

## МЕТОДОЛОГИЯ НАУЧНОГО ПОИСКА

УДК 167:61:573.01

### КРИТЕРИИ ПРИЧИННОСТИ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИНАХ: ИСТОРИЯ, СУЩНОСТЬ И РАДИАЦИОННЫЙ АСПЕКТ. СООБЩЕНИЕ 1. ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ, ПОНЯТИЕ О ПРИЧИНАХ И ПРИЧИННОСТИ, ЛОЖНЫЕ АССОЦИИ

© 2019 г. А. Н. Котеров\*

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

\* E-mail: [govorilga@inbox.ru](mailto:govorilga@inbox.ru)

Поступила в редакцию 11.04.2018 г.

В Сообщении 1 обзора из трех частей рассмотрены концептуальная постановка и актуальность проблемы, связанные, в том числе, со слабым проникновением специфических методологий доказательства причинной обусловленности в экспериментальные и описательные дисциплины, исследующие последствия воздействия радиационного фактора на живые организмы. Представлены философские и научные понятия, необходимые для уяснения смысла, сущности и возможности практического применения критериев (правил, принципов) установления истинности ассоциаций, выявляемых в медико-биологических дисциплинах. Обнаружено пять типов определений причин и причинности, от простейшего толкового (“по действию”) до сложных комплексных, как для детерминированных, так и для стохастических эффектов (необходимые и достаточные причины, компонентные причины, вероятностные причины и причины “от противного” — контрафактические). Истоки многих из названных дефиниций уходят в положения известных философов (в основном Д. Юма). Представлена подборка положений, раскрывающих научные, практические и социальные цели как эпидемиологии, так и иных исследований причинности, важных для человеческой жизни и деятельности. Эти цели в первую очередь связаны с доказательствами истинности выявляемых зависимостей эффектов от агентов и воздействий, но способы их достижения могут основываться на разных правилах и этических основах, исходя из задач — научных или социальных. Во втором случае используется так называемый “предупредительный принцип”, и нормы исследований, выработанные для применения в научном сообществе, упрощаются, во многом замещаясь одним — предотвращением или хотя бы уменьшением рисков, даже если реальность последних не имеет строгих научных доказательств. Приведены примеры ложных, но статистически значимых ассоциаций из различных медико-биологических и общественно-социальных сфер (включая оценки последствий радиационных воздействий), обусловленных вмешивающимися факторами. Эти примеры свидетельствуют о необходимости использования стандартизированных критериев оценки истинности причинных связей.

**Ключевые слова:** философия естественнонаучных дисциплин, медико-биологические дисциплины, причины эффектов, причинность, вмешивающиеся факторы

DOI: 10.1134/S0869803119010065

Сущность медико-биологической концепции причинности не слишком известна и редко рассматривается в экспериментальных и описательных дисциплинах, связанных с воздействием ионизирующего и неионизирующего излучения (радиационная биофизика, радиобиология, радиационная медицина, радиационная эпидемиология, радиационная гигиена и др.). Об этом свидетельствует, помимо длительного опыта автора настоящей работы, также материал объемных отечественных профильных пособий по перечисленным радиационным дисциплинам. Следует отметить и малое число источников, выявляемых через PubMed на конкретно-тематические соче-

тания ключевых слов (например ‘Bradford-Hill criteria&radiation’ или ‘Hill’s criteria&radiation’). Выходит так, что в областях, которые могут оказывать кардинальное влияние даже на само существование общества (в связи с распространением радиационного фактора в мирное и, вполне вероятно, в военное время), основная эпидемиологическая концепция причинности и критериев истинности статистических ассоциаций остается мало востребованной. Более того, судя по всему, — мало известной большинству исследователей (по крайней мере, в России).

В представленном обзоре, состоящем из трех сообщений, сделана попытка восполнить указан-

ный пробел. В Сообщении 1 рассмотрена общая концепция, обусловившая постановку проблемы, известные философские и научные определения причин и причинности, научные и социальные цели исследований, а также даны примеры ложных ассоциаций, обусловленных эффектом вмешивающихся (confound) факторов.

### КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМЫ

Конечная цель и описательных, и экспериментальных естественнонаучных дисциплин заключается в подтверждении существования тех или иных событий и/или в установлении связи с вызвавшими их причинами [1, 2]. Согласно философии наук этого плана, задача биомедицинских направлений – выявление причин таких явлений (случаев), как болезнь [2], или же, в общем смысле, связанных со здоровьем состояний либо событий в популяциях [3, 4]. Принцип причинности по житейским понятиям представляется очевидным; он являлся основой первых шагов науки (*de nihilo nihil* – “из ничего ничто и не происходит”) [5]<sup>1</sup> (список примечаний идет после основного текста).

Но что такое событие (event), или же случай (case)? Казалось бы, вопрос странный, и он практически не рассматривается в литературе о причинности медико-биологических эффектов (‘health effects’). Согласно толковому словарю, “событие” или “случай” – это то, что произошло, случилось, это факт [6]. Попробуем представить себе разные события в медицине и биологии. С одной стороны, событием и фактом будет, к примеру, случай инфекционного заболевания или лучевого ожога у конкретного индивидуума, подвергавшегося соответствующей экспозиции. Случаем будет и некое изменение на молекулярном/клеточном уровне, если величина воздействия превысит тот или иной порог. Иными словами, случай здесь – это то, что произошло с конкретным и дискретным биологическим объектом. С другой стороны, если взять популяцию людей, подвергавшихся воздействию, к примеру, радиации либо химических агентов в значительных дозах, то можно будет наблюдать учащение случаев рака, но при этом – совсем не обязательно возникновение их у конкретных индивидуумов [2–5]. Можно облучить также культуру клеток в очень большой дозе, наблюдать гибель их большинства, но все равно останутся отдельные клетки, которые выживут из-за взаимозакранирования и прочих непредсказуемых эффектов [7]. В результате, как и с популяцией людей, никогда нельзя будет точно сказать, какие клетки погибли, а какие – выживут. Событие ли это, равнозначное названным выше? Раз оно не обязательно случается с наблюдаемым единичным объектом *при любых услови-*

ях? Вероятно, да, поскольку оно тоже представляет собой факт – следствие уже стохастического эффекта. Причины же тех и других событий могут оказаться имеющими разную природу. Согласно, скажем, [8] – как детерминированную, так и вероятностную (допускается и случайность).

Возникает и другой закономерный вопрос: что можно назвать причиной события? Вновь представляется, что с обыденной точки зрения здесь все ясно и, одновременно, ничего не ясно. Согласно упомянутому толковому словарю, “причина – это явление, вызывающее, обуславливающее возникновение другого явления” [6]. В [9] отмечается со ссылкой на [10], что “большинству исследователей будет трудно определить причину не круговым способом: причинами являются условия и события, которые создают эффекты, а эффекты – это условия и события, вызванные причинами”<sup>2</sup>.

В прежние столетия известные философы попытались, тем не менее, определить причину и причинность более точно [2, 5, 11]. Результаты не оказались однозначными (подробнее ниже). Специальное исследование 2001 г. [8] источников с дефинициями, начиная с 1966 г., продемонстрировало, во-первых, что термин “причинность” (‘causality’) появился как рубрифицированный (MeSH term) в PubMed только в 1990 г. (хотя аналогичный термин ‘causation’ (причинная связь) можно найти в научных источниках уже 19 в. [12]). Во-вторых, что существует целых пять категорий причинности [5, 8] (рассмотрены ниже). Однако, как указывается в [5], одних только определений, обнаруженных в литературе, оказывается недостаточно, чтобы обеспечить основу для понимания причин патологии. В донные программы (к примеру, [2, 4, 5, 10, 12]) публикации по критериям причинности, изданной в 1965 г., ее автор, английский статистик сэр Остин Бредфорд Хилл (Austin Bradford Hill; 1897–1991) сразу указывал: “У меня нет ни желания, ни умения, чтобы начать философское обсуждение понятия “причинность”” [13]<sup>3</sup>.

Другой основатель принципов установления причинности, Мервин Сассер (Mervin Wilfred Susser; 1921–2014; США)<sup>4</sup>, в своей исходной монографии 1973 г. [17] определил причину как “...любой фактор, будь то событие, характеристика или другая определяемая сущность, действующий до тех пор, пока он приводит к изменениям в лучшую или худшую сторону в состоянии здоровья” (цитировано по [9])<sup>5</sup>. Позже, к 1991 г. [11], М. Susser переосмыслил определение причины в прагматическом смысле как просто “...нечто, что имеет [последующее] значение”<sup>6</sup>. Таким образом, все вернулось на уровень толкового словаря.

Следующий вопрос: всегда ли ясно, где причина, а где – следствие? Всегда ли очевидно, “что

было раньше — курица или яйцо?”. На первый взгляд это просто софизм, но ситуация меняется, если обратиться к феномену “обратной причинности” (‘reverse causation’) [18]. Когда явление, представляющееся следствием некой причины, на самом деле связано не с ней, а с *собственными* предшествующими истоками, ту “причину” и обусловившими (это определение наше)<sup>7</sup>. Хотя примеров достаточно, актуальны для нас, понятно, те, которые связаны с радиационным фактором. Более десятка эпидемиологических исследований, проведенных за последние 5–6 лет, продемонстрировали учащение риска раков и/или лейкозов после компьютерной томографии (СТ; перечень источников см. в [19, 20]). Но анализ конкретики, проведенный основным (по всей видимости) радиационным эпидемиологом США Джоном Бойсом-Младшим (John Boice, Jr), позволил сделать вывод о ведущей роли вмешивающегося фактора (confound) “обратной причинности”. СТ чаще проводили тем, у кого и подозревали возможность злокачественных новообразований [19]. Это мнение разделяется также НКДАР ООН [21, 22]. Равным образом, случаи рака щитовидной железы после терапевтических воздействий радиойода связывают не с лучевым фактором, а с теми исходными нераковыми патологиями, которые указанную терапию и обусловили (поскольку гипертиреозидные состояния, доброкачественные новообразования и пр. увеличивают риск рака щитовидной железы) (см., к примеру, в [23]).

Наконец, как, по-возможности строго, научно, уже не определить, а доказать, что нечто (событие, фактор, воздействие) явилось причиной того или иного явления, важного в биологическом, эпидемиологическом, медицинском, экологическом или социальном планах [2, 5, 8–11]? Обыденно-научное представление подразумевает, что следует выявить ассоциацию, установить величину и статистическую значимость корреляции, а также показать наличие зависимости доза–эффект (редко больше). Мир как экспериментальной биологии и медицины, так и описательно-статистической эпидемиологии (вкуче с социологией, вносящей свой вклад в эпидемиологию [2, 9, 11, 17]) — это мир ассоциаций и корреляций; ими, нередко как последним словом доказательности, наполнены научные журналы. Данный момент касается как молекулярных дисциплин, так и популяционных исследований. Вряд ли будет ошибкой сказать, что подавляющая часть исследователей в области медико-биологических эффектов различных воздействий (включая радиацию) именно так и представляет себе научные доказательства причинности. И это касается не только России и стран ближнего зарубежья, но и значительной части остального мира, что показали, в частности, массовые алармистские выводы, основанные только на выявленных

ассоциациях в период после аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС) [24, 25].

Между тем ассоциация не означает обязательную “каузацию” (причинность) [13], и стихийное понятие об этом есть у каждого, но оно нередко отказывает, когда речь идет о научных исследованиях. Солнце встает не от того, что запел петух. Частота смертей от утопления [26, 27] или от убийств [28] никак не связана с уровнем потребления мороженого, какими бы строгими, статистически значимыми и отчетливыми не были бы корреляции, вкуче, возможно, даже с наличием “дозовой зависимости” [26–28]. Мужской пол не определяет смертность от рака легкого, какие бы статистические данные об этом не свидетельствовали бы [5, 29]<sup>8</sup>. И подобных ассоциаций можно назвать не один десяток (целый ряд рассмотрен ниже).

Помимо философов [2, 5, 11], исследователи в области медико-биологических эффектов вполне осознавали указанную проблему с достаточно давнего времени (вспомним про установление “причинной связи” в цитированной выше публикации 19 в. [12]). Появился набор простых критериев установления причинности особо значимых в тот период инфекционных заболеваний (критерии или постулаты Генле–Коха; F.G. Jacob Henle, R. Koch, 1877, 1882), которые оказались не абсолютными [2, 9, 16, 32–34]. Что же касается неинфекционных патологий, в особенности индуцируемых стохастически, то столетия развития медицины и биологии проходили здесь вслепую: общепринятые подходы к установлению истинности ассоциаций отсутствовали вплоть до 1950-х — начала 1960-х гг., когда, наконец, были получены весомые доказательства хотя бы вреда курения.

Догадки о возможности табака приводить к раку легкого появились в конце 19 в.; в 1912 г. они оформились в конкретное предположение о курящих (Isaac Adler; США), укрепившееся в 1920-е–1940-е гг., когда и были проведены первые доказательные работы методом “случай–контроль”, хотя еще и несовершенные (1939 г. и 1943 г.; Германия). К началу 1960-х гг. все сомнения отпали: накопились уже десятки ретроспективных и проспективных исследований по всему миру [35]<sup>9</sup>. И вот пришло осознание необходимости в неких правилах, критериях, или в каких-то руководящих принципах, с помощью которых можно было бы подтверждать истинность и правдоподобие выявляемых ассоциаций для неинфекционных патологий. В 1950-х гг. ряд авторов сформулировали отдельные принципы-критерии [11]<sup>10</sup>; пять из них были включены в программный доклад Surgeon General (Главного врача [33]) США с сопутствующим документом 1964 г. о последствиях курения [43]<sup>11</sup>. Затем, в 1965 г., появилась уже упоминавшаяся краткая программная публикация

А.В. Hill [13], где критериев стало девять (известные “критерии Хилла” или “критерии Бредфорда–Хилла” [2, 5, 11, 15, 16, 29, 32–34, 36–42, 44–46]). Эти критерии (или “руководящие принципы”) намечено разобрать в следующих сообщениях, здесь же скажем только, что самим Хиллом был добавлен только один критерий, а остальные можно найти и у более ранних авторов.

В 1973 г. вышла названная выше первая *монография* по критериям причинности [17], автор которой, М. Susser, по его словам [11], разрабатывал их независимо. А в 1976 г. увидел свет исчерпывающий комплекс из 10 критериев (позднее их стали называть “постулатами” [15, 16]) причинности для патологий *всех* типов (‘unified concept’ [34]). Данные постулаты были сформулированы Альфредом Эвансом (Alfred Spring Evans; 1917–1996; США) [34, 45].

С тех пор, как сказано в [9], “эти руководящие принципы породили талмудическую литературу по их природе, логике и применению”<sup>12</sup>. Наше исследование вполне подтвердило данное высказывание. Даже в русскоязычной литературе, переводной и оригинальной (к примеру, [32, 33]), и, относительно массово, в Рунете, можно найти источники с перечислением указанных критериев (но без особого анализа, т.е. — не “талмудически”). За прошедшие с 1960-х гг. десятилетия ясность использования критериев несколько померкла в связи с попытками узкой регламентации и конкретизации различных понятий, а также с иной раз схоластической критикой частных вопросов и т.п. (к примеру, [2, 5, 9–11, 17, 29, 34, 36, 38–40, 44–46]).

В то же время очевидно, что исследования в области медико-биологических проблем, будь то радиационные воздействия на любом уровне, или же воздействия иных факторов, без учета принципов причинности — это исследование практически вслепую. Молекулярный радиобиолог выявляет некие эффекты и ассоциации и полагает, что он получил доказательства, важные и для медицины. Исследователь воздействий *in vitro*, ставя эксперименты, также расценивает их как доказательные и распространяет на здоровье человека, редко задумываясь о заведомой аномальности почти любых длительно поддерживаемых клеточных культур<sup>13</sup>. Но каковы возможности переноса выявленных закономерностей даже от животных на человека, не говоря уже про опыты на молекулярно-клеточном уровне? [47]<sup>14</sup>. Специалист в области клинической медицины вновь считает собственные наблюдения окончательными и подходящими для практики, но есть ли в его распоряжении достаточная выборка и адекватные “контроли”, чтобы делать выводы об истинной причине обнаруженных связей? Наконец, эпидемиолог, глядя на них всех сверху, полагает, что

только в его области можно получить данные для расчета рисков [8, 11, 17, 45] и использования в рамках, скажем, радиационной безопасности [50, 51]. Однако с формальной позиции эпидемиолог выявляет только ассоциации, подобные названной выше связи между потреблением мороженого и смертностью от утоплений или убийств.

На каких уровнях доказательства причинности находится деятельность перечисленных специалистов? Нужны ли они все и могут ли заменять здесь один другого? В свое время мы попытались осветить этот вопрос [50, 51], хотя и не в полном виде. В российской научной сфере, изучающей последствия воздействия радиационного фактора, понятие о критериях причинности и о принципах доказательности, по всем признакам, продолжает практически отсутствовать. Оно отсутствует, судя по всему, и в иных околomedических сферах России, несмотря на то, что критерии Хилла [13] и соответствующие разработки К. Ротмана (К. Rothman; США) [10, 44] разобраны в учебнике по эпидемиологии (2006) [33] и широко представлены в Рунете<sup>15</sup>.

Объять в одном обзоре, даже состоящем из трех сообщений, всю имеющуюся литературу в рамках названной темы за последние более чем полвека не представляется возможным. Но основные источники (включая большинство базовых оригиналов) и, главное, выработанные за указанный срок положения, вместе с кардинальными моментами исторического и критического плана, нашим исследованием оказались, как мы надеемся, охвачены. Представленный цикл сообщений имеет задачей воспроизвести основные положения и значимые этапы при становлении принципов причинности эффектов, их суть, ограничения, а также возможность и широту применения. И хотя фактическая часть (примеры) нередко лежит в радиационной области, концептуальная важность информации выходит далеко за ее границы.

## ИСТОРИКО-ФИЛОСОФСКИЕ ОСНОВЫ ПОНЯТИЯ О ПРИЧИНАХ И ПРИЧИННОСТИ

Как само понятие “причинность”, так и разработанные критерии (принципы) установления причинных связей в медико-биологических дисциплинах, уходят истоками в философские разработки прошлых веков. Поэтому почти во всех соответствующих источниках, рассматривающих теорию причинности, изложение включает упоминание и даже рассмотрение положений ряда философов (табл. 1).

Из табл. 1 следует<sup>24</sup>, что в концепцию причинности в области медико-биологических дисциплин наибольший вклад внесли идеи субъективного идеалиста, агностика Д. Юма, на положениях

которого когда-то был основан эмпириокритицизм Э. Маха и Р. Авенариуса [71]<sup>25</sup>. Д. Юм упоминается в 17 из 22 профильных источников (табл. 1). Второе место занимает более склонный к признанию реальности, в том числе на основе опыта, Дж. С. Милль (семь из 22 источников).

В целом при ознакомлении с философской и естественнонаучной литературой о причинности создается впечатление полного доминирования идей Дэвида Юма, которые отличаются прямо невиданной широтой охвата на все эпохи [59]. Те или иные положения Д. Юма разбираются почти в каждом профильном источнике.

