплинами, но таковых немного (см. выше). Что же касается применения причинных критериев в отечественных дисциплинах, то примеров практически не было найдено, как для радиационной, так и для нерадиационной сфер.

Наше исследование, возможно, выполнено слишком подробно и слишком академически: без сокращений, оглядки на объем, на число ссылок и на компромиссы в плане большей или меньшей важности тех или иных моментов. Мы попытались ввести все, что нам известно и опубликовано по теме в сотнях источниках, включая десятки западных пособий по эпидемиологии, ЕВМ и пр., и сотни работ за семь десятилетий. В результате “ствол” и “главные ветви” структуры излагаемого покрыты, может, слишком пыльным слоем более мелких ответвлений и “листвы” из попутно всплывающих фактов и ассоциаций (нередко важных и интересных). Но много фактов – это не мало фактов, и желающий всегда сможет “оттрясти” это дерево от “листвы”, оставив только главную структуру. Которая во многом отражена в подробной и детализированной рубрикации из заголовков и подзаголовков.

Как было сказано одним автором: “Я бы сам с удовольствием прочитал книгу [на данную тему], но, так как никто такой книги не выпустил, мне пришлось написать ее самому” [222].

ПРИМЕЧАНИЯ

1. ‘One of the most important papers published in the 20th century with thoughts on the epidemiological basis of disease causation’ [16].

2. ‘Meta-analysis fails to provide objective grounds for intersubjective assessments of hypotheses because numerous decisions must be made when performing a meta-analysis which allow wide latitude for subjective idiosyncrasies to influence its outcome. I end by suggesting that an older tradition of evidence in medicine-the plurality of reasoning strategies appealed to by the epidemiologist Sir Bradford Hill-is a superior strategy for assessing a large volume and diversity of evidence’ [17].

3. “Уметь: – оценивать реальные и потенциальные как опасность (вред), так и благоприятные эффекты различных видов ионизирующих излучений; – правильно рассчитывать и оценивать причинно-следственную закономерность абсолютных и относительных рисков малых доз радиации в радиационном канцерогенезе (прежде всего, лейкоз и рака щитовидной железы у детей), генетической и соматической патологии с обязательным использованием *девяти постулатов Хилла* и многофакторного анализа на базе когортных и case-control исследований...” [213].

4. ‘We found overlap across the approaches and Bradford Hill viewpoints, underscoring Bradford Hill viewpoints’ enduring importance’; ‘...to elucidate Bradford Hill viewpoints, which remain fundamental to causal assessment’; ‘The comparisons highlight the overlap between Bradford Hill viewpoints and other approaches. This underscores the ongoing influence of Bradford Hill viewpoints in causal assessment alongside developments in causal thinking’ [220].

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор приносит глубокую благодарность профессорам А.В. Рубановичу и С.А. Гераськину за важные замечания, дополнения, внимание к настоящему исследованию 2019–2022 гг. и поддержку.

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. [*Koterov 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. Engl. abstr.)]. *Koterov 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/S1062359019110165>. <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. [*Koterov A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 2. Henle–Koch postulates and criteria for causality of non-communicable pathologies before Hill // Radiats. Biol. Radioecol. (‘Radiation biology. Radioecology’, Moscow). 2019. V. 59. № 4. P. 341–375. (In Russ. Engl. abstr.)] <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 радиац. безопасность. 2019. Т. 64. № 4. С. 5–17. [*Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al.* Strength of association. Report 1. Graduation of relative risk // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost (‘Medical Radiology and Radiation Safety’; Moscow). 2019. V. 64. № 4. P. 5–17. (In Russ. Engl. abstr.)] 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 радиац. безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 12–24. [*Koterov 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. Engl. abstr.)] <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. [*Koterov 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. Engl. abstr.)]. *Koterov 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/10.1134/S1062359020120031>. <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. [*Koterov 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. Engl. abstr.)] <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. Engl. abstr.)] <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. № 3. С. 300–332. [*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. № 3. P. 300–332. (In Russ. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.31857/S0869803121030085>
 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. Engl. abstr.)]
 10. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 4. Часть 1: Критерии после Хилла: и экологические критерии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т. 61. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 4, Part 1: Post Hill criteria and ecological Criteria // Radiats. Biol. Radioecol. ('Radiation biology. Radioecology', Moscow). 2021. V. 61. (In Russ. Engl. abstr.)]
 11. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 4. Часть 2: Иерархия критериев, их критика и иные методы установления причинности. // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т. 61. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 4, Part 2: Hierarchy of criteria, their criticism and other methods for causation establishing // Radiats. Biol. Radioecol. ('Radiation biology. Radioecology', Moscow). 2021. V. 61. (In Russ. Engl. abstr.)]
 12. *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>
 13. *Hume D.* A Treatise of Human Nature. 2nd Edition. Oxford: Oxford University Press, 1978. *Юм Д.* Сочинения в 2-х томах. Т. 1: Пер. с англ. С.И. Церетели и др. 2-е изд., дополн. и испр. М.: Мысль, 1996. 733 с.
 14. *Hume D.* An Enquiry Concerning Human Understanding. — Open Court Press, LaSalle, 1748 (reprint 1888). *Юм Д.* Сочинения в 2 т. Т. 2: Пер. с англ. С.И. Церетели и др. 2-е изд., дополн. и испр. М.: Мысль, 1996. 733 с. (цитата о контрафактической причинности: с. 65–66).
 15. *Mill J.S.* A System of Logic, Ratiocinative and Inductive: Being a Connected View of the Principles of Evidence, and the Methods of Scientific Investigation. 1843. Cambridge University Press, 2011. 602 p. *Милль Д.С.* Система логики силлогистической и индуктивной: Изложение принципов доказательства в связи с методами научного исследования: Пер. с англ. Изд. 5-е, испр. и доп. М.: ЛЕНАНД, 2011, 832 с.
 16. *Shakir S.A., Layton D.* Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria // Drug Saf. 2002. V. 25. № 6. P. 467–471. <https://doi.org/10.2165/00002018-200225060-00012>
 17. *Stegenga J.* Is meta-analysis the platinum standard of evidence? // Stud. Hist. Philos. Biol. Biomed. Sci. 2011. V. 42. № 4. P. 497–507. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2011.07.003>
 18. *Sturmberg J.P.* Evidence-based medicine — not a panacea for the problems of a complex adaptive world // J. Eval. Clin. Pract. 2019. V. 25. № 5. P. 706–716. <https://doi.org/10.1111/jep.13122>
 19. *Geneletti S., Gallo V., Porta M. et al.* Assessing causal relationships in genomics: From Bradford-Hill criteria to complex gene-environment interactions and directed acyclic graphs // Emerg. Themes Epidemiol. 2011. V. 8. № 1. Article 5. 18 p. <https://doi.org/10.1186/1742-7622-8-5>
 20. *Aiello A.E., Larson E.L.* Causal inference: the case of hygiene and health // Am. J. Infect. Control. 2002. V. 30. № 8. P. 503–511. <https://doi.org/10.1067/mic.2002.124585>
 21. Pharmacoepidemiology / Ed. B.L. Strom. 3rd Edition. Baffins Lane, Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2000. 858 p.
 22. *Greenhalgh T.* The Basics of Evidence Based Medicine. 2nd Edition. London, UK: BMJ Books, 2001. 222 p. *Гринхальх Т.* Основы доказательной медицины: Пер. сангл. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 240 с.
 23. *Howick J., Glasziou P., Aronson J.K.* The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guide-

- lines for causation' contribute? // *J. R. Soc. Med.* 2009. V. 102. № 5. P. 186–194.
<https://doi.org/10.1258/jrsm.2009.090020>
24. *Goodman S.N., Gerson J.* Mechanistic Evidence in Evidence-Based Medicine: A Conceptual Framework. Research White Paper (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10061-1) / Ed. by Agency for Healthcare Research and Quality (US). AHRQ Publication No. 13-EHC042-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. 2013. 123 p. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm (address data 24.03.2021).
25. OCEBM 2011. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Background document. Centre for Evidence-Based Medicine. University of Oxford. 2011. 8 p. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/explanation-of-the-2011-ocb-ebm-levels-of-evidence> (address data 31.03.2021).
26. *Goodman S.N., Samet J.M.* Cause and Cancer Epidemiology // *Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention* / Eds M.J. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan, C. Haiman, D. Schottenfeld. Fourth edition. New York: Oxford University Press. Printed by Sheridan Books, Inc., USA, 2018. P. 97–104.
27. *Saunders P.* The Bradford Hill criteria applied to climate change & GMOs // *Science in Society Archive*. 2010. <http://www.i-sis.org.uk/TheBradfordHillCriteria.php> (address data 24.03.2021).
28. *Arbuthnott K., Hajat S., Heaviside C. et al.* What is cold-related mortality? A multi-disciplinary perspective to inform climate change impact assessments // *Environ. Int.* 2018. V. 121. Pt. 1. P. 119–129.
<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.053>
29. *Van Reekum R., Streiner D.L., Conn D.K.* Applying Bradford Hill's criteria for causation to neuropsychiatry: challenges and opportunities // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2001. V. 13. № 3. P. 318–325.
<https://doi.org/10.1176/jnp.13.3.318>
30. *Amoroso T.* The spurious relationship between ecstasy use and neurocognitive deficits: A Bradford Hill review // *Int. J. Drug Policy*. 2019. V. 64. P. 47–53.
<https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2018.11.002>
31. *Potischman N., Weed D.L.* Causal criteria in nutritional epidemiology // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999. V. 69. № 6. P. 1309S–1314S.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/69.6.1309S>
32. *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 24.03.2021).
33. *Biesalski H.K., Aggett P.J., Anton R. et al.* // Scientific Substantiation of Health Claims: Evidence-Based Nutrition. 26th Hohenheim Consensus Conference, September 11, 2010 // *Nutrition*. 2011. V. 27. № 10. Suppl. S1–S20.
<https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.04.002>
34. *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>
35. *Manu P., Correll C.U., Wampers M.* Markers of inflammation in schizophrenia: association vs. causation // *World Psychiatry*. 2014. V. 13. № 2. P. 189–192.
<https://doi.org/10.1002/wps.20117>
36. *Ohlsson H., Kendler K.S.* Applying causal inference methods in psychiatric epidemiology: a review // *JAMA Psychiatry*. 2020. V. 77. № 6. P. 637–644.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3758>
37. *Merrill R.M., Frankenfeld C.L., Freeborne N., Mink M.* Behavioral Epidemiology. Principles and Applications. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2016. 298 p.
38. *Large M.M., Chung D.T., Davidson M. et al.* In-patient suicide: selection of people at risk, failure of protection and the possibility of causation // *B. J. Psych. Open*. 2017. V. 3. № 3. P. 102–105.
<https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.116.004309>
39. *Schultz M., Beattie M., Gorely T., Leung J.* Assessment of causal link between psychological factors and symptom exacerbation in inflammatory bowel disease: a systematic review utilising Bradford Hill criteria and meta-analysis of prospective cohort studies // *Syst. Rev.* 2020. V. 9. Article 169.
<https://doi.org/10.1186/s13643-020-01426-2>
40. *Wakeford R., Antell B.A., Leigh W.J.* A review of probability of causation and its use in a compensation scheme for nuclear industry workers in the United Kingdom // *Health Phys.* 1998. V. 74. № 1. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1097/00004032-199801000-00001>
41. NCRP 1994. Science and judgment in risk assessment // National Research Council. Washington, DC: National Academy Press, 1994. 672 p.
<https://doi.org/10.17226/2125>
42. *Ulsh B.A.* The new radiobiology: returning to our roots // *Dose Response*. 2012. V. 10. № 4. P. 593–609.
<https://doi.org/10.2203/dose-response.12-021>
43. *Shleien B., Ruttenber A.J., Sage M.* Epidemiologic studies of cancer in populations near nuclear facilities // *Health Phys.* 1991. V. 61. № 6. P. 699–713.
<https://doi.org/10.1097/00004032-199112000-00001>
44. *Fairlie I.* Commentary: childhood cancer near nuclear power stations // *Environ. Health*. 2009. V. 8. Art. 43. 12 p.
<https://doi.org/10.1186/1476-069X-8-43>
45. *Boice J.D. Jr, Miller R.W.* Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation // *Teratol.* 1999. V. 59. № 4. P. 227–233.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199904\)59:4<227::AID-TERA7>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(199904)59:4<227::AID-TERA7>3.0.CO;2-E)
46. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological

- studies of radiation and cancer. New York: United Nations. 2008. P. 17–322.
47. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks. New York: United Nations, 2015. 86 p.
 48. UNSCEAR 2017. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B. Epidemiological studies of cancer risk due to low-dose-rate radiation from environmental sources. New York: United Nations, 2018. P. 65–184.
 49. National Research Council (NRC), Division on Earth and Life Studies, Board on Radiation Effects Research, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Phase 2. National Academies Press, 2006. 422 p.
 50. 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.
 51. *Martinez-Betancur O.* Causal judgment by Sir Austin Bradford Hill criteria: leukemias and radiation // *Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.* 2010. V. 58. № 3. P. 236–249. (In Span.)
 52. *Иванов Е.П.* Эффекты малых доз. Учебная программа для специальности 1-31 05 03 “Химия высоких энергий”. БГУ, 2016. 23 с. [*Ivanov E.P.* Low dose effects. Curriculum for specialty 1-31 05 03 ‘Chemistry of high energies’. Belarusian State University, 2016. 23 p. (In Russ.)] <https://elib.bsu.by> (address data 24/03/2021).
 53. *Broadhead W.E., Kaplan B.H., James S.A. et al.* The epidemiologic evidence for a relationship between social support and health // *Am. J. Epidemiol.* 1983. V. 117. № 5. P. 521–537. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113575>
 54. *Lucas R.M., McMichael A.J.* Association or causation: evaluating links between ‘environment and disease’ // *Bull. World Health Organ.* 2005. V. 83. № 10. P. 792–795.
 55. *Evans D.W., Lucas N., Kerry R.* Time, space and form: necessary for causation in health, disease and intervention? // *Med. Health Care Philos.* 2016. V. 19. № 2. P. 207–213. <https://doi.org/10.1007/s11019-015-9662-5>
 56. 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>
 57. *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>
 58. *James R.C., Britt J.K., Halmes N.C., Guzelian P.S.* Evidence-based causation in toxicology: a 10-year retrospective // *Hum. Exp. Toxicol.* 2015. V. 34. № 12. P. 1245–1252. <https://doi.org/10.1177/0960327115601767>
 59. 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.
 60. 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.
 61. 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.
 62. *Crislip M.* Causation and Hill’s criteria // *Portal ‘Science-Based-Medicine’.* 2010. <https://sciencebasedmedicine.org/causation-and-hills-criteria/> (address data 24.03.2021).
 63. *Moraes R., Gerhard P., Andersson L. et al.* Establishing causality between exposure to metals and effects on fish // *Human. Ecol. Risk Assess.* 2003. V. 9. № 1. P. 149–169. <https://doi.org/10.1080/713609857>
 64. *Asokan G.V., Asokan V.* Bradford Hill’s criteria, emerging zoonoses, and One Health // *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2016. V. 6. № 3. P. 125–129. <https://doi.org/10.1016/j.jegh.2015.10.002>
 65. *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>
 66. *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>
 67. *Bhopal R.S.* Concepts of Epidemiology: Integrated the ideas, theories, principles and methods of epidemiology. Third edition. Oxford: University Press, 2016. 442 p.
 68. *Frerot M., Lefebvre A., Aho S. et al.* What is epidemiology? Changing definitions of epidemiology 1978–2017 // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 12. Article e0208442. 27 p. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208442>
 69. *Field Epidemiology / Ed. M.B. Gregg.* 3rd Edition. Oxford University Press, 2008. 572 p.
 70. *Forensic Epidemiology in the Global Context / Ed. S. Loue.* New York: Springer, 2013. 157 p.
 71. *Freeman M.D., Cahn P.J., Franklin F.A.* Applied forensic epidemiology, part 1: medical negligence // *Epidemiology.* 2014. V. 18. № 2. Pt. 1. Art. 2. 11 p. <http://www.oapublishinglondon.com/article/1218> (дата обращения 17.01.2019).