На первый взгляд представляется, что сходство с положениями субъективного идеалиста, к тому же отрицающего всякую реальность в природе причинно-следственных связей, не слишком удачная позиция при разработке научных правил установления именно подобных связей. Но, как и в пока еще памятном многим развитии диалектического материализма на основе, в том числе, идеалистических положений Гегеля, дело и здесь сладилось [38].

У нас, равно как когда-то у сэра Остина Б. Хилла в 1965 г. [3] (см. в предыдущем разделе), нет не только “желания или умения”, но и достаточного места в данном обзоре для углубленного историко-философского обсуждения понятия “причинность”. К тому же, как отмечается в [8], философы и эпидемиологи имеют разные объекты исследования. В то время как философы разрабатывают общие принципы причинности, ища определения, эпидемиологи, как правило, интересуются конкретными примерами причинно-следственных связей, выстраивая каузальные модели [8].

Поэтому предлагается ограничиться информацией на указанную тему, представленной в табл. 1, а соответствующие “Правила Юма” и другие уместные моменты из философских идей будут изложены далее, применительно к современным критериям (Сообщение 2). Здесь же мы рассмотрим только основные публикации, в которых анализируется понятие “причинность” в естественнонаучных дисциплинах.

### ПОНЯТИЯ О ПРИЧИННОСТИ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ДИСЦИПЛИНАХ

Предваряя раздел, нельзя не упомянуть утверждения типа: “Физика и химия полностью отказались от концепций причины и следствия. Данные термины больше не используются в этих науках [с конца 19 века]” [5]. Такое положение дел сложилось в связи с введением квантовой теории, что привело для физики к принятию индетерми-

низма и к отказу от классических понятий причины и следствия [72, 73].

Но, хотя известный статистик Карл Пирсон (Karl Pearson; 1857–1936) еще в 1892 г. отверг понятие причинности как “тайный фетиш” [73] (цитировано по [72]), для медицины и биологии ситуация остается несколько иной. Так, в 1934 г. не менее известный статистик Роберт Фишер (R. Fisher; 1890–1962) отмечал, что неопределенность не должна быть несовместимой с причинностью; просто действие (причина) влияет на соответствующие вероятности “как если бы оно предопределяло некоторые из них, исключая другие” (цитировано по [72]).

Как уже указывалось в предыдущем разделе, в медико-биологических и, конкретно, в эпидемиологических источниках отсутствует единая формулировка понятий “причина” и “причинность”. В исследовании Parascandola M., Weed D.L., 2001 [8] был проведен обзор литературы с целью выявления и систематизации используемых определений. Оказалось, что таковые укладываются в пять категорий, имеющих сильные и слабые стороны в зависимости от ситуации, области применения и вида эффектов (патологий). Отмечалось [8], что научное определение причинности должно, с одной стороны, позволять дифференцировать причинность от простой корреляции (ассоциации), а с другой стороны, не должно быть настолько узким, чтобы исключать из рассмотрения очевидные причинные явления. В работах Kundi M., 2006; 2007 [5, 29] указанные подходы из [8] были дополнены и подверглись обсуждению. Автор [5, 29] привел в своих публикациях данные из [8] с дополнениями и ремарками. В табл. 2 представлены объединенные сведения из [5, 8, 29].

В целом пять приведенных в табл. 2 категорий определения соответствуют основным подходам к причинности в философской литературе. Хотя эти определения и не являются взаимоисключающими, есть кардинальное различие между детерминистскими и вероятностными концепциями причинности, что может обусловить последствия при предпочтении одних определений другим. Так, если берется за основу философское детерминистское определение причинности, то в эпидемиологии только детерминистские модели будут признаны каузальными. Отсюда важно, чтобы эпидемиологи понимали практические последствия принятия конкретного типа определения причинности [8].

Все категории понятий не являются абсолютными и не отличаются полнотой, что видно из материала далее.

**Таблица 1.** Философы, положения которых о причинности/доказательствах причинности рассматриваются в современных медико-биологических источниках на тему\*

| Философ                                                         | Представляемое направление                                                                    | Краткие сведения о положениях по теме                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Профильные ссылки на тему с упоминаниями                    |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Аристотель (384 г. до н.э. — 322 г. до н.э.);<br>Древняя Греция | Создатель научной философии и физики [52]                                                     | Сформулировал “Четыре причины бытия”: 1) материальная (из чего состоят все предметы); 2) формальная, в которой форма проявляет себя, образуя сущность, субстанцию бытия; 3) действующая или производящая (то, что делает предмет); 4) целевая или конечная, отвечающая на вопросы “Почему?” и “Для чего?” [53, 54]                                                                                           | [53, 55]                                                    |
| Фрэнсис Бэкон (Francis Bacon; 1561–1626);<br>Англия             | Родоначальник эмпиризма и натурфилософии [52, 56]                                             | Разработка индуктивного метода в науке; эксперимент [52, 56]. “Дедуктивная логика не может быть прогностической без результатов индуктивного подхода” [57] <sup>16</sup>                                                                                                                                                                                                                                     | [33, 57]                                                    |
| Галилео Галилей (Galileo Galilei; 1564–1642);<br>Италия         | Создатель классической механики [52]                                                          | Утверждение, что “истинные причины” необходимы и достаточны для того, чтобы произвести определенный эффект. Истинные причины универсальны [58] <sup>17</sup>                                                                                                                                                                                                                                                 | [8, 11, 55, 58]                                             |
| Рене Декарт (Rene Descartes; 1596–1650);<br>Франция             | Создатель аналитической геометрии [52, 54]                                                    | Фундаменталист: метод сомнения, или методологический скептицизм. Рационализм: знание основывается на суждении (“Мыслю, следовательно, существую”) [52, 54]. Причинность — только вымышленная конструкция [55]                                                                                                                                                                                                | [55]                                                        |
| Джон Локк (John Locke; 1632–1704); Англия                       | Эмпиризм [52, 56]                                                                             | Популяризация индуктивных методов Ф. Бэкона; утверждение эмпиризма как основы научной философии. Положение, что знания основаны на данных субъективного смысла, которым эксперимент дает начало [57]                                                                                                                                                                                                         | [53, 55, 57]                                                |
| Исаак Ньютон (Isaac Newton; 1643–1727);<br>Англия               | Физик, математик, механик и астроном; философия естественных дисциплин [52, 56]               | Заменил причины и следствия функциональными отношениями; ввел положение о минимальной достаточной причине [5]                                                                                                                                                                                                                                                                                                | [5, 8]                                                      |
| Джордж Бёркли (George Berkeley; 1685–1753);<br>Ирландия         | Единомышленник эмпиристов. Теория восприятия [52, 54–56]                                      | Развивал тезис о том, что “бытие — это или то, что воспринимается, или тот, кто воспринимает” [54]. Причинность может быть только отношением — вымышленной ментальной конструкцией [55]                                                                                                                                                                                                                      | [55]                                                        |
| Дэвид (Давид) Юм (David Hume; 1711–1776); Шотландия             | Субъективный идеализм, агностицизм, эмпиризм [52, 56–61]                                      | Причинность — только регулярная ассоциация между двумя событиями, происходящими последовательно. Отрицание того, что причинность может быть доказана; положение о субъективности знания и ошибочности индуктивных рассуждений (индуктивная логика не может установить принципиальной связи между причиной и следствием). Формулировка “правил, или суждений о причинах” <sup>19</sup> [2, 11, 38, 44, 57–61] | [2, 5, 8, 9, 11, 14, 33, 37, 38, 40–42, 44, 53, 55, 56, 58] |
| Иммануил Кант (Immanuel Kant; 1724–1804); Германия              | Родоначальник немецкой классической философии [11, 52]; иногда причисляется к агностикам [60] | Считал вечной истиной физику Ньютона [5]. Пространство и время субъективны, но выступают как априорные, т.е. данные человеку до опыта, формы чувственного созерцания [60]. “Подразумевание принципа причинности из предположения, что он является одним из условий каждого опыта” [5]                                                                                                                        | [5, 11, 55]                                                 |

Таблица 1. Окончание

| Философ                                                                          | Представляемое направление                                                                   | Краткие сведения о положениях по теме                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Профильные ссылки на тему с упоминаниями |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Пьер-Симон Лаплас (Pierre-Simon de Laplace; 1749–1827); Франция                  | Математик, механик, физик и астроном [52, 54]                                                | Научный детерминизм: все в физическом мире можно объяснить с помощью законов механики. Концепция причинного объяснения эволюции и изменения больших систем (“лапласовский детерминизм”) [52, 54]                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | [55]                                     |
| Джон Стюарт Милль (John Stuart Mill; 1806–1873); Англия                          | Эмпирик, социолог, экономист, политический деятель [52, 54–57]                               | Развил логику причинности Юма [44, 53, 57]. Сформулировал пять индуктивных канонов для доказательства причинной связи наблюдаемых ассоциаций: каноны сходства, различия, объединенный канон сходства и различия, каноны остатков и сопутствующих изменений [11, 53, 62] <sup>20</sup>                                                                                                                                                                                                                        | [9, 11, 44, 53, 55, 57, 63]              |
| Эрнст Мах (Ernst Mach; 1838–1916); Австрия                                       | Позитивизм; субъективный идеализм; эмпириокритицизм [52, 56, 60]                             | “Ссылаясь на Д. Юма, указал на психологический характер понятия о причинности и отметил, что “в природе нет ни причины, ни эффекта”, и что эти понятия являются результатом экономической обработки восприятий человеческим разумом” [5] <sup>21</sup>                                                                                                                                                                                                                                                       | [5]                                      |
| Бертран Артур Уильям Рассел (Bertrand Arthur William Russell; 1872–1970); Англия | Философия науки, математик и общественный деятель. Неопозитивизм (“логический атомизм”) [52] | Отвергал понятие причинности [8]: “причинность — это пережиток ушедшего века, сохранившаяся, подобно монархии, только потому, что ошибочно предполагается, будто она не причинит никакого вреда” (Б. Рассел, 1959; цитировано по [2]) <sup>22</sup> . Опровергал с помощью опыта субъективное представление Д. Юма о мире; приписывал И. Канту подход, согласно которому априорное знание существует независимо от опыта. Показал, что связи также могут существовать независимо от опыта [11] <sup>23</sup> | [2, 8, 11]                               |
| Карл Раймунд Поппер (Karl Raimund Popper; 1902–1994); Австрия, Англия            | Современная философия естественных наук; дисциплины; критерии научности гипотез [52]         | Применение критерия фальсифицируемости гипотез К. Поппера в эпидемиологии [11, 64–67], в частности, при проверке значимости критериев причинности [11, 66]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | [11, 33, 36, 56, 66, 67]                 |

\* Подчеркнем, что в табл. 1 приведены упоминания и разбор положений философов *только* в эпидемиологических и медико-биологических источниках. Сам же философский вопрос о причинности в мире, понятно, шире, и его в той или иной степени касались практически все поколения мыслителей. К примеру, в доступной первой главе монографии “From Cause to Causation” (2002) [68] рассматривается история становления понятия о причинности, начиная с Древней Греции (Аристотель, стоики) и Средних Веков (Фома Аквинский). В обзоре нашли свое место положения Декарта, Гоббса, Спинозы и Лейбница, критическая философия Локка, соответствующие построения Ньютона, Юма, Канта и Милля. Автор [68] отмечает некое эволюционное развитие понятия о причинности.

### Причина “по действию”

Согласно Д. Юму, “причина — это когда за одним объектом (событием) следует другой, и когда все объекты, похожие на первый, сопровождаются объектами, аналогичными второму” (“сильная концепция”) [9, 40, 59, 61]. “Рабочее” определение М. Susser уже называлось выше [11]: “...нечто, что имеет [последующее] значение” (см. прим. 6). Таким образом, причина — это то, что производит, создает или творит что-то, либо приводит к чему-то. “Приводит к результату(ам)” [8].

В изложенном — онтологическое различие между причинными и не причинными ассоциациями. Нет, однако, ясности в отношении того, что же означает “производство” или “создание” (“production”). Получается, что причинность определяется в терминах другого столь же неуловимого понятия [8, 75]. Именно в связи с этим такие философы, как Д. Юм [2, 11, 38, 44, 57–59, 61] и Б. Рассел [2, 8, 11] отвергали понятие причинности. Ущербность указанного определения

**Таблица 2.** Определения понятия “причинность” (“causation”) в эпидемиологической литературе (по M. Parascandola, D.L. Weed, 2001 [8]; M. Kundi, 2006; 2007 [5, 29])<sup>26</sup>

| Категория определения по [8]                                                                  | Суть согласно [8]                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Суть согласно [5, 29]                                                                                                                             | Краткая критика [5, 29]                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| “По действию” (“production”)                                                                  | Причины — это условия, которые играют существенные роли в возникновении болезни                                                                                                                                                                                                                         | Причина — это то, что создает или творит эффект. Причиной является условие, при котором возникает эффект                                          | Тавтология: “создание” и “творение” являются синонимами “причинности”                                                                                                                      |
| “Необходимые причины” (“necessary causes”)                                                    | Необходимой причиной является условие, без которого эффект не может произойти                                                                                                                                                                                                                           | Причина — это условие, без которого не может произойти эффект                                                                                     | Только немногие заболевания могут иметь конкретную единственную причину                                                                                                                    |
| “Компонентные причины” (“sufficient-component cause”)*                                        | Достаточная причина гарантирует, что эффект будет иметь место, когда она присутствует. Компонентная причина* (sufficient-component cause) состоит из нескольких достаточных компонентов, ни один из которых по отдельности не является достаточным, но вместе взятые они составляют достаточную причину | Причина состоит из нескольких компонентов, ни один из которых не является достаточным сам по себе, но вместе взятые они должны привести к эффекту | Внедряет излишнюю сложность при построении дозовой зависимости, а также в случае взаимодействия компонентов                                                                                |
| “Вероятностная причина” (“probabilistic cause”)                                               | Вероятностная причина увеличивает вероятность возникновения эффекта. Не является ни необходимой, ни достаточной                                                                                                                                                                                         | Причиной является условие, которое увеличивает вероятность возникновения эффекта                                                                  | Не проводит различия между ассоциацией и каузацией                                                                                                                                         |
| “Определение причины от противного”; “контрафактическая причина”*** (“counterfactual causes”) | Контрафактическая причина влияет на эффект (или вероятность эффекта), когда она присутствует, по сравнению с ее отсутствием, тогда как все остальные условия остаются постоянными. Эта причина также не является ни необходимой, ни достаточной                                                         | Причиной является условие, при наличии которого имеется различие (вероятность различия) в эффекте                                                 | Является в строгом смысле недоказуемым, потому что существует только один мир, и никто не может наблюдать одно и то же событие дважды — с конкретным условием (“причиной”) и — без него*** |

\* Согласно пособию по эпидемиологии В.В. Власова от 2006 г. [33], перевод в указанных случаях выражается терминами “достаточный” и “компонентная причина”. Найти в русскоязычной медико-биологической литературе общепринятого аналога “Sufficient-component causes” не удалось.

\*\* Основной перевод взят из Словаря по эпидемиологии под редакцией J.M.A. Last (“counterfactual definition” — “определение от противного”) [15]. В известных англо-русских словарях подобного слова нет. В Интернете (в частности, в переводчике Google) есть соответствующий русскоязычный термин “контрафактивный”, но это, вероятно, современный сленг-калька. Мы же пользуемся словом “контрафактическая”, которое, по крайней мере, встречается в публикациях по истории и теории языка.

\*\*\* Данный момент получил схоластико-философское обсуждение не в одном источнике. Приведем здесь только самый простой пример: нельзя наблюдать одного и того же человека (“при прочих равных условиях”) и никогда не курившего, и курившего годами, чтобы сравнить и выявить эффект именно и только курения [8, 53].

была отмечена и в эпидемиологических источниках [8, 75].

#### *Необходимые и достаточные причины*

Необходимая причина — это условие, без которого эффект *не может* произойти, а достаточной причиной является условие, при котором эффект *должен* произойти [2, 5, 8, 10, 11, 29, 32, 33, 41, 44] (“достаточная причина — это причина, которая

*неизбежно* вызывает эффект” [10]). Отсюда выводятся четыре типа причинно-следственных связей:

- 1) необходимые и достаточные,
- 2) необходимые, но недостаточные,
- 3) достаточные, но не необходимые, и
- 4) ни необходимые, ни достаточные [2, 8, 33] (табл. 3 и рис. 1).

**Таблица 3.** Поясняющая схема четырех типов причинно-следственных связей (по материалам [33])

| Необходимая причина                                                 |           | Достаточная причина                                                       |           | Необходимая и достаточная причина                              |           | Компонентная причина                                                                                                                          |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| причина                                                             | следствие | причина                                                                   | следствие | причина                                                        | следствие | причина                                                                                                                                       | следствие |
| Нет                                                                 | Нет       | Нет                                                                       | Есть      | Нет                                                            | Нет       | Нет                                                                                                                                           | Есть      |
| Есть                                                                | Есть      | Есть                                                                      | Есть      | Есть                                                           | Есть      | Есть                                                                                                                                          | Нет       |
| Есть                                                                | Нет       | Есть                                                                      | Есть      | Есть                                                           | Есть      | причина 1<br>Есть<br>причина 1 +<br>причина 2 +<br>...                                                                                        | Есть      |
| Без причины следствие не бывает, хотя может не быть даже с причиной |           | Следствие есть всегда, когда есть причина, но может иметь место и без нее |           | Без причины следствие не наблюдается; с причиной — есть всегда |           | Причина 1 вызывает эффекты только при наличии дополнительной (комплементарной) причины (причин) 2, 3... Но для эффекта все они не обязательны |           |

Относительно того, какие типы причинно-следственных связей должны получать преимущество в эпидемиологии, велись и ведутся дискуссии, причем, согласно [8], есть мнение даже о том, что термин “причина” должен быть ограничен специфическими необходимыми условиями (истоки подобного подхода — микробная теория болезней). Отдельные авторы распространяли эти закономерности и на неинфекционные заболевания. Так, в публикации W.E. Stehbens, 1985 [78] утверждается, что у каждой патологии — своя конкретная, единственная причина, а мультипричинные модели просто указывают на пробелы в научном знании, на то, что искомая причина пока не раскрыта (некоторым подтверждением данного подхода является, к примеру, открытие в начале 1980-х гг. обусловленной инфекцией *Helicobacter pylori* этиологии язвы желудка [79]). В своей работе от 1996 г. B.G. Charlton отмечал, что эпидемиология, чтобы считаться научной дисциплиной, должна, как и другие дисциплины, доискиваться до единственной необходимой причины эффекта (“...эпидемиология факторов риска не может рассматриваться как научная дисциплина, поскольку она направлена на конкретную полезность, а не на поиск абстрактной истины”) [80]<sup>27</sup>.

Разумеется, столь строгий детерминизм, требующий однозначного соответствия между причиной и следствием, когда одна и та же причина должна неизменно приводить к аналогичному эффекту, без роли случайности, для области радиационных воздействий неприменим. Из сводки источников, приведенной в [8], следует, что причины таких сложных хронических заболеваний как рак и сердечно-сосудистые патологии,

как правило, не подпадают под тип ни необходимой, ни достаточной причинности.

#### *Компонентные причины*

Общее представление о необходимых и достаточных компонентах единой причины заболевания стихийно разрабатывалось много десятилетий назад (см. И.В. Давыдовский, 1962 [74]), но формулировку определения причинности, основанную на этой базе, связывают с именем уже упомянутого в предыдущем разделе Кеннета Ротмана (от первой публикации на тему 1976 г. [10] до ряда фундаментальных последующих работ вплоть до 2008 г. [44, 82–84]<sup>28</sup>). Модель этого автора, причем с обязательной персонализацией, ныне разбирается/приводится в различных англоязычных [8, 11, 15, 46, 57, 58, 72, 86–94] и русскоязычных (включая Рунет) [33, 95, 96] источниках<sup>29</sup>. Судя по всему, Кеннет Ротман в настоящее время — один из главных авторитетов в плане установления правил мультипричинности эффектов в эпидемиологии, хотя основные его положения и не представляются такими уж оригинальными; они разве что более детализированы с эпидемиологических позиций. В пособии по эпидемиологии (В.В. Власов, 2006 [33]) сказано: “Современная эпидемиология использует модель причинности, называемую компонентной. Наиболее развитая ее версия принадлежит К. Ротману”.

Идея о совокупности и взаимодействии различных причин для единого следствия была выдвинута несколько ранее в работе D. Lewis, 1973 [97] (в философском аспекте). В 1974 г. философ J.L. Maskie сформулировал в монографии [98] ныне достаточно известное [2, 8, 41, 57] понятие

Необходимые и достаточные причины

“Таблицы 2×2”

(*a, b, c, d* – частота эффекта; условно)

Необходимая причина

|              | + Возбудитель<br>туберкулеза | – Возбудитель<br>туберкулеза | (а) |
|--------------|------------------------------|------------------------------|-----|
| + Туберкулез | <i>a</i>                     | 0                            |     |
| – Туберкулез | <i>c</i>                     | <i>d</i>                     |     |

Достаточная причина

|                                    | + <sup>131</sup> I,<br>200 гр на ЩЖ* | – <sup>131</sup> I | (б) |
|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------|-----|
| + Абляция ЩЖ<br>(гипертиреозидизм) | <i>a</i>                             | <i>b</i> **        |     |
| – Абляция ЩЖ<br>(гипертиреозидизм) | 0                                    | <i>d</i>           |     |

ЩЖ\* – щитовидная железа

\*\* – возможен оперативный путь

Необходимая и достаточная причина

|                | + Облучение на<br>кожу (5–10 Гр) | – Облучение<br>на кожу | (в) |
|----------------|----------------------------------|------------------------|-----|
| + Лучевой ожог | <i>a</i>                         | 0                      |     |
| – Лучевой ожог | 0                                | <i>d</i>               |     |

**Рис. 1.** Схемы необходимых и достаточных причин в “таблицах 2 × 2”. Общий смысл – из [36, 64]. Пример (а) – широко распространен в источниках о причинности медико-биологических эффектов [2, 8, 10, 15, 33, 41] (и др.); (б) и (в) – наши примеры. В случае с абляцией ткани щитовидной железы при гипертиреозидных состояниях (б) достаточной причиной будет терапевтическое введение <sup>131</sup>I в соответствующей дозе (необходимая доза – по [76]), но сходного эффекта можно достичь и путем хирургического удаления тканей органа [76]. Локальное воздействие на кожу, к примеру, β-излучения в дозах 5–10 Гр приводит к лучевым ожогам (в), которые имеют специфичность в своем развитии, терапии и прогнозе, отличаясь от иных типов ожогов [7, 21, 77]. То есть, при достижении пороговой поглощенной дозы лучевые ожоги возникают *всегда*, причем заменить радиационное воздействие иным физическим или химическим фактором, также вызывающим ожоги, полностью не удастся.

об условии ‘INUS’ (‘Insufficient and Non-redundant part of an Unnecessary but Sufficient condition’), т.е. “Недостаточная”, но не лишняя часть не необходимого, но достаточного условия<sup>30</sup>. Кроме того, как отмечается в [99], J.L. Mackie в том же 1974 г. [98], т. е. до К. Ротмана, впервые разработал модель компонентной причинности.

Наконец, в [8, 68] указано, что истоки понятия о многопричинных явлениях уходят в философию Джона Милля [62] (положение, что реальная причина эффекта (достаточное условие) является совокупностью ряда условий (необходимых, но недостаточных по-отдельности) [68]).

На рис. 2, а представлена наша условная модификация<sup>31</sup> схемы “Модель пирога причинности” (‘Causal Pie Model’) Ротмана [10, 44, 82].

Концепция основывается на том, что большинство причин, важных в медико-эпидемиологическом аспекте, являются компонентами, составляющими достаточные причины, но сами по себе они недостаточны. К. Ротман упоминает “созвездие” (constellation) явлений (на рис. 2 – сектора), которое является достаточной причиной (на рис. 2 – круги). Причем и все “созвездие”, и его компоненты, называются “причинами”. В результате термин “причина” сам по себе не указывает, будет ли явление достаточной причиной, или же компонентом достаточной причины [10, 44].

В публикации 2005 г. [44] К. J. Rothman и S. Greenland, развивая концепцию, приводят различные примеры того, что надо понимать под компонентными причинами. Поскольку первая оценка концепции причинности основана на прямых наблюдениях, то нередко она и ограничена только их сферой. Например, когда включатель света поставлен в положение “включено”, то обычно наблюдается эффект света. Понятно, однако, что причинный механизм для получения света включает в себя большее число компонентов, чем просто поворот включателя. Тем не менее тенденция идентифицировать некий “включатель” как уникальную и единственную причину вытекает из его *обычной*, наблюдаемой роли как конечного фактора, действующего в причинном механизме. Электропроводка и прочие составляющие, начиная с получения электроэнергии на отдаленной станции, могут считаться частью причинного механизма, но как только они введены в действие, то они редко требуют дополнительного внимания. Таким образом, включатель может представляться единственной частью механизма, который необходимо активировать, чтобы получить эффект включения света. Неадекватность предположения о достаточной роли выключателя проявится, когда лампочка перегорит или случится что-то в электросети [44].

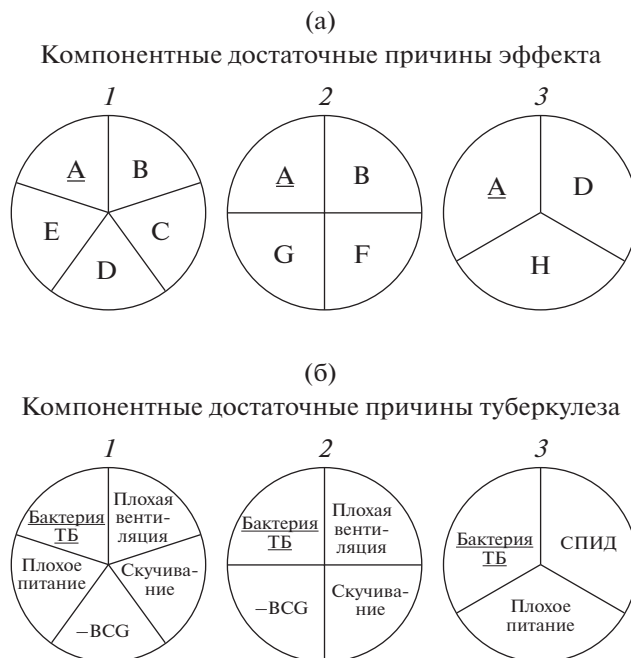
Примеров компонентных причин, связанных как с инфекционными, так и с неинфекционными заболеваниями, можно привести множество. Просто питье загрязненной воды недостаточно для заболевания холерой (что отчасти и продемонстрировал в свое время Макс Петтенкофер), а только курение недостаточно для индукции рака легкого, но оба эти фактора, как указано в [10],

являются *необходимыми* компонентами *достаточных* причин. Ни один компонент (“сектор”) созвездия сам по себе не оказывается достаточным, хотя, как видно из рис. 2, а, некий компонент (А) входит во все причины. Это — *необходимый* компонент (причина), как, например, наличие инфицирования бактерией туберкулеза во всех достаточных компонентных причинах данного заболевания (рис. 2, б), равно как и иного агента при других инфекционных патологиях, типа упомянутого возбудителя холеры.

В свете медико-биологических последствий облучения возникает вопрос: “Может ли радиация быть необходимым компонентом “созвездия” достаточной причины тех или иных лучевых эффектов? На уровне организма или хотя бы клетки?” Судя по всему, нет, ибо известно, что для радиационных эффектов на podobных уровнях отсутствует специфичность. Нет такой патологии или изменения, которое индуцировалось бы исключительно облучением, но не каким-то иным фактором (хотя бы активными формами кислорода), равно как нет и соответствующего лучевого биомаркера [7, 21]. Как уже говорилось, на наш взгляд некоторым исключением могут являться лучевые ожоги, которые имеют отличия в своем развитии, терапии и прогнозе от других ожогов [7, 21, 77]; см. рис. 1, в; другим исключением будет, вероятно, лучевой синдром. Отсутствие лучевой специфичности эффектов иллюстрируется схемами компонентных достаточных причин радиогенных раков (сходную композицию можно построить для лейкозов) и лучевых сердечно-сосудистых патологий (рис. 3).

Из схем на рис. 3 следует, что и для кажущегося радиогенным рака может, теоретически, найтись полностью аналогичная патология, компонентная причина которой, тем не менее, не включает облучение. Равным образом и с сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными патологиями, атрибутивность которых радиационному воздействию трудно установить уже при дозах менее 0.5–1 Гр излучения с низкой ЛПЭ [101–103] (перечень компонентов причин в обоих рассмотренных случаях можно продолжить).

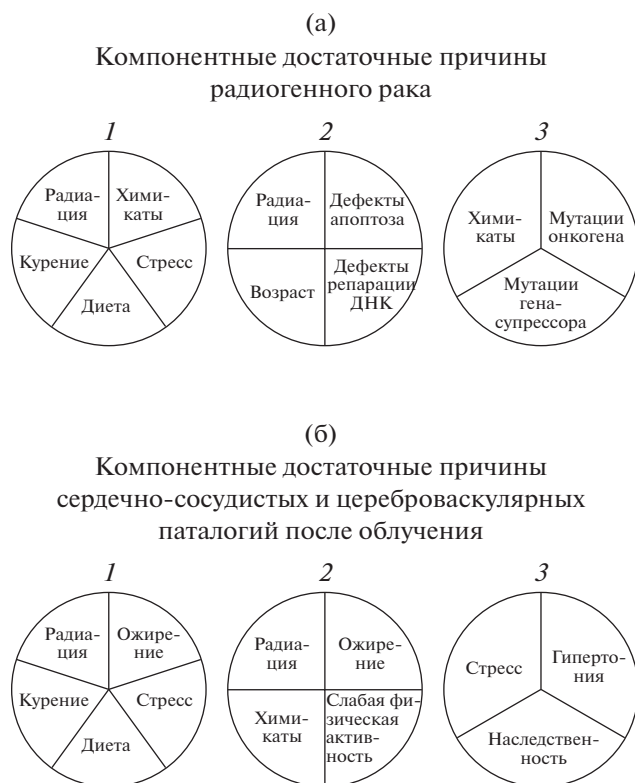
Идентификация всех компонентов той или иной достаточной причины не нужна для предотвращения эффекта, поскольку блокирование причинно-следственной роли даже одного компонента делает совместное действие других компонент уже недостаточным и, таким образом, устраняет все действие [10]. В своей исходной работе [10] К. Ротман приводит пример с удалением компонента курения из достаточной причины, вызывающей рак легкого, что может полностью нивелировать эффект всего созвездия причин, многие из которых нет возможности узнать.



**Рис. 2.** Модель “Пирога причинности” К. Ротмана (составляющие достаточной компонентной причины эффекта): а — общая схема (условная модификация оригинала из [10, 44, 82]); б — применительно к трем достаточным причинам туберкулеза (выполнено по материалам [91]).

Представленная модель также иллюстрирует такое понятие, как “*сильные*” и “*слабые*” компонентные причины. Компонентная причина, которая может завершить весь комплекс достаточной причины (то есть 1–3 на рис. 2), но — только вкуче с другими компонентами с низкой распространенностью, является “*слабой причиной*”. Наличие подобной компонентной причины приводит к изменению вероятности исхода незначительно, от нуля до значения чуть более нуля, что отражает редкость дополнительных компонент. Однако если такие дополнительные причины не редки, а почти повсеместны, то это делает компонентную причину, завершающую вместе с ними весь причинный комплекс, “*сильной*”. Слабая причина приносит лишь небольшое увеличение риска заболевания, тогда как сильная причина значительно увеличит риск [10]<sup>32</sup>.

Таким образом, сила причинного фактора риска (“strength of a causal risk factor”) зависит от распространенности (prevalence) дополнительных компонент в одной и той же достаточной причине. Но эта распространенность часто зависит от привычек (custom), обстоятельств или случайностей, не являясь научно-обоснованной характеристикой [10]. Здесь К. Ротман рассматривает соответствующий пример компонентной достаточной причины из работы В. MacMahon,



**Рис. 3.** Компонентные достаточные причины радиогенного рака (лейкоза) — а; и лучевых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных патологий — б. Схемы составлены с учетом информации из [77, 87, 91, 100].

1968 [104], связанный с заболеванием фенилкетонурией. В популяции, где большинство людей имеют диету с высоким содержанием фенилаланина, наследование редкого гена фенилкетонурии является “сильным” фактором риска развития умственной отсталости, а фенилаланин в рационе будет слабым фактором риска. Однако в другой популяции, в которой ген фенилкетонурии очень распространен, но, при этом, мало кто имеет диету с высоким уровнем фенилаланина, наследование гена будет слабым фактором риска, зато фенилаланин в рационе окажется сильным фактором риска. Таким образом, сила причинного фактора риска по параметру относительного риска зависит от распределения в популяции других причинных факторов в рамках одной и той же достаточной причины. Термин “сила причинного фактора риска” имеет значение как описание важности данного показателя для здравоохранения, хотя и лишен биологического смысла при описании этиологии болезни [10, 44].

Применительно к компонентным достаточным причинам, в которые входит радиационный фактор, можно предложить множество ситуаций, аналогичных описанным для фенилкетонурии

[10, 104]. Скажем, при выпадении радиоактивного йода в ранний период после аварии на ЧАЭС, в состав компонентной достаточной причины рака щитовидной железы, среди прочего, могли входить, в качестве компонентов, возраст индивидуума и обеспеченность диеты стабильным йодом. В результате компонентная составляющая, связанная с дозой радиойода на щитовидную железу, могла являться слабым или сильным причинным фактором в зависимости от распространенности названных дополнительных причин. При низкой распространенности нормальной йодной обеспеченности — сильным, а при высокой — слабым; то же самое — и для возраста индивидуума.

Другим примером может быть некая наследственная патология, связанная с дефектами репарации ДНК [105]. В случае значительного уровня радиационного воздействия на популяцию, например, при высоком естественном радиационном фоне и/или медицинском обслуживании, предусматривающем множество рентгенодиагностических процедур (дополнительная причина), причинный фактор дефекта репарации окажется сильным, в противном же случае — слабым.

Наконец, на основе своей модели К. Ротман рассматривает процесс синергии, т.е. взаимодействия причинных компонент. Синергия означает, что две составляющие причины являются членами одной и той же достаточной причины [10]. Хотя указанный автор и имеет мнение, что по отдельности синергичные компоненты не обладают никаким эффектом [10], тем не менее, для области радиационных воздействий также можно найти множество аналогий. К примеру, в НКДАР-2000, Приложение Н, посвященном комбинированному действию излучения и других агентов [106], отражены синергические взаимодействия излучения с химикатами, курением, воздействием асбеста и пр. Есть и недавние отечественные монографии на эту тему (В.И. Легеза и др., 2015 [107], V.G. Petin, J.K. Kim, 2016 [108]).

В свете сказанного, особенную актуальность приобретает положение К. Ротмана, согласно которому малые дозы агента могут потребовать более сложного набора дополнительных компонентов, чтобы завершить достаточную причину, чем большие дозы [10]. В 1988 г. К. Ротман и соавт. [82] предложили эпидемиологические подходы, позволяющие усилить слабые ассоциации. Первым подходом является ограничение исследуемой популяции подгруппой индивидуумов с заведомо низкими фоновыми уровнями риска, а вторым — уменьшение недифференцированной ошибочной классификации (повышение специфичности для измерения уровня воздействия, классификации патологии и величины латентного периода)<sup>33</sup>.

Использование модели “пирога причинности” в последние годы переходит от теории к

практике, причем не только медицины и эпидемиологии [58], хотя на начало 2018 г. в PubMed находится всего 12 источников при поиске на ‘Causal Pie’, если брать работы именно по теме (начинаются с 2011 г.); из них пять — теоретические разработки.

Нам известны следующие примеры (не только из PubMed).

- Оценка риска инфаркта миокарда в ‘European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Study’ [86].
- Исследование зависимости частоты рассеянного склероза от факторов образа жизни и окружения [109].
- Анализ риска рака шейки матки при инфицировании вирусом папилломы [110].
- Оценка факторов риска рака печени (вирусы гепатита; алкоголь) [111].
- Определение генетических детерминант гипертонии молодого возраста [112].
- Риск биполярных расстройств в зависимости от наследуемых факторов и семейных условий [113].
- Определение клещевой причинности *Rosea* [114].
- Конструирование компонентных достаточных причин рака ротовой полости [92].
- То же самое — для гриппа (вирус H1N1) [115].
- То же самое — для туберкулеза [91] (см. также рис. 2, б).
- Применение “пирога причинности” в эволюционной биологии и экологии [88].

Из перечисленных работ — пять китайские (включая Тайвань) и одна корейская (т.е. более половины). К перечню можно добавить и наши разработки для радиационных эффектов (см. рис. 3).

Таким образом, хотя случаи прямого применения модели, разработанной еще в 1976 г. [10], как видим, имеются, однако таковых немного. Возможно, это связано с некоторой тривиальностью идеи самой по себе, что приводит к упоминанию специфического термина с ‘pie’. Тем не менее, в [58] подобная стратегия “по Ротману” названа “мощной” (powerful).

В заключение подраздела следует кратко рассмотреть так называемую модель “Сети причинности” (‘Web of Causation’) (или “Сети причинной обусловленности” согласно переводу в [15]), с которой несколько сходна по своей идее схема К. Ротмана. Поскольку мультипричинность — основной канон современной эпидемиологии [5, 8–11, 13–17, 29, 32–34, 41, 43–46, 68, 72, 75, 78, 80, 82–95], то для описания комплексной, взаимозависимой и многофакторной причинной обусловленности эффектов была введена, как сказано в [15, 87, 93], “метафора” “Сеть причинности” [15,

58, 87, 91, 93]. Термин впервые появился, вероятно, в 1960-х гг. [15, 93]<sup>34</sup>.