72. *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)
73. *Cole P.* Causality in epidemiology, health policy and law // *Environ. Law Reporter.* 1997. V. 27. № 6. P. 10279–10285.
74. *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.
75. *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>
76. *Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H.* *Clinical Epidemiology: The Essentials.* 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996. 276 p. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. М.: Медиа Сфера. 1998. 352 с.
77. *Clinical Epidemiology. Practice and Methods* / Eds P.S. Parfrey, B.J. Barrett. 2nd Edition. New York: Humana Press (brand of Springer), 2015. 533 p.
78. *Handbook of Epidemiology* / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. 2nd Edition. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2014. 2498 p.
79. *Greenberg R.S., Sweat M.D., Brady K.T. et al.* *Medical Epidemiology. Population Health and Effective Health Care* / Ed. by R.S. Greenberg with co-authors. New York etc.: McGraw Hill Education, 2015. 600 p.
80. *Bennett W.P., Hussain S.P., Vahakangas K.H. et al.* Molecular Epidemiology of human cancer risk: gene-environment interactions and p53 mutation spectrum in human lung cancer // *J. Pathol.* 1999. V. 187. № 1. P. 8–18. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199901\)187:1<8::AID-PATH232>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199901)187:1<8::AID-PATH232>3.0.CO;2-Y)
81. *Fedak K.M., Bernal A., Capshaw Z.A., Gross S.* Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology // *Emerg. Themes Epidemiol.* 2015. V. 12. Article 14. <https://doi.org/10.1186/s12982-015-0037-4>
82. *Monson R.R.* *Occupational Epidemiology.* Florida: Boca Raton: CRC Press, 1980. 219 p.; 2nd Edition. Florida: Boca Raton, CRC Press Inc., 1990. 312 p.
83. *Current Topics in Occupational Epidemiology* / Ed. K.M. Venables. New York: Oxford University Press, 2013. 270 p.
84. *Susser E., Schwartz S., Morabia A., Bromet E.* *Psychiatric Epidemiology: Searching for the Causes of Mental Disorders.* London: Oxford University Press, 2006. 516 p.
85. *Textbook of Psychiatric Epidemiology* / Eds M.T. Tsuang, M. Tohen, P. Jones. 3rd Edition. Wiley, 2011. 660 p.
86. *Handbook of Causal Analysis for Social Research* / Ed. S.L. Morgan. Dordrecht etc.: Springer, 2013. 424 p.
87. *Methods in Social Epidemiology* / Eds J.M. Oakes, J.S. Kaufman. 2nd Edition. San Francisco: Jossey-Bass. A Wiley Brand, 2017. 568 p.
88. *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>
89. *Botti C., Comba P., Forastiere F., Settini L.* Causal inference in environmental epidemiology: the role of implicit values // *Sci. Total Environ.* 1996. V. 184. № 1–2. P. 97–101. [https://doi.org/10.1016/0048-9697\(95\)04994-0](https://doi.org/10.1016/0048-9697(95)04994-0)
90. *Forbes V.A., Calow P.* Applying Weight of Evidence in retrospective ecological risk assessment when quantitative data are limited // *Human Ecol. Risk Assess.* 2002. V. 8. № 7. P. 1625–1640. <https://doi.org/10.1080/20028091057529>
91. *Горбанев С.А., Чащин В.П., Фридман К.Б., Гудков А.Б.* Применение принципов доказательности при оценке причинной связи нарушений здоровья населения с воздействием вредных химических веществ в окружающей среде // *Экология человека.* 2017. № 11. С. 10–17. [*Gorbanev S.A., Chashchin V.P., Fridman K.B., Gudkov A.B.* Operation of evidence-based principles in assessment of causal link between health condition and environmental hazardous substance // *Ekologiya cheloveka (Human Ecology).* 2017. № 11. P. 10–17. (In Russ. Engl. abstr.)]
92. ACGIH. Documentation of the TLVs and BEIs with other worldwide occupational exposure values. CD-ROM 2016. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2016. (address data 25.03.2021); <https://www.acgih.org/forms/store/ProductForm-Public/documentation-of-the-tlvs-and-beis-with-other-worldwide-occupational-exposure-values-cd-rom-2005-network-version> (address data 20.03.2018).
93. Critical assessment of the technical basis and implementation of the WRPS Hanford Site Waste Tank Farm Industrial Hygiene Program. Center for Toxicology and Environmental Health, LLC, 2016. 68 p. <https://hanfordvapors.com/wp-content/uploads/2017/03/СТЕИ-Tech-Basis-Eval-Report.pdf> (дата обращения 25.03.2021 – not from Russia, only from Western countries).
94. *Berezow A.* ACSH Explains ‘Hill’s Criteria’: determining causality from correlation // *Portal ACSH (American Council on Science and Health).* 2017. <https://www.acsh.org/news/2017/10/31/acsh-explains-hills-criteria-determining-causality-correlation-12013> (address data 25.03.2021).
95. ANSES 2012. Avis et rapport de l’ANSES relatif a l’Etude des liens entre facteurs de croissance, consommation de lait et de produits laitiers et cancers. Agence Nationale de Securite 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.)
96. 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.)
97. ANSES 2017. Illustrations et actualisation des recommandations pour l'évaluation du poids des preuves et l'analyse d'incertitude e l'ANSES. Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail, 2017. 63 p. (In French.)
98. *King J.* Bradford Hill criteria for causal inference // Based on a presentation at the 2015 ANZEA Conference. <https://www.julianking.co.nz/wp-content/uploads/2018/01/150602-BHC-jk5-web.pdf> (address data 25.03.2021).
99. ARPANSA (Australian Radiation Protection and Nuclear Safety Agency). Maximum Exposure Levels to Radiofrequency Fields – 3 kHz to 300 GHz. Radiation Protection Standards. Radiation Protection Series Publication № 3. 2002. 128 p.
100. Smoking and reproductive life. The impact of smoking on sexual, reproductive and child health / Eds D. Carter D., N. Nathanson, C. Seddon et al. British Medical Association. Board of Science and Education & Tobacco Control Resource Centre, 2004. https://www.rauchfrei-info.de/fileadmin/main/data/Dokumente/Smoking_ReproductiveLife.pdf (address data 25.03.2021).
101. *Hope B.K., Clarkson J.R.* A strategy for using Weight-of-Evidence methods in ecological risk assessments // Hum. Ecol. Risk Assess. 2014. V. 20. № 2. P. 290–315. <https://doi.org/10.1080/10807039.2013.781849>
102. Federal Contaminated Sites Action Plan (FCSAP). Ecological Risk Assessment Guidance. Library and Archives Canada Cataloguing in Publication, Cat. no. En14-19/1-2013E-PDF, 2013. 219 p.
103. Committee on Diet and Health, National Research Council. Diet and Health: Implications for Reducing Chronic Disease Risk. Washington, DC: National Academy Press, 1989. <https://doi.org/10.17226/1222>
104. *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). 2008. eWater CRC, Australia, 2010. 33 p.
105. “Врачи без границ”. Памятная записка оценки достоверности причинно-следственной связи. Версия 1.0, 03.06.2015. 3 с. [“Doctors Without Borders”. Aide memoire assessing the reliability of causation. version 1.0, 03 June 2015. 3 p. (In Russ.)] <http://www.endtb.org/sites/default/files/2016-06/RUSSIAN%20-%20PV-TB-D03%20-%20Causality%20assessment%20Aide%20Memoire.pdf> (address data 25.03.2021).
106. ECETOC 2009. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals. 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.
107. ECHA 2011. European Chemicals Agency. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.4 Evaluation of available information. Version 1.1. Helsinki, Finland: European Chemicals Agency, 2011. 17 p.
108. ECHA 2017. European Chemicals Agency. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.7a. Endpoint specific guidance Version 6.0. Helsinki, Finland: European Chemicals Agency, 2017. 610 p.
109. Food and Drug Administration (FDA). Reviewer Guidance: Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Drug Evaluation and Research. Rockville, Maryland: Clinical/Medical, 2005. 28 p.
110. *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>
111. Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions / Ed. J.K. Aronson. 16th Edition. Elsevier Science, 2016. 7674 p.
112. *Tozzi A.E., Asturias E.J., Balakrishnan M.R. et al.* Assessment of causality of individual adverse events following immunization (AEFI): a WHO tool for global use // Vaccine. 2013. V. 31. № 44. P. 5041–5046. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.087>
113. *Schunemann H., Hill S., Guyatt G. et al.* The GRADE approach and Bradford Hill's criteria for causation // J. Epidemiol. Community Health. 2011. V. 65. № 5. P. 392–395. <https://doi.org/10.1136/jech.2010.119933>
114. *Linkov I., Massey O., Keisler J. et al.* From ‘Weight of Evidence’ to quantitative data integration using multi-criteria decision analysis and Bayesian methods // ALTEX. 2015. V. 32. № 1. P. 3–8. <https://doi.org/10.14573/altex.1412231>
115. *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>
116. *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>.

117. 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, Volumes 1 to 42. Lyon, 1987. 449 p.
118. IARC 2006. Internal Report No. 07/001. International Agency for Research on Cancer. Report of the advisory group to plan volume 100: a review of human carcinogenesis. Lyon, 6–8 September 2006. Lyon: IARC, 2007. 17 p. Принципы, правила и процедуры, используемые МАИР при оценке риска канцерогенности для человека различных факторов: Пер. с англ. // Вопр. онкологии. 2007. V. 53. № 6. С. 621–641.
119. IARC 2000. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Ionizing radiation, Part 1: X- and gamma (γ)-radiation, and neutrons. V. 75. Lyon: IARC, 2000. 508 p.
120. IARC 2001. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Ionizing radiation. Part 2: Some internally deposited radionuclides. V. 78. Lyon: IARC, 2001. 617 p.
121. Russo F., Williamson J. Interpreting causality in the health sciences // Int. Stud. Philos. Sci. 2007. V. 21. № 2. P. 157–170.
<https://doi.org/10.1080/02698590701498084>
122. Verbeek J. When work is related to disease, what establishes evidence for a causal relation? // Saf. Health Work. 2012. V. 3. № 2. P. 110–116.
<https://doi.org/10.5491/SHAW.2012.3.2.110>
123. Van Rongen E. NIR Protection Principles. Presentation on 'ICNIRP 8th International NIR Workshop'. Cape Town, South Africa, 9–11 May, 2016. 23 slides.
https://www.icnirp.org/cms/upload/presentations/NIR2016/ICNIRP_NIR_Workshop_2016_VanRongen_Principles.pdf (address data 30.03.2021).
124. 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>
125. Guyton K.Z., Barone S., Jr, Brown R.C. et al. Mode of Action frameworks: a critical analysis // J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev. 2008. V. 11. № 1. P. 16–31.
<https://doi.org/10.1080/10937400701600321>
126. 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. 2014. V. 34. № 6. P. 595–606.
<https://doi.org/10.1002/jat.2984>
127. 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>
128. 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. New York: CRC Press, 1997. P. 13–41. 2nd Edition. 2006. P. 15–60.
129. 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>
130. 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>
131. 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>
132. 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>
133. 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>
134. 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. 2014. V. 34. № 1. P. 1–18.
<https://doi.org/10.1002/jat.2949>
135. Becker R.A., Patlewicz G., Simon T.W. et al. The adverse outcome pathway for rodent liver tumor promotion by sustained activation of the aryl hydrocarbon receptor // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2015. V. 73. № 1. P. 172–190.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.06.015>
136. Lynch H.N., Loftus C.T., Cohen J.M. et al. Weight-of-Evidence evaluation of associations between particulate matter exposure and biomarkers of lung cancer // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2016. V. 82. P. 53–93.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.10.006>
137. Becker R.A., Dellarco V., Seed J. et al. Quantitative Weight of Evidence to assess confidence in potential modes of action // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2017. V. 86. P. 205–220.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.02.017>
138. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Advances in Causal Understanding for Human Health Risk-Based Decision-Making: Proceedings of a Workshop – in Brief. Washington, DC: The

- National Academies Press, 2018.
<https://doi.org/10.17226/25004>.
<https://www.nap.edu/catalog/25004/advances-in-causal-understanding-for-human-health-risk-based-decision-making> (address data 28.03.2021).
139. NHMRC 2015 (National Health and Medical Research Council). NHMRC Information Paper: Evidence on the Effects of Lead on Human Health. Canberra: National Health and Medical Research Council, 2015. 38 p.
140. *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>
141. OECD 2012. Proposal for a template and guidance on developing and assessing the completeness of adverse outcome pathways. 17 p.
<http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/49963554.pdf> (address data 28.03.2021).
142. OECD 2016. Users' Handbook supplement to the Guidance Document for developing and assessing AOPs. Series on Adverse Outcome Pathways, No. 1. Paris: OECD Publishing, 2016. 53 p.
<https://doi.org/10.1787/5jlv1m9d1g32-en>
143. OECD 2016. Users' Handbook supplement to the Guidance Document for developing and assessing AOPs. OECD Series on Testing & Assessment No. 233. Paris: OECD Publishing, 2016. 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 28.03.2021).
144. *Vinken M.* The adverse outcome pathway concept: a pragmatic tool in toxicology // *Toxicology.* 2013. V. 312. P. 158–165.
<https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.08.011>
145. *Becker R.A., Ankley G.T., Edwards S.W. et al.* Increasing scientific confidence in adverse outcome pathways: application of tailored Bradford-Hill considerations for evaluating Weight of Evidence // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2015. V. 72. № 3. P. 514–537.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.04.004>
146. *Ryan P.* Applying Hill's criteria as a framework for causal inference in observational data. Presentation // Janssen Research and Development Columbia University Medical Center, 2015. 38 slides.
<https://www.ohdsi.org/wp-content/uploads/2014/07/OHDSI-Ryan-dsru-10jun2015.pdf> (address data 28.03.2021).
147. *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.
148. *Gordis L.* Epidemiology. Fifth edition. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc., 2014. 392 p.
149. *Alexander L.K., Lopes B., Ricchetti-Masterson K., Yeatts K.B.* Causality // *Epidemiologic Research and Information Center (ERIC) Notebook*. 2nd Edition. UNC Gillings School of Global Public Health, 2015. 5 p. https://sph.unc.edu/files/2015/07/nciph_ERIC15.pdf (address data 28.03.2021).
150. *Ward A.C.* The role of causal criteria in causal inferences: Bradford Hill's 'aspects of association' // *Epidemiol. Perspect. Innov.* 2009. V. 6. № 2. 22 p.
<https://doi.org/10.1186/1742-5573-6-2>
151. UNEP/WHO 2002. Global assessment of the state-of-the-science of endocrine disrupters. International Programme on Chemical Safety (IPCS) / 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.
https://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/ (address data 28.03.2021).
152. UNEP/WHO 2012. State of the science of endocrine disrupting chemicals / Eds A. Bergman, J.J. Heindel, S. Jobling et al. United Nations Environment Programme and the World Health Organization, 2013. 260 p. <https://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/> (address data 28.03.2021).
153. *Lamb J.C. 4th, Boffetta P., Foster W.G. et al.* Critical comments on the WHO-UNEP State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals – 2012 // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2014. V. 69. № 1. P. 22–40.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.02.002>
154. *Lamb J.C. 4th, Boffetta P., Foster W.G. et al.* Comments on the opinions published by Bergman et al. (2015) on Critical Comments on the WHO-UNEP State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals (Lamb et al., 2014) // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2015. V. 73. № 3. P. 754–757.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.10.029>
155. *Bergman A., Becher G., Blumberg B. et al.* Manufacturing doubt about endocrine disrupter science – A rebuttal of industry-sponsored critical comments on the UNEP/WHO report 'State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012' // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2015. V. 73. № 3. P. 1007–1017.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.07.026>
156. UNSCEAR 1994. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F. Epidemiological studies of radiation carcinogenesis. New York, 1994. P. 11–183.
157. 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).
158. 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.

159. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress: a Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. 1081 p.
160. *Craun G.F., Calderon R.L.* How to interpret epidemiological associations. // *Nutrition in Drinking Water*. 2005. P. 108–115. WHO. Water Sanitation Gygiene http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/nutrientschap9.pdf (address data 28.03.2021).
161. *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>
162. 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.
163. *Collier Z.A., Gust K.A., Gonzalez-Morales B. et al.* A Weight of Evidence assessment approach for adverse outcome pathways // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016. V. 75. P. 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.12.014>
164. *Swaen G., van Amelsvoort L.* A Weight of Evidence approach to causal inference // *J. Clin. Epidemiol.* 2009. V. 62. № 3. P. 270–277. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.06.013>
165. *Hartung T., Luechtefeld T., Maertens A., Kleinsang A.* Integrated testing strategies for safety assessments // *ALTEX*. 2013. V. 30. № 1. P. 3–18. <https://doi.org/10.14573/altex.2013.1.003>
166. *Poots A.J., Reed J.E., Woodcock T. et al.* How to attribute causality in quality improvement: lessons from epidemiology // *BMJ Quality & Safety*. 2017. V. 26. № 11. P. 933–937. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2017-006756>
167. *Shea B.J., Grimshaw J.M., Wells G.A. et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews // *BMC Med. Res. Methodol.* 2007. V. 7. Article 10. 7 p. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>
168. *Kung J., Chiappelli F., Cajulis O.O. et al.* From systematic reviews to clinical recommendations for Evidence-Based Health Care: validation of revised assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance // *Open Dent. J.* 2010. V. 4. P. 84–91. <https://doi.org/10.2174/1874210601004020084>
169. *Pieper D., Buechter R.B., Li L. et al.* Systematic review found AMSTAR, but not R(evised)-AMSTAR, to have good measurement properties // *J. Clin. Epidemiol.* 2015. V. 68. № 5. P. 574–583. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.12.009>
170. *Gosling J.P., Hart A., Owen H. et al.* A Bayes linear approach to Weight-of-Evidence risk assessment for skin allergy // *Bayesian Anal.* 2013. V. 8. № 1. P. 169–186. <https://doi.org/10.1214/13-BA807>
171. FAO/WHO 2001. Evaluation of Allergenicity of Genetically Modified Foods. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Allergenicity of Foods Derived from Biotechnology. Food and Agriculture Organization of the United Nations. World Health Organization, 2001. 27 p.
172. *Metcalfe D.D.* Genetically modified crops and allergenicity // *Nat. Immunol.* 2005. V. 6. № 9. P. 857–860. <https://doi.org/10.1038/ni0905-857>
173. *Khosrovyan A., Rodríguez-Romero A., Antequera Ramos M. et al.* Comparative analysis of two Weight-of-Evidence methodologies for integrated sediment quality assessment // *Chemosphere*. 2015. V. 120. P. 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.06.043>
174. *Klimisch H.J., Andreae M., Tillmann U.* A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1997. V. 25. № 1. P. 1–5. <https://doi.org/10.1006/rtph.1996.1076>
175. *Schneider K., Schwarz M., Burkholder I. et al.* ‘ToxR-Tool’, a new tool to assess the reliability of toxicological data // *Toxicol. Lett.* 2009. V. 189. № 2. P. 138–144. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.05.013>
176. *Adami H.O., Berry S.C., Breckenridge C.B. et al.* Toxicology and epidemiology: improving the science with a framework for combining toxicological and epidemiological evidence to establish causal inference // *Toxicol. Sci.* 2011. V. 122. № 2. P. 223–234. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr113>
177. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Evidence-Based Review System for the Scientific Evaluation of Health Claims Final. Washington, DC: U.S. Food and Drug Administration, 2009.
178. *Howick J.* The Philosophy of Evidence-Based Medicine. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011. 248 p.
179. *Menzie C., Henning M.H., Cura J. et al.* Special report of the Massachusetts Weight-of-Evidence Workgroup: a Weight-of-Evidence approach for evaluating ecological risks // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 1996. V. 2. P. 277–304. <https://doi.org/10.1080/10807039609383609>
180. *Rhomberg L.* Hypothesis-Based Weight of Evidence: An Approach to Assessing Causation and its Application to Regulatory Toxicology // *Risk Anal.* 2015. V. 35. № 6. P. 1114–1124. <https://doi.org/10.1111/risa.12206>
181. *Bailey L.A., Nascarella M.A., Kerper L.E., Rhomberg L.R.* Hypothesis-based Weight-of-Evidence evaluation and risk assessment for naphthalene carcinogenesis // *Crit. Rev. Toxicol.* 2016. V. 46. № 1. P. 1–42. <https://doi.org/10.3109/10408444.2015.1061477>
182. *Van Bilsen J.H., Ronsmans S., Crevel R.W. et al.* Evaluation of scientific criteria for identifying allergenic