“Сеть причинности” представляет собой, как правило, обширную схему-диаграмму условий, необходимых для возникновения (и/или предотвращения) заболевания как у конкретного человека, так и при эпидемиологическом исследовании причин патологии в популяции. Обычно сеть выглядит в виде рядов прямоугольников, отображающих факторы, с весьма разветвленными и взаимообразными причинными связями между ними (линии) [87, 91, 94]. Применение модели к эмпирическим данным осуществляется, согласно [58], в том числе в ВОЗ.

В состав сети включаются прямые и косвенные причины. Прямые причины “проксимальны” патогенным событиям (т.е. ближе к ним). Косвенные причины являются “дистальными” патологическим событиям (отстоят дальше, ‘upstream’). Например, закупорка коронарной артерии является прямой причиной инфаркта миокарда, тогда как социальные и экологические факторы, которые приводят к гиперлипидемии, ожирение, сидячий образ жизни, атеросклероз и коронарный стеноз являются косвенными причинами. При рассмотрении данного заболевания косвенные и прямые причины образуют иерархическую причинную сеть, часто с реципрокными отношениями между факторами. Сеть подразделяется на уровни: макроуровень (социальные, экономические и культурные детерминанты), индивидуальный уровень (личные, поведенческие и физиологические детерминанты) и микроуровень (органные, тканевые, клеточные и молекулярные причины) [87, 93].

В пособиях [87, 94] приведена крайне комплексная схема “Сети причинности” для инфаркта миокарда, которая, по ее сложности, на наш взгляд, может конкурировать со схемой трансдукции сигнала митогенных и повреждающих стимулов в клетке (см., к примеру, в [49]). Не менее впечатляющая сеть проиллюстрирована в [91] для причин ожирения. Желаящие могут найти также множество сложных ‘Web of Causation’ в англоязычном Интернете<sup>35</sup>.

Остается малопонятным, как такую сложную модель из нередко трудно идентифицируемых количественно, взаимопроникающих причинных зависимостей, можно использовать в практике здравоохранения; разве что в сильно упрощенном виде или просто как иллюстрацию/обучающее пособие (весьма наглядно, скажем, для отображения сомнительной лучевой атрибутивности сердечно-сосудистых и цереброваскулярных патологий после облучения в малых дозах [77, 101–103]). Возникает мысль об отсутствии адекватной проверки работы подобных моделей для биологии и медицины, или же вовсе об их затруднительной

фальсифицируемости по критерию К. Поппера [11, 52, 64–67].

### *Вероятностная причина*

Имеется уже у Д. Юма (“вероятность, происходящая из причин”) [59].

Согласно рассматриваемому исследованию М. Parascandola, Weed D.L., 2001 [8], посвященному дефинициям причинности в эпидемиологической литературе, значительное распространение получило “вероятностное”, или “статистическое” определение причинности, когда причина увеличивает вероятность эффекта (к примеру, развития рака). Возникновение рака у отдельного индивидуума является отчасти случайным (стохастический, или “недетерминированный” процесс). В связи с этим вероятностная причина не может быть ни необходимой, ни достаточной для проявления эффекта, хотя данное определение не исключает ни необходимых, ни достаточных причин. Достаточная причина, согласно [8], — та, которая повышает вероятность, что эффект достигнет единицы, а необходимая причина делает вероятность просто большей нуля.

Вероятностное определение причинности более конструктивно, чем определение причины на основе достаточного компонента. Действительно, необходимые и достаточные причины могут быть описаны в вероятностных терминах, но вероятностные причины не могут быть выражены с детерминированных позиций. Важно также, что вероятностное определение сужает число предположений о биологических механизмах, поскольку не требует веры в бесчисленные модификаторы скрытого эффекта для каждой менее совершенной корреляции [8].

Возможно использование концепции вероятности и для “Пирога причинности” К. Ротмана, просто следует учесть, что компоненты вносят вклад в вероятность эффекта, а не детерминированы для него. Если один из компонентов отсутствует, то вероятность эффекта уменьшается [8]. В 2005 г. K.J. Rothman и S. Greenland [44] предположили, что наличие или отсутствие одного из компонентов может определяться случайным процессом; однако при подобном подходе названных авторов связь между причиной и следствием оставалась все же детерминированной, хотя и более трудно предсказуемой. Причинно-следственные связи часто кажутся вероятностными на практике, но это, согласно указанным авторам (цитировано по [72]), может быть связано с незнанием полного набора компонентов, составляющих сложную достаточную причину патологии.

Одна из проблем, свидетельствующих как бы против вероятностного определения, заключается в том, что оно не может объяснить, почему,

скажем, у некоторых курильщиков развивается рак легкого, а у других — нет. Т.е. “вероятность” здесь является как бы неким эвфемизмом неведения. В [8] на это отвечают, что вероятностное определение допускает возможность действия и некоторых пока неизвестных причин, приводя пример с обнаруженным генетическим фактором, резко повышающим риск развития рака легкого. Поэтому нет резона считать, что та или иная причина увеличивает риск эффекта для каждого человека на одну и ту же сумму: из-за математического континуума вероятности модель допускает большой диапазон возможных эффектов [8] (см. прим. 32).

Поскольку для вероятностного определения причинности, как сказано, нет возможности провести различие между причинными и не причинными ассоциациями, для улучшения ситуации к определению добавляют контрафактический элемент [8].

### *Контрафактическая причина*

Контрафактическая причинность основана на контрасте между эффектом в присутствии причины и эффектом в ее отсутствие. Вновь сходную конструкцию мы находим у Д. Юма: причина определяется на основании того, существовал бы второй объект во временной последовательности двух объектов, если бы не было предыдущего объекта [9, 40, 59, 99] (идентифицирует необходимую причину в “сильном смысле” [99]).

Такие причины могут быть как детерминированными, так и вероятностными [8] (см. табл. 2). Например, согласно процитированному в [8] определению N. Cartwright [119] фактор *C* вызывает *E*, если вероятность *E*, заданная *C*, больше вероятности *E* при отсутствии *C*, а все остальные условия остаются постоянными. Как отмечается выше в табл. 2, в строгом смысле определение причины от противного является недоказуемым, поскольку время не течет вспять, и никто не может наблюдать одно и то же событие, одного и того же индивидуума, или же одну и ту же популяцию дважды — с конкретным условием (“причиной”) и — без него [2, 8, 37, 53, 89]. Для строгого смысла здесь не помогут никакие экспериментальные подходы, предусматривающие использование как бы полностью адекватных контролей: двух абсолютно одинаковых клеток или организмов не бывает, даже если это одноклеточные организмы. Равным образом клетка и организм не будут полностью одинаковыми в разные моменты времени. Абсолютно адекватным контролем для клетки и организма с воздействием могут быть только сама эта клетка или сам организм без воздействия, но — в тот же временной период [89, 91].

Теоретически даже представляющаяся корректной контрафактическая “причинность” мо-

жет не быть настоящей причинностью. В публикации S. Greenland, J.M. Robins, 1986 [120] представлен умозрительный пример (“бивариантный контрафактический” по цитате в [9]), который, хоть и выглядит головоломным, тем не менее, не является полностью неправдоподобным. Допустим, половина индивидуумов в популяции чувствительна к воздействию и может умереть от него (т.е. они будут жить только если не подвергнутся воздействию), а другая половина может умереть именно из-за отсутствия воздействия (т.е. они будут жить только если подвергнутся воздействию). Если экспозиция распределится по популяции случайным образом, то ожидаемый средний причинный эффект будет равен нулю: не обнаружится связи между воздействием и смертностью в бесконечно большой популяции. И все же наблюдаемый результат для каждого отдельного индивидуума окажется обусловлен фактом подвергания или не подвергания воздействию [9, 120].

Все это выглядит несколько абстрактно и даже схоластически с практических медико-биологических позиций, но, тем не менее, контрафактическая причинность используется достаточно широко, начиная с известного опыта одного из основателей эпидемиологического подхода Дж. Сноу (J. Snow) в 1854 г. в Лондоне (когда закрытие водоразборных колонок в конкретных районах города устранило случаи холеры) [15, 33, 94, 95].

Контрафактический подход пытались применять и в радиационно-эпидемиологических исследованиях. К примеру, группа авторов (J.J. Mangano, J.M. Gould и другие) из некоммерческой организации ‘Radiation and Public Health Project’ (Нью-Йорк) опубликовали несколько работ, в которых приводятся данные о снижении уровня детской смертности, в том числе смертности от раков [121] и лейкозов [122], неподалеку от американских АЭС после остановки их работы (а во время работы АЭС, согласно J.J. Mangano с сотр., перечисленные показатели были повышены по сравнению с регионами без АЭС [121, 122]). И хотя исследования указанных авторов подвергались критике (“мусорные” — ‘junk’ — работы [123]), никак не подтверждаясь другими эпидемиологическими исследованиями (см., к примеру, документ [124]), тем не менее важен сам факт использования в радиационной эпидемиологии подхода “от противного”<sup>36</sup> (еще одним примером может быть сравнение тех или иных показателей у пациентов, перенесших радиотерапию и, скажем, химиотерапию [126]).

Подводя итог своему обзорному исследованию, M. Parascandola, D.L. Weed, 2001 [8] приходят к выводу, что *вероятностное определение причины в сочетании с контрафактическими условиями наиболее перспективно для эпидемиологии*. Подобный подход согласуется как с детерминист-

скими, так и с вероятностными причинными моделями, рассматривая первые как крайний случай вторых<sup>37</sup>. Кроме того, названная сочетанная модель предусматривает меньше предположений о ненаблюдаемых природных явлениях, элиминируя необходимость всегда устанавливать скрытые детерминанты, составляющие причины. Определение причинности должно допускать возможность, что некоторым естественным процессам присуща случайность [8].

Представленная комплексная модель причинности так и не стала, вероятно, всеобщей. Прошло десять лет с момента публикации обзора [8]; увидел свет новый обзор на сходную тему того же автора (Parascandola M., 2011 [72]), и в его резюме имеется все то же: “...эпидемиология не имеет отчетливой, общей теоретической основы причинности. Более того, некоторые эпидемиологи проявляют дискомфорт в самой концепции причинности, обеспокоенные тем, что она создает больше путаницы, чем ясности”<sup>38</sup>.

Тем не менее для радиационно-эпидемиологических исследований, которые в настоящее время сконцентрированы преимущественно на стохастических эффектах облучения в диапазоне невысоких доз [21, 22, 24, 25, 50, 51, 77, 101–103, 124], вероятностная модель причинности является наиболее приемлемой. Что же касается контрафактического дополнения, то это, скорее, в основном удел дисциплин с возможностью постановки контролируемых экспериментов (радиобиологии и радиационной медицины).

#### *Причинность на разных уровнях биологической организации*

По мнению авторов [8], нет оснований утверждать, что причинности на одном уровне (скажем, молекулярном) являются более значимыми, чем причинности на других уровнях, включая социальный. Это положение не представляется тривиальным априори, поэтому приоритет причинности на разных уровнях организации ранее был предметом обсуждения (см., к примеру, Sussner M., 1973 [17]). За последние десятилетия неоднократно поднимался вопрос о важности для исследования причинно-следственных связей в эпидемиологии стратегии “черного ящика” [99, 130–132]. С одной стороны, критики этой стратегии считают, что необходимо постоянно уменьшать объем “черного ящика”, сводя к минимуму непонятые пока механизмы причинности на биологическом уровне, которые и рассматриваются как основные. С другой стороны, сторонники первоочередного учета социальных факторов для развития патологий утверждают, что причинные явления на социальном уровне не могут быть полностью сведены к биологии или к детерми-

нантам индивидуального поведения, таким, например, как курение (см. в [8]).

Две указанные позиции в целом совпадают с двумя категориями определения причинности (детерминированными и вероятностными) [8]. Различия же соответствуют разным видам научных объяснений. Так, при разработке причинно-следственного объяснения наблюдаемой ассоциации, согласно [8], есть тенденция как среди исследователей, так и в ненаучной среде, уделять приоритетное внимание знаниям на молекулярном уровне. Например, в 1950-х гг. для вызванного курением рака легкого пытались найти некую специфическую необходимую причину (как бы конкретную молекулу в составе сигаретного дыма), которая обеспечила бы одну-единственную строгую корреляцию с возникновением патологии [133]. Подобное имело место и в радиобиологии 1950-х – 1960-х гг., когда исследователи радиопротекторов искали, по образному выражению, кочующему и позже в соответствующих кругах, “пилюлю от атомной бомбы”. Среди биологов такой редукционизм подвергся критике; более того, появилось мнение, что причинно-следственные выводы в эпидемиологии должны интегрировать все разноуровневые события, от молекулярных до социальных [8, 134].

### НАУЧНЫЕ, ПРАКТИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ ЦЕЛИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИЧИННОСТИ

Некоторые авторы указывают на различие между научным, или “логическим”, определением причинности, и более гибкой практической ее дефиницией, поскольку имеется мнение, что цели науки и общественного здравоохранения различны (см. в [8, 39]). Главная цель здравоохранения – “вмешаться, чтобы уменьшить заболеваемость и смертность от патологии” [118] (цитировано по [8]). Социологическое направление эпидемиологии разрабатывалось, в основном, М. Susser [134]. Главная же цель науки, как обычно считается, это объяснение мира [1, 2, 8] (“уменьшение неопределенности” [2]). В противовес М. Susser, К. Rothman и соавт. полагали, что эпидемиологи должны стремиться к научной объективности, а не позволять себе руководствоваться конкретными целями общественного здравоохранения [135].

Поэтому научные исследования, особенно фундаментальные, как могут, так и не могут служить основой эффективных стратегий здравоохранения [8].

Исходя из последнего факта, появилась рекомендация, чтобы эпидемиология откасалась от традиционной научной концепции необходимых и достаточных причин в пользу более широкой концепции, не связанной строгим детерминизмом, которая имеет более высокую практическую

значимость [8, 11] (типа концепции риска; см. прим. 27). Хотя вероятностные модели причинности не полностью точны, они могут обеспечить более быстрое описание явлений, что важно в плане пользы [136] (цитировано по [8]).

Здесь уместно кратко рассмотреть вопрос о том, что может считаться научным с общественно-социальной позиции. На основе социологических исследований в области науки выработана концепция “Социология знания” (“Sociology of Knowledge” – SoK), согласно которой наука – это тоже социальная активность [2]. Вопрос о том, что собой представляют предметы исследования в мире, не может быть разрешен без учета того, как социальная группа, состоящая из научных исследователей (“ученых”), представляет себе эти предметы [2]. Сущностям, будь то электроны или ДНК, не может быть приписана роль в нашем мире независимо от символов и приданного значения, а конкретика символизма зависит в том числе от социального статуса того, кто их выработал [2, 9]. Следовательно, в то время как традиционная философия науки имела особые критерии разграничения научного от ненаучного, типа критериев фальсифицируемости К. Поппера [2, 11, 52, 64–67], “Социология знания” применяет здесь социальные критерии [2].

Как отмечалось известным философом науки Томасом Сэмюэлем Куном (T.S. Kuhn; 1922–1996) [137], когда исследователи должны выбрать между конкурирующими теориями, два человека, хотя и исповедующие одни и те же стандартные критерии оценки, могут, тем не менее, прийти к разным выводам. Это зависит от склонностей, факторов личности, биографии и др. характеристик индивидуумов. Можно добавить и примеры: психометрическое исследование 2001 г. австралийских и новозеландских эпидемиологов на предмет того, какие методики установления причинности выступают в качестве приоритетных [138], а также опрос (2009 г.) специалистов из разных стран относительно предпочтения той или иной модели “доза–эффект” для радиационной безопасности (линейной беспороговой, надлинейной или сублинейной пороговой) [139].

Для устранения опоры только на субъективные мнения авторитетов и экспертов в начале 1990-х гг. была разработана “доказательная медицина” [55].

В зарубежном академическом пособии по философии науки от 2007 г. [2]<sup>39</sup> сказано так: “Нет вопроса о том, что отражает теория (как природы, так и культуры), но скорее есть вопрос о согласии между различными научными группами в отношении того, что же рассматривается в качестве компромиссных фактов. Следовательно, основные пункты – не связь между теорией и природой/культурой (эпистемологические и представи-

тельские), но то, что исследователи расценивают и обрабатывают как реальность (онтологически и процессуально)”<sup>40</sup>.

Отчасти сходные позиции можно найти и в документах НКДАР, к примеру, в НКДАР-2012, издан в 2015 г. (выделено ниже авт.) [21]:

“Научный метод не применяется в изоляции; он используется научным сообществом, которое имеет свои внутренние нормы для руководства деятельностью исследователей при применении этого метода. Нормы включают [следующие принципы]: правдивость, последовательность, согласованность, проверяемость, воспроизводимость, достоверность, надежность, открытость, беспристрастность и прозрачность [140]... Включение ненаучных интересов... — может или не может использовать [научные] прогнозы. В этом случае учитываются нормы, внешние по отношению к науке, такие как социальная ответственность, этика, полезность, благоразумие, предосторожность и практичность применения... Предупредительный принцип<sup>41</sup> можно описать так: “Когда человеческая деятельность может привести к морально неприемлемому вреду, который является научно правдоподобным, но неопределенным, должны предприниматься действия по предотвращению или уменьшению этого вреда””<sup>42</sup>.

Издержками названного принципа может быть, на наш взгляд, значительная конъюнктура ненаучных подходов при формировании практических выводов как бы на научной основе, но — с выходом за рамки научной этики. Ибо не всегда есть критерии точной оценки общественной значимости изучаемой проблемы, а самими авторами они явно не будут, так сказать, преуменьшены.

В ставшей широко известной лекции Michael Crichton, которую позже напечатали в ‘The Wall Street Journal’ [151] (см. также глубокое обсуждение вопроса в [55]), автор рассматривал консенсусную науку “как чрезвычайно пагубное развитие, которое должно быть остановлено”. Он подчеркивал: “Давайте будем точны: наука не имеет ничего общего с консенсусом. Консенсус — дело политики. Напротив, наука требует только одного исследователя, который оказывается прав, а это значит, что он или она имеет результаты, которые можно проверить, ссылаясь на реальный мир... Нет такой вещи, как консенсусная наука. Если это консенсус, то это не наука. Если это наука, это не консенсус”<sup>43</sup>.

#### ВМЕШИВАЮЩИЕСЯ ФАКТОРЫ И ЛОЖНЫЕ АССОЦИИ

‘Confound factors’<sup>44</sup>, т.е. в основном переводе с английского “вмешивающиеся” [15, 32, 33, 153] (иногда встречается “мешающие” [94]) факторы,

с уже распространенным сленгом-калькой “конфаундеры” или “конфаундинги” [33, 153 и др.], представляют собой один из отходов от истинной причинности, который может приводить к систематическим субъективным уклонам или смещениям (bias) [154] (иногда встречается понятие “систематическая ошибка, смещение [за счет] конфаундера” — confounding bias’ [15, 155]).

Согласно определению из фундаментального словаря по эпидемиологии [15], конфаундер — это “переменная, которая может вызвать или предотвратить изучаемый исход, но не является промежуточной в причинной цепи и связана с изучаемым воздействием”. В пособии [153] вместо “вызвать или предотвратить” сказано об “усилении, ослаблении, извращении”.

Здесь мы не будем останавливаться на теории вмешивающихся факторов, которая является достаточно распространенным материалом в любых пособиях по эпидемиологии [3–5, 15, 29, 50, 51, 83, 87, 89, 91, 94, 95, 153] (см. также обзоры по дефинициям, теории и истории становления понятия вкупе с ретроспективным взглядом на соответствующие исследования [9, 120, 152, 154]). Равно как не станем останавливаться на методических и статистических подходах, позволяющих устранить действие потенциальных конфаундеров (рандомизация, стратификация, стандартизация и др. [33, 120, 153]).

Приведем только сводку примеров из различных областей естественнонаучных и социологических дисциплин влияния вмешивающихся факторов, приводящих к статистически значимым, но ложным ассоциациям (табл. 4 — нерадиационные факторы, табл. 5 — лучевые воздействия)<sup>45</sup>. Хотя затронутые в табл. 4 моменты наводят на мысль о некоторой сенсационности, тем не менее, все соответствующие ссылки — строго научны (в Интернете же можно найти множество примеров графиков с ложными ассоциациями, но почти никакие не снабжены указанием на источники).

Сводки данных с аналогичными ложными ассоциациями можно составить не только для вмешивающихся факторов, но и для самых различных типов субъективных уклонов (смещений; bias). Таковые (можно найти свыше десятка типов) также рассмотрены во всех пособиях по эпидемиологии и выявлены во многих соответствующих исследованиях [2, 15, 18, 20–22, 24, 25, 29, 32, 33, 43, 44, 46, 50, 51, 89, 91, 94, 95, 101–103, 106, 153, 172, 173]; мы на них останавливаться не станем.

Множество ассоциаций, не имеющих биологических оснований, могут иметь место при поиске генетических маркеров<sup>46</sup>. Так, в исследовании А.В. Рубанович, Н.Н. Хромов-Борисов, 2013 [195] сделан вывод о низкой прогностической и классификационной эффективности результатов

**Таблица 4.** Примеры ложных ассоциаций, обусловленных вмешивающимися факторами, для нерадиационных воздействий

| Статистически значимая ассоциация или зависимость                                                                      | Объяснение (конфаундер)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ссылки    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Уровень потребления мороженого — частота смертей от утопления                                                          | Климатический период                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | [26, 27]  |
| Уровень потребления мороженого — частота смертей от убийств                                                            | Климатический период и скопления в местах отдыха                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | [28]      |
| Величина импорта яблок — количество разводов в Великобритании                                                          | Без объяснений; возможна случайность                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | [156]     |
| Рост продаж биопродуктов питания* — увеличение частоты аутизма в США                                                   | Без объяснений; возможна случайность                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | [91]      |
| Проживание в приморских курортных городах Англии — увеличение частоты смертности по сравнению с генеральной популяцией | Курортные города привлекают для постоянного проживания вышедших в отставку и пожилых лиц (более старая популяция)                                                                                                                                                                                                                                  | [157]     |
| По сравнению с белыми чернокожие американцы являются более интенсивными потребителями тяжелого наркотика “крэг”        | Связывают с большей бедностью чернокожих американцев [157]                                                                                                                                                                                                                                                                                         | [157]     |
| Мужской пол — частота рака легкого                                                                                     | Курение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | [5, 29]   |
| Курение — частота несчастных случаев                                                                                   | Алкоголь                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | [35]      |
| Курение — частота суицидов                                                                                             | Вероятно образ жизни. Неправдоподобие ассоциации определили в исследованиях на “негативный контроль” (выявилась аналогичная зависимость с частотой смертей от убийств, что от курения зависеть не может заведомо) [18]                                                                                                                             | [158]     |
| Курение — частота цирроза печени                                                                                       | Алкоголь                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | [35]      |
| Желто-коричневые пальцы — частота рака легкого                                                                         | Курение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | [9]       |
| Профессиональные воздействия — частота различных патологий                                                             | Курение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | [159]     |
| Потребление алкоголя — частота рака легкого                                                                            | Курение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | [94]      |
| Потребление кофе — частота рака легкого                                                                                | Курение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | [160]     |
| Потребление кофе — частота рака поджелудочной железы                                                                   | Курение                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | [161]     |
| Потребление кофе — частота инфарктов                                                                                   | Образование, доход, профессия и т.д., определяющие образ жизни**                                                                                                                                                                                                                                                                                   | [33]      |
| Потребление кофе беременными — частота выкидышей или новорожденных с соматическими дефектами                           | Величина эффектов от гормональных изменений при беременности (тошнота, рвота, нарушения аппетита) <i>обратно</i> пропорциональна вероятности выкидыша или новорожденного с дефектами. Чем выраженнее эффекты гормональных изменений, тем меньше пьют кофе (и наоборот: при относительно малой концентрации гормонов беременности пьют больше кофе) | [33]      |
| Успешность ложной операции как контроля при клинических исследованиях                                                  | При формировании групп: отсутствие гомогенности, учета поло-возрастного распределения, фальшивое двойное ослепление***, отсутствие послеоперационного двойного ослепления, недооценка психологических и психиатрических факторов                                                                                                                   | [162]     |
| Порядок рождения детей в потомстве — частота новорожденных с синдромом Дауна                                           | Возраст матери                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | [89, 163] |

Таблица 4. Окончание

| Статистически значимая ассоциация или зависимость                                                                 | Объяснение (конфаундер)                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ссылки                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Социальное происхождение — частота новорожденных с синдромом Дауна                                                | Возраст матери при беременности может определяться социальным статусом                                                                                                                                                                                                                                                      | [44]                                    |
| Интенсивность гормон-замещающей терапии — снижение частоты смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин | Вероятно образ жизни. Неправдоподобие ассоциации определили в исследованиях на “негативный контроль” (выявилась аналогичная зависимость — снижение частоты смертей от несчастных случаев, убийств и самоубийств, что абсурдно в плане причинности) [18]                                                                     | [164] (обсуждение см. также в [33, 37]) |
| Прием беременными препаратов — риск дефектов у новорожденных                                                      | Возраст, способность к деторождению, курение, алкоголь, индекс массы тела, репродуктивная недостаточность, предыдущие беременности, предыдущие рождения детей с дефектами, социальноэкономические, расовые, этические, географические и сезонные факторы. В редких случаях — пол новорожденного и многоплодные беременности | [165]                                   |
| Корректность транскриптомного анализа на предмет конфаундеров при исследовании эффектов <i>in vivo</i>            | Индивидуальные особенности объекта, состав образца и время суток определения                                                                                                                                                                                                                                                | [166]                                   |

\* Т.е. без пестицидов, синтетических добавок и т.п.

\*\* От себя добавим и фактор курения.

\*\*\* Условием испытания медицинского вмешательства является “ослепление” участников (*blinding*, англ.), т.е. сокрытие от них, к какой группе в исследовании они принадлежат. Термин имеет истоками работы А. Лавуазье и Б. Франклина в конце 18 в. при экспериментальной проверке терапии гипнозом (экспериментаторы тогда завязывали глаза участникам, чтобы те не видели происходящего). Если лечение известно исследователю, но не участнику, то это — “слепое испытание”. Если работающие с пациентами врачи тоже в неведении — то это “двойное слепое испытание”. Наконец, “тройными слепыми испытаниями” называют такие, в которых результат рандомизации скрыт не только от пациента и исследователя, но и от статистика, проводящего анализ данных [33].

большинства опубликованных ассоциативных генетических исследований.

Перечисленная в табл. 4 и 5 масса ложных ассоциаций, нередко включающая даже статистически значимые тренды для зависимостей от дозы облучения (!), недвусмысленно свидетельствует о необходимости использования неких эпидемиологических критериев или хотя бы общепринятых правил оценки, которые позволили бы определять степень истинности выявляемых связей. Критерии определения причинной обусловленности эффектов от воздействий, равно как и относительный вклад в них эпидемиологии и экспериментальных дисциплин, запланировано привести в следующих сообщениях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном Сообщении 1 были рассмотрены, *во-первых*, концептуальная постановка проблемы и цель цикла сообщений, а также предварительные философские и научные понятия, необходимые для последующего понимания главного — смысла, сущности и возможности практического применения критериев (правил, принципов) установления истинности ассоциа-

ций, выявляемых в медико-биологических дисциплинах. Идея и актуальность нашей работы определялись, в первую очередь, слабым проникновением специфических методологий доказательства причинности в экспериментальные и описательные дисциплины, связанные с воздействием радиационного фактора (в особенности — в России).

Оказалось, что сформулировать всеобъемлющее определение причин и причинности, при всей кажущейся ясности, не слишком простая задача. Было выявлено пять типов дефиниций, от простейшего толкового до сложных комплексных научных, как для детерминированных, так и для стохастических эффектов. Эти пять типов понятий, истоки многих из которых уходят в положения известных философов (преимущественно Дэвида Юма [59], но также и других, в частности Джона Стюарта Милля [62]), в разрозненном виде были в ходу в эпидемиологии уже к началу 2000-х гг. [8]. Но, судя по публикациям профильных исследователей [5, 29, 44, 72, 84], они и через десять и более лет так и не стали всеобщей базовой платформой при исследовании медико-биологических эффектов от различных агентов и воздействий. Имеется критика тех или иных типов

**Таблица 5.** Примеры ложных ассоциаций, обусловленных вмешивающимися факторами, при радиационных воздействиях

| Эффект                                                                                                                                                                                                             | Объяснение (конфаундер)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ссылки            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Меньшая частота смертности от различных патологий для работников ядерной индустрии (и других вредных производств) сравнительно с соответствующей половозрастной группой генеральной популяции                      | “Эффект здорового работника” (прием на работу во вредные производства относительно более здоровых индивидуумов)                                                                                                                                                                                                                                                                                             | [15, 33, 167–169] |
| Ассоциация между дозой облучения и частотой рака легкого у работников ядерной индустрии США                                                                                                                        | Имитация зависимости “доза–эффект” курением                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | [170]             |
| Ассоциация между дозой облучения и частотой курения у женщин, пострадавших от атомной бомбардировки в Хиросиме (не у мужчин и не у лиц обоих полов в Нагасаки)                                                     | Имитация зависимости “доза–эффект” курением                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | [171, 172]        |
| Ассоциация между дозой облучения и частотой смертности от нерадикационно-обусловленных патологий (цирроза печени, рака ротовой полости и глотки, психозов и внешних причин) у работников ядерной индустрии Франции | Имитация зависимости “доза–эффект” алкоголем                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | [169]             |
| Ассоциация между частотой раков и лейкозов у детей и дозой облучения, полученной их отцами – работниками ядерного центра в Селлафилде                                                                              | Имитация зависимости “доза–эффект” за счет смещения популяции приезжими в ранний период (вирусные инфекции и т.д.)                                                                                                                                                                                                                                                                                          | [173]             |
| Увеличение частоты смертности от рака легкого при радиационных экспозициях (мета-анализ: ядерная индустрия, медицинское облучение и пр.)                                                                           | Ниже дозы 1 Гр у никогда не куривших индивидов эффект не обнаружен                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | [174]             |
| Смертность от солидных раков для работников ядерной индустрии Японии при корректировке на вмешивающиеся факторы                                                                                                    | Избыточный относительный риск (ERR) сравнительно с фоновой частотой – 0,78. Корректировка на курение – 0.31; корректировка на начало профессиональной занятости (education) – 0.35; курение + education – минус 0,09                                                                                                                                                                                        | [175]             |
| Отклонения и патологии у детей – потомков ликвидаторов аварии на ЧАЭС                                                                                                                                              | Эффекты нерадикационных факторов у отцов (тяжелые металлы, бензин и ГСМ, растворители и другие органические соединения, лекарственные препараты, наркотики, алкоголь, курение). Психогенные стрессы у отцов и матерей во время беременности и позже в семьях [175, 176]. Возможность стресса от нежеланной беременности, приводящего к нарушениям и патологиям у потомства [177, 178] (и др., см. в [175]*) | [176, 177]        |
| Эффекты аварии на ЧАЭС                                                                                                                                                                                             | Изменение общественно-политической ситуации после распада СССР; основной вклад – социальные и экономические изменения и значительный стресс**                                                                                                                                                                                                                                                               | [25]              |
| Эффекты аварии на АЭС “Фукусима-1”                                                                                                                                                                                 | Химические загрязнения, образовавшиеся вследствие землетрясения и цунами, могут быть серьезными вмешивающимися факторами для канцерогенного эффекта радиации                                                                                                                                                                                                                                                | [180, 181]        |
| Увеличение в 9.5 раза частоты врожденных пороков развития по сравнению с контрольным уровнем в Людиновском районе Калужской области после аварии на ЧАЭС                                                           | Отсутствие данных о фоновом уровне конкретно в этом районе, отличающемся от прочих районов Калужской области более развитой промышленностью и низким уровнем населения, занятого в сельском хозяйстве (промышленные факторы)                                                                                                                                                                                | [182]             |

Таблица 5. Окончание

| Эффект                                                                                                                                                                             | Объяснение (конфаундер)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ссылки                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Частота рака щитовидной железы после радиационных инцидентов, массовых медицинских воздействий или просто массовых обследований этого органа, затрагивающих значительные популяции | Эффект скрининга. Семикратное учащение при обследовании получавших облучение головы и шеи (США) [183]. Увеличение в 1,4 и 2,6 раза (для женщин и мужчин соответственно) у населения Швейцарии в 1990-х гг. сравнительно с 1970-х гг. [184] (сходных данных много и для других стран, к примеру США [185]). Также, 50-кратное увеличение после аварии на АЭС “Фукусима-1” в центральных районах Японии [181, 186]. Для детских чернобыльских контингентов — 2,5 раза [187] и 1,4–1,9 раза [188] за счет скрининга (и другие источники) | [22, 24, 25, 171, 183–188] |
| Увеличение частоты рака щитовидной железы после терапевтических воздействий $^{131}\text{I}$ по поводу нераковых тиреоидных патологий                                              | Без облучения — многократное (на порядки) увеличение рисков развития рака щитовидной железы при гипертиреозидизме, болезни Грейвса, доброкачественных узловых новообразований в органе и пр. (“обратная причинность”; см. выше)                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | [23, 189]***               |
| Учащение раков и лейкозов после проведения СТ в детском возрасте                                                                                                                   | Фактор “обратной причинности”: СТ чаще проводили тем, у кого и подозревали возможность злокачественных новообразований                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | [19–22]                    |
| Индукция вторичных лейкозов после радиотерапии и химиотерапии костного мозга у детей                                                                                               | Статистически значимый тренд учащения вторичных лейкозов в зависимости от облучения становится незначимым после поправки на химиотерапию                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | [190]                      |
| Индукция рака молочной железы после радиотерапии груди по поводу иных патологий                                                                                                    | Уменьшение латентного периода в зависимости от возраста на момент воздействия (26 лет при облучении до 30 лет и 22 года — при более чем 30 лет) может быть вмешивающимся фактором при оценке, связанной с возрастом дозы облучения                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | [191]                      |
| Нестабильность генома после облучения некоторых клеток <i>in vitro</i> в малых и смежных с ними дозах                                                                              | Нерадиационно-обусловленное старение клеток при последующих пассажах, а не лучевой фактор                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | [192–194]                  |

\* В наших более ранних обзорах [176, 177] была названа также российская публикация (материалы конференции on-line) с информацией о спектре психосоматических патологий у детей, родившихся от нежеланной беременности (К.Ш. Врехман, Г.И. Брехман 1998). Ныне источник не раз процитирован в Интернете, но оригинал на сайте <http://www.psymama.ru> уже недоступен.

\*\* “...the severe disruption caused by the accident, confounded with the remarkable political changes that took place in the Soviet Union and the new republics, resulted in major social and economic impact, and great distress for the affected populations” [25].

\*\*\* Наша сводка на тему включает множество источников, начиная от 1985 г. Здесь приведены только две ссылки на обзоры.

дефиниций, вкупе с ограничениями для использования в конкретных направлениях естественнонаучных дисциплин.

*Во-вторых*, в настоящем сообщении была представлена подборка положений из весомых источников (публикации исследователей теории причинности, пособия по философии естественнонаучных дисциплин и документы НКДАР), раскрывающих научные, практические и социальные цели как эпидемиологии, так и, собственно, любых научных исследований, важных для человеческой жизни и деятельности. Эти цели в первую очередь связаны с доказательствами ис-

тинности выявляемых зависимостей эффектов от агентов и воздействий, но способы их достижения могут основываться на разных правилах и этических основах, исходя из имеющихся задач — фундаментальных научных или же социальных. Во втором случае используется так называемый “предупредительный принцип”, и нормы исследований, выработанные для научного применения, в значительной мере сужаются, упрощаются, во многом заменяясь на одно — предотвращение или хотя бы уменьшение рисков, даже если реальность последних и не имеет строгих научных доказательств.

Данный фрагмент Сообщения 1 необходим для ориентирования исследователей в вопросе о том, для каких областей может быть в первую очередь значима их работа по доказательству реальности эффектов — только ли для научных, или же и для общественно-социальных. Данная статья поможет сориентироваться в том, до каких пределов научной доказательности уместно дойти в зависимости от той или иной общественно-значимой конъюнктуры.

Наконец, *в-третьих*, в данной публикации приведены примеры ложных, но статистически значимых ассоциаций из самых разных медико-биологических и общественно-социальных сфер. Ложность оказалась обусловленной третьими — вмешивающимися — факторами. Некоторые приведенные сведения выглядят сенсационно, некоторые — абсурдно. Есть и такие, которые воспринимаются весьма правдоподобными (как, к примеру, связь между курением и суицидами, потреблением кофе и выкидышами, гормон-замещающей терапией и снижением риска сердечно-сосудистых патологий, зависимостью частоты злокачественных новообразований у работников ядерных производств и их потомства от дозы облучения и др.; см. табл. 4 и 5). Тем не менее все они оказались ложными, хотя по внешним признакам никак не представляются более “худшими”, чем многие истинные, опубликованные в научных источниках, ассоциации.

Приведенные примеры эффектов вмешивающихся факторов, формирующих ложные ассоциации, свидетельствуют о необходимости использования стандартных критериев оценки истинности причинных связей. Известно несколько комплексов таких критериев, один — для инфекционных патологий (исходно Генле—Коха с дальнейшими современными доработками иных авторов, вплоть до универсального комплекса Эванса), и два других — для неинфекционных патологий (Хилла и Сассера). Этот материал планируется рассмотреть в следующих сообщениях.

#### *Конфликт интересов и возможность субъективных уклонов*

Конфликт интересов отсутствует. Настоящее 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.

#### ПРИМЕЧАНИЯ

1. Можно добавить к этому слова Короля Лиры: “Из ничего не выйдет ничего”. Истоками этих фраз является трактат Тита Лукреция Кара “О природе вещей”, воспроизводящий учение Эпикура.

2. “...most researchers would find it difficult to define the words in any but a circular fashion; causes are conditions and events that produce effects, and effects are conditions and events produced by causes” [9] (здесь и далее перевод авт. — А.К.).

3. “I have no wish, nor the skill, to embark upon a philosophical discussion of the meaning of “causation”” [13].