- foods of public health importance // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2011. V. 60. № 3. P. 281–289.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.08.024>
183. INCa (Institut National du Cancer). Nutrition et prévention primaire des cancers: actualisation des données. Boulogne-Billancourt, France: Institut national du cancer, 2015. 8 p.
<http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Nutrition-et-prevention-primaire-des-cancers-actualisation-des-donnees> (address data 29.03.2021).
184. *Hristozov D.R., Gottardo S., Cinelli M. et al.* Application of a quantitative Weight of Evidence approach for ranking and prioritising occupational exposure scenarios for titanium dioxide and carbon nanomaterials // Nanotoxicology. 2014. V. 8. № 2. P. 117–131.
<https://doi.org/10.3109/17435390.2012.760013>
185. *Linkov I., Loney D., Cormier S. et al.* Weight-of-Evidence evaluation in environmental assessment: review of qualitative and quantitative approaches // Sci. Total Environ. 2009. V. 407. № 19. P. 5199–5205.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.05.004>
186. USEPA 1997. Rules of thumb for super fund remedy selection. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 1997.
187. USEPA 2003. A Summary of General Assessment Factors for Evaluating the Quality of Scientific and Technical Information. EPA 100/B-03/001. Washington, DC: Risk Assessment Forum. National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency, 2003. 18 p.
188. *Kelly M., Morgan A., Ellis S. et al.* Evidence based public health: A review of the experience of the National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) of developing public health guidance in England // Soc. Sci. Med. 2010. V. 71. № 6. P. 1056–1062.
<https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2010.06.032>
189. National Research Council (NRC). Review of EPA's Integrated Risk Information System (IRIS) Process. Washington, DC: The National Academies Press, 2014. 2 p.
190. *Rooney A.A., Boyles A.L., Wolfe M.S. et al.* Systematic review and evidence integration for literature-based environmental health science assessments // Environ. Health Perspect. 2014. V. 122. № 7. P. 711–718.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1307972>
191. OHAT 2015. Handbook for Conducting a Literature-Based Health Assessment Using OHAT Approach for Systematic Review and Evidence Integration. Office of Health Assessment and Translation (OHAT). Division of the National Toxicology Program. National Institute of Environmental Health Sciences. OHAT, 2015. 94 p.
192. SCENIHR 2012 (Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks). Memorandum on the use of the scientific literature for human health risk assessment purposes – Weighing of Evidence and expression of uncertainty. Brussels: European Union, 2012. 46 p.
193. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions / Eds J.P.T. Higgins, S. Green. Cochrane Book Series. Chichester: The Cochrane Collaboration and John Wiley & Sons Ltd., 2008. 649 p.
194. EFSA (European Food Safety Agency). Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making // EFSA J. 2010. V. 8. № 6. Article 1637. 90 p.
<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1637>
195. *Viswanathan M., Ansari M.T., Berkman N.D. et al.* Assessing the Risk of Bias of Individual Studies in Systematic Reviews of Health Care Interventions. Agency for Healthcare Research and Quality Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews. AHRQ Publication No. 12-EHC047-EF, 2012. 33 p.
196. *Woodruff T.J., Sutton P.* Navigation Guide Work Group. An evidence-based medicine methodology to bridge the gap between clinical and environmental health sciences // Health Aff. (Millwood). 2011. V. 30. № 5. P. 931–937.
<https://doi.org/10.1377/hlthaff.2010.1219>
197. *Woodruff T.J., Sutton P.* The Navigation Guide systematic review methodology: a rigorous and transparent method for translating environmental health science into better health outcomes // Environ. Health Perspect. 2014. V. 122. № 10. P. 1007–1014.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1307175>
198. WCRF/AICR (World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Ovarian Cancer. Report. 2014. Continuous Update Project (CUP), 2014. 28 p.
199. WCRF/AICR (World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research). Diet, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Ovarian Cancer. Report 2014 revised 2018. Continuous Update Project (CUP), 2018. 32 p.
200. *Golan D., Linn S.* From statistical association to scientific causality // Harefuah. 2015. V. 154. № 6. P. 389–393, 403. (In Hebrew.)
201. *Joellenbeck L.M., Landrigan P.J., Larson E.L.* Gulf War Veterans' illnesses: a case study in causal inference // Environ. Res. 1998. V. 79. № 2. P. 71–81.
<https://doi.org/10.1006/enrs.1998.3873>
202. *McFarlane A.C.* Epidemiological evidence about the relationship between PTSD and alcohol abuse: the nature of the association // Addict Behav. 1998. V. 23. № 6. P. 813–825.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4603\(98\)00098-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4603(98)00098-7)
203. *Rothman K.J.* Causes // Am. J. Epidemiol. 1976. V. 104. № 6. P. 587–592.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112335>
204. *Davey Smith G.* Post-modern epidemiology: when methods meet matter // Am. J. Epidemiol. 2019. V. 188. № 8. P. 1410–1419.
<https://doi.org/10.1093/aje/kwz064>