4. M.W. Susser, который на деле внес, вероятно, один из самых больших вкладов в правила установления причинности [9, 14] (подробнее в Сообщении 3), не упоминается ни в каких известных нам русскоязычных пособиях по эпидемиологии и доказательной медицине. За исключением “Эпидемиологического словаря” [15], который является переводом известного оксфордского издания под редакцией J.M. Last (2001). В отечественной публикации В.В. Шкарин, О.В. Ковалишана, 2013 [16] была обнаружена фамилия M. Susser в контексте “модификаций критериев причинности Хилла” (что неверно) со ссылкой только на указанный перевод словаря [15].

5. “...any factor, whether event, characteristic, or other definable entity, so long as it brings about change for better or worse in a health condition” [17] (цитировано по [9]).

6. “...something that makes a difference” [11].

7. В большинстве соответствующих исследований и документов суть термина “reverse causation” предполагается ясной априори и никак не объясняется, просто приводится конкретный пример(ы). Известные же нам единичные определения “обратной причинности” недостаточно четки и понятны, и потому, вероятно, тоже всегда сопровождаются реальным примером. Так, в публикации [18] феномен имеет следующее объяснение: “Предсуществующие симптомы конечного события, влияющие на экспозицию, могут генерировать наблюдаемые ассоциации” (“Pre-existing symptoms of the outcome that influence the exposure could generate the observed associations”). И представлен известный пример, что кривая смертности в зависимости от употребления алкоголя имеет J-образный характер, то есть, что полностью непьющие живут меньше пьющих умеренно (подразумевается, что непьющие могут не пить из-за исходно худшего состояния здоровья).

8. Представляющееся анекдотичным с позиции современного знания предположение, что конкретно мужской пол определяет возникновение рака легкого, совсем не казалось таковым от-

носителем недавно. К примеру, в 1947 г. доктор Evarts Graham в штате Миссури проводил терапию этой патологии, вводя пациентам женские половые гормоны, поскольку предполагалось, что женщины от рака легкого защищены априори (терапия была безуспешна) [30, 31].

9. На тему истории установления причинной связи между курением и раком легкого имеется множество обзоров. Здесь приведен только единственный источник — работа одного из главных исследователей указанной проблемы в 1950-х гг. [35]. Более подробное рассмотрение запланировано в Сообщении 2.

10. О том, что основная часть критериев (правил) причинности для неинфекционных патологий была предложена несколькими авторами еще в 1950-х гг., нет сведений в большинстве известных нам англоязычных источников по теме, включая монографии, обзоры, учебные пособия (в том числе on-line) и фундаментальные словари по эпидемиологии (например, [3, 15]), не говоря уже о русскоязычных публикациях. Информация подобного плана обнаруживается только в работах, которые конкретно посвящены историческим аспектам становления критериев причинности. Таковых тоже немного. Можно назвать уже относительно давние обзоры главных исследователей: A.S. Evans, 1976 [34], D.L. Weed, 1988 [36] и M. Susser, 1991 [11] (исходная же монография последнего автора от 1973 г. [17] нам недоступна). Некоторые сведения, со ссылкой на M. Susser, 1991 [11], есть в одном из последних официальных докладов Департамента здравоохранения США по последствиям курения для здоровья (2004 г.) [37]. Эта информация имеется и в относительно немногих обзорах и пособиях более поздних авторов, обсуждавших философские и эпидемиологические проблемы причинности в 2000-х–2010-х гг. [38–41]. О плачевном состоянии приоритетов в данной области мы еще будем говорить далее, особенно в Сообщении 2. “Критерии (Бредфорда) Хилла” формально никакими критериями Хилла не являются. Помимо нас вопрос о странном несоблюдении авторской этики наиболее известными основателями теории каузации был поднят также в историческом исследовании Н. Blackburn, D. Labarthe, 2012 [42].

11. Вновь — без ссылок на первоисточники, т.е. на предложивших те принципы авторов. Это видно по самому документу [43], а также подчеркивается в работах M. Susser, 1991 [11] и Н. Blackburn, D. Labarthe, 2012 [42].

12. “...these guidelines have generated a talmudic literature on their nature, logic, and application” [9].

13. Такими “доказательствами” часто ограничиваются, когда рекламируют пищевые добавки и т.п.

14. Здесь можно вспомнить ситуацию, сложившуюся в области генетики старения. За продление жизни нематоды и дрозофиле авторы получают Нобелевские премии, в то время как обнаруженные гены, которые могут отвечать за продолжительность жизни, редко значимы при изучении геномов долгожителей, если вообще значимы (так было по крайней мере в 2012 г. [48, 49]). Продление жизни нематоды и плодовой мушке тоже может расцениваться, конечно, как помощь природе, но, на наш взгляд, присуждение за это Нобелевских премий все же несколько преждевременно.

15. Автор настоящей публикации в 2016 и в 2017 г. сделал два практически аналогичных доклада в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Ученый совет) и в ФГБУН “ФИЦ питания и биотехнологии” (Совет молодых ученых и специалистов). Темой были критерии причинности и иерархия медико-биологических дисциплин в доказательности эффектов от воздействий. Во второй организации из достаточно молодой аудитории только один знал о существовании критериев причинности. В первом же случае, говоря коротко, ситуация также оставляла желать лучшего.

16. “...deductive logic could never be predictive without the fruits of inductive inference” [57].

17. “...argued that ‘true causes’ are both necessary and sufficient to produce a given effect. It further followed from Galileo’s analysis that true causes are universal” [58].

18. “...reasoning was to imply the principle of causality from the assumption that it is among the conditions of every experience” [5].

19. “Rules by which to judge of causes and effects” [38, 59].

20. Mill’s Eliminative Methods of Induction (System of Logic, 1843) [63].

21. “...alluding to Hume, stressed the psychological nature of these concepts [causality] and pointed out that “in nature there is no cause and no effect” and that these concepts are results of an economical processing of perceptions by the human mind” [5].

22. “...that causation “is a relic from a bygone age, surviving, like the monarchy, only because it is erroneously supposed to do no harm”” (Russell, 1959, p. 180) [2].

23. “...refuted Hume’s subjective view of the world by the demonstration, which he attributed to Immanuel Kant, that a priori knowledge exists independent of experience. Russell himself showed that relationships too can exist independent of experience” [11].

24. Надо отметить, что почти ни в каких пособиях по собственно философии науки (англоязычные и множество объемных русскоязычных; к примеру, цитированные выше [1, 2, 52, 54, 56, 60, 63] и др. [69, 70]), нам не удалось найти после-

довательное и полное изложение развития концепции причинности в течение веков. Представляемые данные дискретны и отрывочны, нередко перемешаны; персоналии в разных источниках приведены “пунктиром” (то включены, то не включены); полной сводки не найдено нигде (это вызвало излишнее количество ссылок общего плана в табл. 1, поскольку ни в одном пособии не были рассмотрены взгляды всех занимавшихся проблемой причинности философов). Известным нам исключением является только, как сказано, совсем краткая глава в англоязычной монографии 2002 г. [68], но она выполнена в философском, а не в естественнонаучном плане, и не содержит положений относительно современных философов, заканчиваясь на воззрениях Дж. Милля.

25. Возможно, вследствие заложенных в этой работе В.И. Ленина [71] стереотипов, даже упоминание о Д. Юме отсутствует в некоторых объемных российских пособиях по философии науки (например: [69] — 2006 г., 136 страниц; [70] — 2007 г., 731 страница).

26. Как указывалось, в табл. 2 представлены данные из обзора [8] (дополнения из [5, 29]) с достаточно глубоким поиском соответствующих источников в PubMed. Разумеется, определения причинности в медико-биологических дисциплинах были предметом рассмотрения во все эпохи (еще раз напомним ссылку на вопрос о “причинности” лихорадки в связи с прибытием фрегата в Ливерпуль в 1861 г. [12]). Не прошли мимо этой проблемы и в отечественной медицине, достаточно вспомнить популярную до сих пор (нам встречались личные отзывы медиков) монографию от 1962 г. И.В. Давыдовского “Проблема причинности в медицине (этиология)” [74]. Автор ее уже тогда отмечал, что “накопилась огромная философская и естественно-историческая литература, освещающая проблемы причинности в биологии”, причем среди цитируемых источников (немногих, правда) фигурировал целый сборник “Проблема причинности в современной биологии” (М.: Изд. АН СССР, 1961). Таким образом, массовые профильные обсуждения имели место задолго до “талмудического периода” [9] после 1965 г. [13]. Для нашего времени нельзя не упомянуть и весьма исчерпывающий раздел по причинности эффектов в пособии по эпидемиологии ведущего российского специалиста в области доказательной медицины В.В. Власова (2006) [33].

27. “...risk factor epidemiology cannot be regarded as a scientific discipline because it aims at concrete usefulness rather than abstract truthfulness” [80]. Дело в том, что фактор риска совсем не обязательно является причиной (а наука изучает именно конкретные причины, “уменьшая неопределенность” [1, 2, 8]). Когда рассматривают неинфек-

ционные патологии с длительными латентными периодами, то в медицине используется понятие “фактор риска”, чтобы определить стратегию вмешательства. Но категории “фактор риска” и “причины” — не совпадают. К примеру, повышенный уровень холестерина является фактором риска, но не причиной ишемической болезни сердца, детское ожирение является фактором риска, но не причиной диабета, уплотнение в ткани молочной железы — фактором риска рака этого органа, но далеко не всегда причиной. Указанное различие в понятиях — критически важно, поскольку может быть трудно получить доказательства статистически значимой связи *между фактором риска и реальным эффектом* [81].

28. Всего в PubMed на начало 2018 г. насчитывалось 382 публикации профессора эпидемиологии и медицины Бостонского университета Kenneth J. Rothman (род. в 1945), большинство из которых посвящено эпидемиологическим эффектам от самых различных воздействий. Начиная от работы 1969 г. и вплоть до самого последнего времени (2017), этот автор занимается также острыми моментами теории эпидемиологических исследований [85].

29. Источников по эпидемиологии с иллюстрациями модели причинности Ротмана в иностранном Интернете представлено много. В Рунете — единичные (возможно, нами названы все основные [95, 96]).

30. В [2] приводится следующий замысловатый пример INUS. Представим, что человек пьет летальную дозу яда, не принимая антидота, и когда его желудок не срабатывает рвотой, то человек умирает. Какова причина смерти? Умер ли человек от того, что в организм поступил яд, или от того, что не принял антидот, или же от того, что его желудок не сработал рвотой? Одно только поступление яда недостаточно: многие принимали яд без наступления смерти (поскольку их вырвало). Но прием яда является частью совокупности условий, которые совместно *достаточны* для летального исхода. Кроме того, исходя именно из этого комплекса летальных условий (не принимая во внимание другие комплексы, достаточные для смерти от иных причин), один только прием яда не является лишним: смертные случаи от яда не происходят при обстоятельствах, когда яд не был принят. Таким образом, прием яда — недостаточная, но и не лишняя часть не необходимо, но достаточного условия для смерти.

31. “Условность” нашей модификации заключается в ином числе секторов в кругах-“пирогах” по сравнению с оригиналом Ротмана (1976–2005 [10, 44, 82]), что неважно для сути. В связи, вероятно, с копирайтом даже на такую простейшую схему некоторые западные авторы, вводя ее в качестве иллюстрации в свои обзоры и пособия, по-

шли по пути именно подобной модификации — заменив оригинальные три круга по пять секторов из [10, 44, 82] на иные количества кругов и/или секторов [58, 87]. Хотя в ряде источников [89, 92–95] схема и воспроизведена аутентично оригиналу.

32. Некоторые авторы считали, что эпидемиология неинфекционных патологий должна исходить более из понятия риска, чем причинности (вследствие неопределенности вероятностной дефиниции) (см. в [72]). Понятие риска как непрерывно изменяющейся категории не соответствует этому термину для конкретного человека. Для индивидуума риск эффекта (заболевания) имеет только два значения: ноль и единица (“преобладает фатализм”, как сказано в [8, 84]). Использование для параметра индивидуального риска промежуточных значений является лишь методом оценки показателя для отдельного человека на основе среднего риска для множества других, предположительно аналогичных, лиц. Фактический риск для индивидуума зависит от того, была ли или будет ли сформирована достаточная причина для него, тогда как средний риск для группы указывает только долю лиц с уже сформированными достаточными причинами. Индивидуальный риск можно рассматривать как утверждение о вероятности формирования достаточной причины заболевания в соответствующие сроки [10]. Тем не менее на индивидуальном уровне все события, как сказано в [8], полностью детерминированы, потому что их появление или не появление полностью определяются существующими обстоятельствами. В том же источнике [8] отмечается, что многие эпидемиологи исповедуют строгий детерминизм, и остается фактом, что он лежит в основе широко цитируемой работы К. Rothman, 1976 [10].

33. В качестве эпидемиологического примера, подпадающего под первый подход, в [82] приводятся данные двух американских работ “случай—контроль” по оценке риска инсульта у молодых женщин после приема пероральных контрацептивов. В первом исследовании был получен относительный риск в 2,3 и 8,8 для разных типов инсульта, а во втором — 26 для всех типов. Имелась, однако, разница в выборке: в первой работе, выполненной для пациенток из 91 клиники США, была отражена в целом генеральная популяция, а во второй — более мелкая группа, из которой исходно были исключены индивидуумы с гипертонией, диабетом и ревматическими сердечными патологиями. Т.е. во втором случае изучалась более здоровая группа с исходно более низким уровнем инсультов. Подобные моменты могут быть важны и для радиационной эпидемиологии, например при исследовании сердечно-сосудистых и цереброваскулярных патологий у работников ядерных и прочих вредных производств [77, 101–

103]. В таких случаях нельзя не только проводить сравнение частоты параметра с показателем для генеральной популяции (вследствие “эффекта здорового работника” [15, 33]), но нельзя также сравнивать величину увеличения частоты какой-либо патологии, скажем, после воздействия на когорту работников и на генеральную популяцию. Поскольку при равных экспозициях относительная частота патологии у работников может увеличиться сильнее, чем у соответствующей половозрастной группы населения, ибо фоновый уровень показателя у работников — ниже. И получится так, что, несмотря на “здорового работника”, чувствительность этих работников к патологическому воздействию будет казаться выше.

34. В [58] разработку концепции “Сети причинности” связывают с именем Christopher J.L. Murray, однако нами работы этого автора по теме были обнаружены только за 2000-е гг. В американском словаре по эпидемиологии [15] первое использование методологии приписывается T.R. Dawber с соавт. в 1959 г. (коронарные патологии сердца) [116]. Но в оригинале [116] нет никаких сетей или вообще иллюстраций (равно как и соответствующего термина), а просто таблицы многофакторной причинности патологий. Наконец, в историческом обзоре по теме [93] названные основатели отсутствуют, но приведен целый ряд иных исследователей, причем первенство, безусловно, отдано монографии 1960 г. Brian MacMahon и соавт. [117]. В обзоре одного из ведущих аналитиков причинности в эпидемиологии [72] первенство введения термина “Web of Causation” также приписано монографии B. MacMahon и соавт., но — издания не 1960 г. [117] (в тексте [72] тоже цитируется [117]), а 1970 г. [118]. Монографии [117, 118] нам недоступны; судя по иллюстративным данным, включенным в [93], приоритет все же за 1960 г.

35. Вершиной “образности” является, наверное, интернетовская схема “Web of Causation” в виде паучьей сети с пауком-болезнью, подстерегающим, посередине конструкции, жертву излишеств, неудачного окружения и плохой наследственности.

36. Работы J.J. Mangano и J.M. Gould (основатель “образовательной и научной организации” “Radiation and Public Health Project”) и соавт. не цитируются ни в каких документах основных международных организаций (НКДАР, МКРЗ, BEIR, COMARE, NCRP); их рассмотрение не попадалось нам ни в какой радиационно-эпидемиологической научной литературе. Исключение составила публикация А.В. Яблокова “Миф о безопасности малых доз радиации” от 2002 г. [125]. И хотя фамилия J.J. Mangano в тексте этой брошюры представлена с ошибкой, тем не менее, источник А.В. Яблокова оказался единственным, в котором мы смогли найти попытку использова-

ния точного контрафактического подхода к причинности в радиационно-эпидемиологических исследованиях.

37. При определенной интенсивности некоторых воздействий и сложившихся обстоятельствах стохастические причины могут иметь почти детерминированный характер. Так, при синдромах, обусловленных дефектами репарации ДНК, частота злокачественных новообразований может быть очень велика: например, 40% к 20 годам при синдроме хромосомных поломок Ниймеген (*Nijmegen breakage syndrome*) [127]. Еще одним ярким примером является хроническое воздействие асбеста. Описан случай (США) [128] в семье работника на производстве асбестовой изоляции для труб, долгие годы приходящего домой в рабочей одежде, которую вытряхивала и стирала жена. Материал хлопчатобумажных мешков, в которых перевозился асбест, использовался в семье, после стирки, в качестве пеленок для сына. Мать умерла от мезотелиомы (основная злокачественная опухоль легкого при воздействиях асбеста [100]) в 49 лет, сын — в 32 года. Ранее проживающий в этой семье дядя матери (некоторое время тоже работал на асбестовом производстве) заболел мезотелиомой в 43 года. Сам отец умер в 53 года от асбестоза с сопутным циррозом печени. Как бы незатронутой легочными новообразованиями осталась также и младшая дочь. Таким образом, частота специфической опухоли в семье оказалась равной 60%. В другом аналогичном исследовании семьи работника асбестового производства из пяти ее членов раком легкого или мезотелиомой заболели также трое (остались две дочери из трех, младшие) [129].

38. "...epidemiology lacks an explicit, shared theoretical account of causation. Moreover, some epidemiologists exhibit discomfort with the concept of causation itself, concerned that it creates more confusion than clarity" [72].

39. Есть переиздание пособия [2] от 2015 г.

40. "There is no question about what the theory represents (either nature or culture), but rather it is a question of negotiation between different scientific groups with regard to what will be considered to compromise facts. Hence, ...the issues are not the relationship between theory and nature/culture (epistemological and representational), but what scientists regard and treat as real (ontological and processual)" [2].

41. На "предупредительный принцип" ("precautionary principle") в НКДАР-2012 [19] дан ряд ссылок разной весомости, среди которых как две заметки в "New Scientist", так и документы различных организаций [141–143] и иные значимые источники [2, 144–148] (1990–2008 гг.). Можно добавить и совсем недавние публикации на тему, к примеру [149, 150].

42. "The scientific method does not operate in isolation, but is conducted by the scientific community, which has specific internal norms to guide the activities of scientists in applying the scientific method. These norms include truthfulness, consistency, coherence, testability, reproducibility, validity, reliability, openness, impartiality and transparency [140]... Incorporation of non-scientific concerns... — may or may not use conditional predictions. In this case, account is taken of norms external to science such as social responsibility, ethics, utility, prudence, precaution and practicality of application... The precautionary approach can be described in the following way: "When human activities may lead to morally unacceptable harm that is scientifically plausible but uncertain, actions shall be taken to avoid or diminish that harm" [21].

43. "I want to pause here and talk about this notion of consensus, and the rise of what has been called consensus science. I regard consensus science as an extremely pernicious development that ought to be stopped cold in its tracks. Historically, the claim of consensus has been the first refuge of scoundrels; it is a way to avoid debate by claiming that the matter is already settled. ... Let's be clear: the work of science has nothing whatever to do with consensus. Consensus is the business of politics. Science, on the contrary, requires only one investigator who happens to be right, which means that he or she has results that are verifiable by reference to the real world. In science consensus is irrelevant. What is relevant is reproducible results. The greatest scientists in history are great precisely because they broke with the consensus. There is no such thing as consensus science. If it's consensus, it isn't science. If it's science, it isn't consensus! [55, 151].

44. От средневекового латинского "confundere" — "смешивать вместе" [152, 153].

45. Наиболее распространенными вмешивающимися факторами являются пол, возраст и место жительства [25, 33, 94, 152, 153].

46. Модное ныне течение. Нередко в СМИ публикуются сенсационные данные о якобы нахождении "генов религиозности", "генов интеллекта" и т.п. Выводы же основаны, как правило, только на обнаруженных статистически значимых ассоциациях.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ичас М. О природе живого: Механизмы и смысл. Пер. с англ. А.С. Антонова и Е.З. Годиной. М.: Мир, 1994. 496 с.
2. Hofmann B., Holm S., Iversen J.-G. Philosophy of science // Research methodology in the medical and biological sciences / Eds P. Laake, H.B. Benestad, B.R. Olsen. Academic Press, Elsevier, 2007. P. 1–32.
3. A Dictionary of Epidemiology, Part 554 / Eds J.M. Last, J.H. Abramson. Oxford University Press, 1995. 180 p.

4. Epidemiology Glossary // Columbia University Digital Government Research Center. 2009. <http://www.cs.columbia.edu/digigov/LEXING/CD-CEPI/gloss.html> (дата обращения 16.05.2018).
5. Kundi M. Causality and the interpretation of epidemiologic evidence // Environ. Health Perspect. 2006. V. 114. № 7. P. 969–974.
6. Ожегов С.И., Шведова Н.Ю. Толковый словарь русского языка. 4-е изд., дополненное. М.: Азбуковник, 1999. 944 с.
7. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высш. школа, 2004. 549 с.
8. Parascandola M., Weed D.L. Causation in epidemiology // J. Epidemiol. Community Health. 2001. V. 55. № 12. P. 905–912.
9. Kaufman J.S., Poole C. Looking back on “causal thinking in the health sciences” // Annu. Rev. Public Health. 2000. V. 21. P. 101–119.
10. Rothman K.J. Causes // Am. J. Epidemiol. 1976. V. 104. № 6. P. 587–592.
11. Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology // Am. J. Epidemiol. 1991. V. 133. № 7. P. 635–648.
12. Milroy G. The case of the Egyptian frigate at Liverpool, with remarks on the causation of fevers, &c // Med. Crit. Psychol. J. 1861. V. 1. № 4. P. 552–563.
13. Hill B.A. The environment and disease: association or causation? // Proc. R. Soc. Med. 1965. V. 58. P. 295–300.
14. Phillips C.V., Goodman K.J. Hill’s considerations for causal inference // Encyclopedia of Epidemiology / Ed. S. Boslaugh. Two Volume Set Saint Louis University, SAGE Publications, Inc, 2008. P. 494–495.
15. Эпидемиологический словарь / Под ред. Дж.М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации: Пер. с англ. под ред. В.В. Власова (отв. ред.) и др. М.: Открытый институт здоровья в рамках проекта “Глобус”, 2009. 316 с.
16. Шкарин В.В., Ковалишена О.В. Вопросы этиологии новых инфекций // Медицина в Кузбассе. 2013. Т. 12. № 2. С. 13–21. <http://globalf5.com/Zhurnal/Medicina/Medicina-v-Kuzbasse/vypusk-2013-2> (дата обращения 16.05.2018).
17. Susser M. Causal Thinking in the Health Sciences: Concepts and Strategies of Epidemiology. N.Y.: Oxford Univ. Press, 1973. 181 p.
18. Gage S.H., Munafo M.R., Davey Smith G. Causal Inference in Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) Research // Annu. Rev. Psychol. 2016. V. 67. P. 567–585.
19. Boice J.D. Jr. Radiation epidemiology and recent paediatric computed tomography studies // Ann. ICRP. 2015. V. 44. № 1. Suppl. P. 236–248.
20. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Вопрос о наступлении “Новой эры” в эпидемиологии малых доз радиации (обзор) // Саратов. науч.-меди. журн. 2016. Т. 12. № 4. С. 654–662.
21. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks. N.Y., 2015. 86 p.
22. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. N.Y., 2013. P. 1–268.
23. Pazaitou-Panayiotou K., Michalakis K., Paschke R. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism // Horm. Metab. Res. 2012. V. 44. № 4. P. 255–262.
24. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex J. Exposures and effects of the Chernobyl accident. N.Y., 2000. P. 451–566.
25. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. N.Y., 2011. P. 47–219.
26. Vierra A., Pollock J., Golez F. Reading Educational Research. 3rd. ed. Upper Saddle River, N. J. Merrill/Prentice Hall, 1992.
27. Cottrell R., McKenzie J.F. Health Promotion & Education Research Methods: Using the Five Chapter Thesis/Dissertation Model. 2nd ed. Jones & Bartlett Learning, 2010. 345 p.
28. Heath W. Psychology Research Methods: Connecting Research to Students’ Lives. Cambridge Univ. Press, 2018. 404 p.
29. Kundi M. Causality and the interpretation of epidemiologic evidence // Cien. Saude Colet. 2007. V. 12. № 2. P. 419–428.
30. Delarue N.C. Smoking or health: an early historical perspective // Annals of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada. 1990. V. 23. № 6. P. 431–435.
31. Cunningham R. Smoke and Mirrors. The Canadian Tobacco War. International Development Research Centre. Ottawa–Cairo–Dakar–Johannesburg–Montevideo–Nairobi–New Delhi–Singapore, 1996. 376 p.
32. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
33. Власов В.В. Эпидемиология: учебное пособие. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 464 с.
34. Evans A.S. Causation and Disease: The Henle-Koch Postulates Revisited // Yale J. Biol. Med. 1976. V. 49. № 1. P. 175–195.
35. Doll R. Tobacco: a medical history // J. Urban Health. 1999. V. 76. № 3. P. 289–313.
36. Weed D.L. Causal criteria and Popperian refutation // Causal inference / Ed. K.J. Rothman. Massachusetts, USA: Epidemiology Resources Inc., 1988. P. 15–32.
37. 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.
38. Morabia A. On the origin of Hill’s causal criteria // Epidemiology. 1991. V. 2. № 5. P. 367–369.
39. Parascandola M. Two approaches to etiology: the debate over smoking and lung cancer in the 1950s // Endeavour. 2004. V. 28. № 2. P. 81–86.
40. Thygesen L.C., Andersen G.S., Andersen H. A philosophical analysis of the Hill criteria // J. Epidemiol. Commun. Health. 2005. V. 59. № 6. P. 512–516.
41. Clarke B. Philosophy of Medicine. The module for students. #Chapter 3: causation in medicine // The University College London (UCL) Department of Science and Technology Studies. 2016. <https://github.com/Brendan-Clarke/Philosophy-of-Medicine/blob/master/Chapter%203.md> (дата обращения 16.05.2018).
42. Blackburn H., Labarthe D. Stories from the evolution of guidelines for causal inference in epidemiologic associations: 1953–1965 // Am. J. Epidemiol. 2012. V. 176. № 12. P. 1071–1077.

43. 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.
44. Rothman K.J., Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology // *Am. J. Publ. Health*. 2005. V. 95. Suppl 1. P. S144–S150.
45. 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.
46. Hoffer M. The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective // *Emerging Themes in Epidemiology*. 2005. V. 2. №. 11. 9 p. doi: 10.1186/1742-7622-2-11
47. Котеров А.Н. Ограничения при распространении на область радиационной медицины закономерностей для клеток *in vitro* // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2009. Т. 54. № 5. С. 5–14.
48. Мат. 2-й Междунар. конф. “Генетика старения и продолжительности жизни”. Москва, 22–25 апреля 2012. М., 2012. 16 с. [http://fund.scienceagainstaging.com/Books/News\\_aging-genes\\_all\\_final\\_s.pdf](http://fund.scienceagainstaging.com/Books/News_aging-genes_all_final_s.pdf) (дата обращения 16.05.2018).
49. Котеров А.Н. Проблемы поиска средств противолучевой защиты человека в свете достижений генетики старения // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2013. Т. 53. № 5. С. 487–494.
50. Котеров А.Н., Жаркова Г.П., Бирюков А.П. ТанDEM радиационной эпидемиологии и радиобиологии для практики радиационной защиты // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2010. Т. 55. № 4. С. 55–84.
51. Koterov A.N., Biryukov A.P. Role of radiobiology for radiation epidemiology using for radiation protection // *Int. J. Low Radiat.* 2010. V. 7. № 6. P. 473–499.
52. Юдин А.И. История и философия науки: Общие проблемы: Учебное пособие. Тамбов: ФГБОУ ВПО “ТГТУ”, 2012. 160 с.
53. Holland P.W. Statistics and Causal Inference // *J. Am. Stat. Assoc.* 1986. V. 81. № 396. P. 945–960.
54. Тейчман Дж., Эванс К. Философия. Руководство для начинающих: Пер. с англ. Е.Н. Самойловой. М.: ИНФРА-М, Издательство “Весь Мир”, 1998. 248 с.
55. 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.
56. История философии: Учебник для вузов / Под ред. В.В. Васильева, А.А. Кротова и Д.В. Бугая. М.: Академ. Проект, 2005. 680 с.
57. Coughlin S.S. Causal Inference and Scientific Paradigms in Epidemiology. Bentham E-book. 2010. doi: 10.2174/97816080518161100101. <https://ebooks.benthamscience.com/book/9781608051816/> (дата обращения 16.05.2018). 10.2174/97816080518161100101
58. Disease causality (lecture) // *Facolta di Medicina e Chirurgia. Universita degli Studi di Pavia* (Portal <http://nfs.unipv.it/>). Immunology and General Pathology. II. General Pathology. Lecture List. [http://nfs.unipv.it/nfs/minf/dispense/patgen/lectures/files/disease\\_causality.html](http://nfs.unipv.it/nfs/minf/dispense/patgen/lectures/files/disease_causality.html) (дата обращения 16.05.2018).
59. Юм. Д. Сочинения. В 2 т. Т. 1: Пер. с англ. С.И. Цетрели и др. 2-е изд., доп. и испр. М.: Мысль, 1996. 733 с.
60. Бучило Н.Ф., Чумаков А.Н. Философия: Учебное пособие. Изд. 2-е, пер. и доп. М.: Пер Сэ, 2001. 447 с.
61. Страуд Б. Натурализм и скептицизм в философии Юма // *Эпистемология & философия науки*. 2012. Т. 31. № 1. С. 36–51.
62. Милль Д.С. Система логики силлогистической и индуктивной: Изложение принципов доказательств в связи с методами научного исследования: Пер. с англ. Изд. 5-е, испр. и доп. М., 2011, 832 с.
63. Gay J. Clinical Epidemiology & Evidence-Based Medicine Glossary: Terminology Specific to Epidemiology. 2005. <http://people.vetmed.wsu.edu/jmgay/courses/GlossEpiTerminology.htm> (дата обращения 16.05.2018).
64. Maclure M. Popperian refutation in epidemiology // *Am. J. Epidemiol.* 1985. V. 121. № 3. P. 343–350.
65. Weed D.L., Trock B.J. Criticism and the growth of epidemiologic knowledge. (Re: ‘Popperian refutation in epidemiology’) // *Am. J. Epidemiol.* 1986. V. 123. № 6. P. 1119–1121.
66. Susser M. The logic of Sir Karl Popper and the practice of epidemiology // *Am. J. Epidemiol.* 1986. V. 124. № 5. P. 711–718.
67. Koch E., Otarola A., Kirschbaum A. A landmark for popperian epidemiology: refutation of the randomised Aldactone evaluation study // *J. Epidemiol. Commun. Health*. 2005. V. 59. № 11. P. 1000–1006.
68. Hulswit M. From Cause to Causation. Springer Science & Business Media, 2002. 258 p. Chapter 1. A short history of ‘Causation’. <http://see.library.utoronto.ca/SEED/Vol4-3/Hulswit.htm> (дата обращения 16.05.2018).
69. Философия науки: Учебное пособие для вузов / Под ред. А.Г. Трогубова. Тула: ТулГУ, 2006. 136 с.
70. Философия науки: Учебное пособие для вузов / Под ред. С.А. Лебедева. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: Академ. проект; Альма Матер, 2007. 731 с.
71. Ленин В.И. Материализм и эмпириокритицизм // ПСС. 5-е изд. Т. 18. М.: Изд-во полит. лит-ры, 1968. 526 с.
72. Parascandola M. Causes, risks, and probabilities: probabilistic concepts of causation in chronic disease epidemiology // *Prev. Med.* 2011. V. 53. № 4–5. P. 232–234.
73. Pearson K. 1892. The Grammar of Science Paperback. N.Y.: Cosimo Classics, 2007. 416 p.
74. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине (этиология). М.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1962. 176 с.
75. Karhausen L.R. The logic of causation in epidemiology // *Scand. J. Soc. Med.* 1996. V. 24. № 1. P. 8–13.
76. Chianelli M., Bizzarri G., Todino V. et al. Laser ablation and 131-iodine: a 24-month pilot study of combined treatment for large toxic nodular goiter // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. V. 99. № 7. P. E1283–E1286.
77. ICRP Publication 118. ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context // *Annals of the ICRP* / Ed. C.H. Clement. Amsterdam–New York: Elsevier, 2012. 325 p.

78. *Stehbens W.E.* The concept of cause in disease // *J. Chronic. Dis.* 1985. V. 38. P. 947–950.
79. *Marshall B.J., Warren J.R.* Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // *Lancet.* 1984. V. 1. № 8390. P. 1311–1315.
80. *Charlton B.G.* Attribution of causation in epidemiology: chain or mosaic? // *J. Clin. Epidemiol.* 1996. V. 49. № 1. P. 105–107.
81. *Rifkin E., Bouwer E.* The Illusion of Certainty: Health Benefits and Risks. Boston: MA Springer US, 2007. 239 p.
82. *Rothman K.J., Poole C.* A strengthening programme for weak associations // *Int. J. Epidemiol.* 1988. V. 17. № 4. P. 955–959.
83. *Rothman K.J.* What is causation // *Epidemiology, an introduction* / Ed. K.J. Rothman. N.Y.: Oxford Univer. Press, 2002. P. 8–24.
84. *Rothman K.J., Greenland S., Poole C., Lash T.L.* Causation and causal inference // *Modern Epidemiology* / Eds K.J. Rothman, S. Greenland, T.L. Lash. 3rd ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer, 2008. P. 5–31.
85. *Rothman K.J.* The growing rift between epidemiologists and their data // *Eur. J. Epidemiol.* 2017. V. 32. № 10. P. 863–865.
86. *Hoffmann K., Heidemann C., Weikert C. et al.* Estimating the proportion of disease due to classes of sufficient causes // *Am. J. Epidemiol.* 2006. V. 163. № 1. P. 76–83.
87. *Gerstman B.B.* Epidemiology Kept Simple: An Introduction to Traditional and Modern Epidemiology. 2nd ed. N.Y.: Wiley-Liss, 2003. 436 p.
88. *Wensink M., Westendorp R.G., Baudisch A.* The causal pie model: an epidemiological method applied to evolutionary biology and ecology // *Ecol. Evol.* 2014. V. 4. № 10. P. 1924–1930.
89. *Pai M.* Fundamentals of Epidemiology. Lectures / McGill University, Montreal, Canada, 2014. <https://www.teachepi.org/courses/fundamentals-of-epidemiology/> (дата обращения 16.05.2018).
90. *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.
91. Is this association causal? Lecture // Boston University School of Public Health. (По использованным ссылкам – не ранее 2014 г.) [http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/QuantCore/PH717\\_Causality/PH717\\_Causality\\_print.html](http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/QuantCore/PH717_Causality/PH717_Causality_print.html) (дата обращения 16.05.2018).
92. *Kim J.* Epidemiology and causation // *Kosin. Med. J.* 2013. V. 28. № 2. P. 87–97. <https://doi.org/10.7180/kmj.2013.28.2.87>. (На корейск. яз.; резюме, рисунки, таблицы – англ.)
93. *Krieger N.* Epidemiology and the web of causation: has anyone seen the spider? // *Soc. Sci. Med.* 1994. V. 39. № 7. P. 887–903.
94. *Альбом А., Норелл С.* Введение в современную эпидемиологию: Пер. с англ. И. Боня. Таллинн, 1996. 122 с.
95. *Брико Н.И.* Эпидемиологический подход к изучению болезней человека и основы доказательной медицины. Лекция // Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. 2007. <https://stud-files.net/preview/1350459/page:5/> (дата обращения 16.05.2018).
96. *Панов В.Г., Нагребецкая Ю.В.* Алгебраическая трактовка двухфакторной бинарной теории достаточных причин // *Тр. СПИИРАН.* 2013. Т. 26. № 3. С. 277–296.
97. *Lewis D.* Causation // *J. Philos.* 1973. V. 70. № 17. P. 556–567.
98. *Mackie J.L.* The cement of the universe: a study of causation. Oxford: Clarendon Press, 1974. 329 p.
99. *Olsen J.* What characterises a useful concept of causation in epidemiology? // *Epidemiol. Commun. Health.* 2003. V. 57. № 2. P. 86–88.
100. Канцерогенез / Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. 576 с.
101. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure. N.Y., 2006. P. 325–383.
102. UNSCEAR 2010. Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation 2010. Fifty-seventh session, includes Scientific Report: summary of low-dose radiation effects on health. N.Y., 2011. 106 p.
103. *Котеров А.Н., Вайнсон А.А.* Биологические и медицинские эффекты излучения с низкой ЛПЭ для различных диапазонов доз // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2015. Т. 60. № 3. С. 5–31.
104. *MacMahon B.* Gene-environment interaction in human disease // *J. Psychiat. Res.* 1968. V. 6. Suppl. 1. P. 393–401.
105. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F. DNA repair and mutagenesis. N.Y., 2000. P. 1–72.
106. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex H. Combined effects of radiation and other agents. N.Y., 2000. P. 177–295.
107. *Легеза В.И., Гребенюк А.Н., Бояринцев В.В.* Комбинированные радиационные поражения и их компоненты. СПб.: Фолиант, 2015. 216 с.
108. *Petin V.G., Kim G.K.* Synergistic Interaction and Cell Responses in Environmental Factors. N.Y.: Nova Sci. Publ., 2016. 337 p.
109. *Van der Mei I.A., Simpson S. Jr., Stankovich J., Taylor B.V.* Individual and joint action of environmental factors and risk of MS // *Neurol. Clin.* 2011. V. 29. № 2. P. 233–255.
110. *Liao S.F., Lee W.C., Chen H.C. et al.* Baseline human papillomavirus infection, high vaginal parity, and their interaction on cervical cancer risks after a follow-up of more than 10 years // *Cancer Causes Control.* 2012. V. 23. № 5. P. 703–708.
111. *Liao S.F., Yang H.I., Lee M.H. et al.* Fifteen-year population attributable fractions and causal pies of risk factors for newly developed hepatocellular carcinomas in 11,801 men in Taiwan // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 4. e34779. doi: 10.1371/journal.pone.0034779
112. *Lynn K.S., Lu C.H., Yang H.Y. et al.* Construction of gene clusters resembling genetic causal mechanisms for common complex disease with an application to young-onset hypertension // *BMC Genomics.* 2013. V. 14. 497. doi: 10.1186/1471-2164-14-497
113. *Chen Y.C., Kao C.F., Lu M.K. et al.* The relationship of family characteristics and bipolar disorder using causal-pie models // *Eur. Psychiatry.* 2014. V. 29. № 1. P. 36–43.