205. *Moulder J.E., Foster K.R.* Biological effects of power-frequency fields as they relate to carcinogenesis // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1995. V. 209. № 4. P. 309–324.
https://doi.org/10.3181/00379727-209-43905a
206. *Maslanyj M., Lightfoot T., Schuz J. et al.* A precautionary public health protection strategy for the possible risk of childhood leukaemia from exposure to power frequency magnetic fields // BMC Public Health. 2010. V. 10. Art. 673. 10 p.
https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-673
207. *Repacholi M., Lerchl A., Roosli M. et al.* Systematic review of wireless phone use and brain cancer and other head tumors // Bioelectromagnetics. 2012. V. 33. № 3. P. 187–206.
https://doi.org/10.1002/bem.20716
208. *Hardell L., Carlberg M.* Using the Hill viewpoints from 1965 for evaluating strengths of evidence of the risk for brain tumors associated with use of mobile and cordless phones // Rev. Environ. Health. 2013. V. 28. № 2–3. P. 97–106.
https://doi.org/10.1515/reveh-2013-0006
209. *Jorgensen T.J.* Strange Glow. The Story of Radiation. Princeton and Oxford: Princeton University Press, 2016. 490 p.
210. *Ulsh B.A.* The new radiobiology: returning to our roots // Dose Response. 2012. V. 10. № 4. P. 593–609.
https://doi.org/10.2203/dose-response.12-021
211. *Cardarelli J.J., Ulsh B.A.* It is time to move beyond the Linear No-Threshold Theory for low-dose radiation protection // Dose Response. 2018. V. 16. № 3. P. 1–24.
https://doi.org/10.1177/1559325818779651
212. *Gilbert E.S., Little M.P., Preston D.L., Stram D.O.* Issues in interpreting epidemiologic studies of populations exposed to low-dose, high-energy photon radiation // J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 2020. V. 2020. № 56. P. 176–187.
https://doi.org/10.1093/jncimonographs/igaa004
213. *Котеров А.Н., Жаркова Г.П., Бирюков А.П.* Тандем радиационной эпидемиологии и радиобиологии для практики радиационной защиты // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2010. Т. 55. № 4. С. 55–84. [*Koterov A.N., Zharkova G.P., Biryukov A.P.* Tandem of radiation epidemiology and radiobiology for practice and radiation protection // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost ('Medical Radiology and Radiation Safety'; Moscow). 2010. V. 55. № 5. P. 48–73. (In Engl.)].
214. Epidemiology using for radiation protection // Int. J. Low Radiation. 2010. V. 7. № 6. P. 473–499.
https://doi.org/10.1504/IJLR.2010.037670
215. *Котеров А.Н.* Основы молекулярной и клеточной радиобиологии // Ильин Л.А., Рождественский Л.М., Котеров А.Н., Борисов Н.М. Актуальная радиобиология: Курс лекций. Высшая школа физики / Ред. коллегия серии: В.П. Смирнов (пред.) и др. Вып. 4. М.: Изд. дом МЭИ, 2015. С. 53–132. [*Koterov A.N.* Fundamentals of Molecular and Cellular Radiobiology // *Ilyin L.A., Rozhdestvensky L.M., Koterov A.N., Borisov N.M.* Actual Radiobiology: a Course of Lectures. High School of Physics / Ed. Board Series by V.P. Smirnov (prev.) et al. Issue 4. М.: Publishing House MEI, 2015. P. 53–132. (In Russ.)]
216. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П., Самойлов А.С.* Вопрос о наступлении “Новой эры” в эпидемиологии малых доз радиации (обзор) // Саратовский науч.-мед. журн. 2016. Т. 12. № 4. С. 654–662. [*Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P., Samoilov A.S.* The question of a ‘New Era in the Low Dose Radiation Epidemiology’ approach (review) // Saratov J. Med. Sci. Res. 2016. V. 12. № 4. P. 654–662. (In Rus. Engl. abstr.)]
217. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П., Уйба В.В.* Риск рака щитовидной железы после воздействия ¹³¹I: объединенный анализ экспериментальных и эпидемиологических данных за семь десятилетий. Сообщение 1. Актуальность проблемы и постановка задач для цикла исследований // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2016. Т. 61. № 6. С. 25–49. [*Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P., Uyba V.V.* Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I: combined analysis of experimental and epidemiological data over seven decades. Part 1. Actual problems and statement of tasks for series of researches // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost ('Medical Radiology and Radiation Safety'; Moscow). 2016. V. 61. № 6. P. 25–49. (In Russ. Engl. abstr.)]
218. *Иванов Е.П.* Эффекты малых доз. Учебная программа для специальности 1-31 05 03 “Химия высоких энергий”. БГУ, 2016. 23 с. [*Ivanov E.P.* Low dose effects. Curriculum for specialty 1-31 05 03 “Chemistry of high energies”. Belarusian State University, 2016. 23 p. (In Russ.)] https://elib.bsu.by (address data 03.04.2021).
219. *Shimonovich M., Thomson H., Pearce A., Katikireddi V.* OP115 Improving the assessment of causality in population health: should Bradford Hill be revisited to incorporate developments in causal inference? Thesis of presentation // J. Epidemiol. Commun. Health. 2019. V. 73. Suppl 1. P. A54. DOI: 10.1136/jech-2019-SSMabstracts.114.
220. *Shimonovich M., Pearce A., Thomson H. et al.* Assessing causality in epidemiology: revisiting Bradford Hill to incorporate developments in causal thinking // Eur. J. Epidemiol. 2020. Dec 16. 15 p.
https://doi.org/10.1007/s10654-020-00703-7
221. *Geneletti S., Gallo V., Porta M. et al.* Assessing causal relationships in genomics: From Bradford-Hill criteria to complex gene-environment interactions and directed acyclic graphs // Emerg. Themes Epidemiol. 2011. V. 8. № 1. Article 5. 18 p.
https://doi.org/10.1186/1742-7622-8-5
222. *Кондратов А.М.* Динозавра ищите в глубинах. Л.: Гидрометеоздат, 1985. 45 с. [*Kondratov A.M.* Look for the dinosaur in the depths. Leningrad: Gidrometeoizdat, 1985. 45 p. (In Russian.)]

Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 4, Part 3: Breadth of the Use of Criteria in Different Disciplines and Different Organizations

A. N. Koterov^{a,#}

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

[#] *E-mail: govori1ga@inbox.ru*

Part 3 of Report 4 is the final publication within a cycle of reviews (12 in total) on methods of establishing causality in observational disciplines, on Hill's and other authors' or organizations' causality criteria, about the history of the formation of criteria, their application in various disciplines, including radiation, about its limitations and criticism.

The presented article examines the breadth of the use of the method for assessing the effect causality based on causal criteria ('Hill's criteria'). It was found that the application of this approach, originally developed for epidemiology, is not limited to the framework of only natural sciences: Hill's criteria are also used in sociology and economics, in jurisprudence and forensic science, in psychiatry, climatology, psychology, etc. Many epidemiologies (15 types) provide for the mandatory application of causal criteria, in most cases called the 'Hill criteria'. It was also revealed the widespread inclusion of Hill's criteria in assessing the effect causality by various international and internationally respected organizations: WHO, IARC, UNSCEAR, BEIR, NCRP, USEPA (U.S. EPA), etc.

The significant contribution of Hill's criteria to most of the well-known modern methodologies for assessing the 'Weight of Evidence' (WoE) in epidemiology and evidence-based medicine is shown, as well as the overlap of this approach with other, more recent methodologies for determining causality: K.J. Rothman sufficient component causal model (SSC model), acyclic causal graph model (DAG model) and other methods. Examples of consideration/use of Hill's criteria in the radiation disciplines, including radiation epidemiology, radiation hygiene and radiation safety, are presented.

The conclusion is made about the enduring actuality of the methodology based on the causal criteria including for assessing the radiation dependence of medico-biological effects.

Keywords: causal criteria, criteria of A.B. Hill, Epidemiologies, Weight of Evidence, WHO, IARC, UNSCEAR, BEIR, NCRP