114. *Chen W.C., Plewig G.* Are demodex mites principal, conspirator, accomplice, witness or bystander in the cause of Rosacea? // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2015. V. 16. № 2. P. 67–72.
115. *Johnson C.Y., Howards P.P.* Causal Pie Bingo! // *Epidemiology.* 2013. V. 24. № 2. P. 331.
116. *Dawber T.R., Kannel W.B., Revotskie N. et al.* Some factors associated with the development of coronary heart disease: six years' follow-up experience in the Framingham study // *Am. J. Publ. Health Nat. Health.* 1959. V. 49. P. 1349–1356.
117. *MacMahon B., Pugh T.F., Ipsen J.* Epidemiologic methods. Boston: Little, Brown and Co., 1960.
118. *MacMahon B., Pugh T.* Epidemiology: Principles and Methods. Boston: Little, Brown and Co., 1970.
119. *Cartwright N.* Nature's capacities and their measurement. Oxford: Clarendon Press, 1989. 278 p.
120. *Greenland S., Robins J.M.* Identifiability, exchangeability, and epidemiological confounding // *Int. J. Epidemiol.* 1986. V. 15. № 3. P. 413–419. Репринт: *Epidemiol. Perspect. Innov.* 2009. V. 6. № 4. doi: 10.1186/1742-5573-6-4
121. *Mangano J.J., Gould J.M., Sternglass E.J. et al.* Infant death and childhood cancer reductions after nuclear plant closings in the United States // *Arch. Environ. Health.* 2002. V. 57. № 1. P. 23–31.
122. *Mangano J.J., Sherman J.D.* Childhood leukaemia near nuclear installations // *Eur. J. Cancer Care (Engl.)*. 2008. V. 17. № 4. P. 416–418.
123. *Fecht S.* What can we do about junk science? // *Popular Science.* 21. 05.2014. <https://www.popularmechanics.com/science/health/a10329/what-can-we-do-about-junk-science-16674140/> (дата обращения 16.05.2018).
124. COMARE (Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment). 17th Report. Further consideration of the incidence of cancers around the nuclear installations at Sellafield and Dounreay. Produced by Public Health England for the COMARE, 2016. 190 p.
125. *Яблоков А.В.* Миф о безопасности малых доз радиации: атомная мифология. М.: Центр экол. политики России, ООО “Проект-Ф”, 2002. 145 с.
126. *Stahl O., Eberhard J., Jepson K. et al.* The impact of testicular carcinoma and its treatment on sperm DNA integrity // *Cancer.* 2004. V. 100. № 6. P. 1137–1144.
127. *Chrzanowska K.H., Gregorek H., Dembowska-Baginska B. et al.* Nijmegen breakage syndrome (NBS) // *Orphanet J. Rare Dis.* 2012. V. 7. Article 13. <http://www.ijrd.com/content/7/1/13> (дата обращения 16.05.2018).
128. *Li F.P., Dreyfus M.G., Antman K.H.* Asbestos-contaminated nappies and familial mesothelioma // *Lancet.* 1989. V. 1. № 8643. P. 909–910.
129. *Li F.P., Lokich J., Lapey J. et al.* Familial mesothelioma after intense asbestos exposure at home // *JAMA.* 1978. V. 240. № 5. P. 467.
130. *Weed D.L.* Beyond black box epidemiology // *Am. J. Publ. Health.* 1998. V. 88. № 1. P. 12–14.
131. *Savitz D.A.* In defense of black box epidemiology // *Epidemiology.* 1994. V. 5. № 5. P. 550–552.
132. *Mineyko A., Kirton A.* The black box of perinatal ischemic stroke pathogenesis // *J. Child.* 2011. V. 26. № 9. P. 1154–1162.
133. *Yerushalmy J., Palmer C.E.* On the methodology of investigations of etiologic factors in chronic diseases // *J. Chronic. Dis.* 1959. V. 10. № 1. P. 27–40.
134. *Susser M., Susser E.* Choosing a future for epidemiology: II. From black box to Chinese boxes and eco-epidemiology // *Am. J. Publ. Health.* 1996. V. 86. № 5. P. 674–647.
135. *Poole C., Rothman K.J.* Epidemiological science and public health policy // *J. Clin. Epidemiol.* 1990. V. 43. № 11. P. 1270–1271.
136. *Kleinbaum D.G., Kupper L.L., Morgenstern H.L.* Epidemiologic research: principles and quantitative methods. Belmont, CA: Lifetime Learning Publications, 1982. 560 p.
137. *Kuhn T.S.* Objectivity, value judgment, and theory choice // *The Essential Tension* / Ed. T.S. Kuhn. Chicago: Univ. Chicago Press, 1977. P. 320–343. (Рус. пер.: Кун Т.С. Объективность, ценностные суждения и выбор теории // “Современная философия науки. Хрестоматия” / Сост. А. А. Печенкин. М., 1994. С. 37–51, и др. издания.)
138. *Holman C.D., Arnold-Reed D.E., de Klerk N. et al.* A psychometric experiment in causal inference to estimate evidential weights used by epidemiologists // *Epidemiology.* 2001. V. 12. № 2. P. 246–255.
139. *Jenkins-Smith H.C., Silva C.L., Murray C.* Belief about radiation: scientists, the public and public policy // *Health Phys.* 2009. V. 97. № 5. P. 519–527.
140. *Tranoy K.E.* Science and ethics. Some of the main principles and problems // *The Moral Import of Science: Essays on Normative Theory, Scientific Activity and Wittgenstein* / Ed. A.J.I. Jones. Bergen: Sigma Ferlag, 1988. P. 111–136.
141. EEA (European Environment Agency). Late lessons from early warnings: the precautionary principle 1896–2000. Environmental issue report no. 22. European Environment Agency. Copenhagen, 2001. 211 p.
142. COMEST. The precautionary principle / Ed. by World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization. Paris, 2005. 54 p.
143. Health Council of the Netherlands. Prudent precaution. Publication no. 2008/18E. Health Council of the Netherlands. The Hague, 2008. 136 p.
144. *Gray J.S.* Statistics and the precautionary principle // *Mar. Pollut. Bull.* 1990. V. 21. № 4. P. 174–176.
145. *Johnston P., Simmonds M.* Precautionary principle // *Mar. Pollut. Bull.* 1990. V. 21. № 8. P. 402.
146. *Johnston P., Simmonds M.* Green light for precautionary science // *New Sci.* 1991. V. 132. № 1780. P. 4.
147. *Tallacchini M.* Before and beyond the precautionary principle: epistemology of uncertainty in science and law // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005. V. 207. № 2. Suppl. P. 645–651.
148. *Holm S., Takala T.* High hopes and automatic escalators: a critique of some new arguments in bioethics // *J. Med. Ethics.* 2007. V. 33. № 1. P. 1–4.
149. *Stabell E.D.* Constraints on the precautionary principle and the problem of uncertainty // *Am. J. Bioeth.* 2017. V. 17. № 3. P. 56–57.
150. *Stirling A., Coburn J.* From CBA to precautionary appraisal: practical responses to intractable problems // *Hastings Cent. Rep.* 2018. V. 48. Suppl 1. P. S78–S87.
151. *Crichton M.* Aliens cause global warming. Caltech Michelin Lecture. 2003 // Различные Web-источники, к примеру “Sceptical Science” (non-profit science education organization). <https://www.skeptical->

- science.com/Crichton\_Aliens\_Cause\_Global\_Warming.html (дата обращения 16.05.2018).
152. *Morabia A.* History of the modern epidemiological concept of confounding // *J. Epidemiol. Commun. Health.* 2011. V. 65. P. 297–300.
  153. *Корнышева Е.А., Платонов Д.Ю., Родионов А.А., Шабашов А.Е.* Эпидемиология и статистика как инструменты доказательной медицины. Изд. второе, испр. и доп. Тверь, 2009. 80 с.
  154. *Weinberg C.R.* Toward a clearer definition of confounding // *Am. J. Epidemiol.* 1993. V. 137. № 1. P. 1–8.
  155. *Haneuse S.* Distinguishing selection bias and confounding bias in comparative effectiveness research // *Med. Care.* 2016. V. 54. № 4. P. e23–e29.
  156. *Fisher R.* Cigarettes, cancer, and statistics // *Centennial Review.* 1958. V. 2. P. 151–166.
  157. *Bhopal R.S.* Concepts of Epidemiology: An integrated introduction to the ideas, theories, principles and methods of epidemiology. Oxford: Univ. Press, 2002. 317 p.
  158. *Smith G.D., Phillips A.N., Neaton J.D.* Smoking as ‘independent’ risk factor for suicide: illustration of an artifact from observational epidemiology? // *Lancet.* 1992. V. 340. № 8821. P. 709–712.
  159. *Axelsson O.* Confounding from smoking in occupational epidemiology // *Br. J. Ind. Med.* 1989. V. 46. № 8. P. 505–507.
  160. *Galarraga V., Boffetta P.* Coffee drinking and risk of lung cancer – meta-analysis // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2016. V. 25. № 6. P. 951–957.
  161. *Gordis L., Gold E.B.* Epidemiology and etiology of pancreatic cancer // *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease* / Eds Way Liang W. Go, et al. Second ed. N.Y., Raven Press, Ltd, 1993. P. 837–855.
  162. *Ciccozzi M., Menga R., Ricci G. et al.* Critical review of sham surgery clinical trials: Confounding factors analysis // *Ann. Med. Surg. (Lond.).* 2016. V. 29. № 12. P. 21–26.
  163. *Stark C.R., Mantel N.* Effects of maternal age and birth order on the risk of mongolism and leukemia // *J. Natl. Cancer Inst.* 1966. V. 37. № 5. P. 687–698.
  164. *Petitti D.B., Perlman J.A., Sidney S.* Noncontraceptive estrogens and mortality: long-term follow-up of women in the Walnut Creek Study // *Obstet. Gynecol.* 1987. V. 70. № 3. Pt. 1. P. 289–293.
  165. *Kallen B.* The problem of confounding in studies of the effect of maternal drug use on pregnancy outcome // *Obstet. Gynecol. Int.* 2012. V. 2012. Art. 148616. doi:10.1155/2012/148616
  166. *Bruning O., Rodenburg W., Wackers P.F. et al.* Confounding factors in the transcriptome analysis of an in-vivo exposure experiment // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 1. e0145252. doi: 10.1371/journal.pone.0145252
  167. *Weed D.L.* Historical roots of the healthy worker effect // *J. Occup. Med.* 1986. V. 28. № 5. P. 343–347.
  168. *McGeoghegan D., Binks K.* The mortality and cancer morbidity experience of employees at the Chapelcross plant of British Nuclear Fuels plc, 1955–95 // *J. Radiol. Prot.* 2001. V. 21. № 3. P. 221–250.
  169. *Telle-Lamberton M., Samson E., Caer S. et al.* External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers // *Occup. Environ. Med.* 2007. V. 64. № 10. P. 694–700.
  170. *Muirhead C.R., Goodill A.A., Haylock R.G.E. et al.* Occupational radiation exposure and mortality: second analysis of the National Registry for Radiation Workers // *J. Radiol. Prot.* 1999. V. 19. № 1. P. 3–26.
  171. *Preston D.L.* Cigarette smoking and radiation dose in the Life Span Study // *RERF Update.* 1999. V. 10. № 2. P. 9.
  172. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. N.Y., 2008. P. 17–322.
  173. COMARE (Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment). 7th Rep. Parents occupationally exposed to radiation prior to the conception of their children. A review of the evidence concerning the incidence of cancer in their children / Ed. by Crown. Produced by the National Radiological Protection Board, 2002, 86 p.
  174. *Sanders C.L., Scott B.R.* Smoking and hormesis as confounding factors in radiation pulmonary carcinogenesis // *Dose-Response.* 2006. V. 6. № 1. P. 53–79.
  175. *Kudo S., Ishida J., Yoshimoto K. et al.* The adjustment effects of confounding factors on radiation risk estimates: findings from a Japanese Epidemiological Study on Low-Dose Radiation Effects (J-EPISODE) // *J. Mol. Genet. Med.* 2017. V. 11. № 3. doi: 10.4172/1747-0862.1000275
  176. *Котеров А.Н., Бирюков А.П.* Дети участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. 2. Частота отклонений и патологий и их связь с нерадиационными факторами // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2012. Т. 57. № 2. С. 51–77.
  177. *Kotero A.N., Biryukov A.P.* The possibility of determining of anomalies and pathologies in the offspring of liquidators of Chernobyl accident by non-radiation factors // *Int. J. Low Radiat. (Paris).* 2011. V. 8. № 4. P. 256–312.
  178. *Sonne J.C.* The varying behaviors of fathers in the prenatal experience of the unborn: Protecting, loving and “welcoming with arms wide open” vs. ignoring, unloving, competitive, abusive, abortion minding or aborting // *J. Prenatal & Perinatal Psychology & Health.* 2005. 19. № 4. P. 319–340.
  179. *McNeil T.F., Schubert E.W., Cantor-Graae E. et al.* Unwanted pregnancy as a risk factor for offspring schizophrenia-spectrum and affective disorders in adulthood: a prospective high-risk study // *Psychol. Med.* 2009. V. 39. № 6. P. 957–965.
  180. IPPNW (International Physicians for the Prevention of Nuclear War). Critical analysis of the UNSCEAR report. German Affiliate of the International Physicians for the Prevention of Nuclear War, 2014.
  181. UNSCEAR 2015. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Developments since the 2013 UNSCEAR Report on the levels and effects of radiation exposure due to the nuclear accident following the great east-Japan earthquake and tsunami. N.Y., 2015. 41 p.
  182. *Гузев Г.Г., Калабушкин Б.А.* Генетические последствия Чернобыльской аварии. Мониторинг врожденных пороков развития новорожденных в калужской области // *Радиац. биология Радиоэкология* 1995. Т. 35. № 5. С. 640–646.
  183. *Ron E., Lubin J., Schneider A.B.* Thyroid cancer incidence // *Nature.* 1992. V. 360. № 6400. P. 113.
  184. *Verkooijen H.M., Fioretta G., Pache J.-C. et al.* Diagnostic changes as a reason for the increase in papillary thyroid

- cancer incidence in Geneva, Switzerland // *Cancer Causes and Control*. 2003. V. 14. № 1. P. 13–17.
185. *Morris L.G., Sikora A.G., Tosteson T.D., Davies L.* The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care // *Thyroid*. 2013. V. 23. № 7. P. 885–891.
  186. *Tsuda T., Tokinobu A., Yamamoto E., Suzuki E.* Thyroid cancer detection by ultrasound among residents ages 18 years and younger in Fukushima, Japan: 2011 to 2014 // *Epidemiology*. 2016. V. 27. № 3. P. 316–322.
  187. *Kaiser J.C., Jacob P., Blettner M., Vavilov S.* Screening effects in risk studies of thyroid cancer after the Chernobyl accident // *Radiat. Environ. Biophys.* 2009. V. 48. № 2. P. 169–179.
  188. *Рожко А.В., Масыкин В.Б., Надыров Э.А., Океанов А.Е.* Роль эффекта скрининга при оценке результатов когортного исследования тиреоидной патологии // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2010. Т. 55. № 1. С. 19–23.
  189. *Belfiore A., Russo D., Vigneri R., Filetti S.* Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer // *Clin. Endocrinol.* 2001. V. 55. № 6. P. 711–718.
  190. *Allodji R.S., Schwartz B., Veres C. et al.* Risk of subsequent leukemia after a solid tumor in childhood: Impact of bone marrow radiation therapy and chemotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015. V. 93. № 3. P. 658–667.
  191. *UNSCEAR 1977.* Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex G. Radiation carcinogenesis in man. N.Y., 1977. P. 361–423.
  192. *Dugan L.C., Bedford J.S.* Are chromosomal instabilities induced by exposure of cultured normal human cells to low- or high-LET radiation? // *Radiat. Res.* 2003. V. 159. № 3. P. 301–311.
  193. *Koterov A.N.* Genomic instability at exposure of low dose radiation with low LET. Mythical mechanism of unproved carcinogenic effects // *Int. J. Low Radiat.* 2005. V. 1. № 4. P. 376–451.
  194. *Котеров А.Н.* Отсутствие фактов нестабильности генома после облучения в малых дозах радиацией с низкой ЛПЭ клеток без явных дефектов и организма вне *in utero* // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2006. Т. 46. № 5. С. 585–596.
  195. *Рубанович А.В., Хромов-Борисов Н.Н.* Теоретический анализ показателей предсказательной эффективности бинарных генетических тестов // *Экологическая генетика*. 2013. Т. 11. № 1. С. 77–90.

## Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 1. Problem Statement, Conception of Causes and Causation, False Associations

A. N. Koterov<sup>#</sup>

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

<sup>#</sup> E-mail: [govorilga@inbox.ru](mailto:govorilga@inbox.ru)

In Report 1 of the three-part review, the conceptual formulation and relevance of the problem is first considered, including weak penetration of specific methodologies for causation proving into the experimental and descriptive disciplines associated with exposure to the radiation factor. The philosophical and scientific concepts necessary for understanding the meaning, essence and possibility of practical application of the criteria (rules, principles) for establishing the truth of associations, revealed in medical and biological disciplines, are presented. Five types of definition of the causes and causality have been found, from the simplest explanatory ('by production') to complex ones, both for deterministic and stochastic effects (necessary and sufficient causes, component causes, probabilistic causes and counterfactual causes). The origins of many of these definitions go to the positions of the known philosophers (mostly D. Hume). A selection of statements is presented, revealing the scientific, practical and social goals of both epidemiology and other causality studies important for human life and activity. These goals are primarily related to the evidence for the truth of the revealed dependencies of effects on agents and impacts, but the ways of their achievement can be based on different rules and ethical foundations based on the tasks, scientific or social. In the second case, the so-called 'precautionary principle' is used, and the norms of research developed for application in the scientific community are simplified, in many respects being replaced by prevention or at least reduction of risks, even if the reality of the risks does not have strict scientific evidence. Examples of false, but statistically significant associations from various biomedical and social spheres (including effects of radiation exposure), caused by confound factors, are presented. These examples indicate the need to use standardized criteria for assessing the truth of causality.

**Keywords:** philosophy of natural sciences, biomedical disciplines, causes of effects, causality, confounding factors